ЛП-003761-051119

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ
по медицинскому применению лекарственного препарата

СИВЕКСТРО

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 200 мг

Байер АГ, Германия

Изменение № 4

Дата внесения Изменения «____» 051119 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	**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

118437

ЛП-003761-051119

Старая редакция	Новая редакция
препаратов (пенициллины, цефалоспорины, аминогликозиды, гликопептиды, липопептиды, стрептограмины, хинолоны, макролиды и тетрациклины) является маловероятной.	препаратов (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}.
Спектр антибактериальной активности	*Спектр антибактериальной активности*
Ниже перечислены патогенные микроорганизмы, чувствительные к тедизолиду *in vitro*, в отношении которых в клинических исследованиях была показана эффективность тедизолида:	Ниже перечислены патогенные микроорганизмы, чувствительные к тедизолиду *in vitro*, в отношении которых в клинических исследованиях была показана эффективность тедизолида:
Аэробные и факультативные грамположительные бактерии	*Аэробные и факультативные грамположительные бактерии*

118437

ЛП-003761-051119

Старая редакция	Новая редакция
- *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.*	- *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 микроорганизмов. *Граница чувствительности* Минимальная ингибирующая концентрация определена Европейским комитетом по	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 микроорганизмов. *Граница чувствительности* Минимальная ингибирующая концентрация определена Европейским комитетом по

118437

ЛП-003761-051119

Старая редакция	Новая редакция
определению чувствительности к антибиотикам (EUCAST) и приведена в таблице:	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

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 приема внутрь преобразуется в тедизолид, микробиологически активное вещество. Далее рассматривается только фармакокинетический профиль тедизолида,

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 приема внутрь преобразуется в тедизолид, микробиологически активное вещество. Далее рассматривается только фармакокинетический профиль тедизолида,

118437

ЛП-003761-051119

Старая редакция	Новая редакция
поскольку после перорального применения системное воздействие тедизолида фосфата ничтожно мало. После многократного перорального 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 перорального применения 200 мг тедизолида фосфата один раз в сутки представлены в таблице:	поскольку после перорального применения системное воздействие тедизолида фосфата ничтожно мало. После многократного перорального 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 перорального применения 200 мг тедизолида фосфата один раз в сутки представлены в таблице:

Фармакокинетические параметры тедизолида*	**Однократный прием**	**Равновесное состояние**
C_{max} (мкг/мл)	2,0 (0,7)	2,2 (0,6)
T_{max} (ч)†	2,5 (1,0–8,0)	3,5 (1,0–6,0)
AUC (мкг×ч/мл)‡	23,8 (6,8)	25,6 (8,4)
CL или CL/F (л/ч)	6,9 (1,7)	8,4 (2,1)

* 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

Фармакокинетические параметры тедизолида*	**Однократный прием**	**Равновесное состояние**
C_{max} (мкг/мл)	2,0 (0,7)	2,2 (0,6)
T_{max} (ч)†	2,5 (1,0–8,0)	3,5 (1,0–6,0)
AUC (мкг×ч/мл)‡	23,8 (6,8)	25,6 (8,5)
CL или CL/F (л/ч)	7,5 (2,3)	6,9 (1,7)

* 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

918437

ЛП-003761-051119

Старая редакция	Новая редакция
плазме крови достигается примерно в течение 3 часов после приема внутрь тедизолида фосфата натощак. Абсолютная биодоступность составляет примерно 91%. Тедизолид фосфат в форме таблеток, покрытых пленочной оболочкой, может приниматься независимо от приема пищи, поскольку общее системное воздействие ($AUC_{0-\infty}$) не меняется в условиях голода или сытости (пища с высоким содержанием жира, калорий). *Распределение* Связь с белками крови составляет приблизительно от 70% до 90%. 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 указывало на то, что тедизолид с малой вероятностью является субстратом для печеночных изоферментов цитохрома CYP450. Несколько	плазме крови достигается примерно в течение 3 часов после приема внутрь тедизолида фосфата натощак. Абсолютная биодоступность составляет примерно 91%. Тедизолид фосфат в форме таблеток, покрытых пленочной оболочкой, может приниматься независимо от приема пищи, поскольку общее системное воздействие ($AUC_{0-\infty}$) не меняется в условиях голода или сытости (пища с высоким содержанием жира, калорий). *Распределение* Связь с белками крови составляет приблизительно от 70% до 90%. 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 указывало на то, что тедизолид с малой вероятностью является субстратом для печеночных изоферментов цитохрома CYP450. Несколько

918437

JIII-003761-051119

Старая редакция	Новая редакция
сульфотрансфераз (SULT: SULT1A1, SULT1A2 и SULT2A1) вовлечены в биотрансформацию тедизолида.	сульфотрансфераз (SULT: SULT1A1, SULT1A2 и SULT2A1) вовлечены в биотрансформацию тедизолида.
Выведение	*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.	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	**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.	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	*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	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

118437

ЛП-003761-051119

Старая редакция	Новая редакция
8 здоровыми испытуемыми из группы контроля. У пациентов с печеночной недостаточностью коррекции дозы не требуется.	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 добровольцев были в возрасте 75 лет; n=14) в сравнении с более молодыми здоровыми добровольцами 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 участников исследования в сравнении с более молодыми из группы	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 добровольцев были в возрасте 75 лет; n=14) в сравнении с более молодыми здоровыми добровольцами 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 участников исследования в сравнении с более молодыми из группы

118437

ЛП-003761-051119

Старая редакция	Новая редакция
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»).	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»).
ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ Наиболее частыми нежелательными реакциями, развившимися у пациентов, получавших препарат Сивекстро в виде таблеток, покрытых пленочной оболочкой и при ступенчатой терапии (внутривенное введение с последующим приемом препарата внутрь) 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	**ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ** Наиболее частыми нежелательными реакциями, развившимися у пациентов, получавших препарат Сивекстро в виде таблеток, покрытых пленочной оболочкой и при ступенчатой терапии (внутривенное введение с последующим приемом препарата внутрь) 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

118437

ЛП-003761-051119

Старая редакция	Новая редакция
≥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.	≥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	*Инфекционные и паразитарные заболевания*
Нечасто: вульвовагинальная грибковая инфекция, грибковые инфекции, вульвовагинальный кандидоз, абсцесс, колит (вызванный *Clostridium difficile*), дерматофитоз, кандидоз слизистой оболочки полости рта, инфекции дыхательных путей.	Нечасто: вульвовагинальная грибковая 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.	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.

118437

ЛП-003761-051119

Старая редакция	Новая редакция
Нарушения со стороны нервной системы Часто: головная боль, головокружение. Нечасто: сонливость, нарушение вкуса (дисгевзия), тремор, парестезия, гипестезия.	*Нарушения со стороны нервной системы* Часто: головная боль, головокружение. Нечасто: сонливость, нарушение вкуса (дисгевзия), тремор, парестезия, гипестезия.
Нарушения со стороны органа зрения Нечасто: нечеткость зрения, плавающие помутнения стекловидного тела	*Нарушения со стороны органа зрения* Нечасто: нечеткость зрения, плавающие помутнения стекловидного тела
Нарушения со стороны сердца Нечасто: брадикардия.	*Нарушения со стороны сердца* Нечасто: брадикардия.
Нарушения со стороны сосудов Нечасто: гиперемия, «приливы».	*Нарушения со стороны сосудов* Нечасто: гиперемия, «приливы».
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения Нечасто: кашель, сухость слизистой оболочки полости носа, застой крови в легких.	*Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения* Нечасто: кашель, сухость слизистой оболочки полости носа, застой крови в легких.
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) 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.	*Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ)* 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.
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей Часто: генерализованный зуд.	*Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей* Часто: генерализованный зуд.

118437

ЛП-003761-051119

Старая редакция	Новая редакция
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, дискомфорт в конечностях, боли в шее.	Нечасто: артралгия, мышечные спазмы, боли в спине, 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, уменьшение количества лейкоцитов.	Нечасто: уменьшение силы сжатия кисти, повышение активности трансаминаз (повышение активности АЛТ, повышение активности АСТ), повышение

118437

ЛП-003761-051119

Старая редакция	Новая редакция
	активности гамма-глутамилтрансферазы (ГГТ), уменьшение количества лейкоцитов.
ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ ПРЕПАРАТАМИ И ДРУГИЕ ФОРМЫ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ *Взаимодействие с другими антимикробными препаратами* В исследованиях *in vitro* не выявлено ни одного из видов взаимодействия (синергизм или антагонизм) комбинации тедизолида со следующими противомикробными препаратами: амфотерицином В, азтреонамом, цефтазидимом, цефтриаксоном, ципрофлоксацином, клиндамицином, колистином, даптомицином, гентамицином, имипенемом, кетоконазолом, миноциклином, пиперациллином, рифампицином, тербинафином, триметопримом/сульфаметоксазолом, ванкомицином. *Фармакокинетические взаимодействия* *Ферменты, метаболизирующие лекарственные препараты* По результатам исследования *in vitro* присутствует риск ферментативной индукции, вызываемой тедизолида фосфатом, что может привести к снижению эффективности принимаемых совместно лекарственных средств с узким терапевтическим индексом, являющихся субстратами CYP3A4 (таких как мидазолам, триазолам, алфентанил, циклоспорин, фентанил, пимозид, хинидин и такролимус), CYP2B6	**ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ** *Взаимодействие с другими антимикробными препаратами* В исследованиях *in vitro* не выявлено ни одного из видов взаимодействия (синергизм или антагонизм) комбинации тедизолида со следующими противомикробными препаратами: амфотерицином В, азтреонамом, цефтазидимом, цефтриаксоном, ципрофлоксацином, клиндамицином, колистином, даптомицином, гентамицином, имипенемом, кетоконазолом, миноциклином, пиперациллином, рифампицином, тербинафином, триметопримом/сульфаметоксазолом, ванкомицином. *Фармакокинетические взаимодействия* *Ферменты, метаболизирующие лекарственные препараты* Ни тедизолида фосфат, ни тедизолид явно не вызывали ингибирование или индукцию метаболизма отдельных субстратов CYP ферментов. Эти результаты указывают на маловероятность межлекарственных взаимодействий в результате окислительного метаболизма. Сравнительное клиническое исследование фармакокинетики разовой дозы (2 мг) мидазолама (субстрата CYP3A4) в виде монотерапии или в сочетании с препаратом

118437

ЛП-003761-051119

Старая редакция	Новая редакция
(эфавиренз), CYP2C9 (варфарин) и P-gp (дигоксин). Индукция ферментов, вызываемая тедизолида фосфатом, может также снизить эффективность пероральных гормональных контрацептивов. *Мембранные переносчики* По данным исследований *in vitro*, тедизолида фосфат может ингибировать переносчики органических анионов (OATP1B1). Обоснованность этих данных *in vivo* не доказана. Ингибирование OATP1B1 может привести к усилению воздействия лекарственных препаратов, таких как статины (аторвастатин, флувастатин, питавастатин и ловастатин), репаглинид, бозентан, валсартан, олмесартан и глибурид. По возможности следует временно прекратить прием сопутствующих лекарственных препаратов из данной группы на время лечения тедизолида фосфатом. *Ингибиторы моноаминоксидазы* Тедизолид является обратимым ингибитором моноаминоксидазы (МАО) *in vitro*. Взаимодействие с ингибиторами МАО не могло быть оценено в клинических исследованиях фазы II и III поскольку пациенты, принимавшие такие препараты, не включались в исследования. *Адренергические вещества* Два плацебо-контролируемых перекрестных клинических исследования были проведены для оценки возможности препарата Сивекстро (в дозе 200 мг при приеме	Сивекстро (при приеме внутрь в течение 10 дней в дозе 200 мг один раз в сутки) не показало клинически значимых изменений величин Cmax и AUC для мидазолама. *Мембранные переносчики* Способность тедизолида и тедизолида фосфата ингибировать транспортировку маркерных субстратов значимых лекарственных переносчиков (OAT1, OAT3, OATP1B1, OATP1B3, OCT1 и OCT2) и эффлюксных переносчиков (P-gp и BCRP (белок резистентности рака молочной железы)) была протестирована *in vitro*. Клинически значимые взаимодействия с указанными транспортерами, за исключением BCRP, не ожидаются. Сравнительное клиническое исследование фармакокинетики разовой дозы (10 мг) розувастатина (субстрата BCRP) в виде монотерапии или в сочетании с препаратом Сивекстро показало увеличение величин AUC и Cmax для розувастатина на 70% и 55%, соответственно, в случае одновременного приема с препаратом Сивекстро. Препарат Сивекстро при приеме внутрь может привести к ингибированию BCRP на уровне желудочно-кишечного тракта, увеличивая концентрацию субстратов BCRP в плазме крови, и риску возникновения нежелательных реакций. При наличии возможности следует рассмотреть вопрос о прекращении одновременного приема лекарственных препаратов, являющихся субстратами

118437

ЛП-003761-051119

Старая редакция	Новая редакция
внутрь) в равновесном состоянии усиливать прессорный ответ на псевдоэфедрин и тирамин у здоровых лиц. При применении псевдоэфедрина не наблюдалось значимых изменений артериального давления или частоты сердечных сокращений. Медиана дозы тирамина, требуемая для повышения систолического артериального давления на ≥30 мм рт.ст. от исходного до приема, составляла 325 мг при применении с препаратом Сивекстро в сравнении с 425 мг при применении с плацебо. Об учащенном сердцебиении сообщалось у 21/29 (72,4%) пациентов, получавших препарат Сивекстро в сравнении с 13/28 (46,4%) получавших плацебо в исследовании с провокацией тирамином. *Серотонинергические вещества* Серотонинергические эффекты при дозах тедизолида фосфата, до 30 раз превышающих эквивалентную дозу для человека, не отличались от контроля на модели у мышей, предсказывавшей серотонинергическую активность. В клинические исследования фазы III пациенты, принимавшие серотонинергические вещества, включая антидепрессанты, такие как селективные ингибиторы обратного захвата серотонина, трициклические антидепрессанты и агонисты рецептора серотонин-5-гидрокситриптамина (5-HT1) (триптаны), меперидин или буспирон, не были включены.	BCRP, в течение 6 дней проведения терапии препаратом Сивекстро, особенно в случае субстратов BCRP с узким терапевтическим индексом (например, метотрексат или топотекан) или розувастатина. При невозможности избежать одновременного применения тедизолида и субстратов BCRP, следует контролировать нежелательные реакции, связанные с совместным применением субстратов BCRP, включая розувастатин. *Ингибиторы моноаминоксидазы* Тедизолид является обратимым ингибитором моноаминоксидазы (МАО) *in vitro*. Взаимодействие с ингибиторами МАО не могло быть оценено в клинических исследованиях фазы II и III поскольку пациенты, принимавшие такие препараты, не включались в исследования. *Адренергические вещества* Два плацебо-контролируемых перекрестных клинических исследования были проведены для оценки возможности препарата Сивекстро (в дозе 200 мг при приеме внутрь) в равновесном состоянии усиливать прессорный ответ на псевдоэфедрин и тирамин у здоровых лиц. При применении псевдоэфедрина не наблюдалось значимых изменений артериального давления или частоты сердечных сокращений. Медиана дозы тирамина, требуемая для повышения систолического артериального давления на ≥30 мм рт.ст. от исходного до приема, составляла 325 мг при применении с

118437

Старая редакция	Новая редакция
	препаратом Сивекстро в сравнении с 425 мг при применении с плацебо. Об учащенном сердцебиении сообщалось у 21/29 (72,4%) пациентов, получавших препарат Сивекстро в сравнении с 13/28 (46,4%) получавших плацебо в исследовании с провокацией тирамином. *Серотонинергические вещества* Серотонинергические эффекты при дозах тедизолида фосфата, до 30 раз превышающих эквивалентную дозу для человека, не отличались от контроля на модели у мышей, предсказывавшей серотонинергическую активность. В клинические исследования фазы III пациенты, принимавшие серотонинергические вещества, включая антидепрессанты, такие как селективные ингибиторы обратного захвата серотонина, трициклические антидепрессанты и агонисты рецептора серотонин-5-гидрокситриптамина (5-HT1) (триптаны), меперидин или буспирон, не были включены.

Специалист отдела по работе
с регуляторными органами
ООО «МСД Фармасьютикалс

Ю.О. Щербина

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

118437