



Министерство здравоохранения
Российской Федерации

**ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА ПО НАДЗОРУ
В СФЕРЕ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
(РОСЗДРАВНАДЗОР)**

РУКОВОДИТЕЛЬ

Славянская пл. 4, стр. 1, Москва, 109074
Телефон: (499) 578 02 30; (495) 698 15 74

18.10.2017 № 014-2527/17

На № _____ от _____

О новых данных по безопасности
лекарственного препарата
Сивекстро

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения в рамках исполнения государственной функции по мониторингу безопасности лекарственных препаратов, находящихся в обращении на территории Российской Федерации, доводит до сведения субъектов обращения лекарственных средств письмо АО «Байер» о новых данных по безопасности лекарственного препарата Сивекстро (МНН: тедизолид).

Приложение: на 4 л. в 1 экз.

М.А. Мурашко



2179427



Информация о новых данных по безопасности препарата Сивекстро (тедизолид)

Уважаемые специалисты здравоохранения,

АО «БАЙЕР» свидетельствует свое почтение и информирует вас о получении новых данных по безопасности препарата Сивекстро (тедизолид) лиофилизат для приготовления концентрата для приготовления раствора для инфузий, 200 мг (флакон) x 1 (пачка картонная) (№РУ: ЛП-003660 от 31.05.2016); Сивекстро таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 200 мг (блистер) 6 x 1 (пачка картонная) (№РУ: ЛП-003761 от 29.07.2016).

АО «БАЙЕР»
107113, Россия, Москва
ул. 3-я Рыбинская, д. 18, стр. 2

Тел.: (495) 234 20 00
Факс: (495) 234 20 01

www.bayer.ru

Получены новые данные о взаимодействии с другими лекарственными препаратами и других формах взаимодействия

Влияние других лекарственных препаратов на тедизолид

Исследования *in vitro* показали низкую вероятность взаимодействия тедизолида и ингибиторов или индукторов изофермента цитохрома P450 (CYP). Трансформация в процессе I фазы окислительного метаболизма в печени не является значимым путем выведения тедизолида.

В результате исследований *in vitro* было обнаружено несколько изоформ сульфотрансферазы (SULT1A1, SULT1A2 и SULT2A1), которые способны конъюгировать тедизолид, что указывает на то, что ни один из изоферментов по отдельности не оказывает критического влияния на клиренс тедизолида.

Влияние тедизолида на другие лекарственные препараты

Ферменты, участвующие в метаболизме препаратов

Ни тедизолида фосфат, ни тедизолид не вызывают ингибирование или индукцию метаболизма субстратов ряда изоферментов цитохрома P450, что



указывает на то, что межлекарственные взаимодействия, основанные на окислительном метаболизме, маловероятны.

Клиническое исследование по сравнению фармакокинетики одной дозы (2 мг) мидазолама (субстрат CYP3A4) в виде монотерапии или в сочетании с препаратом Сивекстро (200 мг при приеме внутрь ежедневно в течение 10 дней) не показали клинически значимого изменения C_{max} (максимальная концентрация препарата) и AUC мидазолама.

Мембранные переносчики

Способность тедизолида и тедизолида фосфата ингибировать транспортировку маркерных субстратов значимых лекарственных переносчиков (OAT1, OAT3, OATP1B1, OATP1B3 и OCT1, OCT2) и эффлюксных переносчиков (P-гликопротеин и BCRP (белок резистентности рака молочной железы)) была протестирована *in vitro*. Клинические значимые взаимодействия с указанными транспортерами за исключением BCRP не ожидаются.

Клиническое исследование по сравнению фармакокинетики единичной дозы (10 мг) розувастатина (субстрат BCRP) в виде монотерапии или в сочетании с препаратом Сивекстро показало увеличение AUC и C_{max} розувастатина на 70 % и 55 %, соответственно, в случае одновременного приема обоих препаратов. Препарат Сивекстро при приеме внутрь может привести к подавлению BCRP на уровне желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), увеличивая концентрацию в плазме крови субстратов BCRP и риск возникновения нежелательных реакций. По возможности следует временно прекратить прием сопутствующих лекарственных препаратов, являющихся субстратами BCRP, в течение 6 дней приема препарата Сивекстро, особенно в случае субстратов BCRP с узким терапевтическим индексом (например, метотрексат или топотекан) или розувастатина.

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.

Взаимодействие маловероятно, если сравнить концентрацию 50%-ингибирования MAO-A (IC_{50} , концентрация, при которой ингибируется 50%

АО "БАЙЕР"
107113, Россия, Москва
ул. 3-я Рыбинская, д. 18, стр. 2

Тел.: (495) 234 20 00
Факс: (495) 234 20 01

www.bayer.ru



активности MAO-A) и предполагаемое содержание тедизолида в плазме крови человека.

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 добровольцев. При совместном применении с псевдоэфедрином 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 значения, составляла 325 мг при применении с препаратом Сивекстро в сравнении с 425 мг при применении с плацебо.

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 (судорожные движения головой). Пациенты, принимающие серотонинергические вещества, не были включены в клинические исследования вследствие выбора препарата сравнения.

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, азстреонамом, 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

АО "БАЙЕР"
107113, Россия, Москва
ул. 3-я Рыбинская, д. 18, стр. 2

Тел.: (495) 234 20 00
Факс: (495) 234 20 01

www.bayer.ru



Страница 4 из 4

Приложение к письму ОРО-133 от 22.09.2017

Информация о новых данных по безопасности препарата Сивекстро (тедизолид)

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 до и после инфузии 0,9 % раствором натрия хлорида в случае последовательного введения с другими лекарственными препаратами.

Совместимость с продуктами питания с высоким содержанием тирамина

Ограничений в потреблении продуктов, богатых тирамином, на фоне приема препарата нет.

АО «БАЙЕР»
107113, Россия, Москва
ул. 3-я Рыбинская, д. 18, стр. 2

Тел.: (495) 234 20 00
Факс: (495) 234 20 01

www.bayer.ru

В связи с получением вышеуказанной информации по безопасности АО «БАЙЕР» проводит работу по включению данной информации в инструкцию по медицинскому применению препарата Сивекстро (тедизолид) лиофилизат для приготовления концентрата для приготовления раствора для инфузий, 200 мг (флакон) x 1 (пачка картонная) (№РУ: ЛП-003660 от 31.05.2016); Сивекстро таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 200 мг (блистер) 6 x 1 (пачка картонная), (№РУ: ЛП-003761 от 29.07.2016).

При возникновении у Вас вопросов по информации, изложенной в данном письме, просим направлять их в АО «БАЙЕР» по адресу:

РФ, г. Москва, 107113

3-я Рыбинская ул., д.18, стр.2

АО «БАЙЕР»

Тел.: +7 (495) 234-20-00

Также напоминаем о необходимости сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях в уполномоченный орган Российской Федерации.

С уважением,
Медицинский директор АО «БАЙЕР»

Власов Д.В.

Октябрь 03, 2017.