

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Sivextro 200 mg tabletti, kalvopäällysteinen

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 200 mg teditolidifosfaattia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen (tabletti).

Soikea (13,8 mm pitkä ja 7,4 mm leveä) keltainen kalvopäällysteinen tabletti, jonka toisella puolella on merkintä "TZD" ja toisella puolella merkintä '200'.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Sivextro on tarkoitettu aikuisten ja vähintään 12-vuotiaiden nuorten akuuttien ihon ja pehmytkudoksen bakteeri-infektioiden hoitoon (ks. kohdat 4.4 ja 5.1).

Bakteerilääkkeiden asianmukaista käyttöä koskevat viralliset suositukset tulee ottaa huomioon.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Teditolidifosfaattia kalvopäällysteisinä tabletteina tai kuiva-aineena välikonsentraattia varten voidaan käyttää alkuhoitona. Potilaille, jotka aloittavat hoidon valmisteen parenteraalisella lääkemuodolla, voidaan vaihtaa tilalle oraalinen lääkemuoto, kun se on kliinisesti aiheellista.

Suosittelun annos ja hoidon kesto

Suosittelun annos aikuisille ja vähintään 12-vuotiaille nuorille on 200 mg kerran vuorokaudessa 6 päivän ajan.

Teditolidifosfaatin turvallisuutta ja tehoa yli 6 päivän ajan annettuna ei ole varmistettu (ks. kohta 4.4).

Annoksen unohtuminen

Annoksen unohtuessa se tulee ottaa mahdollisimman pian vähintään 8 tuntia ennen seuraavaa aikataulun mukaista annosta. Jos seuraavaan annokseen on alle 8 tuntia, potilaan tulee odottaa seuraavaan aikataulun mukaiseen annokseen. Potilas ei saa korvata unohtunutta annosta ottamalla kaksinkertaisen annoksen.

Iäkkäät (≥ 65 vuotta) potilaat

Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen (ks. kohta 5.2). Kliininen kokemus ≥ 75-vuotiailla potilailla on rajallista.

Maksan vajaatoiminta

Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen (ks. kohta 5.2).

Munuaisten vajaatoiminta

Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen (ks. kohta 5.2).

Pediatriset potilaat

Teditsolidifosfaatin turvallisuutta ja tehoa alle 12 vuoden ikäisten lasten hoidossa ei ole vielä varmistettu. Saatavissa olevan tiedon perusteella, joka on kuvattu kohdassa 5.2, ei voida antaa suosituksia annostuksesta alle 12-vuotiaille lapsille.

Antotapa

Suun kautta. Kalvopäällysteinen tabletti voidaan ottaa ruoan kanssa tai ilman. Teditsolidin huippupitoisuus suun kautta annon jälkeen saavutetaan 6 tuntia nopeammin paastotilassa kuin runsasrasvaisen/-kalorisen aterian jälkeen (ks. kohta 5.2). Jos nopea antibioottivaikutus on tarpeen, laskimonsisäistä antoa tulee harkita.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Potilaat, joilla on neutropenia

Teditsolidifosfaatin turvallisuutta ja tehoa neutropeniaa sairastavien potilaiden (neutrofiilimäärä < 1 000 solua/mm³) hoidossa ei ole tutkittu. Infektion eläinmallissa teditsolidin antibakteerinen vaikutus heikentyi granulosityttien puuttuessa. Tämän löydöksen kliinistä merkitystä ei tiedetä. Vaihtoehtoisia hoitoja pitäisi harkita hoidettaessa potilaita, joilla on neutropenia ja akuutti ihon ja pehmytkudoksen bakteeri-infektio (ABSSSI). (ks. kohta 5.1).

Mitokondrioiden toimintahäiriö

Teditsolidi estää mitokondrioiden proteiinisynteesiä. Tämä estovaikutus voi aiheuttaa haittavaikutuksia, kuten maitohappoasidoosi, anemia ja neuropatia (optinen ja perifeerinen). Näitä tapahtumia on havaittu annettaessa toista oksatsolidinonien luokkaan kuuluvaa lääkeainetta, kun sitä on annettu pidempään kuin teditsolidifosfaattia suositellaan annettavaksi.

Myelosuppressio

Alentunutta verihiutaleiden määrää, alentunutta hemoglobiinia ja alentunutta valkosolujen määrää on todettu muutamilla potilailla teditsolidifosfaattihoidon aikana. Tapauksissa, joissa teditsolidifosfaatin käyttö lopetettiin, kyseiset hematologiset parametrit palautuivat hoitoa edeltävälle tasolle. Myelosuppressiota (mukaan lukien anemiaa, leukopeniaa, pansytopeniaa ja trombosytopeniaa) on raportoitu potilailla, joita on hoidettu toisella oksatsolidinonien luokkaan kuuluvalla lääkeaineella, ja näiden vaikutusten riski vaikutti liittyvän hoidon keston.

Perifeerinen neuropatia ja näköhermojen häiriöt

Perifeeristä neuropatiaa sekä näköhermojen neuropatiaa, joka on joissakin tapauksissa johtanut näön menetykseen, on raportoitu potilailla, joita on hoidettu toisella oksatsolidinonien luokkaan kuuluvan lääkeaineella, kun hoidon kesto on ylittänyt teditsolidifosfaattihoidolle suositellun ajan. Perifeeristä tai näköhermojen neuropatiaa ei ole raportoitu potilailla, joita on hoidettu teditsolidifosfaatilla hoidon kestoksi suositellun 6 päivän ajan. Kaikkia potilaita tulee neuvoa raportoimaan näköhäiriöiden oireista, kuten muutoksista näöntarkkuudessa tai värinäössä, näön hämärtymisestä tai näkökentän muutoksista. Tällaisissa tapauksissa suositellaan pikaista arviointia ja tarvittaessa silmälääkärille lähettämistä.

Maitohappoasidoosi

Maitohappoasidoosia on raportoitu toisen oksatsolidinonien luokkaan kuuluvan lääkeaineen käytön yhteydessä. Maitohappoasidoosia ei ole raportoitu potilailla, joita on hoidettu teditolidifosfaatilla hoidon kestoksi suositellun 6 päivän ajan.

Yliherkkyysoireyhtymät

Ristiallergian mahdollisuuden vuoksi teditolidifosfaattia tulee antaa varoen potilaille, joiden tiedetään olevan yliherkkiä muille oksatsolidinoneille.

Clostridioides difficilen aiheuttama ripuli

Clostridioides difficilen aiheuttamaa ripulia (*C. difficile* -ripulia) on raportoitu teditolidifosfaatin käytön yhteydessä (ks. kohta 4.8). *C. difficile* -ripulin vaikeusaste voi vaihdella lievästä ripulista kuolemaan johtavaan koliittiin. Bakterilääkehoito muuttaa suolen normaalia flooraa, mikä saattaa mahdollistaa *C. difficile* liikakasvun.

C. difficile -ripulin mahdollisuus on otettava huomioon kaikilla potilailla, joilla on antibioottien käytön jälkeinen vaikea ripuli. Anamneesin huolellinen selvitys on tarpeen, sillä *C. difficile* -ripulin on raportoitu ilmenevän yli kaksi kuukautta bakterilääkkeiden annon jälkeen.

Jos *C. difficile* -ripulia epäillään tai se on vahvistettu, teditolidifosfaatin ja, jos mahdollista, muiden ei *C. difficile*ä vastaan tarkoitettujen bakterilääkkeiden käyttö on lopetettava ja riittävät hoitotoimenpiteet aloitettava välittömästi. Sopivaa, elintoimintoja tukevaa hoitoa, *C. difficile*en antibioottihoitoa sekä kirurgista arviointia tulee harkita. Peristaltiikkaa inhiboivat lääkevalmisteet ovat vasta-aiheisia tässä tilanteessa.

Monoamiinioksidaasin esto

Teditolidi on reversiibeli, ei-selektiivinen monoamiinioksidaasin estäjä (MAO) *in vitro* (ks. kohta 4.5).

Serotoniinioireyhtymä

Toisen oksatsolidinonien luokkaan kuuluvan lääkeaineen ja serotonergisten lääkeaineiden yhteiskäyttöön yhdistettyä serotoniinioireyhtymää on raportoitu spontaanisti (ks. kohta 4.5).

Teditolidifosfaatin yhteiskäytöstä serotonergisten lääkeaineiden kanssa ei ole faasin 3 kliinistä kokemusta potilailla. Serotonergisiin lääkeaineisiin kuuluvat mm. selektiiviset serotoniinin takaisinoton estäjät (SSRI-lääkkeet), serotoniinin ja noradrenaliinin takaisinoton estäjät (SNRI-lääkkeet), trisykliset masennuslääkkeet, MAO-estäjät, triptaanit ja muut lääkkeet, joilla on mahdollinen adrenerginen tai serotonerginen vaikutus.

Resistentit mikro-organismit

Teditolidifosfaatin määrääminen silloin, kun bakteeri-infektiota ei ole vahvistettu tai siitä ei ole vahvaa epäilyä, lisää lääkeresistenttien bakteerien kehittymisen riskiä.

Teditolidi ei yleensä tehoa gramnegatiivisiin bakteereihin.

Kliinisten tietojen rajallisuus

Teditolidifosfaatin turvallisuutta ja tehoa yli 6 päivän ajan annettuna ei ole varmistettu.

Hoidetut akuutit ihon ja pehmytkudoksen bakteeri-infektiot rajoittuivat ainoastaan selluliittiin/ruusuun, vakaviin ihoabsesseihin ja haavainfektioihin. Muun tyyppisiä ihoinfektioita ei ole

tutkittu.

Kokemus teditolidifosfaattihoidosta akuutteja ihon ja pehmytkudoksen bakteeri-infektioita sairastavilla potilailla, joilla on samanaikainen sekundaarinen bakteremia, on rajallista. Akuuttien ihon ja pehmytkudoksen bakteeri-infektioiden ja samanaikaisen vakavan sepsiksen tai septisen sokin hoidosta ei ole lainkaan kokemusta.

Kontrolloituihin kliinisiin tutkimuksiin ei osallistunut potilaita, joilla oli neutropenia (neutrofilimäärä $< 1\ 000$ solua/mm³) tai vakava immuunivaje.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Farmakokineettiset yhteisvaikutukset

Kliinisessä tutkimuksessa, jossa verrattiin rosuvastatiinin (rintasyövälle resistentin proteiinin [BCRP] substraatti) kerta-annoksen (10 mg) farmakokinetiikkaa yksinään tai yhdessä teditolidifosfaatin kanssa käytettynä (200 mg:n oraalinen annos kerran päivässä), rosuvastatiinin AUC-arvo suureni noin 70 % ja C_{max}-arvo noin 55 %, kun sitä annettiin samanaikaisesti teditolidifosfaatin kanssa. Oraalisesti annettu teditolidifosfaatti voi näin ollen estää BCRP:tä suolistossa. Jos mahdollista, samanaikaisesti käytettävän BCRP-substraattilääkkeen (kuten imatinibin, lapatinibin, metotreksaatin, pitavastatiinin, rosuvastatiinin, sulfasalatsiinin ja topotekaanin) annon keskeyttämistä pitää harkita 6 päivän oraalisen teditolidifosfaattihoidon ajaksi.

Kliinisessä tutkimuksessa, jossa verrattiin midatsolaamin (CYP3A4-substraatti) kerta-annoksen (2 mg) farmakokinetiikkaa yksinään tai yhdessä teditolidifosfaatin kanssa käytettynä (200 mg:n oraalinen annos kerran päivässä 10 päivän ajan), samanaikaisesti teditolidifosfaatin kanssa käytetyn midatsolaamin AUC-arvo oli 81 % ja C_{max}-arvo 83 % yksinään käytetyn midatsolaamin arvoista. Tämä vaikutus ei ole kliinisesti merkitsevä, eikä samanaikaisesti käytettävien CYP3A4-substraattien annosten muuttaminen ole tarpeen teditolidifosfaattihoidon aikana.

Farmakodynaamiset yhteisvaikutukset

Monoamiinioksidaasin esto

Teditolidi on reversiibeli monoamiinioksidaasin (MAO) estäjä *in vitro*. Yhteisvaikutusta ei kuitenkaan ole odotettavissa, kun MAO-A:n eston IC₅₀-arvoa verrataan odotettuun altistukseen ihmisen plasmassa. Suun kautta annetun 200 mg:n teditolidifosfaattiannoksen vakaan tilan vaikutusta pseudoefedriinin ja tyramiinin verenpainetta kohottavaan vaikutukseen arvioitiin lääkeyhteisvaikutustutkimuksessa terveillä koehenkilöillä. Koehenkilöiden verenpaineessa tai sydämensykkeessä ei havaittu merkittäviä muutoksia pseudoefedriiniä annettaessa, eikä kliinisesti merkittävää tyramiiniherkkyyden lisääntymistä havaittu.

Mahdolliset serotonergiset yhteisvaikutukset

Serotonergisten yhteisvaikutusten mahdollisuutta ei ole tutkittu potilailla eikä terveillä vapaaehtoisilla (ks. kohta 5.2).

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Ei ole olemassa tietoja teditolidifosfaatin käytöstä raskaana oleville naisille. Hiirillä ja rotilla tehdyissä kokeissa havaittiin kehitykseen kohdistuvia vaikutuksia (ks. kohta 5.3). Varmuuden vuoksi teditolidifosfaatin käyttöä on suositeltavaa välttää raskauden aikana.

Imetys

Ei tiedetä, erittyvätkö teditolidifosfaatti/metaboliitit ihmisen rintamaitoon. Teditolidi erittyy rottien rintamaitoon (ks. kohta 5.3). Imeväiseen kohdistuvia riskejä ei voida poissulkea. On päätettävä

lopetetaanko rintaruokinta vai lopetetaanko teditsolidifosfaattihoito ottaen huomioon rintaruokinnasta aiheutuvat hyödyt lapselle ja hoidosta koituvat hyödyt äidille.

Hedelmällisyys

Teditsolidifosfaatin vaikutuksia ihmisen hedelmällisyyteen ei ole tutkittu. Teditsolidifosfaatilla tehdyissä eläinkokeissa ei havaittu haitallisia vaikutuksia hedelmällisyyteen (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Sivextrolla saattaa olla vähäinen vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn, koska se voi aiheuttaa huimausta, väsymystä tai melko harvinaisissa tapauksissa uneliaisuutta (ks. kohta 4.8).

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Aikuiset

Yleisimmin raportoidut haittavaikutukset teditsolidifosfaattia kontrolloiduissa faasin 3 kliinisissä tutkimuksissa saaneilla potilailla (200 mg teditsolidifosfaattia kerran vuorokaudessa 6 päivän ajan) olivat tutkimusten yhdistettyjen tietojen perusteella pahoinvointi (6,9 %), päänsärky (3,5 %), ripuli (3,2 %) ja oksentelu (2,3 %). Nämä haittavaikutukset olivat vaikeusasteeltaan yleensä lieviä tai kohtalaisia.

Turvallisuusprofiilit olivat samankaltaisia potilailla, jotka saivat teditsolidifosfaattia ainoastaan laskimoon, ja potilailla, jotka saivat valmistetta ainoastaan suun kautta. Poikkeuksena olivat maha-suolikanavan häiriöt, joita raportoitiin enemmän suun kautta annon yhteydessä.

Pediatriset potilaat

Teditsolidifosfaatin turvallisuutta arvioitiin yhdessä faasin 3 kliinisessä tutkimuksessa, johon osallistui 91 pediatria (12 – < 18-vuotiasta) potilasta, joilla oli akuutti ihon ja pehmytkudoksen bakteeri-infektio ja jotka saivat Sivextro-valmistetta 200 mg:n annoksella laskimoon ja/tai suun kautta 6 päivän ajan, sekä 29 potilasta, jotka saivat vertailuvalmisteita 10 päivän ajan.

Haittavaikutusten luettelo

Seuraavia haittavaikutuksia on todettu kahdessa Sivextro-valmistetta saaneilla aikuisilla tehdyssä vertailevassa faasin 3 pivotaalitutkimuksessa (taulukko 1). Suurentuneet ALAT- ja ASAT-arvot sekä maksan toimintakokeiden poikkeavat tulokset olivat ainoat haittavaikutukset, jotka ilmoitettiin yhdessä vertailevassa faasin 3 tutkimuksessa 12 – < 18-vuotiailla potilailla. Haittavaikutukset on luokiteltu elinjärjestelmän ja esiintymistiheyden mukaan. Esiintymistiheydet: Hyvin yleinen ($\geq 1/10$); yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$); melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$); harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$); hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$).

Taulukko 1 Haittavaikutukset faasin 3 vertailevissa kliinisissä tutkimuksissa elinjärjestelmän ja esiintymistiheyden mukaan

| Elinjärjestelmä | Yleinen | Melko harvinainen |
|---|----------------|--|
| Infektiot | | Ulkosynnyttimien ja emättimen mykoottinen infektio |
| | | Sieni-infektio |
| | | Ulkosynnyttimien ja emättimen kandidiaasi |
| | | Absessi |
| | | <i>Clostridioides difficile</i> -koliitti |
| | | Silja |
| | | Suun kandidiaasi |
| | | Hengitystieinfektio |
| Veri ja imukudos | | Lymfadenopatia |
| Immuunijärjestelmä | | Lääkeyliherkkyys |
| Aineenvaihdunta ja ravitsemus | | Dehydraatio |
| | | Diabetes mellituksen riittämätön hallinta |
| | | Hyperkalemia |
| Psyykkiset häiriöt | | Unettomuus |
| | | Unihäiriöt |
| | | Levottomuus |
| | | Painajaiset |
| Hermosto | Päänsärky | Uneliaisuus |
| | Huimaus | Makuhäiriö |
| | | Vapina |
| | | Parestesia |
| | | Hypoestesia |
| Silmät | | Näön hämärtyminen |
| | | Lasiaiskellujat |
| Sydän | | Bradykardia |
| Verisuonisto | | Punehtuminen |
| | | Kuumat aallot |
| Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina | | Yskä |
| | | Nenän limakalvojen kuivuminen |
| | | Keuhkokongestio |
| Ruoansulatuselimistö | Pahoinvointi | Vatsakipu |
| | Ripuli | Ummetus |
| | Oksentelu | Vatsavaivat |
| | | Suun kuivuminen |
| | | Ylävatsavaivat |
| | | Ylävatsakipu |
| | | Ilmavaivat |
| | | Ruokatorven refluksitauti |
| | | Ulosteen verisyys |
| Yökkäily | | |

| Elinjärjestelmä | Yleinen | Melko harvinainen |
|--|-------------------|--------------------------------------|
| Iho ja ihonalainen kudos | Yleistynyt kutina | Liikahikoilu |
| | | Kutina |
| | | Ihottuma |
| | | Nokkosihottuma |
| | | Hiustenlähtö |
| | | Punoittava ihottuma |
| | | Yleistynyt ihottuma |
| | | Akne |
| | | Allerginen kutina |
| | | Täpläinen ja näppyläinen ihottuma |
| | | Näppyläinen ihottuma |
| | | Kutiseva ihottuma |
| | | Luusto, lihakset ja sidekudos |
| Lihaskouristukset | | |
| Selkäkipu | | |
| Raajojen vaivat | | |
| Niskakipu | | |
| Munuaiset ja virtsatie | | Poikkeava virtsan haju |
| Sukupuolielimet ja rinnat | | Ulkosynnyttimien ja emättimen kutina |
| Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat | Väsymys | Vilunväreet |
| | | Ärtynisyys |
| | | Kuume |
| | | Perifeerinen turvotus |
| Tutkimukset | | Käden puristusvoiman heikentyminen |
| | | Transaminaasien kohoaminen |
| | | Valkosolun määrän pieneneminen |

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Yliannostustapauksessa Sivextro-hoito on keskeytettävä, ja potilaalle annettava yleistä, elintoimintoja tukevaa hoitoa. Hemodialyysi ei johda teditolidin merkittävään poistumiseen systeemisestä verenkierrosta. Suurin kliinisissä tutkimuksissa annettu kerta-annos oli 1 200 mg. Kaikki haittavaikutukset tällä annostasolla olivat vaikeusasteeltaan lieviä tai kohtalaisia.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Systemiset bakteerilääkkeet, muut bakteerilääkkeet, ATC-koodi: J01XX11

Vaikutusmekanismi

Teditolidifosfaatti on oksatsolidinonifosfaatin aihiolääke. Teditolidin antibakteerinen vaikutus

perustuu bakteeriribosomin 50S-alayksikköön sitoutumiseen, joka johtaa proteiinisynteesin estoon.

Teditsolidi tehoaa ensisijaisesti grampositiivisiin bakteereihin.

Teditsolidi on bakteriostaattinen enterokokeille, stafylokokeille ja streptokokeille *in vitro*.

Resistenssi

Yleisimmät stafylokokeissa ja enterokokeissa havaitut mutaatiot, jotka johtavat oksatsolidiniresistenssiin, ovat yhdessä tai useammassa 23S rRNA -geenin (G2576U ja T2500A) kopiassa. Organismit, joiden oksatsolidiniresistenssi johtuu mutaatioista 23S rRNA:ta tai ribosomaalisia proteiineja (L3 ja L4) koodittavissa kromosomaalisissa geneeissä, ovat yleensä ristiresistenttejä teditsolidille.

Toinen resistenssimekanismi perustuu plasmidivälitteisen, transposoniin liittyvän kloramfenikoli-florfenikoli-resistenssigeenin (*cfr*-geenin) koodaukseen, joka tekee stafylokokit ja enterokokit resistenteiksi oksatsolidinoneille, fenikoleille, linkosamideille, pleuromutiliineille, streptogramiini A:lle ja 16-jäsenisille makrolideille. C5 positiossa olevan hydroksimetyyliryhmän vuoksi teditsolidi säilyttää tehonsa *cfr*-geeniä kromosomimutaatioiden puuttuessa ilmentäviä *Staphylococcus aureus* -kantoja vastaan.

Vaikutusmekanismi eroaa muista oksatsolidinonien luokkaan kuulumattomista bakterilääkkeistä, minkä vuoksi teditsolidin ja muiden bakterilääkeluokkien välinen ristiresistenssi on epätodennäköistä.

Antibakteerinen vaikutus yhdistelmäkäytössä muiden bakterilääkkeiden ja sienilääkkeiden kanssa

In vitro -yhteisvaikutustutkimuksissa ei ole havaittu synergia- tai antagonismivaikutuksia teditsolidin ja seuraavien lääkeaineiden välillä: amfoterisiini B, atstreonaami, keftatsidiimi, keftriaksoni, siprofloksasiini, klindamysiini, kolistiini, daptomysiini, gentamisiini, imipeneemi, ketokonatsoli, minosykliini, piperasilliini, rifampisiini, terbinafiini, trimetopriimi/sulfametoksatsoli ja vankomysiini.

Herkkymäärittysten rajat

EUCAST:in (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) asettamat pienimmän bakteerien kasvua estävän lääkeainepitoisuuden (MIC) herkkysrajat ovat seuraavat:

| Organismit | Pienin estävä pitoisuus (mg/l) | |
|---|--------------------------------|------------------|
| | Herkkä (≤S) | Resistentti (R>) |
| <i>Staphylococcus</i> -lajit | 0,5 | 0,5 |
| A, B, C, G -ryhmien beetahemolyyttiset streptokokkibakteerit | 0,5 | 0,5 |
| Viridans-ryhmän streptokokit (vain <i>Streptococcus anginosus</i> -ryhmä) | 0,25 | 0,25 |

Farmakokineettinen/farmakodynaaminen suhde

AUC/MIC-suhde oli farmakodynaaminen parametri, jonka osoitettiin korreloivan parhaiten tehon kanssa hiiren reiden ja keuhkon *S. aureus* -infektioille.

Hiiren reiden *S. aureus* -infektioimallissa teditsolidin antibakteerinen vaikutus heikentyi granulosityttien puuttuessa. Bakteerien kasvua estävä AUC/MIC-suhde oli neutropeenisissä hiirissä vähintään 16-kertainen verrattuna eläimiin, joilla oli normaali vastustuskyky (ks. kohta 4.4).

Kliininen teho spesifisiä patogeeneja vastaan

Seuraavassa luetellut patogeenit olivat herkkiä teditolidille *in vitro*, ja teho niitä vastaan on osoitettu kliinisissä tutkimuksissa.

Akuutit ihon ja pehmytkudoksen bakteeri-infektiot

- *Staphylococcus aureus*
- *Streptococcus pyogenes*
- *Streptococcus agalactiae*
- *Streptococcus anginosus* -ryhmä (mukaan lukien *S. anginosus*, *S. intermedius* ja *S. constellatus*)

Antibakteerinen vaikutus muihin merkityksellisiin patogeeneihin

Kliinistä tehoa seuraavia patogeeneja vastaan ei ole varmistettu, vaikka *in vitro* -tutkimukset viittaavat siihen, että ne ovat herkkiä teditolidille hankinnaisten resistenssimekanismien puuttuessa:

- *Staphylococcus lugdunensis*

Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt lykkäyksen velvoitteelle toimittaa tutkimustulokset Sivextro-valmisteen käytöstä akuuttien ihon ja pehmytkudoksen bakteeri-infektioiden hoidossa yhdessä tai useammassa pediatrisessa hoitoryhmässä (ks. kohdasta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

5.2 Farmakokinetiikka

Oraalinen ja laskimoon annettava teditolidifosfaatti on aihiolääke, joka muuttuu fosfaatasien vaikutuksesta nopeasti mikrobiologisesti aktiiviseksi osaksi, teditolidiksi. Tässä kohdassa käsitellään ainoastaan teditolidin farmakokineettistä profiilia. Farmakokineettiset tutkimukset tehtiin terveillä koehenkilöillä, ja populaatiofarmakokineettiset analyysit tehtiin faasin 3 tutkimusten potilailla.

Imeytyminen

Teditolidin keskimääräiset vakaan tilan (SD) C_{\max} - ja AUC-arvot olivat samankaltaisia teditolidifosfaatin suun kautta annon ja laskimoon annon jälkeen: C_{\max} 2,2 (0,6) ja 3,0 (0,7) mcg/ml, AUC 25,6 (8,5) ja 29,2 (6,2) mcg·h/ml. Teditolidin absoluuttinen biologinen hyötöosuus on yli 90 %. Teditolidin huippupitoisuus plasmassa saavutetaan paastotilassa noin 3 tunnin sisällä teditolidifosfaatin suun kautta annosta.

Teditolidin huippupitoisuus (C_{\max}) pienenee noin 26 % ja huippupitoisuuden saavuttaminen hidastuu noin 6 tunnilla paastotilaan verrattuna, kun teditolidifosfaattia annetaan runsasrasvaisen aterian jälkeen. Kokonaisaltistus ($AUC_{0-\infty}$) ei muutu paastotilaa ja aterian jälkeistä tilaa verrattaessa.

Jakautuminen

Teditolidista sitoutuu ihmisen plasman proteiineihin keskimäärin noin 70–90 %. Teditolidin keskimääräinen vakaan tilan jakautumistilavuus terveillä aikuisilla (n = 8) laskimoon annetun 200 mg:n teditolidifosfaatti-kerta-annoksen jälkeen vaihteli välillä 67–80 litraa.

Biotransformaatio

Endogeeniset plasman ja kudosten fosfaatasit muuttavat teditolidifosfaatin mikrobiologisesti aktiiviseksi osaksi, teditolidiksi. Teditolidi on ainoa merkittävä kiertävä metaboliitti, ja sen osuus radiohiilen avulla mitatusta AUC-arvosta plasmassa on noin 95 %. Yhdistetyillä ihmisen maksan

mikrosomeilla inkuboitaessa teditolidi pysyi vakaana, mikä viittaa siihen, ettei teditolidi ole maksan CYP450-entsyymien substraatti. Teditolidin biotransformaatioon osallistuu useita sulfotransferaasi-entsyymejä (SULT1A1, SULT1A2 ja SULT2A1), jotka muodostavat kuonaeritteissä esiintyvän inaktiivisen, ei-kiertävän sulfaattikonjugaatin.

Eliminaatio

Teditolidi eliminoituu erittymällä kuonaeritteisiin, pääasiassa ei-kiertävänä sulfaattikonjugaattina. Suun kautta paastotilassa annettu ¹⁴C-merkitty teditolidifosfaatti-kerta-annos eliminoitui pääasiassa maksan kautta. Radioaktiivisesta annoksesta erittyi ulosteeseen 81,5 % ja virtsaan 18 %. Suurin osa eliminaatiosta (> 85 %) tapahtui 96 tunnin sisällä. Alle 3 % annetusta teditolidifosfaattiannoksesta poistuu aktiivisena teditolidina. Teditolidin eliminaation puoliintumisaika on noin 12 tuntia. Laskimoon annetun annoksen puhdistuma on 6–7 l/h.

Lineaarisuus/ei-lineaarisuus

Teditolidin farmakokinetiikka oli lineaarista annoksen ja ajan suhteen. Teditolidin C_{max}- ja AUC-arvot suurenevät suurin piirtein suhteessa annokseen 200 mg–1 200 mg:n oraalilla kerta-annoksilla ja 100–400 mg:n laskimonsisäisillä annoksilla. Vakaan tilan pitoisuus saavutetaan noin 3 vuorokauden sisällä; puoliintumisajan ollessa noin 12 tuntia tämä viittaa vaikuttavan aineen vaatimattomaan, noin 30 %:n kumuloitumiseen toistuvien päivittäisten oraalisten tai laskimonsisäisten annosten jälkeen.

Erytisyryhmät

Munuaisten vajaatoiminta

Kun kahdeksalle vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa (eGFR < 30 ml/min) sairastavalle koehenkilölle annettiin 200 mg:n laskimonsisäinen teditolidifosfaatti-kerta-annos, C_{max}-arvo oli lähes muuttumaton ja AUC_{0-∞}-arvo muuttui vähemmän kuin 10 % kahdeksaan terveeseen verrokkiin nähden. Loppuvaiheen munuaissairautta (eGFR < 15 ml/min) sairastavilla koehenkilöillä tehdyn tutkimuksen perusteella hemodialyysi ei johda teditolidifosfaatin merkittävään poistumiseen systeemisestä verenkierrosta. eGFR-arvo laskettiin MDRD4-yhtälön avulla.

Maksan vajaatoiminta

Teditolidin farmakokinetiikka ei muuttunut 200 mg:n oraalisen teditolidifosfaatti-kerta-annoksen jälkeen potilailla, jotka sairastivat keskivaikeaa (n = 8) tai vaikeaa (n = 8) maksan vajaatoimintaa (Child-Pugh-luokka B ja C).

Iäkkäät (≥ 65 vuotta) potilaat

Teditolidin farmakokinetiikka iäkkäillä terveillä koehenkilöillä (≥ 65 vuotta; n = 14, josta ainakin viisi koehenkilöä oli vähintään 75-vuotias) oli verrattavissa nuorempiin koehenkilöihin (25–45 vuotta; n = 14) 200 mg:n oraalisen teditolidifosfaatti-kerta-annoksen jälkeen.

Pediatriiset potilaat

Teditolidin farmakokinetiikka arvioitiin nuorilla (12–17 vuotta; n = 20) 200 mg:n oraalisen tai laskimonsisäisen teditolidifosfaatti-kerta-annoksen jälkeen ja nuorilla (12 – < 18 vuotta; n = 91), jotka saivat teditolidifosfaattia 200 mg laskimoon tai suun kautta 24 tunnin välein 6 päivän ajan. Arvioidut keskimääräiset teditolidin vakaan tilan C_{max}- ja AUC_{0-24h}-arvot olivat nuorilla 3,37 µg/ml ja 30,8 µg·h/ml. Nämä arvot olivat saman suuruisia kuin aikuisilla todetut.

Sukupuoli

Sukupuolen vaikutusta teditolidifosfaatin farmakokinetiikkaan arvioitiin terveillä miehillä ja naisilla kliinisissä tutkimuksissa ja populaatiofarmakokineettisessä analyysissä. Teditolidin farmakokinetiikka oli samankaltainen miehillä ja naisilla.

Yhteisvaikutustutkimukset

Muiden lääkkeiden vaikutukset Sivextro-valmisteeseen

In vitro -tutkimukset osoittivat, että teditolidin ja sytokromi P450 (CYP) -isoentsyymien inhibiittoreiden tai indusorien välillä ei ole odotettavissa yhteisvaikutuksia.

In vitro havaittiin useita teditolidin konjugointiin kykeneviä sulfotransferaasi-isoformeja (SULT1A1, SULT1A2 ja SULT2A1), mikä viittaa siihen, ettei mikään yksittäinen isoentsyymi ole ratkaiseva teditolidin puhdistumalle.

Sivextro-valmisteen vaikutukset muihin lääkkeisiin

Lääkkeitä metaboloivat entsyymit

In vitro -tutkimukset ihmisen maksan mikrosomeissa viittaavat siihen, että teditolidifosfaatti ja teditolidi eivät merkittävästi estä seuraavien CYP-isoentsyymien välittämää metaboliaa: CYP1A2, CYP2C19, CYP2A6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6 ja CYP3A4. Teditolidi ei muuttanut valittujen CYP-isoentsyymien vaikutusta, mutta CYP3A4:n mRNA-induktiota todettiin maksasoluissa *in vitro* -tutkimuksissa.

Kliininen tutkimus, jossa verrattiin midatsolaamin (CYP3A4-substraatti) kerta-annoksen (2 mg) farmakokinetiikkaa yksinään tai yhdessä teditolidifosfaatin kanssa käytettynä (200 mg:n oraalinen annos kerran päivässä 10 päivän ajan), ei osoittanut kliinisesti merkitsevää eroa midatsolaamin C_{max} - tai AUC-arvoissa. Samanaikaisesti käytettävien CYP3A4-substraattien annosten muuttaminen ei ole tarpeen Sivextro-hoidon aikana.

Kuljettajaproteiinit

Teditolidin tai teditolidifosfaatin kykyä estää lääkkeiden imeytymiselle tärkeiden kuljettajaproteiinien (OAT1, OAT3, OATP1B1, OATP1B3, OCT1 ja OCT2) ja effluksiproteiinien (P-gp ja BCRP) koetinsubstraattien kuljetusta testattiin *in vitro*. Kliinisesti merkityksellisiä yhteisvaikutuksia näiden kuljettajaproteiinien kanssa ei ole odotettavissa lukuun ottamatta BCRP:tä.

Kliinisessä tutkimuksessa, jossa verrattiin rosuvastatiinin (BCRP-substraatti) kerta-annoksen (10 mg) farmakokinetiikkaa yksinään tai yhdessä 200 mg oraalisesti annetun teditolidifosfaatin kanssa käytettynä, rosuvastatiinin AUC-arvo suureni noin 70 % ja C_{max} -arvo noin 55 %, kun rosuvastatiinia annettiin samanaikaisesti Sivextro-valmisteen kanssa. Oraalisesti annettu Sivextro voi näin ollen estää BCRP:tä suolistossa.

Monoamiinioksidaasin esto

Teditolidi on reversiibeli MAO:n estäjä *in vitro*. Yhteisvaikutusta ei kuitenkaan ole odotettavissa, kun IC_{50} -arvoa verrataan odotettuun altistukseen ihmisen plasmassa. MAO-A:n estosta ei havaittu merkkejä faasin 1 tutkimuksessa, jonka erityinen tarkoitus oli tutkia tämän yhteisvaikutuksen mahdollisuutta.

Adrenergiset lääkeaineet

Kahdessa lumekontrolloidussa vaihtovuoroisessa tutkimuksessa arvioitiin, lisääkö 200 mg:n oraalinen teditolidifosfaattiannos vakaassa tilassa pseudoefedriinin ja tyramiinin verenpainetta kohottavaa vaikutusta terveillä henkilöillä. Pseudoefedriinillä ei havaittu merkittäviä muutoksia verenpaineessa tai sydämensykkeessä. Systolisen verenpaineen ≥ 30 mmHg:n nousun annosta edeltävältä lähtötasolta aiheuttavan tyramiiniannoksen mediaani oli teditolidifosfaattia annettaessa 325 mg ja lumelääkettä annettaessa 425 mg. Sivextron antamisella runsaasti tyramiinia (noin 100 mg) sisältävien ruokien kanssa ei odoteta olevan verenpainetta kohottavaa vaikutusta.

Serotonergiset lääkeaineet

Serotonergiset vaikutukset, kun teditolidifosfaattia annettiin jopa 30 kertaa ihmisen annosta vastaavina annoksina, ei eronnut vehikkelikontrolleista aivojen serotonergista aktiivisuutta ennustavassa hiirimallissa. Tiedot serotonergisten lääkeaineiden ja teditolidifosfaatin yhteisvaikutuksista potilailla ovat rajallisia. Faasin 3 tutkimuksiin ei otettu henkilöitä, jotka ottivat serotonergisia lääkkeitä mukaan lukien masennuslääkkeitä, kuten selektiivisiä serotoniiniin

takaisinoton estäjiä (SSRI-lääkkeitä), trisyklisiä masennuslääkkeitä ja serotoniini-5-hydroksitryptamiini-reseptorien (5-HT1-reseptorien) agonisteja (triptaaneja), meperidiiniä tai buspironia.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Teditsolidifosfaatilla ei ole tehty pitkäaikaisia karsinogeenisuustutkimuksia.

Rotille annetut toistuvat oraaliset ja laskimonsisäiset teditsolidifosfaattiannokset aiheuttivat yhden ja kolmen kuukauden pituisissa toksisuustutkimuksissa annos- ja aikariippuvaista luuytimen solukatoa (myelosyyttien, erytrosyyttien ja megakaryosyyttien) sekä siihen liittyvää kiertävien punasolujen, valkosolujen ja verihiutaleiden määrän vähenemistä. Nämä vaikutukset osoittivat merkkejä korjautuvuudesta, ja niitä esiintyi, kun teditsolidille altistus plasmassa (AUC) oli ≥ 6 kertaa suurempi kuin ihmisen terapeutiseen annokseen yhdistetty altistus plasmassa. Rotilla tehdyssä kuukauden pituisessa immunotoksisuustutkimuksessa toistuvien oraalisten teditsolidifosfaattiannosten havaittiin vähentävän merkittävästi pernan B- ja T-solujen sekä plasman IgG-titterien määrää. Näitä vaikutuksia esiintyi, kun teditsolidille altistus plasmassa (AUC) oli ≥ 3 kertaa suurempi kuin odotettu ihmisen terapeutiseen annokseen yhdistetty altistus plasmassa.

Eriyisessä neuropatologisessa tutkimuksessa pigmentoiduille Long Evans -rotille annettiin teditsolidifosfaattia päivittäin jopa 9 kuukauden ajan. Tutkimuksessa käytettiin perfluusiofiksoidun ääreis- ja keskushermostokudoksen herkkää morfologista arviointia. Merkkejä neurotoksisuudesta, mukaan lukien neurobehavoraalaisia muutoksia tai perifeeristä tai näköhermojen neuropatiaa, ei havaittu, kun teditsolidia annettiin suun kautta 1, 3, 6 tai 9 kuukauden ajan annoksina, joiden aikaansaama altistus plasmassa (AUC) oli jopa 8 kertaa suurempi kuin odotettu ihmisen oraaliseen terapeutiseen annokseen yhdistetty altistus plasmassa.

Teditsolidifosfaatti oli negatiivinen genotoksisuudelle kaikissa *in vitro* -testeissä (bakteerien takaisinmutaatio [Ames], kiinalaisen hamsterin keuhkojen [CHL] solujen kromosomipoikkeavuudet) ja kaikissa *in vivo* -testeissä (hiiren luuytimen mikrotuma, rotan maksan S-vaiheen ulkopuolinen DNA-synteesi). Myös teditsolidifosfaatista metabolisen aktivaation jälkeen (*in vitro* ja *in vivo*) luodun teditsolidin genotoksisuutta testattiin. Teditsolidi oli positiivinen genotoksisuudelle *in vitro* CHL-solujen kromosomipoikkeavuus -testissä, mutta negatiivinen muissa *in vitro* -testeissä (Ames, hiiren lymfooman mutageenisuus) sekä *in vivo* hiiren luuytimen mikrotuma -testissä.

Teditsolidifosfaatilla ei ollut haitallista vaikutusta urosrottien hedelmällisyyteen tai lisääntymiskykyyn siittiöiden muodostus mukaan lukien oraalilla enintään 50 mg/kg/vrk:n annoksilla (suurin testattu annos) tai aikuisten naarasrottien hedelmällisyyteen tai lisääntymiskykyyn oraalilla enintään 15 mg/kg/vrk:n annoksilla (suurin testattu annos). Näiden annosten aikaansaama altistus oli uroksilla $\geq 5,3$ kertaa suurempi ja naarailla $\geq 4,2$ kertaa suurempi kuin ihmisen oraalilla terapeutisella annoksella AUC_{0-24} -arvon perusteella.

Hiirillä ja rotilla tehdyissä alkion ja sikiön kehitystä arvioivissa tutkimuksissa ei havaittu merkkejä teratogeenisuudesta altistuksella, joka oli 4 ja 6 kertaa suurempi kuin odotettu altistus ihmisellä. Toksisuutta alkioille ja sikiöille arvioivissa tutkimuksissa teditsolidifosfaatin havaittiin aiheuttavan kehitystoksisuutta hiirillä ja rotilla. Hiirien sikiöiden kehitykseen kohdistuvia vaikutuksia emoon kohdistuvan toksisuuden puuttuessa olivat sikiöiden painon aleneminen ja yhteen kasvaneiden kylkirustojen esiintyvyyden lisääntyminen (CD-1-hiirilajin normaalin geneettisen sternaalisten variaatioiden taipumuksen voimistuminen). Näitä vaikutuksia havaittiin suurimmalla testatulla annoksella, 25 mg/kg/vrk (4 kertaa suurempi altistus kuin arvioitu altistus ihmisellä AUC -arvon perusteella). Rotilla havaittiin sikiöiden painon alenemista ja luustovariaatioiden lisääntymistä mukaan lukien rintanikamien, selkänikamien ja kallon vähentynyttä luutumista suurimmalla testatulla annoksella, 15 mg/kg/vrk (6 kertaa suurempi altistus kuin arvioitu altistus ihmisellä AUC -arvon perusteella). Nämä vaikutukset yhdistettiin toksisiin vaikutuksiin emolla (emon painon aleneminen). Suurimmat teditsolidiannokset, jolla ei ollut toksisia vaikutuksia (NOEL) hiirien sikiöihin (5 mg/kg/vrk) ja rottaemoihin ja rottien sikiöihin (2,5 mg/kg/vrk), vastasivat AUC -arvoiltaan suurin piirtein ihmisen oraaliseen terapeutisen annoksen tuottamaa AUC -arvoa.

Teditsolidi erittyi imettävien rottien rintamaitoon, ja havaitut pitoisuudet olivat samankaltaisia kuin emon plasmassa.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tabletin ydin

Mikrokiteinen selluloosa
Mannitoli
Povidoni
Krospovidoni
Magnesiumstearaatti

Kalvopäällyste

Polyvinyylialkoholi
Titaanidioksidi (E171)
Makrogoli
Talkki
Keltainen rautaoksidi (E172)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

3 vuotta.

6.4 Säilytys

Tämä lääke ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

Alumiini/polyeteenitereftalaatti (PET)/paperi -foliosta ja kirkkaasta polyvinyylidikloridi (PVC) / polyvinylideenidikloridi (PVdC) -kalvosta valmistetut rei'itetyt lapsiturvalliset kerta-annosläpipainopakkaukset, joissa on 6 × 1 tablettia.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisvaatimuksia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Alankomaat

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/15/991/001

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 23. maaliskuuta 2015

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 9. tammikuuta 2020

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu>.

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Sivextro 200 mg kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi injektiopullo sisältää 200 mg:aa teditolidifosfaattia vastaavan määrän dinatriumteditolidifosfaattia.

Käyttökuntoon saattamisen jälkeen yksi ml sisältää 50 mg teditolidifosfaattia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos (kuiva-aine välikonsentraattia varten).

Valkoinen tai luonnonvalkoinen jauhe.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Sivextro on tarkoitettu aikuisten ja vähintään 12-vuotiaiden nuorten akuuttien ihon ja pehmytkudoksen bakteeri-infektioiden hoitoon (ks. kohdat 4.4 ja 5.1).

Bakteerilääkkeiden asianmukaista käyttöä koskevat viralliset suositukset tulee ottaa huomioon.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Teditolidifosfaattia kalvopäällysteisinä tabletteina tai kuiva-aineena välikonsentraattia varten voidaan käyttää alkuhoitona. Potilaille, jotka aloittavat hoidon valmisteen parenteraalisella lääkemudolla, voidaan vaihtaa tilalle oraalinen lääkemudoto, kun se on kliinisesti aiheellista.

Suositteltu annos ja hoidon kesto

Suositteltu annos aikuisille ja vähintään 12-vuotiaille nuorille on 200 mg kerran vuorokaudessa 6 päivän ajan.

Teditolidifosfaatin turvallisuutta ja tehoa yli 6 päivän ajan annettuna ei ole varmistettu (ks. kohta 4.4).

Annoksen unohtuminen

Annoksen unohtuessa se tulee antaa potilaalle mahdollisimman pian vähintään 8 tuntia ennen seuraavaa aikataulun mukaista annosta. Jos seuraavaan annokseen on alle 8 tuntia, lääkärin tulee odottaa seuraavaan aikataulun mukaiseen annokseen. Unohtunutta annosta ei saa korvata antamalla kaksinkertaista annosta.

Iäkkäät (≥ 65 vuotta) potilaat

Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen (ks. kohta 5.2). Kliininen kokemus ≥ 75-vuotiailla potilailla on rajallista.

Maksan vajaatoiminta

Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen (ks. kohta 5.2).

Munuaisten vajaatoiminta

Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen (ks. kohta 5.2).

Pediatriset potilaat

Teditsolidifosfaatin turvallisuutta ja tehoa alle 12 vuoden ikäisten lasten hoidossa ei ole vielä varmistettu. Saatavissa olevan tiedon perusteella, joka on kuvattu kohdassa 5.2, ei voida antaa suosituksia annostuksesta alle 12-vuotiaille lapsille.

Antotapa

Sivextro-valmistetta annetaan 60 minuuttia kestäväenä infuusiona laskimoon.

Ks. kohdasta 6.6 ohjeet lääkevalmisteen saattamisesta käyttökuntoon ja laimentamisesta ennen lääkkeen antoa.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Potilaat, joilla on neutropenia

Teditsolidifosfaatin turvallisuutta ja tehoa neutropeniaa sairastavien potilaiden (neutrofiilimäärä $< 1\ 000$ solua/mm³) hoidossa ei ole tutkittu. Infektion eläinmallissa teditsolidin antibakteerinen vaikutus heikentyi granulosityttien puuttuessa. Tämän löydöksen kliinistä merkitystä ei tiedetä. Vaihtoehtoisia hoitoja tulisi harkita hoidettaessa potilaita, joilla on neutropenia ja akuutti ihon ja pehmytkudoksen bakteeri-infektio (ABSSSI) (ks. kohta 5.1).

Mitokondrioiden toimintahäiriö

Teditsolidi estää mitokondrioiden proteiinisynteesiä. Tämä estovaikutus voi aiheuttaa haittavaikutuksia, kuten maitohappoasidoosi, anemia ja neuropatia (optinen ja perifeerinen). Näitä tapahtumia on havaittu annettaessa toista oksatsolidinonien luokkaan kuuluvaa lääkeainetta, kun sitä on annettu pidempään kuin teditsolidifosfaattia suositellaan annettavaksi.

Myelosuppressio

Alentunutta verihytaleiden määrää, alentunutta hemoglobiinia ja alentunutta valkosolujen määrää on todettu muutamilla potilailla teditsolidifosfaattihoidon aikana. Tapauksissa, joissa teditsolidifosfaatin käyttö lopetettiin, kyseiset hematologiset parametrit palautuivat hoitoa edeltävälle tasolle.

Myelosuppressiota (mukaan lukien anemiaa, leukopeniaa, pansytopeniaa ja trombosytopeniaa) on raportoitu potilailla, joita on hoidettu toisella oksatsolidinonien luokkaan kuuluvalla lääkeaineella, ja näiden vaikutusten riski vaikutti liittyvän hoidon kestoan.

Perifeerinen neuropatia ja näköhermojen häiriöt

Perifeeristä neuropatiaa sekä näköhermojen neuropatiaa, joka on joissakin tapauksissa johtanut näön menetykseen, on raportoitu potilailla, joita on hoidettu toisella oksatsolidinonien luokkaan kuuluvan lääkeaineella, kun hoidon kesto on ylittänyt teditsolidifosfaattihoidolle suositellun ajan. Perifeeristä tai näköhermojen neuropatiaa ei ole raportoitu potilailla, joita on hoidettu teditsolidifosfaatilla hoidon kestoksi suositellun 6 päivän ajan. Kaikkia potilaita tulee neuvoa raportoimaan näköhäiriöiden oireista, kuten muutoksista näöntarkkuudessa tai värinäössä, näön hämärtymisestä tai näkökentän

muutoksista. Tällaisissa tapauksissa suositellaan pikaista arviointia ja tarvittaessa silmälääkärille lähettämistä.

Maitohappoasidoosi

Maitohappoasidoosia on raportoitu toisen oksatsolidinonien luokkaan kuuluvan lääkeaineen käytön yhteydessä. Maitohappoasidoosia ei ole raportoitu potilailla, joita on hoidettu teditolidifosfaatilla hoidon kestoksi suositellun 6 päivän ajan.

Yliherkkyysoireyhtymät

Ristiallergian mahdollisuuden vuoksi teditolidifosfaattia tulee antaa varoen potilaille, joiden tiedetään olevan yliherkkiä muille oksatsolidinoneille.

Clostridioides difficile aiheuttama ripuli

Clostridioides difficile aiheuttamaa ripulia (*C. difficile* -ripulia) on raportoitu teditolidifosfaatin käytön yhteydessä (ks. kohta 4.8). *C. difficile* -ripulin vaikeusaste voi vaihdella lievästä ripulista kuolemaan johtavaan koliittiin. Bakterilääkehoito muuttaa suolen normaalia flooraa, mikä saattaa mahdollistaa *C. difficile* liikakasvun.

C. difficile -ripulin mahdollisuus on otettava huomioon kaikilla potilailla, joilla on antibioottien käytön jälkeinen vaikea ripuli. Anamneesin huolellinen selvitys on tarpeen, sillä *C. difficile* -ripulin on raportoitu ilmenevän yli kaksi kuukautta bakterilääkkeiden annon jälkeen.

Jos *C. difficile* -ripulia epäillään tai se on vahvistettu, teditolidifosfaatin ja, jos mahdollista, muiden ei *C. difficile*ä vastaan tarkoitettujen bakterilääkkeiden käyttö on lopetettava ja riittävät hoitotoimenpiteet aloitettava välittömästi. Sopivaa, elintoimintoja tukevaa hoitoa, *C. difficile*en antibioottihoitoa sekä kirurgista arviointia tulee harkita. Peristaltiikkaa inhiboivat lääkevalmisteet ovat vasta-aiheisia tässä tilanteessa.

Monoamiinioksidaasin esto

Teditolidi on reversiibeli, ei-selektiivinen monoamiinioksidaasin (MAO) estäjä *in vitro* (ks. kohta 4.5).

Serotoniini-oireyhtymä

Toisen oksatsolidinonien luokkaan kuuluvan lääkeaineen ja serotonergisten lääkeaineiden yhteiskäyttöön yhdistettyä serotoniini-oireyhtymää on raportoitu spontaanisti (ks. kohta 4.5).

Teditolidifosfaatin yhteiskäytöstä serotonergisten lääkeaineiden kanssa ei ole faasin 3 kliinistä kokemusta potilailla. Serotonergisiin lääkeaineisiin kuuluvat mm. selektiiviset serotoniinin takaisinoton estäjät (SSRI-lääkkeet), serotoniinin ja noradrenaliinin takaisinoton estäjät (SNRI-lääkkeet), trisykliset masennuslääkkeet, MAO-estäjät, triptaanit ja muut lääkkeet, joilla on mahdollinen adrenerginen tai serotonerginen vaikutus.

Resistentit mikro-organismit

Teditolidifosfaatin määrääminen silloin, kun bakteri-infektiota ei ole vahvistettu tai siitä ei ole vahvaa epäilyä, lisää lääkeresistenttien bakteerien kehittymisen riskiä.

Teditolidi ei yleensä tehoa gramnegatiivisiin bakteereihin.

Kliinisten tietojen rajallisuus

Teditolidifosfaatin turvallisuutta ja tehoa yli 6 päivän ajan annettuna ei ole varmistettu.

Hoidetut akuutit ihon ja pehmytkudoksen bakteeri-infektiot rajoittuivat ainoastaan selluliittiin/ruusuun, vakaviin ihoabsesseihin ja haavainfektioihin. Muun tyyppisiä ihoinfektioita ei ole tutkittu.

Kokemus teditolidifosfaattihoidosta akuutteja ihon ja pehmytkudoksen bakteeri-infektioita sairastavilla potilailla, joilla on samanaikainen sekundaarinen bakteremia, on rajallista. Akuuttien ihon ja pehmytkudoksen bakteeri-infektioiden ja samanaikaisen vakavan sepsiksen tai septisen sokin hoidosta ei ole lainkaan kokemusta.

Kontrolloituihin kliinisiin tutkimuksiin ei osallistunut potilaita, joilla oli neutropenia (neutrofiilimäärä < 1 000 solua/mm³) tai vakava immuunivaje.

Natrium

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per injektiopullo eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Farmakokineettiset yhteisvaikutukset

Kliinisessä tutkimuksessa, jossa verrattiin rosuvastatiinin (rintasyöväälle resistentin proteiinin [BCRP] substraatti) kerta-annoksen (10 mg) farmakokinetiikkaa yksinään tai yhdessä teditolidifosfaatin kanssa käytettynä (200 mg:n oraalinen annos kerran päivässä), rosuvastatiinin AUC-arvo suureni noin 70 % ja C_{max}-arvo noin 55 %, kun sitä annettiin samanaikaisesti teditolidifosfaatin kanssa. Oraalisesti annettu teditolidifosfaatti voi näin ollen estää BCRP:tä suolistossa. Jos mahdollista, samanaikaisesti käytettävän BCRP-substraattilääkkeen (kuten imatinibin, lapatinibin, metotreksaatin, pitavastatiinin, rosuvastatiinin, sulfasalatsiinin ja topotekaanin) annon keskeyttämistä pitää harkita 6 päivän oraalisen teditolidifosfaattihoidon ajaksi.

Farmakodynaamiset yhteisvaikutukset

Monoamiinioksidaasin estäjät

Teditolidi on reversiibeli monoamiinioksidaasin (MAO) estäjä *in vitro*. Yhteisvaikutusta ei kuitenkaan ole odotettavissa, kun MAO-A:n eston IC₅₀-arvoa verrataan odotettuun altistukseen ihmisen plasmassa. Suun kautta annetun 200 mg:n teditolidifosfaattiannoksen vakaan tilan vaikutusta pseudoefedriinin ja tyramiinin verenpainetta kohottavaan vaikutukseen arvioitiin lääkeyhteisvaikutustutkimuksessa terveillä koehenkilöillä. Koehenkilöiden verenpaineessa tai sydämensykkeessä ei havaittu merkittäviä muutoksia pseudoefedriiniä annettaessa, eikä kliinisesti merkittävää tyramiiniherkkyyden lisääntymistä havaittu.

Mahdolliset serotonergiset yhteisvaikutukset

Serotonergisten yhteisvaikutusten mahdollisuutta ei ole tutkittu potilailla eikä terveillä vapaaehtoisilla (ks. kohta 5.2).

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Ei ole olemassa tietoja teditolidifosfaatin käytöstä raskaana oleville naisille. Hiirillä ja rotilla tehdyissä kokeissa havaittiin kehitykseen kohdistuvia vaikutuksia (ks. kohta 5.3). Varmuuden vuoksi teditolidifosfaatin käyttöä on suositeltavaa välttää raskauden aikana.

Imetys

Ei tiedetä, erittyvätkö teditolidifosfaatti/metaboliitit ihmisen rintamaitoon. Teditolidi erittyy rottien

rintamaitoon (ks. kohta 5.3). Imeväiseen kohdistuvia riskejä ei voida poissulkea. On päätettävä lopetetaanko rintaruokinta vai lopetetaanko teditsolidifosfaattihoito ottaen huomioon rintaruokinnasta aiheutuvat hyödyt lapselle ja hoidosta koituvat hyödyt äidille.

Hedelmällisyys

Teditsolidifosfaatin vaikutuksia ihmisen hedelmällisyyteen ei ole tutkittu. Teditsolidifosfaatilla tehdyissä eläinkokeissa ei havaittu haitallisia vaikutuksia hedelmällisyyteen (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Sivextrolla saattaa olla vähäinen vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn, koska se voi aiheuttaa huimausta, väsymystä tai melko harvinaisissa tapauksissa uneliaisuutta (ks. kohta 4.8).

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Aikuiset

Yleisimmin raportoidut haittavaikutukset teditsolidifosfaattia kontrolloiduissa faasin 3 kliinisissä tutkimuksissa saaneilla potilailla (200 mg teditsolidifosfaattia kerran vuorokaudessa 6 päivän ajan) olivat tutkimusten yhdistettyjen tietojen perusteella pahoinvointi (6,9 %), päänsärky (3,5 %), ripuli (3,2 %) ja oksentelu (2,3 %). Nämä haittavaikutukset olivat vaikeusasteeltaan yleensä lieviä tai kohtalaisia.

Turvallisuusprofiilit olivat samankaltaisia potilailla, jotka saivat teditsolidifosfaattia ainoastaan laskimoon, ja potilailla, jotka saivat valmistetta ainoastaan suun kautta. Poikkeuksena olivat maha-suolikanavan häiriöt, joita raportoitiin enemmän suun kautta annon yhteydessä.

Turvallisuutta arvioitiin lisäksi Kiinassa, Filippiineillä, Taiwanissa ja Yhdysvalloissa tehdyssä satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa monikeskustutkimuksessa. Tutkimuksessa yhteensä 292 aikuispotilasta sai 200 mg teditsolidifosfaattia laskimoon ja/tai suun kautta kerran vuorokaudessa 6 vuorokauden ajan, ja 297 potilasta sai 600 mg linetsolidia laskimoon ja/tai suun kautta 12 tunnin välein 10 vuorokauden ajan akuuttiin ihon ja pehmytkudoksen bakteeri-infektioon. Turvallisuusprofiili oli tässä tutkimuksessa samanlainen kuin faasin 3 kliinisissä tutkimuksissa. Infuusiopaikan reaktioita (laskimotulehdus) raportoitiin kuitenkin useammin (2,7 %) teditsolidifosfaattia saaneilla tutkittavilla kuin linetsolidia saaneessa vertailuryhmässä (0 %), erityisesti aasialaisten potilaiden keskuudessa. Nämä löydökset viittaavat infuusioon liittyvien reaktioiden (laskimotulehdus) suurempaan esiintymiseen kuin mitä teditsolidifosfaatilla tehdyissä aiemmissä kliinisissä tutkimuksissa on havaittu.

Pediatriset potilaat

Teditsolidifosfaatin turvallisuutta arvioitiin yhdessä faasin 3 kliinisessä tutkimuksessa, johon osallistui 91 pediatria (12 – < 18-vuotiaalla) potilasta, joilla oli akuutti ihon ja pehmytkudoksen bakteeri-infektio ja jotka saivat Sivextro-valmistetta 200 mg:n annoksella laskimoon ja/tai suun kautta 6 päivän ajan, sekä 29 potilasta, jotka saivat vertailuvalmisteita 10 päivän ajan.

Haittavaikutusten luettelo

Suoraavia haittavaikutuksia on todettu kahdessa vertailevassa faasin 3 pivotaalitutkimuksessa ja yhdessä myyntiluvan myöntämisen jälkeisessä tutkimuksessa, jotka tehtiin Sivextro-valmistetta saaneilla aikuisilla (taulukko 1). Suurentuneet ALAT- ja ASAT-arvot sekä maksan toimintakokeiden poikkeavat tulokset olivat ainoat haittavaikutukset, jotka ilmoitettiin yhdessä vertailevassa faasin 3 tutkimuksessa 12 – < 18-vuotiaalla potilailla. Haittavaikutukset on luokiteltu elinjärjestelmän ja esiintymistiheyden mukaan. Esiintymistiheydet: Hyvin yleinen ($\geq 1/10$); yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$); melko harvinainen ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); harvinainen ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$); hyvin harvinainen ($< 1/10000$).

Taulukko 1 Haittavaikutukset faasin 3 vertailevissa kliinisissä tutkimuksissa elinjärjestelmän ja esiintymistiheyden mukaan

| Elinjärjestelmä | Yleinen | Melko harvinainen |
|---|----------------|--|
| Infektiot | | Ulkosynnyttimien ja emättimen mykoottinen infektio |
| | | Sieni-infektio |
| | | Ulkosynnyttimien ja emättimen kandidiaasi |
| | | Absessi |
| | | <i>Clostridioides difficile</i> -koliitti |
| | | Silsa |
| | | Suun kandidiaasi |
| | | Hengitystieinfektio |
| Veri ja imukudos | | Lymfadenopatia |
| Immuunijärjestelmä | | Lääkeyliherkkyys |
| Aineenvaihdunta ja ravitsemus | | Dehydraatio |
| | | Diabetes mellituksen riittämätön hallinta |
| | | Hyperkalemia |
| Psyykkiset häiriöt | | Unettomuus |
| | | Unihäiriöt |
| | | Levottomuus |
| | | Painajaiset |
| Hermosto | Päänsärky | Uneliaisuus |
| | Huimaus | Makuhäiriö |
| | | Vapina |
| | | Parestesia |
| | | Hypoestesia |
| Silmät | | Näön hämärtyminen |
| | | Lasiaiskellujat |
| Sydän | | Bradykardia |
| Verisuonisto | | Punehtuminen |
| | | Kuumat aallot |
| Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina | | Yskä |
| | | Nenän limakalvojen kuivuminen |
| | | Keuhkokongestio |
| Ruoansulatuselimistö | Pahoinvointi | Vatsakipu |
| | Ripuli | Ummetus |
| | Oksentelu | Vatsavaivat |
| | | Suun kuivuminen |
| | | Ylävatsavaivat |
| | | Ylävatsakipu |
| | | Ilmavaivat |
| | | Ruokatorven refluksitauti |
| | | Ulosteen verisyys |
| | | Yökkäily |

| Elinjärjestelmä | Yleinen | Melko harvinainen |
|--|---|--------------------------------------|
| Iho ja ihonalainen kudos | Yleistynyt kutina | Liikahikoilu |
| | | Kutina |
| | | Ihottuma |
| | | Nokkosihottuma |
| | | Hiustenlähtö |
| | | Punoittava ihottuma |
| | | Yleistynyt ihottuma |
| | | Akne |
| | | Allerginen kutina |
| | | Täpläinen ja näppyläinen ihottuma |
| | | Näppyläinen ihottuma |
| | | Kutiseva ihottuma |
| | | Luusto, lihakset ja sidekudos |
| Lihaskouristukset | | |
| Selkäkipu | | |
| Raajojen vaivat | | |
| Niskakipu | | |
| Munuaiset ja virtsatiet | | Poikkeava virtsan haju |
| Sukupuolielimet ja rinnat | | Ulkosynnyttimien ja emättimen kutina |
| Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat | Väsymys | Vilunväreet |
| | Infuusiopaikan reaktiot (laskimotulehdus) | Kipu infuusiopaikassa |
| | | Ärtyneisyys |
| | | Kuume |
| | | Infuusioon liittyvä reaktio |
| | | Perifeerinen turvotus |
| Tutkimukset | | Käden puristusvoiman heikentyminen |
| | | Transaminaasien kohoaminen |
| | | Valkosolun määrän pieneneminen |

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskusta pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Yliannostustapauksessa Sivextro-hoito on keskeytettävä, ja potilaalle annettava yleistä, elintoimintoja tukevaa hoitoa. Hemodialyysi ei johda teditsolidin merkittävään poistumiseen systeemisestä verenkierrosta. Suurin kliinisissä tutkimuksissa annettu kerta-annos oli 1 200 mg. Kaikki haittavaikutukset tällä annostasolla olivat vaikeusasteeltaan lieviä tai kohtalaisia.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Systemiset bakteerilääkkeet, muut bakteerilääkkeet, ATC-koodi: J01XX11

Vaikutusmekanismi

Teditsolidifosfaatti on oksatsolidinonifosfaatin aihiolääke. Teditsolidin antibakteerinen vaikutus perustuu bakteeriribosomin 50S-alayksikköön sitoutumiseen, joka johtaa proteiinisynteesin estoon.

Teditsolidi tehoaa ensisijaisesti grampositiivisiin bakteereihin.

Teditsolidi on bakteriostaattinen enterokokeille, stafylokokeille ja streptokokeille *in vitro*.

Resistenssi

Yleisimmät stafylokokeissa ja enterokokeissa havaitut mutaatiot, jotka johtavat oksatsolidinoniresistenssiin, ovat yhdessä tai useammassa 23S rRNA -geenien (G2576U ja T2500A) kopiassa. Organismit, joiden oksatsolidinoniresistenssi johtuu mutaatioista 23S rRNA:ta tai ribosomaalisia proteiineja (L3 ja L4) koodittavissa kromosomaalisissa geneeissä, ovat yleensä ristiresistenttejä teditsolidille.

Toinen resistenssimekanismi perustuu plasmidivälitteisen, transposoniin liittyvän kloramfenikoli-florfenikoli-resistenssigeenin (*cfr*-geenin) koodaukseen, joka tekee stafylokokit ja enterokokit resistenteiksi oksatsolidinoneille, fenikoleille, linkosamideille, pleuromutiliineille, streptogramiini A:lle ja 16-jäsenisille makrolideille. C5-positiossa olevan hydroksimetyyliryhmän vuoksi teditsolidi säilyttää tehonsa *cfr*-geeniä kromosomimutaatioiden puuttuessa ilmentäviä *Staphylococcus aureus* -kantoja vastaan.

Vaikutusmekanismi eroaa muista oksatsolidinonien luokkaan kuulumattomista bakteerilääkkeistä, minkä vuoksi teditsolidin ja muiden bakteerilääkeluokkien välinen ristiresistenssi on epätodennäköistä.

Antibakteerinen vaikutus yhdistelmäkäytössä muiden bakteerilääkkeiden ja sienilääkkeiden kanssa

In vitro -yhteisvaikutustutkimuksissa ei ole havaittu synergia- tai antagonismivaikutuksia teditsolidin ja seuraavien lääkeaineiden välillä: amfoterisiini B, atstreonaami, keftatsidiimi, keftriaksoni, siprofloksasiini, klindamysiini, kolistiini, daptomysiini, gentamisiini, imipeneemi, ketokonatsoli, minosykliini, piperasilliini, rifampisiini, terbinafiini, trimetopriimi/sulfametoksatsoli ja vankomysiini.

Herkkyyismäärittysten rajat

EUCASTI:in (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) asettamat pienimmän bakteerien kasvua estävän lääkeainepitoisuuden (MIC) herkkyysrajat ovat seuraavat:

| Organismit | Pienin estävä pitoisuus (mg/l) | |
|---|--------------------------------|----------------------|
| | Herkkä (\leq S) | Resistentti (R $>$) |
| <i>Staphylococcus</i> -lajit | 0,5 | 0,5 |
| A, B, C, G -ryhmien beetahemolyyttiset streptokokkibakteerit | 0,5 | 0,5 |
| Viridans-ryhmän streptokokit (vain <i>Streptococcus anginosus</i> -ryhmä) | 0,25 | 0,25 |

Farmakokineettinen/farmakodynaaminen suhde

AUC/MIC-suhde oli farmakodynaaminen parametri, jonka osoitettiin korreloivan parhaiten tehon kanssa hiiren reiden ja keuhkon *S. aureus* -infektioille.

Hiiren reiden *S. aureus* -infektioimallissa teditolidin antibakteerinen vaikutus heikentyi granulosityttien puuttuessa. Bakteerien kasvua estävä AUC/MIC-suhde oli neutropeenisissä hiirissä vähintään 16 -kertainen verrattuna eläimiin, joilla oli normaali vastustuskyky (ks. kohta 4.4).

Kliininen teho spesifisiä patogeeneja vastaan

Seuraavassa luetellut patogeenit olivat herkkiä teditolidille *in vitro*, ja teho niitä vastaan on osoitettu kliinisissä tutkimuksissa.

Akuutit ihon ja pehmytkudoksen bakteeri-infektiot

- *Staphylococcus aureus*
- *Streptococcus pyogenes*
- *Streptococcus agalactiae*
- *Streptococcus anginosus* -ryhmä (mukaan lukien *S. anginosus*, *S. intermedius* ja *S. constellatus*)

Antibakteerinen vaikutus muihin merkityksellisiin patogeeneihin

Kliinistä tehoa seuraavia patogeeneja vastaan ei ole varmistettu, vaikka *in vitro* -tutkimukset viittaavat siihen, että ne ovat herkkiä teditolidille hankinnaisten resistenssimekanismien puuttuessa:

- *Staphylococcus lugdunensis*

Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt lykkäyksen velvoitteelle toimittaa tutkimustulokset Sivextro-valmisteen käytöstä akuuttien ihon ja pehmytkudoksen bakteeri-infektioiden hoidossa yhdessä tai useammassa pediatrisessa hoitoryhmässä (ks. kohdasta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

5.2 Farmakokinetiikka

Oraalinen ja laskimoon annettava teditolidifosfaatti on aihiolääke, joka muuttuu fosfataasien vaikutuksesta nopeasti mikrobiologisesti aktiiviseksi osaksi, teditolidiksi. Tässä kohdassa käsitellään ainoastaan teditolidin farmakokineettistä profiilia. Farmakokineettiset tutkimukset tehtiin terveillä koehenkilöillä, ja populaatiofarmakokineettiset analyysit tehtiin faasin 3 tutkimusten potilailla.

Imeytyminen

Teditolidin keskimääräiset vakaan tilan (SD) C_{max} - ja AUC-arvot olivat samankaltaisia teditolidifosfaatin suun kautta annon ja laskimoon annon jälkeen: C_{max} 2,2 (0,6) ja 3,0 (0,7) mcg/ml, AUC 25,6 (8,5) ja 29,2 (6,2) mcg·h/ml. Teditolidin absoluuttinen biologinen hyötyosuus on yli 90 %. Teditolidin huippupitoisuus plasmassa saavutetaan paastotilassa noin 3 tunnin sisällä teditolidifosfaatin suun kautta annosta.

Teditolidin huippupitoisuus (C_{max}) pienenee noin 26 % ja huippupitoisuuden saavuttaminen hidastuu noin 6 tunnilla paastotilaan verrattuna, kun teditolidifosfaattia annetaan runsasrasvaisen aterian jälkeen. Kokonaisaltistus ($AUC_{0-\infty}$) ei muutu paastotilaa ja aterian jälkeistä tilaa verrattaessa.

Jakautuminen

Teditolidista sitoutuu ihmisen plasman proteiineihin keskimäärin noin 70–90 %. Teditolidin keskimääräinen vakaan tilan jakautumistilavuus terveillä aikuisilla (n = 8) laskimoon annetun 200 mg:n teditolidifosfaatti-kerta-annoksen jälkeen vaihteli välillä 67–80 litraa.

Biotransformaatio

Endogeeniset plasman ja kudosten fosfataasit muuttavat teditolidifosfaatin mikrobiologisesti aktiiviseksi osaksi, teditolidiksi. Teditolidi on ainoa merkittävä kiertävä metaboliitti, ja sen osuus radiohiilen avulla mitatusta AUC-arvosta plasmassa on noin 95 %. Yhdistetyillä ihmisen maksan mikrosomeilla inkuboidessa teditolidi pysyi vakaana, mikä viittaa siihen, ettei teditolidi ole maksan CYP450-entsyymien substraatti. Teditolidin biotransformaatioon osallistuu useita sulfotransferaasi-entsyymejä (SULT1A1, SULT1A2 ja SULT2A1), jotka muodostavat kuonaeritteissä esiintyvän inaktiivisen, ei-kiertävän sulfaattikonjugaatin.

Eliminaatio

Teditolidi eliminoituu erittymällä kuonaeritteisiin, pääasiassa ei-kiertävänä sulfaattikonjugaattina. Suun kautta paastotilassa annettu ¹⁴C-merkitty teditolidifosfaatti-kerta-annos eliminoitui pääasiassa maksan kautta. Radioaktiivisesta annoksesta erittyi ulosteeseen 81,5 % ja virtsaan 18 %. Suurin osa eliminaatiosta (> 85 %) tapahtui 96 tunnin sisällä. Alle 3 % annetusta teditolidifosfaattiannoksesta poistuu aktiivisena teditolidina. Teditolidin eliminaation puoliintumisaika on noin 12 tuntia. Laskimoon annetun annoksen puhdistuma on 6–7 l/h.

Lineaarisuus/ei-lineaarisuus

Teditolidin farmakokinetiikka oli lineaarista annoksen ja ajan suhteen. Teditolidin C_{max} - ja AUC-arvot suurenevät suurin piirtein suhteessa annokseen 200–1 200 mg:n oraalilla kerta-annoksilla ja 100–400 mg:n laskimonsisäisillä annoksilla. Vakaan tilan pitoisuus saavutetaan noin 3 vuorokauden sisällä; puoliintumisaika on noin 12 tuntia tämä viittaa vaikuttavan aineen vaatimattomaan, noin 30 %:n kumuloitumiseen toistuvien päivittäisten oraalisten tai laskimonsisäisten annosten jälkeen.

Erityisryhmät

Munuaisten vajaatoiminta

Kun kahdeksalle vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa (eGFR < 30 ml/min) sairastavalle koehenkilölle annettiin 200 mg:n laskimonsisäinen teditolidifosfaatti-kerta-annos, C_{max} -arvo oli lähes muuttumaton ja $AUC_{0-\infty}$ -arvo muuttui vähemmän kuin 10 % kahdeksaan terveeseen verrokkiin nähden. Loppuvaiheen munuaissairautta (eGFR < 15 ml/min) sairastavilla koehenkilöillä tehdyn tutkimuksen perusteella hemodialyysi ei johda teditolidifosfaatin merkittävään poistumiseen systeemisestä verenkierrosta. eGFR-arvo laskettiin MDRD4-yhtälön avulla.

Maksan vajaatoiminta

Teditolidin farmakokinetiikka ei muuttunut 200 mg:n oraalisen teditolidifosfaatti-kerta-annoksen jälkeen potilailla, jotka sairastivat keskivaikeaa (n = 8) tai vaikeaa (n = 8) maksan vajaatoimintaa (Child-Pugh-luokka B ja C).

Iäkkäät (≥ 65 vuotta) potilaat

Teditolidin farmakokinetiikka iäkkäillä terveillä koehenkilöillä (≥ 65 vuotta; n = 14, josta ainakin viisi koehenkilöä oli vähintään 75-vuotias) oli verrattavissa nuorempiin koehenkilöihin (25–45 vuotta; n = 14) 200 mg:n oraalisen teditolidifosfaatti-kerta-annoksen jälkeen.

Pediatriset potilaat

Teditolidin farmakokinetiikka arvioitiin nuorilla (12–17 vuotta; n = 20) 200 mg:n oraalisen tai laskimonsisäisen teditolidifosfaatti-kerta-annoksen jälkeen ja nuorilla (12 – < 18 vuotta; n = 91), jotka saivat teditolidifosfaattia 200 mg laskimoon tai suun kautta 24 tunnin välein 6 päivän ajan. Arvioidut keskimääräiset teditolidin vakaan tilan C_{max} - ja AUC_{0-24h} -arvot olivat nuorilla 3,37 µg/ml ja 30,8 µg·h/ml. Nämä arvot olivat saman suuruisia kuin aikuisilla todetut.

Sukupuoli

Sukupuolen vaikutusta teditolidifosfaatin farmakokinetiikkaan arvioitiin terveillä miehillä ja naisilla kliinisisä tutkimuksissa ja populaatiofarmakokineettisessä analyysissä. Teditolidin farmakokinetiikka oli samankaltainen miehillä ja naisilla.

Yhteisvaikutustutkimukset

Muiden lääkkeiden vaikutukset Sivextro-valmisteeseen

In vitro -tutkimukset osoittivat, että teditolidin ja sytokromi P450 (CYP) -isoentsyymien inhibiittoreiden tai indusorien välillä ei ole odotettavissa yhteisvaikutuksia.

In vitro havaittiin useita teditolidin konjugointiin kykeneviä sulfotransferaasi-isoformeja (SULT1A1, SULT1A2 ja SULT2A1), mikä viittaa siihen, ettei mikään yksittäinen isoentsyymi ole ratkaiseva teditolidin puhdistumalle.

Sivextro-valmisteen vaikutukset muihin lääkkeisiin

Lääkkeitä metaboloivat entsyymit

In vitro -tutkimukset ihmisen maksan mikrosomeissa viittaavat siihen, että teditolidifosfaatti ja teditolidi eivät merkittävästi estä seuraavien CYP-isoentsyymien välittämää metaboliaa: CYP1A2, CYP2C19, CYP2A6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6 ja CYP3A4. Teditolidi ei muuttanut valittujen CYP-isoentsyymien vaikutusta, mutta CYP3A4:n mRNA-induktiota todettiin maksasoluissa *in vitro* -tutkimuksissa.

Kliininen tutkimus, jossa verrattiin midatsolaamin (CYP3A4-substraatti) kerta-annoksen (2 mg) farmakokinetiikkaa yksinään tai yhdessä teditolidifosfaatin kanssa käytettynä (200 mg:n oraalinen annos kerran päivässä 10 päivän ajan), ei osoittanut kliinisesti merkitsevää eroa midatsolaamin C_{max} - tai AUC-arvoissa. Samanaikaisesti käytettävien CYP3A4-substraattien annosten muuttaminen ei ole tarpeen Sivextro-hoidon aikana.

Kuljettajaproteiinit

Teditolidin tai teditolidifosfaatin kykyä estää lääkkeiden imeytymiselle tärkeiden kuljettajaproteiinien (OAT1, OAT3, OATP1B1, OATP1B3, OCT1 ja OCT2) ja effluksiproteiinien (P-gp ja BCRP) koetinsubstraattien kuljetusta testattiin *in vitro*. Kliinisesti merkityksellisiä yhteisvaikutuksia näiden kuljettajaproteiinien kanssa ei ole odotettavissa annettaessa parenteraalista lääkemuotoa.

Kliinisessä tutkimuksessa, jossa verrattiin rosuvastatiinin (BCRP-substraatti) kerta-annoksen (10 mg) farmakokinetiikkaa yksinään tai yhdessä 200 mg oraalisesti annetun teditolidifosfaatin kanssa käytettynä, rosuvastatiinin AUC-arvo suureni noin 70 % ja C_{max} -arvo noin 55 %, kun rosuvastatiinia annettiin samanaikaisesti Sivextro-valmisteen kanssa. Oraalisesti annettu Sivextro voi näin ollen estää BCRP:tä suolistossa.

Monoamiinioksidaasin esto

Teditolidi on reversiibeli MAO:n estäjä *in vitro*. Yhteisvaikutusta ei kuitenkaan ole odotettavissa, kun IC_{50} -arvoa verrataan odotettuun altistukseen ihmisen plasmassa. MAO-A:n estosta ei havaittu merkkejä faasin 1 tutkimuksessa, jonka erityinen tarkoitus oli tutkia tämän yhteisvaikutuksen mahdollisuutta.

Adrenergiset lääkeaineet

Kahdessa lumekontrolloidussa vaihtovuoroisessa tutkimuksessa arvioitiin, lisääkö 200 mg:n oraalinen teditolidifosfaattiannos vakaassa tilassa pseudoefedriinin ja tyramiinin verenpainetta kohottavaa vaikutusta terveillä henkilöillä. Pseudoefedriinillä ei havaittu merkittäviä muutoksia verenpaineessa tai sydämensykkeessä. Systolisen verenpaineen ≥ 30 mmHg:n nousun annosta edeltävältä lähtötasolta aiheuttavan tyramiiniannoksen mediaani oli teditolidifosfaattia annettaessa 325 mg ja lumelääkettä annettaessa 425 mg. Sivextron antamisella runsaasti tyramiinia (noin 100 mg) sisältävien ruokien kanssa ei odoteta olevan verenpainetta kohottavaa vaikutusta.

Serotonergiset lääkeaineet

Serotonergiset vaikutukset, kun teditolidifosfaattia annettiin jopa 30 kertaa ihmisen annosta vastaavina annoksina, ei eronnut vehikkelikontroleista aivojen serotonergista aktiivisuutta ennustavassa hiirimallissa. Tiedot serotonergisten lääkeaineiden ja teditolidifosfaatin

yhteisvaikutuksista potilaille ovat rajallisia. Faasin 3 tutkimuksiin ei otettu henkilöitä, jotka ottivat serotonergisia lääkkeitä mukaan lukien masennuslääkkeitä, kuten selektiivisiä serotoniinin takaisinoton estäjiä (SSRI-lääkkeitä), trisyklisiä masennuslääkkeitä ja serotoniini-5-hydroksitryptamiini-reseptorien (5-HT₁-reseptorien) agonisteja (triptaaneja), meperidiiniä tai buspironia.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Teditsolidifosfaattilla ei ole tehty pitkäaikaisia karsinogeenisuustutkimuksia.

Rotille annetut toistuvat oraaliset ja laskimonsisäiset teditsolidifosfaattiannokset aiheuttivat yhden ja kolmen kuukauden pituisissa toksisuustutkimuksissa annos- ja aikariippuvaista luuytimen solukatoa (myelosyyttien, erytrosyyttien ja megakaryosyyttien) sekä siihen liittyvää kiertävien punasolujen, valkosolujen ja verihiutaleiden määrän vähenemistä. Nämä vaikutukset osoittivat merkkejä korjautuvuudesta, ja niitä esiintyi, kun teditsolidille altistus plasmassa (AUC) oli ≥ 6 kertaa suurempi kuin ihmisen terapeutiseen annokseen yhdistetty altistus plasmassa. Rotilla tehdyssä kuukauden pituisessa immunotoksisuustutkimuksessa toistuvien oraalisten teditsolidifosfaattiannosten havaittiin vähentävän merkittävästi pernan B- ja T-solujen sekä plasman IgG-titterien määrää. Näitä vaikutuksia esiintyi, kun teditsolidille altistus plasmassa (AUC) oli ≥ 3 kertaa suurempi kuin odotettu ihmisen terapeutiseen annokseen yhdistetty altistus plasmassa.

Erityisessä neuropatologisessa tutkimuksessa pigmentoiduille Long Evans -rotille annettiin teditsolidifosfaattia päivittäin jopa 9 kuukauden ajan. Tutkimuksessa käytettiin perfluusiofiksoidun ääreis- ja keskushermostokudoksen herkkää morfologista arviointia. Merkkejä neurotoksisuudesta, mukaan lukien neurobehavioraalisia muutoksia tai perifeeristä tai näköhermojen neuropatiaa, ei havaittu, kun teditsolidia annettiin suun kautta 1, 3, 6 tai 9 kuukauden ajan annoksina, joiden aikaansaama altistus plasmassa (AUC) oli jopa 8 kertaa suurempi kuin odotettu ihmisen oraaliseen terapeutiseen annokseen yhdistetty altistus plasmassa.

Teditsolidifosfaatti oli negatiivinen genotoksisuudelle kaikissa *in vitro* -testeissä (bakteerien takaisinmutaatio [Ames], kiinalaisen hamsterin keuhkojen [CHL] solujen kromosomipoikkeavuudet) ja kaikissa *in vivo* -testeissä (hiiren luuytimen mikrotuma, rotan maksan S-vaiheen ulkopuolinen DNA-synteesi). Myös teditsolidifosfaatista metabolisen aktivaation jälkeen (*in vitro* ja *in vivo*) luodun teditsolidin genotoksisuutta testattiin. Teditsolidi oli positiivinen genotoksisuudelle *in vitro* CHL-solujen kromosomipoikkeavuus -testissä, mutta negatiivinen muissa *in vitro* -testeissä (Ames, hiiren lymfooman mutageenisuus) sekä *in vivo* hiiren luuytimen mikrotuma -testissä.

Teditsolidifosfaattilla ei ollut haitallista vaikutusta urosrottien hedelmällisyyteen tai lisääntymiskykyyn siittiöiden muodostus mukaan lukien oraalilla enintään 50 mg/kg/vrk:n annoksilla (suurin testattu annos) tai aikuisten naarasrottien hedelmällisyyteen tai lisääntymiskykyyn oraalilla enintään 15 mg/kg/vrk:n annoksilla (suurin testattu annos). Näiden annosten aikaansaama altistus oli uroksilla $\geq 5,3$ kertaa suurempi ja naarailla $\geq 4,2$ kertaa suurempi kuin ihmisen oraalilla terapeutisella annoksella AUC₀₋₂₄-arvon perusteella.

Hiirillä ja rotilla tehdyissä alkion ja sikiön kehitystä arvioivissa tutkimuksissa ei havaittu merkkejä teratogeenisuudesta altistuksella, joka oli 4 ja 6 kertaa suurempi kuin odotettu altistus ihmisellä. Toksisuutta alkion ja sikiön kehitystä arvioivissa tutkimuksissa teditsolidifosfaatin havaittiin aiheuttavan kehitystoksisuutta hiirillä ja rotilla. Hiirien sikiöiden kehitykseen kohdistuvia vaikutuksia emoon kohdistuvan toksisuuden puuttuessa olivat sikiöiden painon aleneminen ja yhteen kasvaneiden kylkirustojen esiintyvyyden lisääntyminen (CD-1-hiirilajin normaalin geneettisen sternaalisten variaatioiden taipumuksen voimistuminen). Näitä vaikutuksia havaittiin suurimmalla testatulla annoksella, 25 mg/kg/vrk (4 kertaa suurempi altistus kuin arvioitu altistus ihmisellä AUC-arvon perusteella). Rotilla havaittiin sikiöiden painon alenemista ja luustovariaatioiden lisääntymistä mukaan lukien rintanikamien, selkänikamien ja kallon vähentynyttä luutumista suurimmalla testatulla annoksella, 15 mg/kg/vrk (6 kertaa suurempi altistus kuin arvioitu altistus ihmisellä AUC-arvon perusteella). Nämä vaikutukset yhdistettiin toksisiin vaikutuksiin emolla (emon painon aleneminen). Suurimmat teditsolidiannokset, jolla ei ollut toksisia vaikutuksia (NOAEL) hiirien sikiöihin

(5 mg/kg/vrk) ja rottaemoihin ja rottien sikiöihin (2,5 mg/kg/vrk), vastasivat AUC-arvoiltaan suurin piirtein ihmisen oraaliseen terapeuttisen annoksen tuottamaa AUC-arvoa.

Teditsolidi erittyi imettävien rottien rintamaitoon, ja havaitut pitoisuudet olivat samankaltaisia kuin emon plasmassa.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Mannitoli

Natriumhydroksidi (pH:n säätöä varten)

Suolahappo (pH:n säätöä varten)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Tätä lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa, lukuun ottamatta niitä, jotka mainitaan kohdassa 6.6. Sivextro-valmistetta ei saa käyttää divalentteja kationeja (esim. Ca^{2+} , Mg^{2+}) sisältävien liuosten kanssa, mukaan lukien Ringerin laktaatti-injektioneste ja Hartmannin liuos.

6.3 Kestoaika

3 vuotta.

Kokonaissäilytysaika (käyttökuntoon saattamisesta laimentamiseen ja annosteluun asti) ei saa ylittää 24 tuntia, kun valmistetta säilytetään joko huoneenlämmössä tai jääkaapissa (2 °C – 8 °C).

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita. Käyttökuntoon saatetun ja laimennetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

Tyyppin I, kirkas, boorilasista valmistettu (10 ml:n) injektiopullo, jossa on silikonoitu, harmaa klooributyylimuovipakkaus. Pakkauskoot: 1 injektiopullo ja 6 injektiopulloa.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Sivextro-injektiopullot on tarkoitettu vain kertakäyttöön.

Valmisteen saa antaa ainoastaan laskimonsisäisenä infuusiona. Sitä ei saa antaa laskimonsisäisenä boluksena.

Infuusionesteen valmistamisessa on käytettävä aseptista tekniikkaa. Injektiopullon sisältö sekoitetaan 4 ml:aan injektioesteisiin käytettävää vettä, minkä jälkeen injektiopulloa pyöritetään kevyesti, kunnes jauhe on liennut kokonaan. Ravistamista tai nopeita liikkeitä on vältettävä, koska liuokseen voi silloin muodostua vaahtoa.

Ennen kuin käyttökuntoon saatettu liuos voidaan antaa, se on laimennettava edelleen 250 ml:aan 0,9-prosenttista natriumkloridi-injektionestettä. Infuusionestepussia ei saa ravistaa. Laimennettu liuos on kirkasta tai vaaleankeltaista, ja se tulee antaa noin 1 tunnin kestoisena infuusiona.

Sivextro-valmisteen yhteensopivuudesta muiden laskimonsisäisten aineiden kanssa on vain rajallista

tietoa. Siksi muita aineita tai lääkevalmisteita ei pidä lisätä Sivextro-valmisteen kertakäyttöisiin injektio- ja infusio-putkisiin tai infusoida samanaikaisesti. Jos samaa laskimolinjaa käytetään useiden eri lääkevalmisteiden peräkkäiseen infusointiin, linja on huuhdeltava 0,9-prosenttisellä natriumkloridi-injektioneesteellä ennen ja jälkeen jokaisen infuusion.

Käyttökuntoon saatettu liuos tulee tarkastaa silmämääräisesti hiukkasten varalta ennen antamista. Käyttökuntoon saatetut liuokset, joissa näkyy hiukkasia, on hävitettävä.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Alankomaat

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/15/991/002
EU/1/15/991/003

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 23. maaliskuuta 2015
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 9. tammikuuta 2020

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu>.

LIITE II

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVAT VALMISTAJAT**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**

A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVAT VALMISTAJAT

Erän vapauttamisesta vastaavien valmistajien nimet ja osoitteet

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Alankomaat

Laboratoires Merck Sharp & Dohme-Chibret
Route de Marsat, Riom
63963, Clermont-Ferrand Cedex 9
Ranska

Lääkevalmisteen painetussa pakkausselosteessa on ilmoitettava kyseisen erän vapauttamisesta vastaavan valmistusluvan haltijan nimi ja osoite.

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke.

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

- **Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset**

Tämän lääkevalmisteen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritelty Euroopan unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EC 107 c artiklan 7 kohdassa, ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

- **Riskienhallintasuunnitelma (RMP)**

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskienhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovittujen riskienhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskienhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

LIITE III

MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

ULKOPAKKAUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Sivextro 200 mg tabletti, kalvopäällysteinen
teditsolidifosfaatti

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 200 mg teditsolidifosfaattia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Kalvopäällysteinen tabletti
6 x 1 kalvopäällysteistä tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Suun kautta

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI
NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS
TARPEEN**

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Alankomaat

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/15/991/001

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Sivextro

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT
MERKINNÄT**

LÄPIPAINOPAKKAUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Sivextro 200 mg tabletti
teditsolidifosfaatti

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

MSD

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

Avaa ja paina ulos.

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

ULKOPAKKAUS (INJEKTIOPULLO)

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Sivextro 200 mg kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos
teditsolidifosfaatti

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi injektio pullo sisältää 200 mg teditsolidifosfaattia vastaavan määrän dinatriumteditsolidifosfaattia.
Käyttökuntoon saattamisen jälkeen yksi ml sisältää 50 mg teditsolidifosfaattia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

mannitoli, natriumhydroksidi, suolahappo

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos
1 injektio pullo
6 injektio pulloa

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Laskimoon käyttökuntoon saattamisen ja laimennuksen jälkeen
Vain kertakäyttöön

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Alankomaat

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/15/991/002 1 pullo
EU/1/15/991/003 6 pulloa

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Vapautettu pistekirjoituksesta.

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT
INJEKTIOPULLON ETIKETTI**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Sivextro 200 mg kuiva-aine välikonsentraattia varten
teditsolidifosfaatti

i.v.

2. ANTOTAPA

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

200 mg

6. MUUTA

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa potilaalle

Sivextro 200 mg tabletti, kalvopäällysteinen teditsolidifosfaatti

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat tämän lääkkeen ottamisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä pidä antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan

1. Mitä Sivextro on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Sivextro-valmistetta
3. Miten Sivextro-valmistetta otetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Sivextro-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Sivextro on ja mihin sitä käytetään

Sivextro on antibiootti, jonka vaikuttava aine on teditsolidifosfaatti. Se kuuluu oksatsolidinonien lääkeryhmään.

Sivextro-valmistetta käytetään aikuisten ja vähintään 12-vuotiaiden ihon ja ihonalaisten kudosten infektioiden hoitoon.

Se toimii pysäyttämällä tiettyjen bakteerien kasvun. Nämä bakteerit saattavat aiheuttaa vakavia infektioita.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Sivextro-valmistetta

Älä ota Sivextro-valmistetta

- jos olet allerginen teditsolidifosfaatille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).

Varoitukset ja varotoimet

Lääkäri päättää, sopiiko Sivextro infektiosi hoitoon.

Keskustele lääkärin tai sairaanhoitajan kanssa ennen kuin otat Sivextro-valmistetta, jos jokin seuraavista koskee sinua:

- sinulla on parhaillaan ripuli tai olet aikaisemmin saanut ripulin antibioottien käytön aikana (tai kahden kuukauden sisällä käytöstä)
- olet allerginen muille oksatsolidinoniryhmän lääkkeille (esim. linetsolidille tai sykloseriinille)
- otat masennuksen hoitoon jotakin trisyklistä masennuslääkettä, SSRI-lääkettä (selektiivistä serotoniinin takaisinoton estäjää) tai MAO:n estäjää (monoamiinioksidaasin estäjää). Katso esimerkit kohdasta Muut lääkevalmisteet ja Sivextro.
- otat jotakin triptaaneihin kuuluvaa migreenilääkettä. Katso esimerkit kohdasta Muut lääkevalmisteet ja Sivextro.

Tarkista lääkäriltä tai apteekista, jos et ole varma, otatko jotakin näistä lääkkeistä.

Ripuli

Ota heti yhteys lääkäriin, jos sinulla esiintyy ripulia hoidon aikana tai sen jälkeen. Älä ota mitään lääkettä ripulin hoitoon, ennen kuin olet keskustellut lääkärin kanssa.

Antibioottiresistenssi

Bakteerit voivat ajan kanssa tulla vastustuskykyisiksi antibioottihoidoille. Silloin antibiootit eivät pysäytä bakteerien kasvua ja hoida infektiotasi. Lääkäri päättää, sopiiko Sivextro infektiiosi hoitoon.

Mahdolliset haittavaikutukset

Tiettyjä haittavaikutuksia on todettu muulla oksatsolidinonien luokkaan kuuluvalla lääkevalmisteella, kun sitä on annettu pidemmän aikaa kuin Sivextro-valmisteen kohdalla suositellaan. Kerro heti lääkärille, jos sinulla esiintyy jotakin seuraavista ottaessasi Sivextro-valmistetta:

- valkosolujen määrä on alhainen
- anemia (punasolujen määrä on alhainen)
- saat helposti verenvuotoa tai mustelmia
- tuntoaistin muutoksia käsissä tai jaloissa (kuten tunnottomuutta, kihelmöintiä/pistelyä tai pistävää kipua)
- näköhäiriöitä, kuten näön hämärtymistä, värinäön muutoksia, näön tarkkuuden heikkenemistä tai näkökentän pienenemistä.

Lapset

Tätä lääkettä ei pidä käyttää alle 12-vuotiaiden lasten hoitoon, sillä sitä ei ole tutkittu tarpeeksi tässä ryhmässä.

Muut lääkevalmisteet ja Sivextro

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan otat, olet äskettäin ottanut tai saatat ottaa muita lääkkeitä. On erityisen tärkeää, että kerrot lääkärille, jos otat myös:

- amitriptyliinia, sitalopraamia, klomipramiinia, dosulepiinia, doksepiinia, fluoksetiinia, fluvoksamiinia, imipramiinia, isokarboksatsidia, lofepramiinia, moklobemidia, paroksetiinia, feneltsiinia, selegiliinia tai sertraliinia (käytetään masennuksen hoitoon)
- sumatriptaania, tsolmitriptaania (käytetään migreenin hoitoon)
- imatinibia, lapatinibia (käytetään syövän hoitoon)
- metotreksaattia (käytetään syövän, reumaattisen artriitin tai psoriasiksen hoitoon)
- sulfasalatsiinia (käytetään suoliston tulehdussairauksien hoitoon)
- topotekaania (käytetään syövän hoitoon)
- statiineja, kuten pitavastatiini, rosuvastatiini (käytetään veren kolesterolin alentamiseen)

Sivextro voi häiritä näiden lääkkeiden vaikutusta. Lääkäri voi selittää tarkemmin.

Raskaus ja imetys

Jos olet raskaana tai imetät, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä tai apteekkihenkilökunnalta neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä.

Ei tiedetä, kulkeutuuko Sivextro-valmistetta ihmisen rintamaitoon. Kysy lääkäriltä neuvoa ennen imettämistä.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Älä aja tai käytä koneita, jos tunnet huimausta tai väsymystä tämän lääkkeen ottamisen jälkeen.

3. Miten Sivextro-valmistetta otetaan

Ota tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt tai apteekkihenkilökunta on neuvonut. Tarkista ohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

Suositteltu annos on yksi 200 mg:n tabletti kerran päivässä 6 päivän ajan. Tabletit tulee niellä kokonaisina, ja ne voidaan ottaa ruoan kanssa tai ilman.

Käännä lääkärin puoleen, ellei olosi parane 6 päivän jälkeen tai se huononee.

Jos otat enemmän Sivextro-valmistetta kuin sinun pitäisi

Jos olet ottanut enemmän tabletteja kuin sinun pitäisi, ota mahdollisimman pian yhteys lääkäriin, apteekkiin tai lähimpään päivystyspoliklinikkaan, ja ota lääkkeet mukaasi.

Jos unohtat ottaa Sivextro-valmistetta

Jos unohtat ottaa annoksen, ota se mahdollisimman pian vähintään 8 tuntia ennen seuraavaa aikataulun mukaista annosta. Jos seuraavaan annokseen on alle 8 tuntia, odota seuraavaan aikataulun mukaiseen annokseen. Älä ota kaksinkertaista annosta korvataksesi unohtamasi kerta-annoksen. Kysy neuvoa apteekista, jos olet epävarma.

Syö kuuri loppuun ottamalla kaikki 6 tablettia, vaikka olisitkin unohtanut jonkin annoksen.

Jos lopetat Sivextro-valmisteen oton

Jos lopetat Sivextro-valmisteen oton keskustelematta ensin lääkärin kanssa, oireesi saattavat pahentua. Keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa ennen kuin lopetat lääkkeen oton.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Ota heti yhteys lääkäriin, jos sinulla esiintyy ripulia hoidon aikana tai sen jälkeen.

Muita haittavaikutuksia saattavat olla:

Yleiset haittavaikutukset (saattaa esiintyä korkeintaan yhdellä henkilöllä 10:stä)

- Pahoinvointi
- Oksentelu
- Päänsärky
- Kutina ympäri kehoa
- Väsymys
- Huimaus.

Melko harvinaiset haittavaikutukset (saattaa esiintyä korkeintaan yhdellä henkilöllä 100:sta)

- Ihon, suun ja emättimen sieni-infektiot (suun/emättimen hiivasienitulehdus)
- Kutina (mukaan lukien allergisen reaktion aiheuttama kutina), hiustenlähtö, akne, punoittava ja/tai kutiseva ihottuma tai nokkosihottuma, liihakivohu
- Ihon tuntoaistin heikentyminen tai häviäminen, ihon kihelmöinti/pistely
- Kuumat aallot tai kasvojen, kaulan tai rinnan yläosan punohtuminen
- Absessi (märkäpesäke)
- Emättimen infektio, tulehdus tai kutina
- Levottomuus, ärtyneisyys, tärinä tai vapina
- Hengitysteiden (sivuonteloiden, kurkun ja keuhkoputkien) infektio
- Nenän limakalvojen kuivuminen, keuhkojen verentungos, yskä
- Uneliaisuus, unirytmien muutokset, univaikeudet, painajaiset (epämiellyttävät/järkyttävät unet)
- Suun kuivuminen, ummetus, ruoansulatusvaivat, vatsakipu/vatsavaivat, yökkäily, kirikkaanpunainen veri ulosteessa
- Ruokatorven refluksitauti (näristys, kipu tai nielemisvaikeudet), ilmavaivat

- Nivelsärky, lihaskouristukset, selkäkipu, niskakipu, raajojen kipu/vaivat, käden puristusvoiman heikkeneminen
- Näön hämärtyminen, lasiaiskellujat (pienet kuviot, jotka näyttävät kelluvan näkökentässä)
- Imusolmukkeiden turvotus tai suureneminen
- Allerginen reaktio
- Dehydraatio
- Diabeteksen hallinnan vaikeutuminen
- Makuaistin häiriöt
- Sydämensykkeen hidastuminen
- Kuume
- Nilkkojen ja/tai jalkaterien turvotus
- Virtsan poikkeava haju, poikkeavat arvot verikokeissa.

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Sivextro-valmisteen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä kotelossa ja läpipainopakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Tämä lääke ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

Lääkkeitä ei pidä heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteen mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Sivextro sisältää

- Vaikuttava aine on teditolidifosfaatti. Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 200 mg teditolidifosfaattia.
- Muut tabletin ytimen aineet ovat mikrokiteinen selluloosa, mannitoli, povidoni, krosopidoni ja magnesiumstearaatti. Tabletin kalvopäällyste sisältää polyvinyylialkoholia, titaanidioksidia (E171), makrogolia, talkkia ja keltaista rautaoksidia (E172).

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko (-koot)

Sivextro on soikea, keltainen kalvopäällysteinen tabletti, jonka toisella puolella on merkintä 'TZD' ja toisella puolella merkintä '200'.

Valmiste on saatavana 6 × 1 tabletin rei'itetyissä kerta-annosläpipainopakkauksissa.

Myyntiluvan haltija

Merck Sharp & Dohme B.V.
 Waarderweg 39
 2031 BN Haarlem
 Alankomaat

Valmistajat

Laboratoires Merck Sharp & Dohme-Chibret
Route de Marsat, Riom
63963, Clermont-Ferrand Cedex 9
Ranska

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Alankomaat

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

Belgique/België/Belgien

MSD Belgium BVBA/SPRL
Tél/Tel: +32(0)27766211
dpoc_belux@merck.com

България

Мерк Шарп и Доум България ЕООД
Тел.: +359 2 819 3737
info-msdbg@merck.com

Česká republika

Merck Sharp & Dohme s.r.o.
Tel.: +420 233 010 111
dpoc_czechslovak@merck.com

Danmark

MSD Danmark ApS
Tlf: +45 4482 4000
dkmail@merck.com

Deutschland

MSD Sharp & Dohme GmbH
Tel: 0800 673 673 673 (+49 (0) 89 4561 2612)
e-mail@msd.de

Eesti

Merck Sharp & Dohme OÜ
Tel.: +372 6144 200
msdeesti@merck.com

Ελλάδα

MSD A.Φ.Β.Ε.Ε.
Τηλ: +30 210 98 97 300
dpoc_greece@merck.com

España

Merck Sharp & Dohme de España, S.A.
Tel: +34 91 321 06 00
msd_info@merck.com

Lietuva

UAB Merck Sharp & Dohme
Tel.: +370 5 278 02 47
msd_lietuva@merck.com

Luxembourg/Luxemburg

MSD Belgium BVBA/SPRL
Tél/Tel: +32(0)27766211
dpoc_belux@merck.com

Magyarország

MSD Pharma Hungary Kft.
Tel.: +361 888 53 00
hungary_msd@merck.com

Malta

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Tel: 8007 4433 (+356 99917558)
malta_info@merck.com

Nederland

Merck Sharp & Dohme B.V.
Tel: 0800 9999000 (+31 23 5153153)
medicalinfo.nl@merck.com

Norge

MSD (Norge) AS
Tlf: +47 32 20 73 00
msdnorge@msd.no

Österreich

Merck Sharp & Dohme Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0) 1 26 044
msd-medizin@merck.com

Polska

MSD Polska Sp.z o.o.
Tel.: +48 22 549 51 00
msdpolska@merck.com

France

MSD France
Tél: + 33 (0) 1 80 46 40 40

Hrvatska

Merck Sharp & Dohme d.o.o.
Tel: + 385 1 6611 333
croatia_info@merck.com

Ireland

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health)
Limited
Tel: +353 (0)1 299 8700
medinfo_ireland@merck.com

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

MSD Italia S.r.l.
Tel: +39 06 361911
medicalinformation.it@merck.com

Κύπρος

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Τηλ: 800 00 673 (+357 22866700)
cyprus_info@merck.com

Latvija

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija
Tel: +371 67364224
msd_lv@merck.com.

Portugal

Merck Sharp & Dohme, Lda
Tel: +351 21 4465700
inform_pt@merck.com

România

Merck Sharp & Dohme Romania S.R.L.
Tel: +40 21 529 29 00
msdromania@merck.com

Slovenija

Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila d.o.o.
Tel: + 386 1 5204 201
msd_slovenia@merck.com

Slovenská republika

Merck Sharp & Dohme, s. r. o.
Tel.: +421 2 58282010
dpoc_czechslovak@merck.com

Suomi/Finland

MSD Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0) 9 804650
info@msd.fi

Sverige

Merck Sharp & Dohme (Sweden) AB
Tel: +46 77 5700488
medicinskinfo@merck.com

United Kingdom

Merck Sharp & Dohme Limited
Tel: +44 (0) 1992 467272
medicalinformationuk@msd.com

Tämä pakkauseloste on tarkistettu viimeksi {KK/VVVV}.

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla
<http://www.ema.europa.eu>.

Pakkausseloste: Tietoa potilaalle

Sivextro 200 mg kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos teditsolidifosfaatti

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin sinulle annetaan tätä lääkettä, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai sairaanhoitajan puoleen.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan

1. Mitä Sivextro on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin sinulle annetaan Sivextro-valmistetta
3. Miten Sivextro-valmistetta annetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Sivextro-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Sivextro on ja mihin sitä käytetään

Sivextro on antibiootti, jonka vaikuttava aine on teditsolidifosfaatti. Se kuuluu oksatsolidinonien lääkeryhmään.

Sivextro-valmistetta käytetään aikuisten ja vähintään 12-vuotiaiden ihon ja ihonalaisten kudosten infektioiden hoitoon.

Se toimii pysäyttämällä tiettyjen bakteerien kasvun. Nämä bakteerit saattavat aiheuttaa vakavia infektioita.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin sinulle annetaan Sivextro-valmistetta

Älä käytä Sivextro-valmistetta

- jos olet allerginen teditsolidifosfaatille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).

Varoitukset ja varotoimet

Lääkäri päättää, sopiiko Sivextro infektiosi hoitoon.

Keskustele lääkärin tai sairaanhoitajan kanssa ennen kuin otat Sivextro-valmistetta, jos jokin seuraavista koskee sinua:

- sinulla on parhaillaan ripuli tai olet aikaisemmin saanut ripulin antibioottien käytön aikana (tai kahden kuukauden sisällä käytöstä)
- olet allerginen muille oksatsolidinoniryhmän lääkkeille (esim. linetsolidille tai sykloseriinille)
- otat masennuksen hoitoon jotakin trisyklistä masennuslääkettä, SSRI-lääkettä (selektiivistä serotoniinin takaisinoton estäjää) tai MAO:n estäjää (monoamiinioksidaasin estäjää). Katso esimerkit kohdasta Muut lääkevalmisteet ja Sivextro.
- otat jotakin triptaaneihin kuuluvaa migreenilääkettä. Katso esimerkit kohdasta Muut lääkevalmisteet ja Sivextro.

Tarkista lääkäriltä tai apteekista, jos et ole varma, otatko jotakin näistä lääkkeistä.

Ripuli

Ota heti yhteys lääkäriin, jos sinulla esiintyy ripulia hoidon aikana tai sen jälkeen. Älä ota mitään lääkettä ripulin hoitoon, ennen kuin olet keskustellut lääkärin kanssa.

Antibioottiresistenssi

Bakteerit voivat ajan kanssa tulla vastustuskykyisiksi antibioottihoidoille. Silloin antibiootit eivät pysäytä bakteerien kasvua ja hoida infektiotasi. Lääkäri päättää, sopiiko Sivextro infektiiosi hoitoon.

Mahdolliset haittavaikutukset

Tiettyjä haittavaikutuksia on todettu muulla oksatsolidinonien luokkaan kuuluvalla lääkevalmisteella, kun sitä on annettu pidemmän aikaa kuin Sivextro-valmisteen kohdalla suositellaan. Kerro heti lääkärille, jos sinulla esiintyy jotakin seuraavista ottaessasi Sivextro-valmistetta:

- valkosolujen määrä on alhainen
- anemia (punasolujen määrä on alhainen)
- saat helposti verenvuotoa tai mustelmia
- tuntoaistin muutokset käsissä tai jaloissa (kuten tunnottomuutta, kihelmöintiä/pistelyä tai pistävää kipua)
- näköhäiriöitä, kuten näön hämärtymistä, värinäön muutoksia, näön tarkkuuden heikkenemistä tai näkökentän pienenemistä.

Lapset

Tätä lääkettä ei pidä käyttää alle 12-vuotiaiden lasten hoitoon, sillä sitä ei ole tutkittu tarpeeksi tässä ryhmässä.

Muut lääkevalmisteet ja Sivextro

Kerro lääkärille tai sairaanhoitajalle, jos parhaillaan otat, olet äskettäin ottanut tai saatat ottaa muita lääkkeitä. On erityisen tärkeää, että kerrot lääkärille, jos otat myös:

- amitriptyliinia, sitalopraamia, klomipramiinia, dosulepiinia, doksepiinia, fluoksetiinia, fluvoksamiinia, imipramiinia, isokarboksatsidia, lofepramiinia, moklobemidia, paroksetiinia, feneltsiinia, selegiliinia tai sertraliinia (käytetään masennuksen hoitoon)
- sumatriptaania, tsolmitriptaania (käytetään migreenin hoitoon)

Raskaus ja imetys

Jos olet raskaana tai imetät, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä tai sairaanhoitajalta neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä.

Ei tiedetä, kulkeutuuko Sivextro-valmistetta ihmisen rintamaitoon. Kysy lääkäriltä neuvoa ennen imettämistä.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Älä aja tai käytä koneita, jos tunnet huimausta tai väsymystä tämän lääkkeen ottamisen jälkeen.

Sivextro sisältää natriumia

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per injektio-pullo eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

3. Miten Sivextro-valmistetta annetaan

Sivextro-valmistetta antaa sinulle sairaanhoitaja tai lääkäri.

Lääke annetaan tippainfuusiona suoraan suoneen (laskimoon) noin 1 tunnin aikana.

Sinulle annetaan yksi 200 mg:n Sivextro-infusio kerran päivässä 6 päivän ajan. Käännä lääkärin puoleen, ellei olosi parane 6 päivän jälkeen tai se huononee.

Jos sinulle annetaan enemmän Sivextro-valmistetta kuin pitäisi

Kerro heti lääkärille tai sairaanhoitajalle, jos epäilet saaneesi liikaa Sivextro-valmistetta.

Jos Sivextro-annos unohtuu

Kerro heti lääkärille tai sairaanhoitajalle, jos epäilet annoksen unohtuneen.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai sairaanhoitajan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Ota heti yhteys lääkäriin, jos sinulla esiintyy ripulia hoidon aikana tai sen jälkeen.

Muita haittavaikutuksia saattavat olla:

Yleiset haittavaikutukset (saattaa esiintyä korkeintaan yhdellä henkilöllä 10:stä)

- Pahoinvointi
- Oksentelu
- Päänsärky
- Kutina ympäri kehoa
- Väsymys
- Huimaus
- Infuusiopaikan kipu tai turvotus.

Melko harvinaiset haittavaikutukset (saattaa esiintyä korkeintaan yhdellä henkilöllä 100:sta)

- Ihon, suun ja emättimen sieni-infektiot (suun/emättimen hiivasienitulehdus)
- Kutina (mukaan lukien allergisen reaktion aiheuttama kutina), hiustenlähtö, akne, punoittava ja/tai kutiseva ihottuma tai nokkosihottuma, liikkahikoilu
- Ihon tuntoaistin heikentyminen tai häviäminen, ihon kihelmöinti/pistely
- Kuumat aallot tai kasvojen, kaulan tai rinnan yläosan punoittuminen
- Absessi (märkäpesäke)
- Emättimen infektio, tulehdus tai kutina
- Levottomuus, ärtyneisyys, tärinä tai vapina
- Hengitysteiden (sivuonteloiden, kurkun ja keuhkoputkien) infektio
- Nenän limakalvojen kuivuminen, keuhkojen verentungos, yskä
- Uneliaisuus, unirytmien muutokset, univaikeudet, painajaiset (epämiellyttävät/järkyttävät unet)
- Suun kuivuminen, ummetus, ruoansulatusvaivat, vatsakipu/vatsavaivat, yökkäily, kirkkaanpunainen veri ulosteessa
- Ruokatorven refluksitauti (näristys, kipu tai nielemisvaikeudet), ilmavaivat
- Nivelsärky, lihaskouristukset, selkäkipu, niskakipu, raajojen kipu/vaivat, käden puristusvoiman heikkeneminen
- Näön hämärtyminen, lasiaiskellujat (pienet kuviot, jotka näyttävät kelluvan näkökentässä)
- Imusolmukkeiden turvotus tai suureneminen
- Allerginen reaktio
- Dehydraatio
- Diabeteksen hallinnan vaikeutuminen
- Makuaistin häiriöt
- Sydämensykkeen hidastuminen
- Kuume
- Nilkkojen ja/tai jalkaterien turvotus
- Virtsan poikkeava haju, poikkeavat arvot verikokeissa
- Infuusioon liittyvät reaktiot (kuumeen aiheuttamat vilunväreet, tärinä tai vapina, lihaskipu, kasvojen turvotus, heikotus, pyörtyminen, hengästyneisyys, puristuksen tunne rinnassa ja

rasitusrintakipu).

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Sivextro-valmisteen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä injektiopullon etiketissä mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Tämä lääke ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

Älä käytä tätä lääkettä, jos liuoksessa näkyy hiukkasia tai se on sameaa.

Tämä lääke on käytettävä heti avaamisen jälkeen. Jos käyttökuntoon saatettua ja laimennettua liuosta ei käytetä heti, sitä voidaan säilyttää huoneenlämmössä tai jääkaapissa 2–8 °C:een lämpötilassa ja se on annettava 24 tunnin kuluessa käyttökuntoon saattamisesta.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte, mukaan lukien käyttökuntoon saattamisessa, laimennuksessa ja antamisessa käytettävät materiaalit, on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Sivextro sisältää

- Vaikuttava aine on teditolidifosfaatti. Yksi kuiva-ainetta sisältävä injektiopullo sisältää 200 mg:aa teditolidifosfaattia vastaavan määrän dinatriumteditolidifosfaattia.
- Muut aineet ovat mannitoli, natriumhydroksidi (pH:n säätöä varten) ja suolahappo (pH:n säätöä varten).

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko (-koot)

Sivextro on valkoinen tai luonnonvalkoinen, injektiopulloon pakattu kuiva-aine välikonsentraattia varten. Kuiva-aine sekoitetaan injektiopullossaan 4 ml:aan injektioneisiin käytettävää vettä. Käyttökuntoon valmistettu liuos poistetaan injektiopullosta ja lisätään 0,9-prosenttista natriumkloridiliuosta sisältävään infuusionestepussiin sairaalassa.

Saatavana 1:n ja 6:n injektiopullon pakkauksissa.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

Myyntiluvan haltija

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Alankomaat

Valmistaja

Laboratoires Merck Sharp & Dohme-Chibret
Route de Marsat, Riom
63963, Clermont-Ferrand Cedex 9

Ranska

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

Belgique/België/Belgien

MSD Belgium BVBA/SPRL
Tél/Tel: +32(0)27766211
dproc_belux@merck.com

България

Мерк Шарп и Доум България ЕООД
Тел.: +359 2 819 3737
info-msdbg@merck.com

Česká republika

Merck Sharp & Dohme s.r.o.
Tel.: +420 233 010 111
dproc_czechslovak@merck.com

Danmark

MSD Danmark ApS
Tlf: +45 4482 4000
dkmail@merck.com

Deutschland

MSD Sharp & Dohme GmbH
Tel: 0800 673 673 673 (+49 (0) 89 4561 2612)
e-mail@msd.de

Eesti

Merck Sharp & Dohme OÜ
Tel.: +372 6144 200
msdeesti@merck.com

Ελλάδα

MSD A.Φ.Β.Ε.Ε.
Τηλ: +30 210 98 97 300
dproc_greece@merck.com

España

Merck Sharp & Dohme de España, S.A.
Tel: +34 91 321 06 00
msd_info@merck.com

France

MSD France
Tél: + 33 (0) 1 80 46 40 40

Hrvatska

Merck Sharp & Dohme d.o.o.
Tel: + 385 1 6611 333
croatia_info@merck.com

Lietuva

UAB Merck Sharp & Dohme
Tel.: +370 5 278 02 47
msd_lietuva@merck.com

Luxembourg/Luxemburg

MSD Belgium BVBA/SPRL
Tél/Tel: +32(0)27766211
dproc_belux@merck.com

Magyarország

MSD Pharma Hungary Kft.
Tel.: +361 888 53 00
hungary_msd@merck.com

Malta

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Tel: 8007 4433 (+356 99917558)
malta_info@merck.com

Nederland

Merck Sharp & Dohme B.V.
Tel: 0800 9999000 (+31 23 5153153)
medicalinfo.nl@merck.com

Norge

MSD (Norge) AS
Tlf: +47 32 20 73 00
msdnorge@msd.no

Österreich

Merck Sharp & Dohme Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0) 1 26 044
msd-medizin@merck.com

Polska

MSD Polska Sp.z o.o.
Tel.: +48 22 549 51 00
msdpolska@merck.com

Portugal

Merck Sharp & Dohme, Lda
Tel: +351 21 4465700
inform_pt@merck.com

România

Merck Sharp & Dohme Romania S.R.L.
Tel: +40 21 529 29 00
msdromania@merck.com

Ireland

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health)
Limited
Tel: +353 (0)1 299 8700
medinfo_ireland@merck.com

Slovenija

Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila d.o.o.
Tel: + 386 1 5204 201
msd_slovenia@merck.com

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Slovenská republika

Merck Sharp & Dohme, s. r. o.
Tel.: +421 2 58282010
dpoc_czechslovak@merck.com

Italia

MSD Italia S.r.l.
Tel: +39 06 361911
medicalinformation.it@merck.com

Suomi/Finland

MSD Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0) 9 804650
info@msd.fi

Κύπρος

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Τηλ: 800 00 673 (+357 22866700)
cyprus_info@merck.com

Sverige

Merck Sharp & Dohme (Sweden) AB
Tel: +46 77 5700488
medicinskinfo@merck.com

Latvija

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija
Tel: +371 67364224
msd_lv@merck.com.

United Kingdom

Merck Sharp & Dohme Limited
Tel: +44 (0) 1992 467272
medicalinformationuk@msd.com

Tämä pakkauseloste on tarkistettu viimeksi {KK/VVVV}.

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla
<http://www.ema.europa.eu>.

Seuraavat tiedot on tarkoitettu vain terveydenhuollon ammattilaisille:

Tärkeää: Lue valmisteyhtenveto ennen lääkkeen määräämistä.

Potilaille, jotka aloittavat hoidon valmisteen parenteraalisella lääkemuodolla, voidaan vaihtaa tilalle
oraalinen lääkemuoto, kun se on kliinisesti aiheellista.

Sivextro sekoitetaan injektionesteisiin käytettävään veteen ja laimennetaan sen jälkeen 250 ml:aan 0,9-
prosentista natriumkloridi-injektionestettä.

Sivextro-valmisteen yhteensopivuudesta muiden laskimonsisäisten aineiden kanssa on vain rajallista
tietoa. Siksi muita aineita tai lääkevalmisteita ei pidä lisätä Sivextro-valmisteen kertakäyttöisiin
injektiopulloihin tai infusoida samanaikaisesti. Jos samaa laskimolinjaa käytetään useiden eri
lääkkeiden peräkkäiseen infusointiin, linja on huuhdeltava 0,9-prosenttisella natriumkloridi-
injektionesteellä ennen ja jälkeen jokaisen infuusion. Älä käytä Ringerin laktaatti-injektionestettä tai
Hartmannin liuosta.

Käyttökuntoon saattaminen

Infusionesteen valmistamisessa on käytettävä aseptista tekniikkaa. Lisää injektiopulloon 4 ml
injektionesteisiin käytettävää vettä, ja pyöritä pulloa kevyesti, kunnes jauhe on liennut kokonaan.
Vältä ravistamista tai nopeita liikkeitä, koska liuokseen voi silloin muodostua vaahtoa.

Laimentaminen

Ennen kuin käyttökuntoon saatettu liuos voidaan antaa, se on laimennettava edelleen 250 ml:aan 0,9-prosenttista natriumkloridi-injektionestettä. Älä ravista infuusionestepussia. Laimennettu liuos on kirkasta tai vaaleankeltaista.

Infusoiminen

Käyttökuntoon saatettu liuos tulee tarkastaa silmämääräisesti hiukkasten varalta ennen antamista. Käyttökuntoon saatetut liokset, joissa näkyy hiukkasia, on hävitettävä.

Sivextro annetaan laskimoon noin 1 tunnin kestoisena infuusiona.

Käyttökuntoon saatetun ja laimennetun liuoksen saa antaa ainoastaan laskimonsisäisenä infuusiona. Sitä ei saa antaa laskimonsisäisenä boluksena. Sivextro-valmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkkeiden kanssa.

Injektiopullot ovat kertakäyttöisiä.