

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Тедизолид, 200 мг, лиофилизат для приготовления концентрата для приготовления раствора для инфузий.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: тедизолид.

Каждый флакон содержит 200 мг тедизолида (в виде фосфата).

Вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: натрий (см. раздел 4.4.).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Лиофилизат для приготовления концентрата для приготовления раствора для инфузий.

Цельная или раскрошенная масса от белого до почти белого цвета.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Препарат Тедизолид показан к применению у взрослых в возрасте от 18 лет.

Лечение осложненных инфекций кожи и мягких тканей, вызванных 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.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

Препарат Тедизолид назначают в дозе 200 мг 1 раз в сутки в течение 6 дней.

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.

Особые группы пациентов

Пациенты с печеночной недостаточностью

У пациентов с печеночной недостаточностью коррекции дозы не требуется.

Пациенты с почечной недостаточностью

У пациентов с почечной недостаточностью или находящихся на гемодиализе коррекции дозы не требуется.

Лица пожилого возраста

У пожилых пациентов коррекции дозы тедизолида не требуется. Клинические исследования с применением препарата тедизолида 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. раздел 5.2.).

Дети

Безопасность и эффективность препарата Тедизолид у детей в возрасте до 18 лет не установлены. Данные отсутствуют.

Способ применения

Препарат Тедизолид вводится внутривенно в виде инфузии.

Продолжительность инфузии – 60 мин.

Не следует вводить препарат струйно или болюсно, а также смешивать с другими препаратами при введении. Препарат Тедизолид не предназначен для внутриартериального, внутримышечного, интратекального, интраперитонеального или подкожного введения.

Инструкции по приготовлению лекарственного препарата перед применением см. в разделе 6.6.

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к тедизолиду или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Препарат Тедизолид необходимо принимать с осторожностью при повышенной чувствительности к другим оксазолидинонам в анамнезе.

Пациенты с нейтропенией

Нет достаточных данных для адекватной оценки безопасности и эффективности тедизолида у пациентов с нейтропенией (число нейтрофилов <1000 клеток/мм³). В модели инфекции у животных антибактериальная активность препарата тедизолида фосфата была снижена при отсутствии гранулоцитов. Следует рассмотреть альтернативный метод лечения пациентов с нейтропенией и осложненной инфекцией кожи и мягких тканей.

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 тедизолида фосфата.

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. Тромбоцитопения была зафиксирована у пациентов, получающих терапию тедизолида фосфатом в пострегистрационном периоде применения. Большинство случаев тромбоцитопении возникало при продолжительности лечения, превышающей рекомендуемую.

Периферическая нейропатия и нейропатия зрительного нерва

Периферическая нейропатия так же, как и нейропатия зрительного нерва, иногда прогрессирует до потери зрения, что было зафиксировано у пациентов, проходящих терапию другим препаратом класса оксазолидинонов с продолжительностью лечения, превышающей рекомендуемую для препарата тедизолида фосфата. Нейропатия (периферическая и зрительного нерва) не была зафиксирована у пациентов, проходящих терапию тедизолида фосфатом в течение рекомендуемого 6-дневного периода лечения. Всем пациентам следует рекомендовать сообщать о симптомах нарушения зрения, таких как изменение остроты зрения, нечеткость зрения, изменение цветового восприятия, дефект полей зрения. В таких случаях рекомендована немедленная оценка состояния и, при необходимости, обращение к офтальмологу.

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 тедизолид, 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.

Развитие резистентности

Применение препарата Тедизолид 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 <1000 клеток/ мм^3) или пациентов со значимо ослабленным иммунитетом.

Вспомогательные вещества

Препарат Тедизолид содержит менее 1 ммоль (23 мг) натрия на дозу 200 мг, то есть, по сути, не содержит натрия.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды 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, цiproфлоксацином, 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 тедизолида фосфата (при приеме внутрь в течение 10 дней в дозе 200 мг один раз в сутки) не показало клинически значимых изменений величин максимальной концентрации ($C_{\max}$) и площади под фармакокинетической кривой «концентрация-время» (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 (Р-гликопротеина (P-gp) и белка резистентности рака молочной железы (BCRP)) 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 тедизолида фосфата показало увеличение величин AUC и $C_{\max}$ для розувастатина на 70 % и 55 %, соответственно, в случае одновременного приема с препаратом тедизолида фосфата. Препарат Тедизолид 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 BCRP, в течение 6 дней проведения терапии препаратом Тедизолид, 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 (MAO) *in vitro*. Взаимодействие с ингибиторами MAO 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 тедизолида фосфата (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 тедизолида фосфата в сравнении с 425 мг при применении с плацебо. Об учащенном сердцебиении сообщалось

у 21/29 (72,4 %) пациентов, получавших тедизолид 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.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

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

Лактация

Нет данных о применении препарата Тедизолид 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.

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

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

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Наиболее частыми нежелательными реакциями, развившимися у пациентов, получавших тедизолид в объединенном анализе данных клинических исследований фазы III, были тошнота, головная боль, диарея, рвота.

Резюме нежелательных реакций

Нежелательные реакции, зарегистрированные в ходе клинических исследований и в пострегистрационном опыте применения, представлены в соответствии с перечнем системно-органных классов в последовательности медицинского словаря терминов для регуляторной деятельности (ME_dDRA). Частота возникновения определялась в соответствии со следующими категориями:

очень часто ($\geq 1/10$);

часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$);

нечасто ($\geq 1/1000$, но $< 1/100$);

редко ($\geq 1/10\ 000$, но $< 1/1000$);

очень редко ($< 1/10\ 000$);

частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

Категории частоты были сформированы на основании данных, полученных в клинических исследованиях препарата.

Инфекции и инвазии: *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, анемия.

Нарушения со стороны иммунной системы: *нечасто* – гиперчувствительность.

Нарушения метаболизма и питания: *нечасто* – дегидратация, неадекватный контроль сахарного диабета, гиперкалиемия.

Психические нарушения: *нечасто* – бессонница, нарушения сна, тревожность, кошмарные сновидения.

Нарушения со стороны нервной системы: *часто* – головная боль, головокружение; *нечасто* – сонливость, дисгевзия, тремор, парестезия, гипестезия.

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: *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, алоpecia, эритематозная сыпь, генерализованная сыпь, акне, зуд аллергического генеза, макуло-папулезная сыпь, папулезная сыпь, зудящая сыпь.

Нарушения со стороны мышечной, костной 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 репродуктивной системы и молочных желез: *нечасто* – вульвовагинальный зуд.

Общие нарушения и реакции в месте введения: *часто* – общее недомогание; *нечасто* – озноб, боль в месте введения, флебит в месте введения, раздражительность, лихорадка, реакция на инфузию, периферический отек.

Лабораторные и инструментальные данные: *нечасто* – уменьшение силы сжатия кисти, повышение активности трансаминаз (повышение активности аланинаминотрансферазы (АЛТ), повышение активности аспартатаминотрансферазы (АСТ)), повышение активности

гамма-глутамилтрансферазы (ГГТ), уменьшение количества лейкоцитов.

Следующая нежелательная лекарственная реакция, не перечисленная выше, зарегистрирована в ходе всемирного пострегистрационного опыта применения: **нарушения со стороны крови и лимфатической системы**: тромбоцитопения.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза–риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные сообщения о нежелательных реакциях государств-членов Евразийского экономического союза.

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения

Адрес: 109012, Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1

Телефон: +7 800 550 99 03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru или npr@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт: www.roszdravnadzor.gov.ru

4.9. 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.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: антибактериальные средства системного действия; другие антибактериальные средства.

Код АТХ: J01XX11

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

Фармакодинамические эффекты

Механизм резистентности

Организмы, устойчивые к оксазолидинонам за счет мутаций генов хромосом, кодирующих 23S рибосомную рибонуклеиновую кислоту (рРНК) или рибосомальные белки (L3 и L4), обычно имеют перекрестную резистентность к тедизолиду. Известно также, что появление гена хлорамфеникол-флорфениколовой резистентности (cfr-ген) формирует резистентность стафилококков и энтерококков к оксазолидинонам, фениколам, линкозамидам, плевомутилинам, 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} .

Результаты масштабного исследования 36 573 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 штамм). У данного изолята *Staphylococcus 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 *Staphylococcus aureus* ингибировались тедизолидом при значениях МИК $\leq 0,5$ 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 метициллинрезистентные (MRSA) и метициллинчувствительные 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 метициллинрезистентные и метициллинчувствительные штаммы);
- *Staphylococcus haemolyticus*;
- *Staphylococcus lugdunensis*;
- *Enterococcus faecium*.

Тедизолид, как правило, неактивен в отношении грамотрицательных бактерий.

Граница чувствительности

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

Микроорганизмы	МИК (мг/л)	
	Чувствительные	Резистентные
<i>Staphylococcus spp.</i>	≤0,5	>0,5
бета-гемолитические стрептококки (А, В, С, G группы)	≤0,5	>0,5
группа <i>Streptococcus anginosus</i>	≤0,25	>0,5

Связь фармакокинетики и фармакодинамики

На модели инфекции у животных было показано, что отношение значения AUC к МИК коррелирует с активностью тедизолида.

5.2. Фармакокинетические свойства

Тедизолида 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»; 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 применения.

Абсорбция

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.

Биотрансформация

Тедизолида фосфат преобразуется в микробиологически активное вещество тедизолид с помощью эндогенных плазматических и тканевых фосфатаз. У человека не обнаруживаются других значимых циркулирующих метаболитов, кроме тедизолида, на долю которого приходится приблизительно 95 % от общей AUC радиоактивного углерода в плазме после однократного перорального приема тедизолида, меченого радиоактивным изотопом углерода C14.

Не было отмечено распада тедизолида в микросомах печени человека, что указывает на то, что тедизолид с малой вероятностью является субстратом для печеночных изоферментов цитохрома CYP450. Несколько сульфотрансфераз (SULT: SULT1A1, SULT1A2 и SULT2A1) вовлечены в биотрансформацию тедизолида.

Элиминация

После однократного перорального применения тедизолида фосфата натошак 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.

Фармакокинетическая-фармакодинамическая зависимость

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.

Особые группы пациентов

Печеночная недостаточность

После однократного приема внутрь 200 мг тедизолида не наблюдалось клинически значимых изменений средних величин $C_{\max}$ и $AUC_{0-\infty}$ для тедизолида у пациентов с умеренной (n=8) или тяжелой (n=8) печеночной недостаточностью (класс В и С по классификации Чайлд-Пью) в сравнении с 8 здоровыми испытуемыми из группы контроля. У пациентов с печеночной недостаточностью коррекции дозы не требуется.

Почечная недостаточность

После однократного внутривенного введения 200 мг тедизолида 8 пациентам с тяжелой почечной недостаточностью при расчетной скорости клубочковой фильтрации (pСКФ) менее 30 мл/мин/1,73 м², $C_{\max}$ 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 м²). У пациентов с почечной недостаточностью или находящихся на гемодиализе коррекции дозы не требуется.

Лица пожилого возраста

Фармакокинетика тедизолида оценивалась в клиническом исследовании фазы I, проводимом у здоровых пожилых добровольцев (в возрасте 65 лет и старше, при этом, по меньшей мере, 5 пациентов были в возрасте 75 лет; n=14) в сравнении с более молодыми пациентами из группы контроля (от 25 до 45 лет; n=14) после однократного приема внутрь тедизолида 200 мг. Не отмечалось клинически значимых различий C_{max} и $AUC_{0-\infty}$ для тедизолида у пожилых пациентов в сравнении с более молодыми пациентами из группы контроля. У пожилых пациентов коррекции дозы тедизолида не требуется.

Пол

Влияние пола на фармакокинетику тедизолида оценивалось в клинических исследованиях с участием здоровых мужчин и женщин, а также в популяционном фармакокинетическом анализе. Фармакокинетика тедизолида была схожей у мужчин и женщин. Не требуется коррекции дозы тедизолида в зависимости от пола.

Дети

Безопасность и эффективность у детей в возрасте до 18 лет не установлена.

Поскольку доступные данные о применении препарата Тедизолид у детей отсутствуют, препарат противопоказан пациентам до 18 лет.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Маннитол

Натрия гидроксида раствор 5 М (для коррекции pH)

Хлористоводородной кислоты раствор 0,1 М (для коррекции pH)

6.2. Несовместимость

Данный лекарственный препарат не следует смешивать с другими лекарственными препаратами, за исключением упомянутых в разделе 6.6.

Препарат Тедизолид несовместим с любыми растворами, содержащими двухвалентные катионы (например, Ca^{2+} , Mg^{2+}), включая раствор Рингера лактат и раствор Хартмана.

6.3. Срок годности (срок хранения)

Невскрытый флакон

1 год.

Приготовленный раствор

После восстановления

Общее время хранения восстановленного концентрированного раствора не должно превышать 24 часа при температуре не выше 25 °C или при температуре 2–8 °C (в холодильнике).

После разведения

Препарат Тедизолид необходимо использовать сразу после разведения.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить в оригинальной упаковке (флакон в пачке) для защиты от света, при температуре не выше 25 °С.

Условия хранения после восстановления и разведения лекарственного препарата см. в разделе 6.3. Восстановленный концентрированный раствор хранить в защищенном от света месте.

6.5. Характер и содержание упаковки

Лиофилизат, содержащий 200 мг тедизолида фосфата, во флакон из прозрачного бесцветного стекла I гидролитического класса вместимостью 13,5 мл, укупоренный пробкой и обкатанный алюминиевым колпачком с пластиковой крышкой типа «флип-офф». На каждый флакон наклеивают этикетку.

По 1 или 6 флаконов вместе с листком-вкладышем лекарственного препарата помещают в картонную пачку с разделителями или без разделителей.

На картонную пачку может быть нанесена этикетка контроля первого вскрытия.

6.6. Особые меры предосторожности при утилизации использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата, и другие манипуляции с препаратом

Приготовление и введение инфузионного раствора

Препарат Тедизолид представляет собой лиофилизат для приготовления концентрата для приготовления раствора для инфузий во флаконе, содержащий 200 мг действующего вещества (1 доза). Лيوфилизат должен быть восстановлен во флаконе стерильной водой для инъекций, а впоследствии дополнительно разведен 0,9 % раствором натрия хлорида для инъекций.

Флаконы препарата Тедизолид не содержат антимикробных консервантов и предназначены только для однократного 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 Тедизолид, 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.

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.

Необходимо промывать систему для инфузии в случае последовательного введения с другими лекарственными препаратами.

Введение препарата

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 Тедизолид должен вводиться в виде внутривенной инфузии общей продолжительностью 1 час.

Препарат Тедизолид совместим с 0,9 % раствором натрия хлорида.

Утилизация

Нет особых требований к утилизации.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация

ООО «Рус Биофарм»

664009, Иркутская область, г. Иркутск, ул. Ширямова, д. 36, офис 204

Телефон: +7 (499) 400 16 99; +7 (496) 218 19 19

Электронная почта: office1@rusbiopharm.ru

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

ООО «ПСК Фарма»

141983, Московская обл., г.о. Дубна, г. Дубна, ул. Программистов, д. 5, стр. 1

Телефон: +7 (800) 234 16 99

Электронная почта: pv@rusbiopharm.ru

8. НОМЕР (НОМЕРА) РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. КАТЕГОРИЯ ОТПУСКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Лекарственный препарат относится к категории отпуска по рецепту.

Общая характеристика лекарственного препарата Тедизолид доступна в едином реестре зарегистрированных лекарственных средств Евразийского экономического союза и на официальном сайте уполномоченного органа (экспертной организации) https://lk.regmed.ru/Register/EAEU_SmPC.