МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП - 003660 - 310516
СОГЛАСОВАНО

ИНСТРУКЦИЯ
по применению лекарственного препарата для медицинского применения

СИВЕКСТРО / SIVEXTRO

Регистрационный номер:

Торговое наименование препарата: Сивекстро / Sivextro.

Международное непатентованное наименование: Тедизолид / Tedizolid.

Лекарственная форма: лиофилизат для приготовления концентрата для приготовления раствора для инфузий.

СОСТАВ

Состав на один флакон:

Активное вещество: тедизолида фосфат 200 мг (210 мг с учетом избытка наполнения).

Вспомогательные вещества: маннитол 105,0 мг, натрия гидроксид (до pH 7,4–8,1), кислота хлористоводородная (до pH 7,4–8,1).

ОПИСАНИЕ

Лиофилизированная масса от белого до почти белого цвета.

ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ГРУППА

Антибиотик – оксазолидинон.

КОД АТХ: **J01XX11.**

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*

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП-003660-310516
СОГЛАСОВАНО

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 (пенициллины, цефалоспорины, аминогликозиды, гликопептиды, липопептиды, стрептограмины, хинолоны, макролиды и тетрациклины) является маловероятной.

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.

Спонтанные мутации, обуславливающие сниженную чувствительность к тедизолиду, возникают *in vitro* с частотой приблизительно 10^{-10}.

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 микроорганизмов не была установлена, однако результаты исследований *in vitro* позволя-

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП-003660-310516
СОГЛАСОВАНО

ют 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:

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 полувыведения тедизолида примерно 12 часов).

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛИЦ 0СВ0 0 0 0 0 5 4 0
СОГЛАСОВАНО

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 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 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.

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП-003660-310516
СОГЛАСОВАНО

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 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 45 лет; n=14) после однократного приема внутрь тедизо-

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП-003660-310516
СОГЛАСОВАНО

лида 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»).

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Осложненные инфекции кожи и мягких тканей, вызванные чувствительными микроорганизмами:

- *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*.

Необходимо принимать во внимание действующие официальные руководства о правилах применения антибактериальных средств.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Возраст до 18 лет (безопасность и эффективность у данной возрастной группы не установлены).

Повышенная чувствительность к тедизолиду или вспомогательным веществам препарата.

С ОСТОРОЖНОСТЬЮ

Повышенная чувствительность к другим оксазолидинонам в анамнезе.

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП-003660 - 310516
СОГЛАСОВАНО

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И В ПЕРИОД ГРУДНОГО ВСКАРМЛИВАНИЯ

Беременность

Данные о применении препарата Сивекстро у беременных женщин отсутствуют. Исследования на моделях крыс и мышей показали влияние на развитие плода. В целях предосторожности предпочтительно исключить применение препарата Сивекстро во время беременности.

Период грудного вскармливания

Нет данных о применении препарата Сивекстро в период грудного вскармливания. Доклинические исследования показали, что тедизолид выделяется в грудное молоко крыс. Решение о прекращении грудного вскармливания или отмене и/или воздержании от приема препарата должно приниматься с учетом оценки соотношения риск-польза.

Фертильность

Действие тедизолида фосфата на фертильность человека не изучено. Исследования тедизолида фосфата на животных не выявили негативного воздействия на фертильность.

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.

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 инъек-

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП-003660-310516
СОГЛАСОВАНО

ций, 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.
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 % 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

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП-003660-310516
СОГЛАСОВАНО

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.

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»).

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП-003660-310516
СОГЛАСОВАНО

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 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

Нечасто: лимфаденопатия.

Нарушения со стороны иммунной системы

Нечасто: гиперчувствительность.

Нарушения со стороны обмена веществ и питания

Нечасто: дегидратация, неадекватный контроль сахарного диабета, гиперкалиемия.

Нарушения психики

Нечасто: бессонница, нарушения сна, тревожность, кошмарные сновидения.

Нарушения со стороны нервной системы

Часто: головная боль, головокружение.

Нечасто: сонливость, нарушение вкуса (дисгевзия), тремор, парестезия, гипестезия.

93931

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП - 003660 - 310516
СОГЛАСОВАНО

Нарушения со стороны органа зрения

Нечасто: нечеткость зрения, плавающие помутнения стекловидного тела.

Нарушения со стороны сердца

Нечасто: брадикардия.

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 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.

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

Нечасто: артралгия, мышечные спазмы, боли в спине, дискомфорт в конечностях, боли в шее.

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей

Нечасто: изменение запаха мочи.

Нарушения со стороны половых органов и молочных желез

Нечасто: вульвовагинальный зуд.

Общие расстройства и нарушения в месте введения

Часто: общее недомогание.

Нечасто: озноб, боль в месте введения, флебит в месте введения, раздражительность, лихорадка, реакция на инфузию, периферический отек.

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП-003660-310516
СОГЛАСОВАНО

Лабораторные и инструментальные данные

Нечасто: Уменьшение силы сжатия кисти, повышение активности трансаминаз, уменьшение количества лейкоцитов.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Симптомы

В клинических исследованиях применялась максимальная разовая доза 1200 мг. Все нежелательные реакции в данном случае были легкой или умеренной степени тяжести.

Лечение

В случае передозировки следует прекратить введение препарата и начать проводить общую поддерживающую терапию.

Гемодиализ не приводит к значимому выведению тедизолида из системного кровотока.

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, астреонамом, цефтазидимом, цефтриаксоном, ципрофлоксацином, клиндамицином, колистином, даптомицином, гентамицином, имипенемом, кетоконазолом, миноциклином, пиперациллином, рифампицином, тербинафином, триметопримом / сульфаметоксазолом, ванкомицином.

Фармацевтическая несовместимость препарата

Данные по совместимости препарата Сивекстро с другими растворителями и препаратами для внутривенного введения ограничены, поэтому не следует добавлять во флаконы препарата Сивекстро любые другие растворители или лекарственные препараты, неописанные в разделе «Способ применения и дозы» или вводить их одновременно с препаратом Сивекстро. Необходимо промывать систему для инфузии в случае последовательного введения с другими лекарственными препаратами.

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, являющих-

МИНЗДРАВ РОССИИ
ИН-053006-310510
СОГЛАСОВАНО

ся субстратами CYP3A4 (таких как мидазолам, триазолам, алфентанил, циклоспорин, фентанил, пимозид, хинидин и такролимус), CYP2B6 (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 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

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП-003660-310516
СОГЛАСОВАНО

как селективные ингибиторы обратного захвата серотонина, трициклические антидепрессанты и агонисты рецептора серотонин-5-гидрокситриптамина (5-HT1A) (триптаны), меперидин или буспирон, не были включены.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

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»).

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).

Подобные случаи наблюдались у другого препарата класса оксазолидинонов при применении в течение более продолжительного срока по сравнению с рекомендованным для препарата Сивекстро.

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 и тромбоцитопению) наблюдалась у пациентов, проходивших терапию другим препаратом класса оксазолидинонов, и риск данных явлений зависел от продолжительности лечения.

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 рекомен-

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП-003660-310516
СОГЛАСОВАНО

довать 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.

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 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.

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП-003660-310516
СОГЛАСОВАНО

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 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 <1 000 клеток/мм^3) или пациентов со значимо ослабленным иммунитетом.

ВЛИЯНИЕ НА СПОСОБНОСТЬ УПРАВЛЯТЬ ТРАНСПОРТНЫМИ СРЕДСТВАМИ, МЕХАНИЗМАМИ

Препарат Сивекстро может вызывать головокружения, тошноту и в редких случаях сонливость, поэтому может оказывать влияние на способность управления транспортными средствами и механизмами.

ФОРМА ВЫПУСКА

Лиофилизат для приготовления концентрата для приготовления раствора для инфузий, 200 мг.

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП-(5)-2(6)-210516

По 200 мг тедизолида фосфата (действующее вещество) во флакон бесцветного стекла I гидролитического класса, вместимостью 10 мл, укупоренный пробкой хлорбутиловой серого цвета с алюминиевым обжимным кольцом и пластиковым колпачком.

По 1 флакону вместе с инструкцией по применению в картонную пачку.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ

При температуре от 15 до 30 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

СРОК ГОДНОСТИ

2 года.

Не применять после истечения срока годности, указанного на упаковке.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА

Отпускают по рецепту.

ПРОИЗВОДИТЕЛЬ

Байер Фарма АГ, Мюллерштрассе 178, 13353 Берлин, Германия

Bayer Pharma AG, Mullerstrasse 178, 13353 Berlin, Germany

НАИМЕНОВАНИЕ И АДРЕС ЮРИДИЧЕСКОГО ЛИЦА, НА ИМЯ КОТОРОГО ВЫДАНО РЕГИСТРАЦИОННОЕ УДОСТОВЕРЕНИЕ

Байер Фарма АГ, Мюллерштрассе 178, 13353 Берлин, Германия

Bayer Pharma AG, Mullerstrasse 178, 13353 Berlin, Germany

С претензиями и за дополнительной информацией обращаться:

АО «Байер»

107113 Москва, 3-я Рыбинская ул., д.18, стр.2

Тел.: +7 (495) 231 12 00

Факс: +7 (495) 231 12 02

www.bayer.ru

Руководитель по управлению регуляторной политикой Сафиева Е.И.

АО «Байер»

ФГБУ НЦЭСМП
МЗ РФ
ЭКСПЕРТНЫЙ ОТЧЕТ ДЕЙСТВИТЕЛЕН ДЛЯ ДАННОЙ ВЕРСИИ ДОКУМЕНТА
0 0 0 0 0 0 0 0 0 1 5