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 № 7

Дата внесения Изменения «____» _____ 20___ г.

160821

Старая редакция	Новая редакция
ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ Наиболее частыми нежелательными реакциями, развившимися у пациентов, получавших препарат Сивекстро в объединенном анализе данных клинических исследований фазы III были тошнота, головная боль, диарея, рвота. Нежелательные явления, представленные ниже, перечислены по системам органов и в соответствии с частотой встречаемости. Частота встречаемости определяется следующим образом: *очень часто* (≥1/10 или ≥10%), *часто* (≥1/100 и < 1/10 или ≥1% и <10%), *нечасто* (≥1/1 000 и <1/100 или ≥0,1% и <1%), *редко* (≥1/10 000 и <1/1 000 или ≥0,01% и <0,1%), *очень редко* (<1/10 000 или <0,01%). Категории частоты были сформированы на основании данных, полученных в клинических исследованиях препарата. *Инфекционные и паразитарные заболевания* Нечасто: вульвовагинальная грибковая	**ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ** Наиболее частыми нежелательными реакциями, развившимися у пациентов, получавших препарат Сивекстро в объединенном анализе данных клинических исследований фазы III, были тошнота, головная боль, диарея, рвота. Нежелательные реакции, представленные ниже, перечислены по системам органов и в соответствии с частотой встречаемости. Частота встречаемости определяется следующим образом: *очень часто* (≥1/10 или ≥10%), *часто* (≥1/100 и < 1/10 или ≥1% и <10%), *нечасто* (≥1/1 000 и <1/100 или ≥0,1% и <1%), *редко* (≥1/10 000 и <1/1 000 или ≥0,01% и <0,1%), *очень редко* (<1/10 000 или <0,01%). Категории частоты были сформированы на основании данных, полученных в клинических исследованиях препарата. *Инфекционные и паразитарные заболевания* Нечасто: вульвовагинальная грибковая

138197

Старая редакция	Новая редакция
инфекция, грибковые инфекции, вульвовагинальный кандидоз, абсцесс, колит (вызванный *Clostridium difficile*), дерматофитоз, кандидоз слизистой оболочки полости рта, инфекции дыхательныхпутей.	инфекция, грибковые инфекции, вульвовагинальный кандидоз, абсцесс, колит (вызванный *Clostridium difficile*), дерматофитоз, кандидоз слизистой оболочки полости рта, инфекции дыхательных путей.
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	*Нарушения со стороны крови и лимфатической системы*
Нечасто: лимфаденопатия, анемия.	Нечасто: лимфаденопатия, анемия.
Нарушения со стороны иммунной системы	*Нарушения со стороны иммунной системы*
Нечасто: гиперчувствительность.	Нечасто: гиперчувствительность.
Нарушения со стороны обмена веществ и питания	*Нарушения со стороны обмена веществ и питания*
Нечасто: дегидратация, неадекватный контроль сахарного диабета, гиперкалиемия.	Нечасто: дегидратация, неадекватный контроль сахарного диабета, гиперкалиемия.
Нарушения психики	*Нарушения психики*
Нечасто: бессонница, нарушения сна, тревожность, кошмарные сновидения.	Нечасто: бессонница, нарушения сна, тревожность, кошмарные сновидения.
Нарушения со стороны нервной системы	*Нарушения со стороны нервной системы*
Часто: головная боль, головокружение.	Часто: головная боль, головокружение.
Нечасто: сонливость, нарушение вкуса (дисгевзия), тремор, парестезия, гипестезия.	Нечасто: сонливость, нарушение вкуса (дисгевзия), тремор, парестезия, гипестезия.
Нарушения со стороны органа зрения	*Нарушения со стороны органа зрения*
Нечасто: нечеткость зрения, плавающие помутнения стекловидного тела	Нечасто: нечеткость зрения, плавающие помутнения стекловидного тела
Нарушения со стороны сердца	*Нарушения со стороны сердца*
Нечасто: брадикардия.	Нечасто: брадикардия.
Нарушения со стороны сосудов	*Нарушения со стороны сосудов*

Старая редакция	Новая редакция
Нечасто: гиперемия, «приливы».	Нечасто: гиперемия, «приливы».
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	*Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения*
Нечасто: кашель, сухость слизистой оболочки полости носа, застой крови в легких.	Нечасто: кашель, сухость слизистой оболочки полости носа, застой крови в легких.
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ)	*Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ)*
Часто: тошнота, диарея, рвота.	Часто: тошнота, диарея, рвота.
Нечасто: боль в животе, запор, дискомфорт в животе, сухость слизистой оболочки полости рта, диспепсия, боли в верхней части живота, метеоризм, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, гематохезия, позывы к рвоте.	Нечасто: боль в животе, запор, дискомфорт в животе, сухость слизистой оболочки полости рта, диспепсия, боли в верхней части живота, метеоризм, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, гематохезия, позывы к рвоте.
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	*Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей*
Часто: генерализованный зуд.	Часто: генерализованный зуд.
Нечасто: гипергидроз, зуд, сыпь, крапивница, алопеция, эритематозная сыпь, генерализованная сыпь, акне, зуд аллергического генеза, макуло-папулезная сыпь, папулезная сыпь, зудящая сыпь.	Нечасто: гипергидроз, зуд, сыпь, крапивница, алопеция, эритематозная сыпь, генерализованная сыпь, акне, зуд аллергического генеза, макуло-папулезная сыпь, папулезная сыпь, зудящая сыпь.
Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани	*Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани*
Нечасто: артралгия, мышечные спазмы, боли в спине,	Нечасто: артралгия, мышечные спазмы, боли в спине,

138197

Старая редакция	Новая редакция
дискомфорт в конечностях, боли в шее.	дискомфорт в конечностях, боли в шее.
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	*Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей*
Нечасто: изменение запаха мочи.	Нечасто: изменение запаха мочи.
Нарушения со стороны половых органов и молочных желез	*Нарушения со стороны половых органов и молочных желез*
Нечасто: вульвовагинальный зуд.	Нечасто: вульвовагинальный зуд.
Общие расстройства и нарушения в месте введения	*Общие расстройства и нарушения в месте введения*
Часто: общее недомогание.	Часто: общее недомогание.
Нечасто: озноб, боль в месте введения, флебит в месте введения, раздражительность, лихорадка, реакция на инфузию, периферический отек.	Нечасто: озноб, боль в месте введения, флебит в месте введения, раздражительность, лихорадка, реакция на инфузию, периферический отек.
Лабораторные и инструментальные данные	*Лабораторные и инструментальные данные*
Нечасто: уменьшение силы сжатия кисти, повышение активности трансаминаз (повышение активности АЛТ, повышение активности АСТ), повышение активности гамма-глутамилтрансферазы (ГГТ), уменьшение количества лейкоцитов.	Нечасто: уменьшение силы сжатия кисти, повышение активности трансаминаз (повышение активности АЛТ, повышение активности АСТ), повышение активности гамма-глутамилтрансферазы (ГГТ), уменьшение количества лейкоцитов.
	Следующая нежелательная лекарственная реакция, не перечисленная выше, зарегистрирована в ходе всемирного постмаркетингового опыта применения:
	Нарушения со стороны крови и лимфатической системы: тромбоцитопения.

Старая редакция	Новая редакция
ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ	**ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ**
Пациенты с нейтропенией	*Пациенты с нейтропенией*
Нет достаточных данных для адекватной оценки безопасности и эффективности тедизолида у пациентов с нейтропенией (число нейтрофилов <1000 клеток/мм^3). В модели инфекции у животных антибактериальная активность препарата Сивекстро была снижена при отсутствии гранулоцитов. Следует рассмотреть альтернативный метод лечения пациентов с нейтропенией и осложненной инфекцией кожи и мягких тканей (см. раздел «Фармакологические свойства»).	Нет достаточных данных для адекватной оценки безопасности и эффективности тедизолида у пациентов с нейтропенией (число нейтрофилов <1000 клеток/мм^3). В модели инфекции у животных антибактериальная активность препарата Сивекстро была снижена при отсутствии гранулоцитов. Следует рассмотреть альтернативный метод лечения пациентов с нейтропенией и осложненной инфекцией кожи и мягких тканей (см. раздел «Фармакологические свойства»).
Митохондриальная дисфункция	*Митохондриальная дисфункция*
Тедизолид ингибирует синтез митохондриальных белков. В результате данного процесса могут появиться нежелательные явления, такие как лактат-ацидоз, анемия и нейропатия (зрительного нерва и периферическая).	Тедизолид ингибирует синтез митохондриальных белков. В результате данного процесса могут появиться нежелательные явления, такие как лактат-ацидоз, анемия и нейропатия (зрительного нерва и периферическая).
Подобные случаи наблюдались у другого препарата класса оксазолидинонов при применении в течение более продолжительного срока по сравнению с рекомендованным для препарата Сивекстро.	Подобные случаи наблюдались у другого препарата класса оксазолидинонов при применении в течение более продолжительного срока по сравнению с рекомендованным для препарата Сивекстро.
Миелосупрессия	*Миелосупрессия*
Во время лечения тедизолида фосфатом у нескольких пациентов наблюдалось пониженное содержание тромбоцитов, гемоглобина и нейтрофилов. При отмене препарата нарушенные гематологические параметры возвращались к исходному (до лечения) уровню. Миелосупрессия (включая анемию, лейкопению, панцитопению	Во время лечения тедизолида фосфатом у нескольких пациентов наблюдалось пониженное содержание тромбоцитов, гемоглобина и нейтрофилов. При отмене препарата нарушенные гематологические параметры возвращались к исходному (до лечения) уровню. Миелосупрессия (включая анемию, лейкопению, панцитопению

138197

Старая редакция	Новая редакция
и тромбоцитопению) наблюдалась у пациентов, проходивших терапию другим препаратом класса оксазолидинонов, и риск данных явлений зависел от продолжительности лечения.	и тромбоцитопению) наблюдалась у пациентов, проходивших терапию другим препаратом класса оксазолидинонов, и риск данных явлений зависел от продолжительности лечения. Тромбоцитопения была зафиксирована у пациентов, получающих терапию тедизолида фосфатом в постмаркетинговом периоде применения. Большинство случаев тромбоцитопении возникало при продолжительности лечения, превышающей рекомендуемую.
Периферическая нейропатия и нейропатия зрительного нерва Периферическая нейропатия, также как и нейропатия зрительного нерва, иногда прогрессирует до потери зрения, что было зафиксировано у пациентов, проходящих терапию другим препаратом класса оксазолидинонов с продолжительностью лечения, превышающей рекомендуемую для препарата Сивекстро. Нейропатия (периферическая и зрительного нерва) не была зафиксирована у пациентов, проходящих терапию тедизолида фосфатом в течение рекомендуемого 6-дневного периода лечения. Всем пациентам следует рекомендовать сообщать о симптомах нарушения зрения, таких как изменение остроты зрения, нечеткость зрения, изменение цветового восприятия, дефект полей зрения. В таких случаях рекомендована немедленная оценка состояния и, при необходимости, обращение к офтальмологу.	*Периферическая нейропатия и нейропатия зрительного нерва* Периферическая нейропатия так же, как и нейропатия зрительного нерва, иногда прогрессирует до потери зрения, что было зафиксировано у пациентов, проходящих терапию другим препаратом класса оксазолидинонов с продолжительностью лечения, превышающей рекомендуемую для препарата Сивекстро. Нейропатия (периферическая и зрительного нерва) не была зафиксирована у пациентов, проходящих терапию тедизолида фосфатом в течение рекомендуемого 6-дневного периода лечения. Всем пациентам следует рекомендовать сообщать о симптомах нарушения зрения, таких как изменение остроты зрения, нечеткость зрения, изменение цветового восприятия, дефект полей зрения. В таких случаях рекомендована немедленная оценка состояния и, при необходимости, обращение к офтальмологу.

Старая редакция	Новая редакция
Лактат-ацидоз Сообщалось о случаях лактат-ацидоза при применении другого препарата класса оксазолидинонов. О случаях лактат-ацидоза у пациентов, проходящих лечение тедизолида фосфатом в течение рекомендуемого 6-дневного периода, не сообщалось. *Электрофизиология сердца* В рандомизированном перекрестном клиническом исследовании с положительным контролем и контролем плацебо с детальным изучением интервала QTc 48 пациентов получали тедизолид однократно внутрь в терапевтической дозе 200 мг, тедизолид в сверхтерапевтической дозе 1200 мг, плацебо и положительный контроль; не было выявлено существенного влияния тедизолида на частоту сердечных сокращений, морфологию электрокардиограммы, PR, QRS или интервал QT. Следовательно, тедизолид не влияет на сердечную реполяризацию. *Диарея, ассоциированная с Clostridium difficile* О диарее, ассоциированной с *Clostridium difficile*, сообщалось почти для всех системных антибактериальных препаратов, включая препарат Сивекстро, при этом ее тяжесть варьировала от легкой диареи до фатального колита. Лечение антибактериальными препаратами может нарушить нормальную микрофлору толстой кишки и, таким образом, спровоцировать избыточный рост *Clostridium difficile*. У всех пациентов в случае развития диареи после применения антибиотиков следует	*Лактат-ацидоз* Сообщалось о случаях лактат-ацидоза при применении другого препарата класса оксазолидинонов. О случаях лактат-ацидоза у пациентов, проходящих лечение тедизолида фосфатом в течение рекомендуемого 6-дневного периода, не сообщалось. *Электрофизиология сердца* В рандомизированном перекрестном клиническом исследовании с положительным контролем и контролем плацебо с детальным изучением интервала QTc 48 пациентов получали тедизолид однократно внутрь в терапевтической дозе 200 мг, тедизолид в сверхтерапевтической дозе 1200 мг, плацебо и положительный контроль; не было выявлено существенного влияния тедизолида на частоту сердечных сокращений, морфологию электрокардиограммы, PR, QRS или интервал QT. Следовательно, тедизолид не влияет на сердечную реполяризацию. *Диарея, ассоциированная с Clostridium difficile* О диарее, ассоциированной с *Clostridium difficile*, сообщалось почти для всех системных антибактериальных препаратов, включая препарат Сивекстро, при этом ее тяжесть варьировала от легкой диареи до фатального колита. Лечение антибактериальными препаратами может нарушить нормальную микрофлору толстой кишки и, таким образом, спровоцировать избыточный рост *Clostridium difficile*. У всех пациентов в случае развития диареи после применения антибиотиков следует

Старая редакция	Новая редакция
рассмотреть вероятность диареи, ассоциированной с *Clostridium difficile*. Необходим тщательный сбор анамнеза, поскольку сообщалось о развитии диареи через 2 и более месяцев после применения антибактериальных препаратов. При подозрении или подтверждении диареи, ассоциированной с *Clostridium difficile*, необходимо отменить, если возможно, прием тедизолида фосфата и других антибактериальных препаратов, не направленных против *Clostridium difficile*. В этом случае немедленно должна быть назначена соответствующая терапия. Препараты, тормозящие перистальтику кишечника, противопоказаны. *Развитие резистентности* Применение препарата Сивекстро в отсутствие доказанной или предполагаемой бактериальной инфекции или его применение в профилактических целях с малой вероятностью принесет пользу пациенту, и при этом увеличит риск развития устойчивых к препарату бактерий. *Особенности контрацепции у женщин с детородным потенциалом* Женщины с детородным потенциалом должны использовать надежные средства контрацепции при приеме тедизолида фосфата. В настоящее время неизвестно, может ли тедизолид фосфат понижать эффективность гормональных контрацептивов, следовательно, женщины, принимающие гормональные	рассмотреть вероятность диареи, ассоциированной с *Clostridium difficile*. Необходим тщательный сбор анамнеза, поскольку сообщалось о развитии диареи через 2 и более месяцев после применения антибактериальных препаратов. При подозрении или подтверждении диареи, ассоциированной с *Clostridium difficile*, необходимо отменить, если возможно, прием тедизолида фосфата и других антибактериальных препаратов, не направленных против *Clostridium difficile*. В этом случае немедленно должна быть назначена соответствующая терапия. Препараты, тормозящие перистальтику кишечника, противопоказаны. *Развитие резистентности* Применение препарата Сивекстро в отсутствие доказанной или предполагаемой бактериальной инфекции или его применение в профилактических целях с малой вероятностью принесет пользу пациенту, и при этом увеличит риск развития устойчивых к препарату бактерий. *Особенности контрацепции у женщин с детородным потенциалом* Женщины с детородным потенциалом должны использовать надежные средства контрацепции при приеме тедизолида фосфата. В настоящее время неизвестно, может ли тедизолид фосфат понижать эффективность гормональных контрацептивов, следовательно, женщины, принимающие гормональные

Старая редакция	Новая редакция
контрацептивы, должны использовать дополнительные методы контрацепции. *Ограничение клинических данных* Безопасность и эффективность тедизолида фосфата при продолжительности приема более 6 дней не установлена. Осложненные инфекции кожи и мягких тканей ограничивались только целлюлитом / рожистым воспалением, обширным кожным абсцессом и раневой инфекцией. Другие виды инфекций кожи не были изучены. Имеется ограниченный опыт применения тедизолида фосфата в лечении пациентов с сопутствующими осложненными инфекциями кожи и мягких тканей и вторичной бактериемией. Опыт в лечении пациентов с осложненными инфекциями кожи и мягких тканей с острым сепсисом или септическим шоком отсутствует. Контролируемые клинические исследования не включают пациентов с нейтропенией (количество нейтрофилов <1000 клеток/мм^3) или пациентов со значимо ослабленным иммунитетом.	контрацептивы, должны использовать дополнительные методы контрацепции. *Ограничение клинических данных* Безопасность и эффективность тедизолида фосфата при продолжительности приема более 6 дней не установлена. Осложненные инфекции кожи и мягких тканей ограничивались только целлюлитом / рожистым воспалением, обширным кожным абсцессом и раневой инфекцией. Другие виды инфекций кожи не были изучены. Имеется ограниченный опыт применения тедизолида фосфата в лечении пациентов с сопутствующими осложненными инфекциями кожи и мягких тканей и вторичной бактериемией. Опыт в лечении пациентов с осложненными инфекциями кожи и мягких тканей с острым сепсисом или септическим шоком отсутствует. Контролируемые клинические исследования не включают пациентов с нейтропенией (количество нейтрофилов <1000 клеток/мм^3) или пациентов со значимо ослабленным иммунитетом.

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

ФГБУ НЦЭСМП МЗ РФ ЭКСПЕРТНЫЙ ОТЧЕТ ДЕЙСТВИТЕЛЕН ДЛЯ ДАННОЙ ВЕРСИИ ДОКУМЕНТА 0000000007

138197