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 № 9

Дата внесения Изменения «____» 030222 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

142553

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 стафиллококков 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 стафиллококков 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}.
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	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

142553

Старая редакция	Новая редакция
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 A бета-гемолитические стрептококки), - *Streptococcus agalactiae* (группа B бета-гемолитические стрептококки), - группа *Streptococcus anginosus*, включая *Streptococcus anginosus, Streptococcus intermedius* и *Streptococcus constellatus*, - *Enterococcus faecalis.* Клиническая эффективность тедизолида в отношении перечисленных ниже патогенных	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 A бета-гемолитические стрептококки), - *Streptococcus agalactiae* (группа B бета-гемолитические стрептококки), - группа *Streptococcus anginosus*, включая *Streptococcus anginosus, Streptococcus intermedius* и *Streptococcus constellatus*, - *Enterococcus faecalis.* Клиническая эффективность тедизолида в отношении перечисленных ниже патогенных

142553

<table>
<tr><th>Старая редакция</th><th>Новая редакция</th></tr>
<tr><td>
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 определению чувствительности к антибиотикам (EUCAST) и приведена в таблице:
<table>
<tr><th rowspan="2">Микроорганизмы</th><th colspan="2">Минимальная ингибирующая концентрация (мг/л)</th></tr>
<tr><th>Чувствительные</th><th>Резистентные</th></tr>
<tr><td>Staphylococcus spp.</td><td>≤0,5</td><td>>0,5</td></tr>
<tr><td>бета-гемолитические стрептококки (A,B,C,G группы)</td><td>≤0,5</td><td>>0,5</td></tr>
<tr><td>группа Streptococcus anginosus</td><td>≤0,25</td><td>>0,25</td></tr>
</table>
Связь фармакокинетики и фармакодинамики
На модели инфекции у животных было показано, что отношение значения площади
</td><td>
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 определению чувствительности к антибиотикам (EUCAST) и приведена в таблице:
<table>
<tr><th rowspan="2">Микроорганизмы</th><th colspan="2">Минимальная ингибирующая концентрация (мг/л)</th></tr>
<tr><th>Чувствительные</th><th>Резистентные</th></tr>
<tr><td>Staphylococcus spp.</td><td>≤0,5</td><td>>0,5</td></tr>
<tr><td>бета-гемолитические стрептококки (A,B,C,G группы)</td><td>≤0,5</td><td>>0,5</td></tr>
<tr><td>группа Streptococcus anginosus</td><td>≤0,25</td><td>>0,25</td></tr>
</table>
Связь фармакокинетики и фармакодинамики
На модели инфекции у животных было показано, что отношение значения площади
</td></tr>
</table>

142553

Старая редакция	Новая редакция
под фармакокинетической кривой «концентрация-время» (AUC) к минимальной ингибирующей концентрации (МИК) коррелирует с активностью тедизолида.	под фармакокинетической кривой «концентрация-время» (AUC) к минимальной ингибирующей концентрации (МИК) коррелирует с активностью тедизолида.
Фармакокинетика	**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:	Тедизолид фосфат является исходным веществом, которое при помощи фосфатаз после внутривенного введения 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;

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;

142553

Старая редакция	Новая редакция
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	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.	*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.	*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	*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

142553

Старая редакция	Новая редакция
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	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

142553

Старая редакция	Новая редакция
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.	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	*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.	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	*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	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

142553

Старая редакция	Новая редакция
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»).	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»).
СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ Препарат предназначен для внутривенного инфузионного введения (см. «Приготовление и введение раствора»). Рекомендуемый режим дозирования у пациентов в возрасте 18 лет и старше: • при осложненных инфекциях кожи и мягких тканей 200 мг 1 раз в сутки в течение 6 дней, продолжительность инфузии — 60 мин.	**СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ** Препарат предназначен для внутривенного инфузионного введения (см. «Приготовление и введение раствора»). Рекомендуемый режим дозирования у пациентов в возрасте 18 лет и старше: • при осложненных инфекциях кожи и мягких тканей 200 мг 1 раз в сутки в течение 6 дней, продолжительность инфузии — 60 мин.

142553

Старая редакция	Новая редакция
При переходе с внутривенного на пероральное применение препарата Сивекстро коррекции дозы не требуется. В случае пропуска времени инфузии пропущенная инфузия должна быть введена как можно скорее в любое время, но не позднее, чем за 8 часов до следующей плановой инфузии. Если до следующей плановой инфузии остается менее 8 часов, рекомендуется дождаться времени планового введения препарата. *Приготовление и введение инфузионного раствора* Препарат Сивекстро представляет собой лиофилизат для приготовления концентрата для приготовления раствора для инфузий во флаконе, содержащий 200 мг активного вещества (1 доза). Лиофилизат должен быть восстановлен во флаконе стерильной водой для инъекций, а впоследствии дополнительно разведен 0,9% раствором натрия хлорида для инъекций. Флаконы препарата Сивекстро не содержат антимикробных консервантов и предназначены только для одноразового применения. *Приготовление препарата* Содержимое флакона должно быть восстановлено с соблюдением правил асептики следующим образом: *Примечание:* Для минимизации пенообразования избегайте энергичного перемешивания или встряхивания флакона во время или после восстановления. 1. С помощью шприца объемом 5 мл до-	В случае пропуска времени инфузии пропущенная инфузия должна быть введена как можно скорее в любое время, но не позднее, чем за 8 часов до следующей плановой инфузии. Если до следующей плановой инфузии остается менее 8 часов, рекомендуется дождаться времени планового введения препарата. *Приготовление и введение инфузионного раствора* Препарат Сивекстро представляет собой лиофилизат для приготовления концентрата для приготовления раствора для инфузий во флаконе, содержащий 200 мг активного вещества (1 доза). Лиофилизат должен быть восстановлен во флаконе стерильной водой для инъекций, а впоследствии дополнительно разведен 0,9% раствором натрия хлорида для инъекций. Флаконы препарата Сивекстро не содержат антимикробных консервантов и предназначены только для одноразового применения. *Приготовление препарата* Содержимое флакона должно быть восстановлено с соблюдением правил асептики следующим образом: *Примечание:* Для минимизации пенообразования избегайте энергичного перемешивания или встряхивания флакона во время или после восстановления. 1. С помощью шприца объемом 5 мл добавьте 4 мл стерильной воды для инъекций к содержимому флакона препарата Сивекстро, затем извлеките шприц.

142553

Старая редакция	Новая редакция
бавьте 4 мл стерильной воды для инъекций к содержимому флакона препарата Сивекстро, затем извлеките шприц. 2. Осторожно вращайте содержимое и оставьте флакон в вертикальном положении, до тех пор, пока лиофилизированная масса полностью не растворится, а пена не осядет. 3. Рассмотрите флакон, чтобы убедиться, что раствор не содержит никаких взвешенных частиц, и что лиофилизированная масса не прилипла к стенкам флакона. При необходимости переверните флакон, чтобы растворить оставшуюся массу, и осторожно вращайте, чтобы предотвратить вспенивание. Получают восстановленный концентрированный раствор для последующего разведения. Восстановленный раствор прозрачен и имеет цвет от бесцветного до бледно-желтого. Общее время хранения восстановленного концентрированного раствора не должно превышать 24 часа при комнатной температуре или при хранении в холодильнике при температуре от 2 °C до 8 °C. 4. Наберите 4 мл восстановленного концентрированного раствора с помощью шприца объемом 5 мл и стандартной инъекционной иглы. 5. Восстановленный концентрированный раствор далее должен быть разведен в 250 мл 0,9% раствора натрия хлорида	2. Осторожно вращайте содержимое и оставьте флакон в вертикальном положении, до тех пор, пока лиофилизированная масса полностью не растворится, а пена не осядет. 3. Рассмотрите флакон, чтобы убедиться, что раствор не содержит никаких взвешенных частиц, и что лиофилизированная масса не прилипла к стенкам флакона. При необходимости переверните флакон, чтобы растворить оставшуюся массу, и осторожно вращайте, чтобы предотвратить вспенивание. Получают восстановленный концентрированный раствор для последующего разведения. Восстановленный раствор прозрачен и имеет цвет от бесцветного до бледно-желтого. Общее время хранения восстановленного концентрированного раствора не должно превышать 24 часа при комнатной температуре или при хранении в холодильнике при температуре от 2 °C до 8 °C. 4. Наберите 4 мл восстановленного концентрированного раствора с помощью шприца объемом 5 мл и стандартной инъекционной иглы. 5. Восстановленный концентрированный раствор далее должен быть разведен в 250 мл 0,9% раствора натрия хлорида для инъекций: медленно введите 4 мл восстановленного раствора в контейнер объемом 250 мл, содержащий 0,9% рас-

142553

Старая редакция	Новая редакция
для инъекций: медленно введите 4 мл восстановленного раствора в контейнер объемом 250 мл, содержащий 0,9% раствор натрия хлорида для инъекций. Осторожно переверните контейнер для того, чтобы содержимое перемешалось. Не встряхивайте пакет, так как это может привести к вспениванию. *Введение препарата* Препарат Сивекстро вводится внутривенно в виде инфузии. Не следует вводить препарат струйно или болюсно, а также смешивать с другими препаратами при введении. Препарат Сивекстро не предназначен для внутриартериального, внутримышечного, интратекального, интраперитонеального или подкожного введения. Контейнер, содержащий приготовленный раствор для внутривенного введения, должен быть тщательно исследован перед введением на предмет содержания взвешенных частиц. При наличии взвешенных частиц раствор должен быть утилизирован. Итоговый раствор должен быть прозрачным и бесцветным или прозрачным и бледно-желтого цвета. После восстановления и разведения препарат Сивекстро должен вводиться в виде внутривенной инфузии общей продолжительностью 1 час. Общее время от восстановления до введения не должно превышать 24 часа при комнатной температуре или при хранении в холодильнике	твор натрия хлорида для инъекций. Осторожно переверните контейнер для того, чтобы содержимое перемешалось. Не встряхивайте пакет, так как это может привести к вспениванию. *Введение препарата* Препарат Сивекстро вводится внутривенно в виде инфузии. Не следует вводить препарат струйно или болюсно, а также смешивать с другими препаратами при введении. Препарат Сивекстро не предназначен для внутриартериального, внутримышечного, интратекального, интраперитонеального или подкожного введения. Контейнер, содержащий приготовленный раствор для внутривенного введения, должен быть тщательно исследован перед введением на предмет содержания взвешенных частиц. При наличии взвешенных частиц раствор должен быть утилизирован. Итоговый раствор должен быть прозрачным и бесцветным или прозрачным и бледно-желтого цвета. После восстановления и разведения препарат Сивекстро должен вводиться в виде внутривенной инфузии общей продолжительностью 1 час. Общее время от восстановления до введения не должно превышать 24 часа при комнатной температуре или при хранении в холодильнике (при температуре от 2 °С до 8 °С). Препарат Сивекстро совместим с 0,9% раствором натрия хлорида.

142553

Старая редакция	Новая редакция
(при температуре от 2 °С до 8 °С). Препарат Сивекстро совместим с 0,9% раствором натрия хлорида. Препарат Сивекстро несовместим с любыми растворами, содержащими двухвалентные катионы (например, Ca^{2+}, Mg^{2+}), включая раствор Рингера лактат и раствор Хартмана. *Особые группы пациентов* *Пациенты с нарушением функции печени* У пациентов с печеночной недостаточностью коррекции дозы не требуется. *Пациенты с нарушением функции почек* У пациентов с почечной недостаточностью или находящихся на гемодиализе коррекции дозы не требуется. *Дети* Безопасность и эффективность препарата Сивекстро у детей до 18 лет не установлены. *Пациенты пожилого возраста* У пожилых пациентов коррекции дозы тедизолида не требуется. Клинические исследования с применением препарата Сивекстро не включали достаточное количество пациентов в возрасте 75 лет и старше для определения того, отличается ли их ответ на лечение от ответа более молодых пациентов. В целом не наблюдалось различий в фармакокинетике между пожилыми и более молодыми пациентами (см. также раздел «Фармакологические свойства»).	Препарат Сивекстро несовместим с любыми растворами, содержащими двухвалентные катионы (например, Ca^{2+}, Mg^{2+}), включая раствор Рингера лактат и раствор Хартмана. *Особые группы пациентов* *Пациенты с нарушением функции печени* У пациентов с печеночной недостаточностью коррекции дозы не требуется. *Пациенты с нарушением функции почек* У пациентов с почечной недостаточностью или находящихся на гемодиализе коррекции дозы не требуется. *Дети* Безопасность и эффективность препарата Сивекстро у детей до 18 лет не установлены. *Пациенты пожилого возраста* У пожилых пациентов коррекции дозы тедизолида не требуется. Клинические исследования с применением препарата Сивекстро не включали достаточное количество пациентов в возрасте 75 лет и старше для определения того, отличается ли их ответ на лечение от ответа более молодых пациентов. В целом не наблюдалось различий в фармакокинетике между пожилыми и более молодыми пациентами (см. также раздел «Фармакологические свойства»).

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

ФГБУ МЗ РФ ЭКСПЕРТНЫЙ ОТЧЕТ ДЕЙСТВИТЕЛЕН ДЛЯ ДАННОЙ ВЕРСИИ ДОКУМЕНТА 0 0 0 0 0 0 0 0 0 1

МСД Фармасьютикалс MSD Pharmaceuticals LLC ДЛЯ ДОКУМЕНТОВ

142553