

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ

по медицинскому применению лекарственного препарата

СИВЕКСТРО**Лиофилизат для приготовления концентрата
для приготовления раствора для инфузий, 200 мг****Байер АГ, Германия**

Изменение № 4

061119

Дата внесения Изменения «___» _____ 20__ г.

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

118441

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

Старая редакция	Новая редакция
<p><i>Нарушения со стороны сосудов</i></p> <p>Нечасто: гиперемия, «приливы».</p> <p><i>Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения</i></p> <p>Нечасто: кашель, сухость слизистой оболочки полости носа, застой крови в легких.</p> <p><i>Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ)</i></p> <p>Часто: тошнота, диарея, рвота.</p> <p>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.</p> <p><i>Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей</i></p> <p>Часто: генерализованный зуд.</p> <p>Нечасто: гипергидроз, зуд, сыпь, крапивница, алопеция, эритематозная сыпь, генерализованная сыпь, акне, зуд аллергического генеза, макуло-папулезная сыпь, папулезная сыпь, зудящая сыпь.</p> <p><i>Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани</i></p> <p>Нечасто: артралгия, мышечные спазмы, боли в спине, дискомфорт в</p>	<p><i>Нарушения со стороны сосудов</i></p> <p>Нечасто: гиперемия, «приливы».</p> <p><i>Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения</i></p> <p>Нечасто: кашель, сухость слизистой оболочки полости носа, застой крови в легких.</p> <p><i>Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ)</i></p> <p>Часто: тошнота, диарея, рвота.</p> <p>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.</p> <p><i>Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей</i></p> <p>Часто: генерализованный зуд.</p> <p>Нечасто: гипергидроз, зуд, сыпь, крапивница, алопеция, эритематозная сыпь, генерализованная сыпь, акне, зуд аллергического генеза, макуло-папулезная сыпь, папулезная сыпь, зудящая сыпь.</p> <p><i>Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани</i></p> <p>Нечасто: артралгия, мышечные спазмы, боли в спине, дискомфорт в</p>

Старая редакция	Новая редакция
<p>конечностях, боли в шее.</p> <p><i>Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей</i></p> <p>Нечасто: изменение запаха мочи.</p> <p><i>Нарушения со стороны половых органов и молочных желез</i></p> <p>Нечасто: вульвовагинальный зуд.</p> <p><i>Общие расстройства и нарушения в месте введения</i></p> <p>Часто: общее недомогание.</p> <p>Нечасто: озноб, боль в месте введения, флебит в месте введения, раздражительность, лихорадка, реакция на инфузию, периферический отек.</p> <p><i>Лабораторные и инструментальные данные</i></p> <p>Нечасто: Уменьшение силы сжатия кисти, повышение активности трансаминаз, уменьшение количества лейкоцитов.</p>	<p>конечностях, боли в шее.</p> <p><i>Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей</i></p> <p>Нечасто: изменение запаха мочи.</p> <p><i>Нарушения со стороны половых органов и молочных желез</i></p> <p>Нечасто: вульвовагинальный зуд.</p> <p><i>Общие расстройства и нарушения в месте введения</i></p> <p>Часто: общее недомогание.</p> <p>Нечасто: озноб, боль в месте введения, флебит в месте введения, раздражительность, лихорадка, реакция на инфузию, периферический отек.</p> <p><i>Лабораторные и инструментальные данные</i></p> <p>Нечасто: уменьшение силы сжатия кисти, повышение активности трансаминаз (повышение активности АЛТ, повышение активности АСТ), повышение активности гамма-глутамил-трансферазы (ГГТ), уменьшение количества лейкоцитов.</p>
<p>ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ ПРЕПАРАТАМИ И ДРУГИЕ ФОРМЫ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ</p> <p><i>Взаимодействие с другими антимикробными препаратами</i></p> <p>В исследованиях <i>in vitro</i> не выявлено ни одного из видов взаимодействия (синергизм или антагонизм) комбинации тедизолида со</p>	<p>ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ</p> <p><i>Взаимодействие с другими антимикробными препаратами</i></p> <p>В исследованиях <i>in vitro</i> не выявлено ни одного из видов взаимодействия (синергизм или антагонизм) комбинации тедизолида со следующими противомикробными</p>

Старая редакция	Новая редакция
<p>следующими противомикробными препаратами: амфотерицином В, азтреонамом, цефтазидимом, цефтриаксоном, ципрофлоксацином, клиндамицином, колистином, даптомицином, гентамицином, имипенемом, кетоконазолом, миноциклином, пиперациллином, рифампицином, тербинафином, триметопримом/сульфаметоксазолом, ванкомицином.</p> <p><i>Фармацевтическая несовместимость препарата</i></p> <p>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, не описанные 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.</p> <p><i>Фармакокинетические взаимодействия</i></p> <p><i>Ферменты, метаболизирующие лекарственные препараты</i></p> <p>По результатам исследования <i>in vitro</i> присутствует риск ферментативной индукции, вызываемой тедизолида фосфатом, что может привести к снижению эффективности принимаемых совместно лекарственных средств с узким терапевтическим индексом, являющихся субстратами СУР3А4 (таких как мидазолам, триазолам, алфентанил,</p>	<p>препаратами: амфотерицином В, азтреонамом, цефтазидимом, цефтриаксоном, ципрофлоксацином, клиндамицином, колистином, даптомицином, гентамицином, имипенемом, кетоконазолом, миноциклином, пиперациллином, рифампицином, тербинафином, триметопримом/сульфаметоксазолом, ванкомицином.</p> <p><i>Фармацевтическая несовместимость препарата</i></p> <p>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, не описанные 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.</p> <p><i>Фармакокинетические взаимодействия</i></p> <p><i>Ферменты, метаболизирующие лекарственные препараты</i></p> <p>Ни тедизолид фосфат, ни тедизолид явно не вызывали ингибирование или индукцию метаболизма отдельных субстратов СУР ферментов. Эти результаты указывают на маловероятность межлекарственных взаимодействий в результате окислительного метаболизма.</p> <p>Сравнительное клиническое исследование</p>

Старая редакция	Новая редакция
<p>циклоспорин, фентанил, пимозид, хинидин и такролимус), СУР2В6 (эфавиренз), СУР2С9 (варфарин) и Р-гр (дигоксин). Индукция ферментов, вызываемая тедизолида фосфатом, может также снизить эффективность пероральных гормональных контрацептивов.</p> <p><i>Мембранные переносчики</i></p> <p>По данным исследований <i>in vitro</i>, тедизолида фосфат может ингибировать переносчики органических анионов (OATP1B1). Обоснованность этих данных <i>in vivo</i> 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.</p> <p><i>Ингибиторы моноаминоксидазы</i></p> <p>Тедизолид является обратимым ингибитором моноаминоксидазы (MAO) <i>in vitro</i>. Взаимодействие с ингибиторами MAO не могло быть оценено в клинических исследованиях фазы II и III поскольку пациенты, принимавшие такие препараты, не включались в исследования.</p> <p><i>Адренергические вещества</i></p> <p>Два плацебо-контролируемых перекрестных клинических исследования были</p>	<p>фармакокинетики разовой дозы (2 мг) мидазолама (субстрата СУР3А4) в виде монотерапии или в сочетании с препаратом Сивекстро (при приеме внутрь в течение 10 дней в дозе 200 мг один раз в сутки) не показало клинически значимых изменений величин C_{max} и AUC для мидазолама.</p> <p><i>Мембранные переносчики</i></p> <p>Способность тедизолида и тедизолида фосфата ингибировать транспортировку маркерных субстратов значимых лекарственных переносчиков (OAT1, OAT3, OATP1B1, OATP1B3, OCT1 и OCT2) и эффлюксных переносчиков (P-гр и BCRP (белок резистентности рака молочной железы)) была протестирована <i>in vitro</i>. Клинически значимые взаимодействия с указанными транспортерами, за исключением BCRP, не ожидаются.</p> <p>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 C_{max} 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</p>

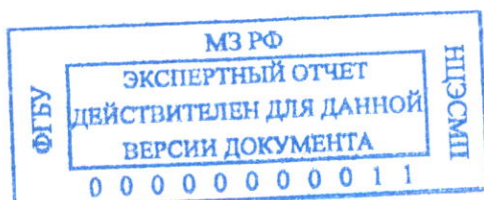
Старая редакция	Новая редакция
<p>проведены для оценки возможности препарата Сивекстро (в дозе 200 мг при приеме внутрь) в равновесном состоянии усиливать прессорный ответ на псевдоэфедрин и тирамин у здоровых лиц. При применении псевдоэфедрина не наблюдалось значимых изменений артериального давления 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.</p> <p><i>Серотонинергические вещества</i></p> <p>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</p>	<p>одновременного приема лекарственных препаратов, являющихся субстратами 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.</p> <p><i>Ингибиторы моноаминоксидазы</i></p> <p>Тедизолид является обратимым ингибитором моноаминоксидазы (MAO) <i>in vitro</i>. Взаимодействие с ингибиторами MAO не могло быть оценено в клинических исследованиях фазы II и III поскольку пациенты, принимавшие такие препараты, не включались в исследования.</p> <p><i>Адренергические вещества</i></p> <p>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,</p>

Старая редакция	Новая редакция
(5-НТ1) (триптаны), меперидин или буспирон, не были включены.	<p>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.</p> <p><i>Серотонинергические вещества</i></p> <p>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-НТ1) (триптаны), меперидин или буспирон, не были включены.</p>

Специалист отдела по работе
с регуляторными органами
ООО «МСД Фармасьютикалс»



Ю.О. Щербина



118441