

## ИНСТРУКЦИЯ

по применению лекарственного препарата для медицинского применения

### **СИБЕКСТРО® / SIVEXTRO®**

**Регистрационный номер:** ЛП-003761

**Торговое наименование препарата:** Сивекстро® / Sivextro®.

**Международное непатентованное наименование:** Тедизолид / Tedizolid.

**Лекарственная форма:** таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

### **СОСТАВ**

Одна таблетка, покрытая оболочкой, 200 мг содержит:

*Активное вещество:* тедизолида фосфат 200 мг.

*Вспомогательные вещества:* целлюлоза микрокристаллическая 78,0 мг; маннитол 78,0 мг; повидон 16,0 мг; кросповидон (Коллидон® CL) 24,0 мг; магния стеарат 4,0 мг; *пленочная оболочка:* опадрай II желтый 85F92127 14,0 мг (поливиниловый спирт, титана диоксид, макрогол, тальк, краситель железа оксид желтый).

### **ОПИСАНИЕ**

Овальные таблетки, покрытые пленочной оболочкой, желтого цвета, с гравировкой «TZD» на одной стороне и «200» на другой.

### **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 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.

#### *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 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  $10^{-10}$ .

#### *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* 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 определению чувствительности к антибиотикам (EUCAST) и приведена в таблице:

Микроорганизмы	Минимальная ингибирующая концентрация (мг/л)	
	Чувствительные	Резистентные
<i>Staphylococcus</i> spp.	≤ 0,5	> 0,5
бета-гемолитические стрептококки (А,В,С,Г группы)	≤ 0,5	> 0,5
группа <i>Streptococcus anginosus</i>	≤ 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, 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:

<b>Фармакокинетические параметры тедизолида*</b>	<b>Однократный прием</b>	<b>Равновесное состояние</b>
$C_{max}$ (мкг/мл)	2,0 (0,7)	2,2 (0,6)
$T_{max}$ (ч) <sup>†</sup>	2,5 (1,0 - 8,0)	3,5 (1,0 - 6,0)
AUC (мкг×ч/мл) <sup>‡</sup>	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

<sup>†</sup> медиана (диапазон)

<sup>‡</sup> AUC представляет собой AUC<sub>0-∞</sub> (AUC от момента 0 до бесконечности) для однократного применения и AUC<sub>0-24</sub> (AUC от момента 0 до 24 часов) для многократного приема

### *Всасывание*

Максимальная концентрация тедизолида в плазме крови достигается примерно в течение 3 часов после приема внутрь тедизолида фосфата натошак. Абсолютная биодоступность составляет примерно 91 %.

Тедизолид фосфат в форме таблеток, покрытых пленочной оболочкой, может приниматься независимо от приема пищи, поскольку общее системное воздействие (AUC<sub>0-∞</sub>) 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 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 указывало на то, что тедизолид с малой вероятностью является субстратом для печеночных изоферментов цитохрома CYP450. Несколько сульфотрансфераз (SULT: SULT1A1, SULT1A2 и SULT2A1) вовлечены в биотрансформацию тедизолида.

#### *Выведение*

После однократного перорального применения тедизолида фосфата 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.

### **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 В и С по классификации Чайлд-Пью) в сравнении с 8 здоровыми испытуемыми из группы контроля. У пациентов с печеночной недостаточностью коррекции дозы не требуется.

### *Пациенты с нарушением функции почек*

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 м<sup>2</sup>, C<sub>max</sub> существенно не изменялась, а AUC<sub>0-∞</sub> 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 pСКФ менее 15 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>). 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 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<sub>max</sub> и AUC<sub>0-∞</sub> для тедизолида у пожилых участников исследования в сравнении с более молодыми 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.

## **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**

Рекомендуемый режим дозирования у пациентов в возрасте 18 лет и старше:

- при осложненных инфекциях кожи и мягких тканей 200 мг (1 таблетка, покрытая пленочной оболочкой) 1 раз в сутки в течение 6 дней.

При переходе с внутривенного на пероральное применение препарата Сивекстро® коррекции дозы не требуется.

Тедизолид фосфат в форме таблеток, покрытых пленочной оболочкой, может приниматься независимо от приема пищи.

Если пациент пропустил прием препарата, то пропущенную таблетку следует принять как можно скорее в любое время, но не позднее 8 часов до следующего планового приема препарата. Если до следующего планового приема осталось менее 8 часов, пропущенную таблетку принимать не следует.

#### *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»).

## **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* ( $\geq 1/10$  или  $\geq 10\%$ ), *часто* ( $\geq 1/100$  и  $< 1/10$  или  $\geq 1\%$  и  $< 10\%$ ), *не-часто* ( $\geq 1/1000$  и  $< 1/100$  или  $\geq 0,1\%$  и  $< 1\%$ ), *редко* ( $\geq 1/10000$  и  $< 1/1000$  или  $\geq 0,01\%$  и  $< 0,1\%$ ), *очень редко* ( $< 1/10000$  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.

#### *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, гематомезия, 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.

### *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 прием препарата и начать проведение общей поддерживающей терапии.

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, 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 (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 (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 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  $\geq 30$  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-HT<sub>1</sub>) (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<sup>3</sup>). 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 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 препарат Сивекстро<sup>®</sup>, 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 Сивекстро<sup>®</sup> 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/ $\text{мм}^3$ ) 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**

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 200 мг.

По 6 таблеток в блистер из фольги алюминиевой / поливинилхлорида / поливинилиденхлорида, по 1 блистеру с инструкцией по применению помещают в картонную пачку.

### **УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ**

При температуре от 15 до 30 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

### **СРОК ГОДНОСТИ**

3 года.

Не применять после истечения срока годности, указанного на упаковке.

### **УСЛОВИЯ ОТПУСКА**

Отпускают по рецепту.

### **ПРОИЗВОДИТЕЛЬ (выпускающий контроль качества)**

Байер АГ, Мюллерштрассе 178, 13353 Берлин, Германия

Bayer AG, Mullerstrasse 178, 13353 Berlin, Germany

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

Байер АГ, Кайзер-Вильгельм-Аллее, 1, 51373 Лёверкузен, Германия

Bayer AG, Kaiser-Wilhelm-Allee, 1, 51373 Leverkusen, Germany

**С претензиями и за дополнительной информацией обращаться:**

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

Тел.: +7 (495) 231 12 00

Факс: +7 (495) 231 12 02

[www.bayer.ru](http://www.bayer.ru)

**Данная версия инструкции действует с 13.11.2017**