

I PRIEDAS
PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Sivextro 200 mg plėvele dengtos tabletės

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 200 mg tedizolido fosfato.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Plėvele dengta tabletė (tabletė).

Ovalo formos (13,8 mm ilgio ir 7,4 mm pločio) geltona plėvele dengta tabletė, kurios viršutinėje pusėje įspausta „TZD“, o apatinėje – „200“.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Sivextro skirtas ūminėms bakterinėms odos ir odos darinių infekcijoms (ŪBOODI) gydyti suaugusiems bei 12 metų ir vyresniems paaugliams (žr. 4.4 ir 5.1 skyrius).

Reikia atsižvelgti į oficialias tinkamo antibakterinių vaistinių preparatų vartojimo rekomendacijas.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Dozavimas

Tedizolido fosfato plėvele dengtas tabletes arba miltelius infuzinio tirpalo koncentratui galima vartoti pradiniam gydymui. Esant klinikiniam poreikiui, parenteralią farmacinę formą, kuria buvo pradėtas gydymas, galima pakeisti geriamąja.

Rekomenduojama dozė ir trukmė

Rekomenduojama dozė suaugusiems bei 12 metų ir vyresniems paaugliams yra 200 mg vieną kartą per parą 6 dienas.

Tedizolido fosfato saugumas ir veiksmingumas, skiriant jį ilgiau nei 6 paras, nėra nustatytas (žr. 4.4 skyrių).

Praleista dozė

Praleidus dozę, ją reikia suvartoti kaip įmanoma greičiau, bet kuriuo metu likus ne mažiau kaip 8 valandoms iki kitos suplanuotos dozės. Jeigu iki kitos dozės vartojimo lieka mažiau nei 8 valandos, pacientas turi palaukti kitos suplanuotos dozės. Negalima vartoti dvigubos dozės norint kompensuoti praleistą dozę.

Senyviems pacientams (65 metų amžiaus ir vyresniems)

Dozės koreguoti nereikia (žr. 5.2 skyrių). Klinikinės patirties 75 metų ir vyresniems pacientams yra nedaug.

Sutrikusi kepenų funkcija

Dozės koreguoti nereikia (žr. 5.2 skyrių).

Sutrikusi inkstų funkcija

Dozės koreguoti nereikia (žr. 5.2 skyrių).

Vaikų populiacija

Tedizolido fosfato saugumas ir veiksmingumas vaikams iki 12 metų dar neištirti. Turimi duomenys pateikiami 5.2 skyriuje, tačiau dozavimo rekomendacijų vaikams iki 12 metų amžiaus pateikti negalima.

Vartojimo metodas

Vartoti per burną. Plėvele dengtą tabletę reikia vartoti su maistu arba be jo. Išgėrus tedizolido nevalgius, didžiausia jo koncentracija susidaro 6 valandomis greičiau negu jo pavartojus su daug riebalų ir kalorijų turinčiu maistu (žr. 5.2 skyrių). Jei reikia greito antibiotiko poveikio, svarstyti leidimo į veną būtinybę.

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pacientams, kuriems pasireiškia neutropenija

Tedizolido fosfato saugumas ir veiksmingumas pacientams, kuriems pasireiškia neutropenija (neutrofilų skaičius < 1000 ląstelių/mm³) nebuvo tirtas. Infekuotų gyvūnų modeliuose tedizolido antibakterinis aktyvumas buvo mažesnis nesant granulocitų. Šių duomenų klinikinė reikšmė yra nežinoma. Gydant pacientus, kuriems pasireiškia neutropenija ir ŪBOODI, reikia įvertinti alternatyvių gydymo būdų galimybes (žr. 5.1 skyrių).

Mitochondrijų funkcijos sutrikimas

Tedizolidas slopina baltymų sintezę mitochondrijose. Dėl šio slopinimo gali pasireikšti nepageidaujamų reakcijų, pavyzdžiui, pieno rūgšties acidozė, anemija ir neuropatija (optinė ir periferinė). Šių reiškinių pastebėta ir su kitais oksazolidinonų grupei priklausančiais vaistiniais preparatais, vartojamais ilgesnį nei tedizolido fosfatui rekomenduojamą laikotarpį.

Kaulų čiulpų slopinimas

Gydant tedizolido fosfatu keliems tiriamiesiems buvo pastebėtas trombocitų skaičiaus, hemoglobino koncentracijos ir neutrofilų skaičiaus sumažėjimas. Tais atvejais, kai tedizolido fosfato skyrimas buvo nutrauktas, pakitę hematologiniai parametrai grįžo į pradinį lygį. Gauta pranešimų apie kaulų čiulpų slopinimą (įskaitant anemiją, leukopeniją, pancitopeniją ir trombocitopeniją) pacientams, gydytiems kitais oksazolidinonų grupei priklausančiais vaistiniais preparatais, ir nustatyta, kad šių reiškinių rizika yra susijusi su gydymo trukme.

Periferinė neuropatija ir regos nervo sutrikimai

Gauta pranešimų apie periferinės neuropatijos ir regos nervo neuropatijos, kai kuriais atvejais progresavusios iki apakimo, atvejus pacientams, gydytiems kitais oksazolidinonų grupei priklausančiais vaistiniais preparatais ilgesnį laikotarpį nei rekomenduojama gydyti tedizolido fosfatu. Gydžius tedizolido fosfatu rekomenduojamą 6 parų laikotarpį, optinės ir periferinės neuropatijos atvejų neužfiksuota. Visiems pacientams reikia patarti, kad praneštų apie atsiradusius regėjimo sutrikimo simptomus, pavyzdžiui, regėjimo aštrumo pokyčius, spalvų skyrimo pokyčius, neryškų matymą ar regėjimo lauko defektus. Tokiais atvejais rekomenduojamas skubus ištyrimas ir, jei reikia, oftalmologo konsultacija.

Pieno rūgšties acidozė

Gauta pranešimų apie pieno rūgšties acidozę pacientams, gydytiems kitais oksazolidinonų grupei priklausančiais vaistiniais preparatais. Pranešimų apie pieno rūgšties acidozę pacientams, gydytiems tedizolido fosfatu rekomenduojamą 6 parų laikotarpį, negauta.

Padidėjusio jautrumo reakcijos

Tedizolido fosfatą reikia skirti atsargiai, jeigu yra žinoma, kad padidėjęs jautrumas kitiems oksazolidinonams, kadangi gali būti ir kryžminis padidėjęs jautrumas.

Su *Clostridioides difficile* susijęs viduriavimas

Pranešta apie su *Clostridioides difficile* susijusį viduriavimą (CDSV), pasireiškusį vartojant tedizolido fosfatą (žr. 4.8 skyrių). CDSV sunkumas gali būti nuo lengvo viduriavimo iki mirtino kolito. Gydytas antibakteriniais preparatais sutrikdo normalią gaubtinės žarnos florą ir gali paskatinti *C. difficile* augimą.

Svarbu pagalvoti apie CDSV visais atvejais, kai, gydant antibakteriniais preparatais arba jų vartojimą baigus, pasireiškia stiprus viduriavimas. Būtina kruopščiai surinkti anamnezę, nes buvo atvejų, kai CDSV prasidėjo po antibakterinių vaistinių preparatų vartojimo praėjus daugiau kaip dviem mėnesiams.

Jeigu įtariamas arba patvirtinamas CDSV, gydymą tedizolido fosfatu ir, jei galima, kitais antibakteriniais vaistiniais preparatais, neskirtais *C. Difficile* naikinti, reikia nutraukti ir nedelsiant pradėti taikyti tinkamas gydymo priemones. Reikia apgalvotai skirti tinkamas pagalbines priemones, antibakterinį gydymą prieš *C. difficile* ir chirurginį gydymą. Tokiu atveju negalima skirti peristaltiką slopinančių vaistinių preparatų.

Monoaminooksidazės slopinimas

Tedizolidas yra grįžtamojo poveikio, neselektyvus monoaminooksidazės (MAO) inhibitorius *in vitro* (žr. 4.5 skyrių).

Serotonino sindromas

Gauta spontaninių pranešimų apie serotonino sindromą, susijusį su kitų oksazolidinonų grupei priklausančių vaistinių preparatų vartojimu kartu su serotoninerginiais vaistiniais preparatais (žr. 4.5 skyrių).

III fazės klinikinių tyrimų metu tedizolido fosfato vartojimas kartu su serotoninerginiais preparatais, t.y. selektyviais serotonino reabsorbcijos inhibitoriais (SSRI), serotonino ir norepinefrino reabsorbcijos inhibitoriais (SNRI), tricikliniais antidepresantais, MAO inhibitoriais, triptanais ir kitais vaistiniais preparatais, kurie gali veikti adrenergiškai arba serotoninergiškai nebuvo tirtas.

Nejautrūs mikroorganizmai

Tedizolido fosfato skyrimas nesant įrodytos arba tvirtai įtariamos bakterinės infekcijos didina bakterijų atsparumo riziką.

Tedizolidas paprastai neveikia gramneigiamų bakterijų.

Klinikinių duomenų ribotumai

Tedizolido fosfato saugumas ir veiksmingumas, skiriant jį ilgiau kaip 6 paras, nenustatytas.

Gydytos ŪBOODI yra tik šios infekcijos: celiulitas ar rožė, didieji odos pūliniai ir žaizdų infekcijos.

Kitokių odos infekcijų gydymas netirtas.

Gydant tedizolido fosfatu pacientus, sergančius ūminėmis bakterinėmis odos ir odos darinių infekcijomis ir antrine bakteremija gydymo patirties yra nedaug, o ŪBOODI su sunkiu sepsiu ar septiniu šoku gydymo patirties nėra.

Kontroliuojamuose klinikiniuose tyrimuose nedalyvavo pacientai, turėję neutropeniją (neutrofilų skaičius <1000 ląstelių/mm³) arba pacientai, kurių imuninė sistema buvo labai nusilpusi.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Farmakokinetinė sąveika

Klinikinio tyrimo metu lyginta vienos 10 mg rozuvastatino (krūties vėžio atsparumo baltymo [angl. *Breast Cancer Resistance Protein*, BCRP] substrato) dozės farmakokinetika ją pavartojus atskirai arba kartu su 200 mg geriamąja tedizolido fosfato doze, vartojama 1 kartą per parą. Kartu vartojant tedizolido fosfato, rozuvastatino AUC ir C_{max} buvo, atitinkamai, maždaug 70 % ir 55 % didesni. Taigi, per burną vartojamas tedizolido fosfatas gali slopinti BCRP žarnyne. Jei įmanoma, reikia įvertinti galimybę nutraukti vaistinio preparato BCRP substrato (pvz., imatinibo, lapatinibo, metotreksato, pitavastatino, rozuvastatino, sulfasalazino, topotekano) vartojimą 6 dienoms, kol gydoma geriamuoju tedizolido fosfatu.

Klinikinio tyrimo metu lyginta vienos 2 mg midazolamo (CYP3A4 substrato) dozės farmakokinetika ją pavartojus atskirai arba kartu su 200 mg geriamąja tedizolido fosfato doze, vartojama 10 parų 1 kartą per parą. Midazolamo, vartojamo kartu su tedizolido fosfatu, AUC ir C_{max} atitiko midazolamo, vartojamo vieno, 81 % AUC ir 83 % C_{max} . Vis dėlto, šis poveikis neturi klinikinės reikšmės, todėl kartu su tedizolido fosfatu vartojamų CYP3A4 substratų dozių koreguoti nereikia.

Farmakodinaminė sąveika

Monoaminooksidazės slopinimas

Tedizolidas laikinai slopina monoaminooksidazę (MAO) *in vitro*, tačiau atsižvelgiant į MAO-A slopinimo SK_{50} ir numatomą žmogaus ekspoziciją, su tuo susijusios sąveikos nereikėtų tikėtis. Su sveikais savanoriais atlikti vaistų sąveikos tyrimai, skirti įvertinti geriamojo tedizolido fosfato 200 mg dozės (esant jo pusiausvyros koncentracijai) įtaką kraujagysles sutraukiančiam pseudoefedrino ir tiramino poveikiui, neparodė nei reikšmingos įtakos pseudoefedrino poveikiui sveikų savanorių kraujospūdžiui arba širdies susitraukimų dažniui, nei kliniškai reikšmingo jautrumo tiraminui padidėjimo.

Galima serotoninerginė sąveika

Galima serotoninerginė sąveika nebuvo tiriama nei su pacientais, nei su sveikais savanoriais (žr. 5.2 skyrių).

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Nėštumas

Duomenų apie tedizolido fosfato vartojimą nėštumo metu nėra. Su pelėmis ir žiurkėmis atlikti tyrimai parodė poveikį vystymuisi (žr. 5.3 skyrių). Atsargumo dėlei nėštumo metu tedizolido fosfato geriau nevartoti.

Žindymas

Nežinoma, ar tedizolido fosfato ar jo metabolitų išsiskiria į moters pieną. Tedizolido išsiskiria į maitinančių žiurkių pieną (žr. 5.3 skyrių). Pavojaus žindomam kūdikiui negalima atmesti. Atsižvelgiant į žindymo naudą kūdikiui ir gydymo naudą moteriai, reikia nuspręsti, ar nutraukti žindymą, ar nutraukti/susilaikyti nuo gydymo tedizolido fosfatu.

Vaisingumas

Tedizolido fosfato poveikis žmonių vaisingumui netirtas. Tedizolido fosfato įtakos gyvūnų vaisingumui tyrimų duomenys kenksmingo poveikio neparodė (žr. 5.3 skyrių).

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Sivextro gali silpnai veikti gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus, nes jis gali sukelti galvos svaigimą, nuovargį ir nedažnai - mieguistumą (žr. 4.8 skyrių).

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

Suaugusieji

Bendrais III fazės kontroliuojamų klinikinių tyrimų, kurių metu tiriamieji vartojo tedizolido fosfato (200 mg tedizolido fosfato vieną kartą per parą 6 dienas) duomenimis, dažniausios nepageidaujamos reakcijos buvo pykinimas (6,9 %), galvos skausmas (3,5 %), viduriavimas (3,2 %) ir vėmimas (2,3 %). Dažniausiai jos būdavo lengvos ar vidutinio sunkumo.

Nustatyta, kad į veną leidžiamo ir per burną vartojamo tedizolido fosfato monoterapijos saugumo pobūdis yra panašus, tik virškinimo trakto sutrikimų dažniau pasireiškė vartojant per burną.

Vaikų populiacija

Tedizolido fosfato saugumas buvo ištirtas atlikus vieną III fazės klinikinį tyrimą, į kurį buvo įtrauktas ŪBOODI sirgęs 91 vaikas (nuo 12 iki < 18 metų amžiaus), kuriam skirtas gydymas intraveninio ir (arba) per burną vartojamo Sivextro 200 mg doze 6 dienas, bei 29 pacientai, kuriems skirtas gydymas palyginamaisiais vaistiniaisiais preparatais 10 dienų.

Nepageidaujamų reakcijų santrauka lentelėje

Toliau pateikiamos nepageidaujamos reakcijos pastebėtos dviejų palyginamųjų pagrindinių III fazės Sivextro vartojusių suaugusiųjų klinikinių tyrimų metu (1 lentelė). Padidėjęs ALT aktyvumas, padidėjęs AST aktyvumas ir pakitę kepenų funkcijos tyrimų rodmenys buvo vienintelės nepageidaujamos reakcijos, nustatytos vieno palyginamojo III fazės klinikinio tyrimo su nuo 12 iki < 18 metų amžiaus pacientais metu. Nepageidaujamos reakcijos suklasifikuotos pagal priimtinausią terminą ir organų sistemos klases bei dažnį. Dažnis apibūdinamas taip: labai dažnas ($\geq 1/10$), dažnas (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$), nedažnas (nuo $\geq 1/1000$ iki $< 1/100$), retas (nuo $\geq 1/10000$ iki $< 1/1000$), labai retas ($< 1/10000$).

1 lentelė Nepageidaujamų reakcijų dažnis pagal organų sistemų klases III fazės palyginamųjų klinikinių tyrimų duomenimis

Organų sistemų klasės	Dažni	Nedažni
Infekcijos ir infestacijos		Vulvovaginalinė grybelinė infekcija
		Grybelinė infekcija
		Vulvovaginalinė kandidozė
		Pūlinys
		<i>Clostridioides difficile</i> sukeltas kolitas
		Dermatofitozė
		Burnos ertmės kandidozė
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai		Kvėpavimo takų infekcija
		Limfadenopatija

Organų sistemų klasės	Dažni	Nedažni
Imuninės sistemos sutrikimai		Padidėjęs jautrumas vaistui
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai		Dehidratacija Cukrinio diabeto nepakankama kontrolė Hiperkalemija
Psichikos sutrikimai		Nemiga Miego sutrikimas Nerimas Košmarai
Nervų sistemos sutrikimai	Galvos skausmas Galvos svaigimas	Mieguistumas Skonio jutimo sutrikimas Drebulys Parestezija Hipstezija
Akių sutrikimai		Neryškus matymas Stiklakūnio drumstis
Širdies sutrikimai		Bradikardija
Kraujagyslių sutrikimai		Veido paraudimas priplūdus kraujo Karščio pylimas
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai		Kosulys Nosies sausumas Stazė plaučiuose
Virškinimo trakto sutrikimai	Pykinimas Viduriavimas Vėmimas	Pilvo skausmas Vidurių užkietėjimas Diskomfortas pilve Burnos sausumas Dispepsija Viršutinės pilvo dalies skausmas Dujų išėjimas Gastroezofaginio reflukso liga Šviežias kraujas išmatose Žiaukčiojimas
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	Generalizuotas niežulys	Hiperhidrozė Niežulys Bėrimas Dilgėlinė Alopecija Eriteminis bėrimas Generalizuotas bėrimas Spuogai Alerginis niežulys Makulopapulinis bėrimas Papulinis bėrimas Niežtintis bėrimas
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai		Sąnarių skausmas Raumenų spazmai Nugaros skausmas Nemalonus jausmas galūnėse Sprando skausmas

Organų sistemų klasės	Dažni	Nedažni
Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai		Pakitęs šlapimo kvapas
Lytinės sistemos ir krūties sutrikimai		Vulvovaginalinis niežulys
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	Nuovargis	Šaltkrėtis
		Dirglumas
		Karščiavimas
		Periferinė edema
Tyrimai		Grybšnio jėgos sumažėjimas
		Padidėjusi transaminazių koncentracija
		Sumažėjęs leukocitų kiekis

Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidaujamą reakcijas naudodamiesi **V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema**.

4.9 Perdozavimas

Perdozavus reikia nutraukti Sivextro vartojimą ir skirti bendrą palaikomąjį gydymą. Hemodializė nepašalina reikšmingo tedizolido kiekio iš sisteminės kraujotakos. Klinikinių tyrimų metu didžiausia vienkartinė dozė buvo 1200 mg. Visos nepageidaujamos reakcijos vartojant šią dozę buvo lengvos arba vidutinio sunkumo.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – sistemiškai veikiantys antibakteriniai vaistai, kiti antibakteriniai preparatai, ATC kodas – J01XX11

Veikimo mechanizmas

Tedizolido fosfatas yra oksazolidinono fosfato provaistas. Tedizolido antibakterinis aktyvumas pasireiškia jam jungiantis prie bakterijų ribosomų 50S subvienetų, kadangi dėl to slopinama baltymų sintezė.

Tedizolidas geriausiai veikia gramteigiamas bakterijas.

Tedizolidas bakteriostatiškai veikia enterokokus, stafilokokus ir streptokokus *in vitro*.

Atsparumas

Stafilokokų ir enterokokų dažniausios mutacijos, sukeliančios atsparumą oksazolidinonams, atsiranda vienoje arba keliuose 23S rRNR genų (G2576U ir T2500A) kopijose. Mikroorganizmai, atsparūs oksazolidinonams dėl chromosomų genų, koduojančių 23S rRNR ar ribosomų baltymus (L3 ir L4), mutacijų paprastai būna kryžiniu būdu atsparūs tedizolidui.

Antrąjį atsparumo mechanizmą koduoja plazmidėse esantis ir su transpozonais susijęs atsparumo chloramfenikoliui-florfenikoliui (*cfi*) genas, lemiantis stafilokokų ir enterokokų atsparumą oksazolidinonams, fenikoliams, linkozamidams, pleuromutilinams, streptograminui A ir 16 anglies atomų ciklą turintiems makrolidams. Dėl hidroksimetilo grupės C5 padėtyje tedizolidas išlieka aktyvus prieš *Staphylococcus aureus* padermes, turinčias išreikštą *cfi* geną ir neturinčias chromosomų mutacijų.

Veikimo mechanizmas skiriasi nuo kitų ne oksazolidinono grupei priklausančių antibakterinių vaistinių preparatų; todėl kryžminis atsparumas tarp tedizolido ir kitų antibakterinių vaistinių preparatų klasių yra mažai tikėtinas.

Antibakterinis aktyvumas vartojant kartu su kitais antibakteriniais ir priešgrybeliniais preparatais

Tedizolido derinių tyrimų *in vitro* su amfotericinu B, aztreonamu, ceftazidimu, ceftriaksonu, ciprofloksacinu, klindamicinu, kolistinu, daptomicinu, gentamicinu, imipenemu, ketokonazolu, minociklinu, piperacilinu, rifampicinu, terbinafinu, trimetoprimu/sulfametoksazoliu ir vankomicinu metu nebuvo pastebėta nei sinergizmo, nei antagonizmo.

Jautrumo tyrimų ribos

Europos jautrumo antimikrobinėms medžiagoms tyrimų komiteto (angl. *European Committee on Antimicrobial Susceptibility testing*, EUCAST) nustatytos minimalios slopinamosios koncentracijos (MSK) ribinės vertės yra šios:

Mikroorganizmai	Mažiausia slopinamoji koncentracija (mg/l)	
	Jautrūs ($\leq J$)	Atsparūs ($A >$)
<i>Staphylococcus rūšys</i>	0,5	0,5
A, B, C, G grupių beta hemoliziniai streptokokai	0,5	0,5
<i>Viridans</i> grupės streptokokai (tik <i>Streptococcus anginosus</i> grupės)	0,25	0,25

Santykis tarp farmakokinetikos ir farmakodinamikos

Nustatyta, kad farmakodinamikos rodiklis, geriausiai koreliuojantis su veiksmingumu *S. aureus* infekuotos pelės šlaunies ir plaučių modeliuose, yra AUC/MSK santykis.

Tedizolido antibakterinis aktyvumas *S. aureus* infekuotos pelės šlaunies modelyje buvo mažesnis nesant granulocitų. AUC/MSK santykis bakterijų augimui pelių organizme slopinti esant neutropenijai buvo bent 16 kartų didesnis nei normalaus imuniteto gyvūnams (žr. 4.4 skyrių).

Klinikinis veiksmingumas prieš specifinius sukėlėjus

Klinikinių tyrimų metu įrodytas veiksmingumas prieš žemiau pagal kiekvieną indikaciją išvardytus sukėlėjus, jautrius tedizolidui *in vitro*.

Ūminės bakterinės odos ir odos darinių infekcijos

- *Staphylococcus aureus*
- *Streptococcus pyogenes*
- *Streptococcus agalactiae*
- *Streptococcus anginosus* grupė (įskaitant *S. anginosus*, *S. intermedius* ir *S. constellatus*)

Antibakterinis aktyvumas prieš kitus svarbius sukėlėjus

Klinikinis veiksmingumas šiems sukėlėjams nėra įrodytas, nors *in vitro* tyrimai rodo, kad jie turėtų būti jautrius tedizolidui nesant įgytų atsparumo mechanizmų:

- *Staphylococcus lugdunensis*

Vaikų populiacija

Europos vaistų agentūra atidėjo įpareigojimą pateikti Sivextro tyrimų su vienu ar daugiau vaikų populiacijos pogrupių duomenis ūminėms bakterinėms odos ir odos darinių infekcijoms gydyti (vartojimo vaikams informacija pateikiama 4.2 skyriuje).

5.2 Farmakokinetinės savybės

Geriamas ir į veną leidžiamas tedizolido fosfatas yra provaistas, kuris veikiant fosfatazėms greitai virsta į mikrobiologiškai aktyvų tedizolidą. Šiame skyriuje yra aptariamoms tik tedizolido farmakokinetinės savybės. Farmakokinetikos tyrimai atlikti su sveikais savanoriais, o populiacinė farmakokinetikos analizė – su pacientais, dalyvavusiais III fazės tyrimuose.

Absorbcija

Vartojant tedizolido fosfatą per burną ir jį leidžiant į veną susidarius pusiausvyros koncentracijai, tedizolido vidutinė (SD) C_{max} ir AUC buvo panašūs: C_{max} atitinkamai 2,2 (0,6) ir 3,0 (0,7) mcg/ml, o AUC – 25,6 (8,5) ir 29,2 (6,2) mcg×val./ml. Tedizolido absoliutus biologinis prieinamumas viršija 90 %. Išgėrus tedizolido fosfato nevalgius, didžiausia tedizolido koncentracija plazmoje susidaro maždaug per 3 valandas.

Išgėrus tedizolido fosfato po riebaus valgio, didžiausia tedizolido koncentracija (C_{max}) būna apie 26 % mažesnė ir susidaro 6 valandomis vėliau negu nevalgius, o bendra ekspozicija ($AUC_{0-\infty}$) abiem atvejais nesiskiria.

Pasiskirstymas

Vidutiniškai 70-90 % tedizolido būna prisijungusio prie žmogaus plazmos baltymų. Suleidus vieną tedizolido fosfato 200 mg dozę į veną, tedizolido vidutinis pusiausvyros pasiskirstymo tūris sveikiems suaugusiesiems (n = 8) buvo nuo 67 iki 80 litrų.

Biotransformacija

Tedizolido fosfatas, veikiant endogeninėms plazmos ir audinių fosfatazėms, virsta į mikrobiologiškai aktyvią medžiagą – tedizolidą. Tedizolidas sudaro apie 95 % viso radioaktyvaus anglies izotopo AUC plazmoje ir yra vienintelis reikšmingas metabolitas kraujyje. Tedizolidas, inkubuojamas žmogaus kepenų mikrosomų terpėje, išliko stabilus, o tai rodo, kad jis nėra kepenų CYP450 fermentų substratas. Tedizolido biotransformacijoje dalyvauja daugelis sulfotransferazės (SULT) fermentų (SULT1A1, SULT1A2 ir SULT2A1). Jos metu susidaro neveiklūs ir necirkuliuojantys sulfato junginiai, randami išskyrose.

Eliminacija

Tedizolidas šalinamas su išskyromis, daugiausia necirkuliuojančių sulfato junginių pavidalu. Išgėrus vienkartinę tedizolido fosfato ^{14}C pažymėtą dozę nevalgius, daugiausia jo pasišalino per kepenis: 81,5 % radioaktyvios dozės buvo rasta išmatose ir 18 % – šlapime, didžioji dalis (> 85 %) pašalinta per 96 valandas. Išsiskyręs aktyvus tedizolidas sudarė mažiau nei 3 % pavartotos tedizolido fosfato dozės. Tedizolido pusinės eliminacijos periodas yra apie 12 valandų, o intraveninis klirensas – nuo 6 iki 7 l/val.

Tiesinis/netiesinis pobūdis

Tedizolido farmakokinetika dozės ir laiko požiūriu yra tiesinė. Jo C_{max} ir AUC didėjo maždaug proporcingai dozei geriant vienkartinės dozės nuo 200 mg iki 1200 mg ir leidžiant į veną – nuo 100 mg iki 400 mg. Tedizolido pusiausvyros koncentracija susidaro per 3 dienas – tai rodo nedidelę (apie 30 %) veikliosios medžiagos kumuliaciją kartotinai jos geriant arba leidžiant į veną vieną kartą

per parą (to ir reikėtų tikėtis žinant, kad pusinės eliminacijos periodas yra apie 12 valandų).

Ypatingos populiacijos

Sutrikusi inkstų funkcija

Suleidus vienkartinę tedizolido fosfato 200 mg dozę į veną 8 tiriamiesiems, kurių inkstų funkcija sunkiai sutrikusi (apskaičiuotas GFG < 30 ml/min.), C_{max} iš esmės nesiskyrė nuo 8 atitinkamų sveikų kontrolinių tiriamųjų, o $AUC_{0-\infty}$ skyrėsi mažiau kaip 10 %. Tiriant galutinės stadijos inkstų liga (apskaičiuotas GFG < 15 ml/min.) sergančius pacientus nustatyta, kad hemodializės metu reikšmingas tedizolido kiekis iš sisteminės kraujotakos nepašalinamas. GFG apskaičiuotas pagal MDRD4 formulę.

Sutrikusi kepenų funkcija

Tedizolido farmakokinetika vienkartinę tedizolido fosfato 200 mg dozę išgėrusių pacientų, kurių kepenų funkcija vidutiniškai (n = 8) arba sunkiai (n = 8) sutrikusi (B ir C *Child-Pugh* klasės), organizme buvo tokia pati.

Senyvų žmonių populiacija (65 metų ir vyresnių)

Tedizolido farmakokinetika vienkartinę tedizolido fosfato 200 mg dozę išgėrusių senyvų (n = 14, amžius – nuo 65 metų, iš jų bent 5 buvo 75 metų ar vyresni) sveikų savanorių organizme buvo panaši kaip jaunesnių (n = 14, amžius – 25-45 metai).

Vaikų populiacija

Tedizolido farmakokinetika tirta paauglių (n = 20, amžius – 12-17 metų), jiems davus išgerti vienkartinę tedizolido fosfato 200 mg dozę arba ją suleidus į veną, bei paauglių (n = 91, amžius nuo 12 iki < 18 metų), jiems paskyrus tedizolido fosfato 200 mg dozę į veną arba per burną kas 24 valandas 6 dienas, organizme. Apskaičiuotieji vidutiniai C_{max} ir $AUC_{0-24 \text{ val.}}$ rodmenys, nusistovėjęs tedizolido pusiausvyros koncentracijai, paauglių organizme buvo 3,37 µg/ml ir 30,8 µg·h/ml, ir jie buvo panašūs į suaugusiųjų rodmenis.

Lytis

Lyties įtaka tedizolido fosfato farmakokinetikai vertinta sveikų vyrų ir moterų klinikinių tyrimų metu bei atlikus populiacinę farmakokinetikos analizę. Tedizolido farmakokinetika vyrų ir moterų organizme buvo panaši.

Vaistų sąveikos tyrimai

Kitų vaistinių preparatų įtaka Sivextro

In vitro atlikti tyrimai parodė, kad sąveika tarp tedizolido ir citochromo P450 (CYP) izofermentų inhibitorių ar induktorių nėra tikėtina.

In vitro rasta keletas sulfotransferazės (SULT) izoformų (SULT1A1, SULT1A2 ir SULT2A1), galinčių konjuguoti tedizolidą, kas rodo, kad nėra vienintelio itin svarbaus izofermento, nulemiančio tedizolido klirensą.

Sivextro įtaka kitiems vaistiniams preparatams

Vaistus metabolizuojantys fermentai

Žmogaus kepenų mikrosomų tyrimų *in vitro* duomenimis, tedizolido fosfatas ir tedizolidas reikšmingai neslopino metabolizmo, priklausomo nuo šių CYP izofermentų: CYP1A2, CYP2C19, CYP2A6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6 ir CYP3A4. Tedizolidas nepakeitė pasirinktų CYP izofermentų aktyvumo, tačiau hepatocituose *in vitro* buvo nustatyta CYP3A4 mRNR indukcija.

Klinikinio tyrimo metu buvo lyginta vienos 2 mg midazolamo (CYP3A4 substrato) dozės farmakokinetiką ją pavartojus atskirai ir kartu su tedizolido fosfato 200 mg geriamąja doze, vartojama 10 parų 1 kartą per parą. Kliniškai reikšmingų midazolamo C_{max} ir AUC skirtumų nenustatyta. Kartu su Sivextro vartojamų CYP3A4 substratų dozių koreguoti nereikia.

Membranos nešikliai

Tedizolido ar tedizolido fosfato gebėjimas slopinti tiriamųjų medžiagų pernešimą veikiant svarbiems vaistų įsiurbimo (OAT1, OAT3, OATP1B1, OATP1B3, OCT1 ir OCT2) ir išpumpavimo (P-gp ir BCRP) nešikliams tirtas *in vitro*. Kliniškai reikšminga sąveika, susijusi su šiais nešikliais, išskyrus BCRP, nėra tikėtina.

Klinikinio tyrimo metu lyginta vienos 10 mg rozuvastatino (BCRP substrato) dozės farmakokinetika ją pavartojus atskirai arba kartu su 200 mg tedizolido fosfato. Kartu vartojant Sivextro, rozuvastatino AUC ir C_{max} buvo, atitinkamai, maždaug 70 % ir 55 % didesni. Taigi per burną vartojamas Sivextro gali slopinti BCPR žarnyne.

Monoaminooksidazės slopinimas

Tedizolidas laikinai slopina MAO *in vitro*, tačiau atsižvelgiant į MAO-A slopinimo SK_{50} ir numatomą ekspoziciją žmogaus plazmoje, su tuo susijusios sąveikos nereikėtų tikėtis. I fazės tyrimų, skirtų šios sąveikos galimybei tirti, metu MAO-A slopinimą rodančių duomenų negauta.

Adrenerginės medžiagos

Atlikti du placebo kontroliuojami kryžminiai tyrimai siekiant įvertinti geriamojo tedizolido fosfato 200 mg dozės (esant jo pusiausvyros koncentracijai) įtaką sveikų žmonių kraujagysles sutraukiančiam pseudoefedrinui ir tiramino poveikiui. Reikšmingos tedizolido fosfato įtakos pseudoefedrino sukeliams kraujospūdžio ir širdies susitraukimo dažnio pokyčiams nenustatyta. Tiramino dozės, sukėlusios sistolinio kraujospūdžio, palyginus su pradiniu, padidėjimą ≥ 30 mmHg, mediana buvo 325 mg vartojant tedizolido fosfato ir 425 mg vartojant placebo. Dėl to kraujospūdį didinančio Sivextro poveikio valgant maistą, kuriame daug (maždaug 100 mg) tiramino, nereikėtų tikėtis.

Serotoninerginės medžiagos

Tedizolido fosfato dozių, iki 30 kartų viršijančių atitinkamą dozę žmonėms, serotoninerginis poveikis pelių modeliams, skirtiems serotoninerginiam aktyvumui smegenyse numatyti, nesiskyrė nuo veikliųjų medžiagų neturinčio kontrolinio preparato. Duomenų apie serotoninerginių medžiagų ir tedizolido fosfato sąveiką pacientų organizme yra nedaug. Į III fazės tyrimus nebuvo įtraukta tiriamųjų, vartojusių serotoninergines medžiagas: antidepresantus (pvz., selektyvius serotonino reabsorbcijos inhibitorius – SSRI ir triciklinius), serotonino 5-hidroksitriptamino (5-HT₁) receptorių agonistus (triptanus), meperidiną arba buspironą.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Ilgalaikių tedizolido fosfato kancerogeniškumo tyrimų neatlikta.

Toksikologinių tyrimų metu žiurkėms kartotinai 1 ir 3 mėnesius duodant tedizolido fosfato per burną ir leidžiant jo į veną, priklausomai nuo dozės ir laiko sumažėjo ląstelių (mieloidinių, eritroidinių ir megakariocitų) kaulų čiulpuose bei atitinkamai eritrocitų, leukocitų ir trombocitų kraujyje. Šis poveikis buvo laikinas ir pasireiškė tedizolido ekspozicijai plazmoje (AUC) ≥ 6 kartus viršijant susidarančią žmogui, vartojančiam gydomąją dozę. 1 mėnesio imunotoksikologinio poveikio žiurkėms tyrimas parodė, kad kartotinai per burną duodamas tedizolido fosfatas reikšmingai sumažina B ir T ląstelių skaičių blužnyje bei IgG plazmoje titrą. Šis poveikis pasireiškė, kai tedizolido ekspozicija plazmoje (AUC) ≥ 3 kartus viršijo numatomą žmogaus plazmoje jam vartojant gydomąją dozę.

Iki 9 mėnesių kasdien duodant tedizolido fosfato pigmentinėms *Long-Evans* žiurkėms, atliktas specialus neuropatologijos tyrimas. Jo metu darytas perfuzija fiksuoto periferinės ir centrinės nervų sistemos audinio jautrus morfologinis vertinimas. Žiurkėms 1, 3, 6 ar 9 mėnesius per burną davus tedizolido dozes, sukėlusias ekspoziciją plazmoje (AUC), iki 8 kartų didesnę už tikėtiną žmogui vartojant gydomąją dozę, neurotoksiškumo požymių, įskaitant neurologinius ir elgesio pokyčius, optinę ir periferinę neuropatiją, nenustatyta.

Visų tedizolido fosfato genotoksinio poveikio testų *in vitro* (bakterijų atvirkštinių mutacijų [Ames] ir kiniško žiurkėno plaučių [angl. *Chinese hamster lung*, CHL] ląstelių chromosomų aberacijų) bei *in*

vivo (pelių kaulų čiulpų mikrobranduolio ir neplanuotos žiurkių kepenų DNR sintezės) rezultatai yra neigiami. Dėl genotoksinio poveikio taip pat ištirtas tedizolidas, susidarantis iš tedizolido fosfato vykstant metabolinei aktyvacijai (*in vitro* ir *in vivo*). Tedizolido sukeltų CHL ląstelių chromosomų aberacijų testo *in vitro* rezultatas buvo teigiamas, bet kitų genotoksinio poveikio testų *in vitro* (Ames ir pelės limfomos mutageniškumo) ir pelės kaulų čiulpų mikrobranduolio testo *in vivo* – neigiami.

Tedizolido fosfatas nekenkė žiurkių patinų vaisingumui ir reprodukinei funkcijai, įskaitant spermatogenezę, duodant paros dozes iki 50 mg/kg, o suaugusioms žiurkių patelėms – iki 15 mg/kg per burną. Apskaičiavus pagal tedizolido AUC₀₋₂₄ plazmoje, šių dozių sukelta ekspozicija $\geq 5,3$ karto viršija susidarančią vyrams ir $\geq 4,2$ kartų – susidarančią moterims geriant gydomąją dozę.

Tiriant poveikį pelių ir žiurkių embrionų ir vaisių vystymuisi, teratogeninio poveikio nenustatyta ekspozicijai atitinkamai 4 ir 6 kartus viršijus tikėtiną žmogui. Poveikio embrionui ir vaisiui tyrimų metu nustatytas tedizolido fosfato toksinis poveikis pelių ir žiurkių vaisių vystymuisi. Poveikis pelių vaisiaus vystymuisi, pasireiškęs nesant toksiškumo vaikingoms patelėms, buvo sumažėjęs vaisių svoris ir dažnesnis šonkaulių kremzlių susilieėjimas (normalaus CD-1 pelių linijos genetinio polinkio krūtinkaulio pokyčiams paryškėjimas) duodant didelę 25 mg/kg paros dozę, kurios sukelta ekspozicija (pagal AUC) 4 kartus viršijo tikėtiną žmogui. Žiurkėms nustatytas sumažėjęs vaisių svoris ir dažniau rasta skeleto variantų, įskaitant sumažėjusį krūtinkaulio segmentų, slankstelių ir kaukolės kaulėjimą nuo didelės 15 mg/kg paros dozės, kurios sukelta ekspozicija (pagal AUC) 6 kartus viršijo tikėtiną žmogui; šie pokyčiai buvo susiję su toksiniu poveikiu vaikingoms patelėms (sumažėjusiu jų svoriu). Kenksmingo poveikio nesukelianti riba (angl. *no observed adverse effect levels* NOAEL) toksinio poveikio pelių vaisiams požiūriu (5 mg/kg per parą) bei toksinio poveikio žiurkių vaisiams ir vaikingoms patelėms požiūriu (2,5 mg/kg per parą) atitiko maždaug tokį plotą po tedizolido koncentracijos plazmoje kreive (AUC), koks susidaro žmogui vartojant gydomąją dozę per burną.

Tedizolido rasta maitinančių žiurkių piene, koncentracija jame buvo panaši kaip maitinančių patelių plazmoje.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Tabletės šerdis

Mikrokristalinė celiuliozė
Manitolis
Povidonas
Krospovidonas
Magnio stearatas

Plėvelė

Polivinilo alkoholis
Titano dioksidas (E171)
Makrogolis
Talkas
Geltonasis geležies oksidas (E172)

6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtinai.

6.3 Tinkamumo laikas

3 metai.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Šiam vaistiniam preparatui specialių laikymo sąlygų nereikia.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

6 × 1 tabletės aliuminio / polietileno tereftalato (PET) / popieriaus folijos ir permatomos polivinilchlorido (PVC) / polivinilidenchlorido (PVdC) plėvelės vaikų sunkiai atidaromose perforuotose dalomosiose lizdinėse plokštelėse.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti

Specialių reikalavimų nėra.

7. REGISTRUOTOJAS

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

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/15/991/001

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 2015 m. kovo 23 d.
Paskutinio perregistravimo data 2020 m. sausio 9 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje:
<http://www.ema.europa.eu/>

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Sivextro 200 mg milteliai infuzinio tirpalo koncentratui

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekviename flakone yra dinatrio tedizolido fosfato, atitinkančio 200 mg tedizolido fosfato.

Kiekviename ml paruošto tirpalo yra 50 mg tedizolido fosfato.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Milteliai infuzinio tirpalo koncentratui (milteliai koncentratui).

Balti ar balkšvi milteliai

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Sivextro skirtas ūminėms bakterinėms odos ir odos darinių infekcijoms (ŪBOODI) gydyti suaugusiesiems bei 12 metų ir vyresniems paaugliams (žr. 4.4 ir 5.1 skyrius).

Reikia atsižvelgti į oficialias tinkamo antibakterinių vaistinių preparatų vartojimo rekomendacijas.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Dozavimas

Tedizolido fosfato plėvele dengtas tabletes arba miltelius infuzinio tirpalo koncentratui galima vartoti pradiniam gydymui. Esant klinikiniam poreikiui, parenteralią farmacinę formą, kuria buvo pradėtas gydymas, galima pakeisti geriamąją farmacinę formą.

Rekomenduojama dozė ir trukmė

Rekomenduojama dozė suaugusiesiems bei 12 metų ir vyresniems paaugliams yra 200 mg vieną kartą per parą 6 dienas.

Tedizolido fosfato saugumas ir veiksmingumas, skiriant jį ilgiau nei 6 paras, nėra nustatytas (žr. 4.4 skyrių).

Praleista dozė

Praleidus dozę, ją reikia suvartoti kaip įmanoma greičiau, bet kuriuo metu likus ne mažiau kaip 8 valandoms iki kitos suplanuotos dozės. Jeigu iki kitos dozės vartojimo lieka mažiau nei 8 valandos, gydytojas turi palaukti kitos suplanuotos dozės. Negalima vartoti dvigubos dozės norint kompensuoti praleistą dozę.

Senyviems pacientams (nuo 65 metų)

Dozės koreguoti nereikia (žr. 5.2 skyrių). Klinikinės patirties 75 metų ir vyresniems pacientams yra nedaug.

Sutrikusi kepenų funkcija

Dozės koreguoti nereikia (žr. 5.2 skyrių).

Sutrikusi inkstų funkcija

Dozės koreguoti nereikia (žr. 5.2 skyrių).

Vaikų populiacija

Tedizolido fosfato saugumas ir veiksmingumas vaikams iki 12 metų dar neištirti. Turimi duomenys pateikiami 5.2 skyriuje, tačiau dozavimo rekomendacijų vaikams iki 12 metų amžiaus pateikti negalima.

Vartojimo metodas

Sivextro reikia sulašinti į veną per 60 minučių.

Vaistinio preparato ruošimo ir skiedimo prieš vartojant instrukcija pateikiama 6.6 skyriuje.

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pacientams, kuriems pasireiškia neutropenija

Tedizolido fosfato saugumas ir veiksmingumas pacientams, kuriems pasireiškia neutropenija (neutrofilų skaičius <1000 ląstelių/mm³) nebuvo tirtas. Infekuotų gyvūnų modeliuose tedizolido antibakterinis aktyvumas buvo mažesnis nesant granulocitų. Šių duomenų klinikinė reikšmė yra nežinoma. Gydant pacientus, kuriems pasireiškia neutropenija ir ŪBOODI, reikia įvertinti alternatyvių gydymo būdų galimybes (žr. 5.1 skyrių).

Mitochondrijų funkcijos sutrikimas

Tedizolidas slopina baltymų sintezę mitochondrijose. Dėl šio slopinimo gali pasireikšti nepageidaujamų reakcijų, pavyzdžiui, pieno rūgšties acidozė, anemija ir neuropatija (optinė ir periferinė). Šių reiškinų pastebėta ir su kitais oksazolidinonų grupei priklausančiais vaistiniais preparatais, vartojamais ilgesnį nei tedizolido fosfatui rekomenduojamą laikotarpį.

Kaulų čiulpų slopinimas

Gydant tedizolido fosfatu keliems tiriamiesiems buvo pastebėtas trombocitų skaičiaus, hemoglobino koncentracijos ir neutrofilų skaičiaus sumažėjimas. Tais atvejais, kai tedizolido fosfato skyrimas buvo nutrauktas, pakitę hematologiniai parametrai grįžo į pradinį lygį. Gauta pranešimų apie kaulų čiulpų slopinimą (įskaitant anemiją, leukopeniją, pancitopeniją ir trombocitopeniją) pacientams, gydytiems kitais oksazolidinonų grupei priklausančiais vaistiniais preparatais, ir nustatyta, kad šių reiškinų rizika yra susijusi su gydymo trukme.

Periferinė neuropatija ir regos nervo sutrikimai

Gauta pranešimų apie periferinės neuropatijos ir regos nervo neuropatijos, kai kuriais atvejais progresavusios iki apakimo, atvejus pacientams, gydytiems kitais oksazolidinonų grupei priklausančiais vaistiniais preparatais ilgesnį laikotarpį nei rekomenduojama gydyti tedizolido fosfatu. Gydžius tedizolido fosfatu rekomenduojamą 6 parų laikotarpį, optinės ir periferinės neuropatijos atvejų neužfiksuota. Visiems pacientams reikia patarti, kad praneštų apie atsiradusius regėjimo sutrikimo simptomus, pavyzdžiui, regėjimo aštrumo pokyčius, spalvų skyrimo pokyčius, neryškų matymą ar regėjimo lauko defektus. Tokiais atvejais rekomenduojamas skubus ištyrimas ir, jei reikia, oftalmologo konsultacija.

Pieno rūgšties acidozė

Gauta pranešimų apie pieno rūgšties acidozę pacientams, gydytiems kitais oksazolidinonų grupei priklausančiais vaistiniais preparatais. Pranešimų apie pieno rūgšties acidozę pacientams, gydytiems tedizolido fosfatu rekomenduojamą 6 parų laikotarpį, negauta.

Padidėjusio jautrumo reakcijos

Tedizolido fosfatą reikia skirti atsargiai, jeigu yra žinoma, kad padidėjęs jautrumas kitiems oksazolidinonams, kadangi gali būti ir kryžminis padidėjęs jautrumas.

Su *Clostridioides difficile* susijęs viduriavimas

Pranešta apie su *Clostridioides difficile* susijusį viduriavimą (CDSV), pasireiškusį vartojant tedizolido fosfatą (žr. 4.8 skyrių). CDSV sunkumas gali būti nuo lengvo viduriavimo iki mirtino kolito. Gydytas antibakteriniais preparatais sutrikdo normalią gaubtinės žarnos florą ir gali paskatinti *C. difficile* augimą.

Svarbu pagalvoti apie CDSV visais atvejais, kai gydant antibakteriniais preparatais arba jų vartojimą baigus pasireiškia stiprus viduriavimas. Būtina kruopščiai surinkti anamnezę, nes buvo atveju, kai CDSV prasidėjo po antibakterinių vaistinių preparatų vartojimo praėjus daugiau kaip dviem mėnesiams.

Jeigu įtariamas arba patvirtinamas CDSV, gydymą tedizolido fosfatu ir, jei galima, kitais antibakteriniais vaistiniais preparatais, neskirtais *C. Difficile* naikinti, reikia nutraukti ir nedelsiant pradėti taikyti tinkamas gydymo priemones. Reikia apgalvotai skirti tinkamas pagalbines priemones, antibakterinį gydymą prieš *C. difficile* ir chirurginį gydymą. Tokiu atveju negalima skirti peristaltiką slopinančių vaistinių preparatų.

Monoaminooksidazės slopinimas

Tedizolidas yra grįžtamojo poveikio, neselektyvus monoaminooksidazės (MAO) inhibitorius *in vitro* (žr. 4.5 skyrių).

Serotonino sindromas

Gauta spontaninių pranešimų apie serotonino sindromą, susijusį su kitų oksazolidinonų grupei priklausančių vaistinių preparatų vartojimu kartu su serotoninerginiais vaistiniais preparatais (žr. 4.5 skyrių).

III fazės klinikinių tyrimų metu tedizolido fosfato vartojimas kartu su serotoninerginiais preparatais, t.y. selektyviais serotonino reabsorbcijos inhibitoriais (SSRI), serotonino ir norepinefrino reabsorbcijos inhibitoriais (SNRI), tricikliniais antidepresantais, MAO inhibitoriais, triptanais ir kitais vaistiniais preparatais, kurie gali veikti adrenergiškai arba serotoninergičiai nebuvo tirtas.

Nejautrūs mikroorganizmai

Tedizolido fosfato skyrimas nesant įrodytos arba tvirtai įtariamos bakterinės infekcijos didina bakterijų atsparumo riziką.

Tedizolidas paprastai neveikia gramneigiamų bakterijų.

Klinikinių duomenų ribotumai

Tedizolido fosfato saugumas ir veiksmingumas, skiriant jį ilgiau kaip 6 paras, nenustatytas.

Gydytos ŪBOODI yra tik šios tipo infekcijos: celiulitas ar rožė, didieji odos pūliniai ir žaizdų

infekcijos. Kitokių odos infekcijų gydymas netirtas.

Gydant tedizolido fosfatu pacientus, sergančius ūminėmis bakterinėmis odos ir odos darinių infekcijomis ir antrine bakteremija gydymo patirties yra nedaug, o ŪBOODI su sunkiu sepsiu ar septiniu šoku gydymo patirties nėra.

Kontroliuojamuose klinikiniuose tyrimuose nedalyvavo pacientai, turėję neutropeniją (neutrofilų skaičius < 1000 ląstelių/mm³) arba pacientai, kurių imuninė sistema buvo labai nusilpusi.

Natris

Šio vaistinio preparato flakone yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Farmakokinetinė sąveika

Klinikinio tyrimo metu lyginta vienos 10 mg rozuvastatino (krūties vėžio atsparumo baltymo [angl. *Breast Cancer Resistance Protein*, BCRP] substrato) dozės farmakokinetika ją pavartojus atskirai arba kartu su 200 mg geriamąja tedizolido fosfato doze, vartojama 1 kartą per parą. Kartu vartojant tedizolido fosfato, rozuvastatino AUC ir C_{max} buvo, atitinkamai, maždaug 70 % ir 55 % didesni. Taigi, per burną vartojamas tedizolido fosfatas gali slopinti BCRP žarnyne. Jei įmanoma, reikia įvertinti galimybę nutraukti vaistinio preparato BCRP substrato (pvz., imatinibo, lapatinibo, metotreksato, pitavastatino, rozuvastatino, sulfasalazino, topotekano) vartojimą 6 dienoms, kol gydoma geriamuoju tedizolido fosfatu.

Farmakodinaminė sąveika

Monoaminooksidazės slopinimas

Tedizolidas laikinai slopina monoaminooksidazę (MAO) *in vitro*, tačiau atsižvelgiant į MAO-A slopinimo SK_{50} ir numatomą žmogaus ekspoziciją, su tuo susijusios sąveikos nereikėtų tikėtis. Su sveikais savanoriais atlikti vaistų sąveikos tyrimai, skirti įvertinti geriamojo tedizolido fosfato 200 mg dozės (esant jo pusiausvyros koncentracijai) įtaką kraujagysles sutraukiančiam pseudoefedrino ir tiramino poveikiui, neparodė nei reikšmingos įtakos pseudoefedrino poveikiui sveikų savanorių kraujospūdžiui arba širdies susitraukimų dažniui, nei kliniškai reikšmingo jautrumo tiraminui padidėjimo.

Galima serotoninerginė sąveika

Galima serotoninerginė sąveika nebuvo tiriama nei su pacientais, nei su sveikais savanoriais (žr. 5.2 skyrių).

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Nėštumas

Duomenų apie tedizolido fosfato vartojimą nėštumo metu nėra. Su pelėmis ir žiurkėmis atlikti tyrimai parodė poveikį vystymuisi (žr. 5.3 skyrių). Atsargumo dėlei nėštumo metu tedizolido fosfato geriau nevertoti.

Žindymas

Nežinoma, ar tedizolido fosfato ar jo metabolitų išsiskiria į moters pieną. Tedizolido išsiskiria į maitinančių žiurkių pieną (žr. 5.3 skyrių). Pavojaus žindomam kūdikiui negalima atmesti. Atsižvelgiant į žindymo naudą kūdikiui ir gydymo naudą moteriai, reikia nuspręsti, ar nutraukti žindymą ar nutraukti/susilaikyti nuo gydymo tedizolido fosfatu.

Vaisingumas

Tedizolido fosfato poveikis žmonių vaisingumui netirtas. Tedizolido fosfato įtakos gyvūnų vaisingumui tyrimų duomenys kenksmingo poveikio neparodė (žr. 5.3 skyrių).

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Sivextro gali silpnai veikti gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus, nes jis gali sukelti galvos svaigimą, nuovargį ir nedažnai - mieguistumą (žr. 4.8 skyrių).

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

Suaugusieji

Bendrais III fazės kontroliuojamų klinikinių tyrimų, kurių metu tiriamieji vartojo tedizolido fosfato (200 mg tedizolido fosfato vieną kartą per parą 6 dienas) duomenimis, dažniausios nepageidaujamos reakcijos buvo pykinimas (6,9 %), galvos skausmas (3,5 %), viduriavimas (3,2 %) ir vėmimas (2,3 %). Dažniausiai jos būdavo lengvos ar vidutinio sunkumo.

Nustatyta, kad į veną leidžiamo ir per burną vartojamo tedizolido fosfato monoterapijos saugumo pobūdis yra panašus, tik virškinimo trakto sutrikimų dažniau pasireiškė vartojant per burną.

Saugumas papildomai buvo vertintas randomizuoto, dvigubai aklo tyrimo, atlikto daugelyje centrų Kinijoje, Filipinuose, Taivane ir JAV, metu. Iš viso 292 suaugę pacientai vartojo 200 mg tedizolido fosfato į veną ir (arba) per burną 1 kartą per parą 6 dienas, o 297 pacientai – 600 mg linezolido į veną ir (arba) per burną kas 12 val. 10 dienų ŪBOODI gydymui. Šis tyrimas parodė panašų saugumo pobūdį kaip 3 fazės klinikiniai tyrimai, tačiau reakcijų infuzijos vietoje (flebitas) tedizolido fosfato grupės pacientams užfiksuota dažniau (2,7 %) negu kontrolinės linezolido (0 %) grupės pacientams, ypač azijiečiams. Šiais duomenimis, reakcijos infuzijos vietoje (flebitas) yra dažnesnės negu parodė ankstesni tedizolido fosfato klinikiniai tyrimai.

Vaikų populiacija

Tedizolido fosfato saugumas buvo ištirtas atlikus vieną III fazės klinikinį tyrimą, į kurį buvo įtrauktas ŪBOODI sirgęs 91 vaikas (nuo 12 iki < 18 metų amžiaus), kuriam skirtas gydymas intraveninio ir (arba) per burną vartojamo Sivextro 200 mg doze 6 dienas, bei 29 pacientai, kuriems skirtas gydymas palyginamaisiais vaistinėmis preparatais 10 dienų.

Nepageidaujamų reakcijų santrauka lentelėje

Toliau pateikiamos nepageidaujamos reakcijos pastebėtos dviejų palyginamųjų pagrindinių III fazės Sivextro vartojusių suaugusiųjų klinikinių tyrimų ir vieno peregistracinio tyrimo metu (1 lentelė). Padidėjęs ALT aktyvumas, padidėjęs AST aktyvumas ir pakitę kepenų funkcijos tyrimų rodmenys buvo vienintelės nepageidaujamos reakcijos, nustatytos vieno palyginamojo III fazės klinikinio tyrimo su nuo 12 iki < 18 metų amžiaus pacientais metu. Nepageidaujamos reakcijos suklasifikuotos pagal priimtinausią terminą ir organų sistemos klases bei dažnį. Dažnis apibūdinamas taip: labai dažnas ($\geq 1/10$), dažnas (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$), nedažnas (nuo $\geq 1/1000$ iki $< 1/100$), retas (nuo $\geq 1/10000$ iki $< 1/1000$), labai retas ($< 1/10000$).

1 lentelė. Nepageidaujamų reakcijų dažnis pagal organų sistemų klases III fazės palyginamųjų klinikinių tyrimų duomenimis

Organų sistemų klasės	Dažni	Nedažni
Infekcijos ir infestacijos		Vulvovaginalinė grybelinė infekcija
		Grybelinė infekcija

Organų sistemų klasės	Dažni	Nedažni
		Vulvovaginalinė kandidozė
		Pūlinys
		<i>Clostridioides difficile</i> sukeltas kolitas
		Dermatofitozė
		Burnos ertmės kandidozė
		Kvėpavimo takų infekcija
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai		Limfadenopatija
Imuninės sistemos sutrikimai		Padidėjęs jautrumas vaistui
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai		Dehidratacija
		Cukrinio diabeto nepakankama kontrolė
		Hiperkalemija
Psichikos sutrikimai		Nemiga
		Miego sutrikimas
		Nerimas
		Košmarai
Nervų sistemos sutrikimai	Galvos skausmas	Mieguistumas
	Galvos svaigimas	Skonio jutimo sutrikimas
		Drebulys
		Parestezija
		Hipestezija
Akių sutrikimai		Neryškus matymas
		Stiklakūnio drumstis
Širdies sutrikimai		Bradikardija
Kraujagyslių sutrikimai		Veido paraudimas priplūdus kraujo
		Karščio pylimas
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai		Kosulys
		Nosies sausumas
		Stazė plaučiuose
Virškinimo trakto sutrikimai	Pykinimas	Pilvo skausmas
	Viduriavimas	Vidurių užkietėjimas
	Vėmimas	Diskomfortas pilve
		Burnos sausumas
		Dispepsija
		Viršutinės pilvo dalies skausmas
		Dujų išėjimas
		Gastroezofaginio reflukso liga
		Šviežias kraujas išmatose
		Žiaukčiojimas
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	Generalizuotas niežulys	Hiperhidrozė
		Niežulys
		Bėrimas
		Dilgėlinė
		Alopecija
		Eriteminis bėrimas
		Generalizuotas bėrimas
		Spuogai

Organų sistemų klasės	Dažni	Nedažni
		Alerginis niežulys
		Makulopapulinis bėrimas
		Papulinis bėrimas
		Niežtintis bėrimas
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai		Sąnarių skausmas
		Raumenų spazmai
		Nugaros skausmas
		Nemalonus jausmas galūnėse
		Sprando skausmas
Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai		Pakitęs šlapimo kvapas
Lytinės sistemos ir krūties sutrikimai		Vulvovaginalinis niežulys
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	Nuovargis	Šaltkrėtis
	Reakcijos infuzijos vietoje (flebitas)	Skausmas infuzijos vietoje
		Irzlumas
		Karščiavimas
		Su infuzija susijusios reakcijos
		Periferinė edema
Tyrimai		Grybšnio jėgos sumažėjimas
		Padidėjusi transaminazių koncentracija
		Sumažėjęs leukocitų kiekis

Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidaujamą reakcijas naudodamiesi **V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema**.

4.9 Perdozavimas

Perdozavus Perdozavus reikia nutraukti Sivextro vartojimą ir skirti bendrą palaikomąjį gydymą. Hemodializė nepašalina reikšmingo tedizolido kiekio iš sisteminės kraujotakos. Klinikinių tyrimų metu didžiausia vienkartinė dozė buvo 1200 mg. Visos nepageidaujamos reakcijos vartojant šią dozę buvo lengvos arba vidutinio sunkumo.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – sistemiškai veikiantys antibakteriniai vaistai, kiti antibakteriniai preparatai, ATC kodas – J01XX11

Veikimo mechanizmas

Tedizolido fosfatas yra oksazolidinono fosfato provaistas. Tedizolido antibakterinis aktyvumas pasireiškia jam jungiantis prie bakterijų ribosomų 50S subvienetų, kadangi dėl to slopinama baltymų sintezė.

Tedizolidas geriausiai veikia gramteigiamas bakterijas.

Tedizolidas bakteriostatiškai veikia enterokokus, stafilokokus ir streptokokus *in vitro*.

Atsparumas

Stafilokokų ir enterokokų dažniausios mutacijos, sukeliančios atsparumą oksazolidinonams, atsiranda vienoje arba keliuose 23S rRNR genų (G2576U ir T2500A) kopijose. Mikroorganizmai, atsparūs oksazolidinonams dėl chromosomų genų, koduojančių 23S rRNR ar ribosomų baltymus (L3 ir L4), mutacijų paprastai būna kryžminiu būdu atsparūs tedizolidui.

Antrąjį atsparumo mechanizmą koduoja plazmidėse esantis ir su transpozonais susijęs atsparumo chloramfenikoliui-florfenikoliui (*cf*) genas, lemiantis stafilokokų ir enterokokų atsparumą oksazolidinonams, fenikoliams, linkozamidams, pleuromutilinams, streptograminui A ir 16 anglies atomų ciklą turintiems makrolidams. Dėl hidroksimeto grupės C5 padėtyje tedizolidas išlieka aktyvus prieš *Staphylococcus aureus* padermes, turinčias išreikštą *cf* geną ir neturinčias chromosomų mutacijų.

Veikimo mechanizmas skiriasi nuo kitų ne oksazolidinonų grupei priklausančių antibakterinių vaistinių preparatų; todėl kryžminis atsparumas tarp tedizolido ir kitų antibakterinių vaistinių preparatų klasių yra mažai tikėtinas.

Antibakterinis aktyvumas vartojant kartu su kitais antibakteriniais ir priešgrybeliniais preparatais

Tedizolido derinių tyrimų *in vitro* su amfotericinu B, aztreonamu, ceftazidimu, ceftriaksonu, ciprofloksacinu, klindamicinu, kolistinu, daptomicinu, gentamicinu, imipenemu, ketokonazolu, minociklinu, piperacilinu, rifampicinu, terbinafinu, trimetoprimu/sulfametoksazoliu ir vankomicinu metu nebuvo pastebėta nei sinergizmo, nei antagonizmo.

Jautrumo tyrimų ribos

Europos jautrumo antimikrobinėms medžiagoms tyrimų komiteto (angl. *European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing*, EUCAST) nustatytos minimalios slopinamosios koncentracijos (MSK) ribinės vertės yra šios:

Mikroorganizmai	Mažiausia slopinamoji koncentracija (mg/l)	
	Jautrūs (≤J)	Atsparūs (A>)
<i>Staphylococcus rūšys</i>	0,5	0,5
A, B, C, G grupių beta hemoliziniai streptokokai	0,5	0,5
<i>Viridans</i> grupės streptokokai (tik <i>Streptococcus anginosus</i> grupės)	0,25	0,25

Santykis tarp farmakokinetikos ir farmakodinamikos

Nustatyta, kad farmakodinamikos rodiklis, geriausiai koreliuojantis su veiksmingumu *S. aureus* infekuotos pelės šlaunies ir plaučių modeliuose, yra AUC/MSK santykis.

Tedizolido antibakterinis aktyvumas *S. aureus* infekuotos pelės šlaunies modelyje buvo mažesnis nesant granulocitų. AUC/MSK santykis bakterijų augimui pelių organizme slopinti esant neutropenijai buvo bent 16 kartų didesnis nei normalaus imuniteto gyvūnams (žr. 4.4 skyrių).

Klinikinis veiksmingumas prieš specifinius sukėlėjus

Klinikinių tyrimų metu įrodytas veiksmingumas prieš žemiau pagal kiekvieną indikaciją išvardytus sukėlėjus, jautrius tedizolidui *in vitro*.

Ūminės bakterinės odos ir odos darinių infekcijos

- *Staphylococcus aureus*
- *Streptococcus pyogenes*
- *Streptococcus agalactiae*
- *Streptococcus anginosus* grupė (įskaitant *S. anginosus*, *S. intermedius* ir *S. constellatus*)

Antibakterinis aktyvumas prieš kitus svarbius sukėlėjus

Klinikinis veiksmingumas šiems sukėlėjams nėra įrodytas šiems sukėlėjams, nors *in vitro* tyrimai rodo, kad jie turėtų būti jautrūs tedizolidui nesant įgytų atsparumo mechanizmų:

- *Staphylococcus lugdunensis*

Vaikų populiacija

Europos vaistų agentūra atidėjo įpareigojimą pateikti Sivextro tyrimų su vienu ar daugiau vaikų populiacijos pogrupių duomenis ūminėms bakterinėms odos ir odos darinių infekcijoms gydyti (vartojimo vaikams informacija pateikiama 4.2 skyriuje).

5.2 Farmakokinetinės savybės

Geriamas ir į veną leidžiamas tedizolido fosfatas yra provaistas, kuris veikiant fosfatazėms greitai virsta į mikrobiologiškai aktyvų tedizolidą. Šiame skyriuje yra aptariamos tik tedizolido farmakokinetinės savybės. Farmakokinetikos tyrimai atlikti su sveikais savanoriais, o populiacinė farmakokinetikos analizė – su pacientais, dalyvavusiais III fazės tyrimuose.

Absorbcija

Vartojant tedizolido fosfatą per burną ir jį leidžiant į veną susidarius pusiausvyros koncentracijai, tedizolido vidutinė (SD) C_{max} ir AUC buvo panašūs: C_{max} atitinkamai 2,2 (0,6) ir 3,0 (0,7) mcg/ml, o AUC – 25,6 (8,5) ir 29,2 (6,2) mcg×val./ml. Tedizolido absoliutus biologinis prieinamumas viršija 90 %. Išgėrus tedizolido fosfato nevalgius, didžiausia tedizolido koncentracija plazmoje susidaro maždaug per 3 valandas.

Išgėrus tedizolido fosfato išgėrus po riebaus valgio, didžiausia tedizolido koncentracija (C_{max}) būna apie 26 % mažesnė ir susidaro 6 valandomis vėliau negu nevalgius, o bendra ekspozicija ($AUC_{0-\infty}$) abiem atvejais nesiskiria.

Pasiskirstymas

Vidutiniškai 70-90 % tedizolido būna prisijungusio prie žmogaus plazmos baltymų. Suleidus vieną tedizolido fosfato 200 mg dozę į veną, tedizolido vidutinis pusiausvyros pasiskirstymo tūris sveikiems suaugusiesiems (n = 8) buvo nuo 67 iki 80 litrų.

Biotransformacija

Tedizolido fosfatas, veikiant endogeninėms plazmos ir audinių fosfatazėms, virsta į mikrobiologiškai aktyvią medžiagą – tedizolidą. Tedizolidas sudaro apie 95 % viso radioaktyvaus anglies izotopo AUC plazmoje ir yra vienintelis reikšmingas metabolitas kraujyje. Tedizolidas, inkubuojamas žmogaus kepenų mikrosomų terpėje, išliko stabilus, o tai rodo, kad jis nėra kepenų CYP450 fermentų substratas. Tedizolido biotransformacijoje dalyvauja daugelis sulfotransferazės (SULT) fermentų (SULT1A1, SULT1A2 ir SULT2A1). Jos metu susidaro neveiklūs ir necirkuliuojantys sulfato junginiai, randami išskyrose.

Eliminacija

Tedizolidas šalinamas su išskyromis, daugiausia necirkuliuojančių sulfato junginių pavidalu. Išgėrus vienkartinę tedizolido fosfato ^{14}C pažymėtą dozę nevalgius, daugiausia jo pasišalino per kepenis: 81,5 % radioaktyvios dozės buvo rasta išmatose ir 18 % – šlapime, didžioji dalis (> 85 %) pašalinta per 96 valandas. Išsiskyręs aktyvus tedizolidas sudarė mažiau nei 3 % pavartotos tedizolido fosfato dozės. Tedizolido pusinės eliminacijos periodas yra apie 12 valandų, o intraveninis klirensas – nuo 6 iki 7 l/val.

Tiesinis/netiesinis pobūdis

Tedizolido farmakokinetika dozės ir laiko požiūriu yra tiesinė. Jo C_{\max} ir AUC didėjo maždaug proporcingai dozei geriant vienkartinės dozės nuo 200 mg iki 1200 mg ir leidžiant į veną – nuo 100 mg iki 400 mg. Tedizolido pusiausvyros koncentracija susidaro per 3 dienas – tai rodo nedidelę (apie 30 %) veikliosios medžiagos kumuliaciją kartotinai jos geriant arba leidžiant į veną vieną kartą per parą (to ir reikėtų tikėtis žinant, kad pusinės eliminacijos periodas yra apie 12 valandų).

Ypatingos populiacijos

Sutrikusi inkstų funkcija

Suleidus vienkartinę tedizolido fosfato 200 mg dozę į veną 8 tiriamiesiems, kurių inkstų funkcija sunkiai sutrikusi (apskaičiuotas GFG < 30 ml/min.), C_{\max} iš esmės nesiskyrė nuo 8 atitinkamų sveikų kontrolinių tiriamųjų, o $\text{AUC}_{0-\infty}$ skyrėsi mažiau kaip 10 %. Tiriant galutinės stadijos inkstų liga (apskaičiuotas GFG < 15 ml/min.) sergančius pacientus nustatyta, kad hemodializės metu reikšmingas tedizolido kiekis iš sisteminės kraujotakos nepašalinamas. GFG apskaičiuotas pagal MDRD4 formulę.

Sutrikusi kepenų funkcija

Tedizolido farmakokinetika vienkartinę tedizolido fosfato 200 mg dozę išgėrusių pacientų, kurių kepenų funkcija vidutiniškai (n = 8) arba sunkiai (n = 8) sutrikusi (B ir C *Child-Pugh* klasės), organizme buvo tokia pati.

Senyvų žmonių populiacija (65 metų ir vyresnių)

Tedizolido farmakokinetika vienkartinę tedizolido fosfato 200 mg dozę išgėrusių senyvų (n = 14, amžius – nuo 65 metų, iš jų bent 5 buvo 75 metų ar vyresni) sveikų savanorių organizme buvo panaši kaip jaunesnių (n = 14, amžius – 25-45 metai).

Vaikų populiacija

Tedizolido farmakokinetika tirta paauglių (n = 20, amžius – 12-17 metų), jiems davus išgerti vienkartinę tedizolido fosfato 200 mg dozę arba ją suleidus į veną, bei paauglių (n = 91, amžius nuo 12 iki < 18 metų), jiems paskyrus tedizolido fosfato 200 mg dozę į veną arba per burną kas 24 valandas 6 dienas, organizme. Apskaičiuotieji vidutiniai C_{\max} ir $\text{AUC}_{0-24 \text{ val.}}$ rodmenys, nusistovėjus tedizolido pusiausvyros koncentracijai, paauglių organizme buvo 3,37 $\mu\text{g/ml}$ ir 30,8 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$, ir jie buvo panašūs į suaugusiųjų rodmenis.

Lytis

Lyties įtaka tedizolido fosfato farmakokinetikai vertinta sveikų vyrų ir moterų klinikinių tyrimų metu bei atlikus populiacinę farmakokinetikos analizę. Tedizolido farmakokinetika vyrų ir moterų organizme buvo panaši.

Vaistų sąveikos tyrimai

Kitų vaistinių preparatų įtaka Sivextro

In vitro atlikti tyrimai parodė, kad sąveika tarp tedizolido ir citochromo P450 (CYP) izofermentų inhibitorių ar induktorių nėra tikėtina.

In vitro rasta keletas sulfotransferazės (SULT) izoformų (SULT1A1, SULT1A2 ir SULT2A1),

galinčių konjuguoti tedizolidą, kas rodo, kad nėra vienintelio itin svarbaus izofermento, nulemiančio tedizolido klirensą.

Sivextro įtaka kitiems vaistiniams preparatams

Vaistus metabolizuojantys fermentai

Žmogaus kepenų mikrosomų tyrimų *in vitro* duomenimis, tedizolido fosfatas ir tedizolidas reikšmingai neslopino metabolizmo, priklausomo nuo šių CYP izofermentų: CYP1A2, CYP2C19, CYP2A6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6 ir CYP3A4. Tedizolidas nepakeitė pasirinktų CYP izofermentų aktyvumo, tačiau hepatocituose *in vitro* buvo nustatyta CYP3A4 mRNR indukcija.

Klinikinio tyrimo metu buvo lyginta vienos 2 mg midazolamo (CYP3A4 substrato) dozės farmakokinetiką ją pavartojus atskirai ir kartu su tedizolido fosfato 200 mg geriamąja doze, vartojama 10 parų 1 kartą per parą. Kliniškai reikšmingų midazolamo C_{max} ir AUC skirtumų nenustatyta. Kartu su Sivextro vartojamų CYP3A4 substratų dozių koreguoti nereikia.

Membranos nešikliai

Tedizolido ar tedizolido fosfato gebėjimas slopinti tiriamųjų medžiagų pernešimą veikiant svarbiems vaistų įsiurbimo (OAT1, OAT3, OATP1B1, OATP1B3, OCT1 ir OCT2) ir išpumpavimo (P-gp ir BCRP) nešikliams tirtas *in vitro*. Vartojant parenteriniu būdu kliniškai reikšminga sąveika, susijusi su šiais nešikliais, nėra tikėtina.

Klinikinio tyrimo metu lyginta vienos 10 mg rozuvastatino (BCRP substrato) dozės farmakokinetiką ją pavartojus atskirai arba kartu su 200 mg tedizolido fosfato. Kartu vartojant Sivextro, rozuvastatino AUC ir C_{max} buvo, atitinkamai, maždaug 70 % ir 55 % didesni. Taigi, per burną vartojamas Sivextro gali slopinti BCRP žarnyne.

Monoaminooksidazės slopinimas

Tedizolidas laikinai slopina MAO *in vitro*, tačiau atsižvelgiant į MAO-A slopinimo SK_{50} ir numatomą ekspoziciją žmogaus plazmoje, su tuo susijusios sąveikos nereikėtų tikėtis. I fazės tyrimų, skirtų šios sąveikos galimybei tirti, metu MAO-A slopinimą rodančių duomenų negauta.

Adrenerginės medžiagos

Atlikti du placebo kontroliuojami kryžminiai tyrimai siekiant įvertinti geriamojo tedizolido fosfato 200 mg dozės (esant jo pusiausvyros koncentracijai) įtaką sveikų žmonių kraujagysles sutraukiančiam pseudoefedrino ir tiramino poveikiui. Reikšmingos tedizolido fosfato įtakos pseudoefedrino sukeliams kraujospūdžio ir širdies susitraukimo dažnio pokyčiams nenustatyta. Tiramino dozės, sukėlusios sistolinio kraujospūdžio, palyginus su pradiniu, padidėjimą ≥ 30 mmHg, mediana buvo 325 mg vartojant tedizolido fosfato ir 425 mg vartojant placebo. Dėl to kraujospūdį didinančio Sivextro poveikio valgant maistą, kuriame daug (maždaug 100 mg) tiramino, nereikėtų tikėtis.

Serotoninerginės medžiagos

Tedizolido fosfato dozių, iki 30 kartų viršijančių atitinkamą dozę žmonėms, serotoninerginis poveikis pelių modeliams, skirtiems serotoninerginiam aktyvumui smegenyse numatyti, nesiskyrė nuo veikliųjų medžiagų neturinčio kontrolinio preparato. Duomenų apie serotoninerginių medžiagų ir tedizolido fosfato sąveiką pacientų organizme yra nedaug. Į III fazės tyrimus nebuvo įtraukta tiriamųjų, vartojusių serotoninergines medžiagas: antidepressantus (pvz., selektyvius serotonino reabsorbcijos inhibitorius – SSRI ir triciklinius), serotonino 5-hidroksitriptamino (5-HT₁) receptorių agonistus (triptanus), meperidiną arba buspironą.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Ilgalaikių tedizolido fosfato kancerogeniškumo tyrimų neatlikta.

Toksikologinių tyrimų metu žiurkėms kartotinai 1 ir 3 mėnesius duodant tedizolido fosfato per burną ir leidžiant jo į veną, priklausomai nuo dozės ir laiko sumažėjo ląstelių (mieloidinių, eritroidinių ir megakariocitų) kaulų čiulpuose bei atitinkamai eritrocitų, leukocitų ir trombocitų kraujyje. Šis

poveikis buvo laikinas ir pasireiškė tedizolido ekspozicijai plazmoje (AUC) ≥ 6 kartus viršijant susidarantią žmogui, vartojančiam gydymą dozę. 1 mėnesio imunotoksikologinio poveikio žiurkėms tyrimas parodė, kad kartotinais per burną duodamas tedizolido fosfatas reikšmingai sumažina B ir T ląstelių skaičių blužnyje bei IgG plazmoje titrą. Šis poveikis pasireiškė, kai tedizolido ekspozicija plazmoje (AUC) ≥ 3 kartus viršijo numatomą žmogaus plazmoje jam vartojant gydymą dozę.

Iki 9 mėnesių kasdien duodant tedizolido fosfato pigmentinėms *Long-Evans* žiurkėms, atliktas specialus neuropatologijos tyrimas. Jo metu darytas perfuzija fiksuoto periferinės ir centrinės nervų sistemos audinio jautrus morfologinis vertinimas. Žiurkėms 1, 3, 6 ar 9 mėnesius per burną davus tedizolido dozes, sukėlusias ekspoziciją plazmoje (AUC), iki 8 kartų didesnę už tikėtiną žmogui vartojant gydymą dozę, neurotoksiškumo požymių, įskaitant neurologinius ir elgesio pokyčius, optinę ir periferinę neuropatiją, nenustatyta.

Visų tedizolido fosfato genotoksinio poveikio testų *in vitro* (bakterijų atvirkštinių mutacijų [Ames] ir kiniško žiurkėno plaučių [angl. *Chinese hamster lung*, CHL] ląstelių chromosomų aberacijų) bei *in vivo* (pelių kaulų čiulpų mikrobranduolio ir neplanuotos žiurkių kepenų DNR sintezės) rezultatai yra neigiami. Dėl genotoksinio poveikio taip pat ištirtas tedizolidas, susidarantis iš tedizolido fosfato vykstant metabolinei aktyvacijai (*in vitro* ir *in vivo*). Tedizolido sukeltų CHL ląstelių chromosomų aberacijų testo *in vitro* rezultatas buvo teigiamas, bet kitų genotoksinio poveikio testų *in vitro* (Ames ir pelės limfomos mutageniškumo) ir pelės kaulų čiulpų mikrobranduolio testo *in vivo* – neigiami.

Tedizolido fosfatas nekenkė žiurkių patinų vaisingumui ir reprodukinei funkcijai, įskaitant spermatogenezę, duodant paros dozes iki 50 mg/kg, o suaugusioms žiurkių patelėms – iki 15 mg/kg per burną. Apskaičiavus pagal tedizolido AUC₀₋₂₄ plazmoje, šių dozių sukelta ekspozicija $\geq 5,3$ karto viršija susidarantią vyrams ir $\geq 4,2$ kartų – susidarantią moterims geriant gydymą dozę.

Tiriant poveikį pelių ir žiurkių embrionų ir vaisių vystymuisi, teratogeninio poveikio nenustatyta ekspozicijai atitinkamai 4 ir 6 kartus viršijus tikėtiną žmogui. Poveikio embrionui ir vaisiui tyrimų metu nustatytas tedizolido fosfato toksinis poveikis pelių ir žiurkių vaisių vystymuisi. Poveikis pelių vaisiaus vystymuisi, pasireiškęs nesant toksiškumo vaikingoms patelėms, buvo sumažėjęs vaisių svoris ir dažnesnis šonkaulių kremzlių susilieėjimas (normalaus CD-1 pelių linijos genetinio polinkio krūtinkaulio pokyčiams paryškėjimas) duodant didelę 25 mg/kg paros dozę, kurios sukelta ekspozicija (pagal AUC) 4 kartus viršijo tikėtiną žmogui. Žiurkėms nustatytas sumažėjęs vaisių svoris ir dažniau rasta skeleto variantų, įskaitant sumažėjusį krūtinkaulio segmentų, slankstelių ir kaukolės kaulėjimą nuo didelės 15 mg/kg paros dozės, kurios sukelta ekspozicija (pagal AUC) 6 kartus viršijo tikėtiną žmogui; šie pokyčiai buvo susiję su toksiniu poveikiu vaikingoms patelėms (sumažėjusiu jų svoriu). Kenksmingo poveikio nesukelianti riba (angl. *no observed adverse effect levels* NOAEL) toksinio poveikio pelių vaisiams požiūriu (5 mg/kg per parą) bei toksinio poveikio žiurkių vaisiams ir vaikingoms patelėms požiūriu (2,5 mg/kg per parą) atitiko maždaug tokį plotą po tedizolido koncentracijos plazmoje kreive (AUC), koks susidaro žmogui vartojant gydymą dozę per burną.

Tedizolido rasta maitinančių žiurkių piene, koncentracija jame buvo panaši kaip maitinančių patelių plazmoje.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Manitolis

Natrio hidroksidas (pH sureguliuoti)

Vandenilio chlorido rūgštis (pH sureguliuoti)

6.2 Nesuderinamumas

Šio vaistinio preparato negalima maišyti su kitais, išskyrus nurodytus 6.6 skyriuje. Sivextro yra nesuderinamas su tirpalais, kurių sudėtyje yra divalencių katijonų (pvz., Ca²⁺, Mg²⁺), įskaitant

injekcinį Ringerio laktato tirpalą ir Hartmano tirpalą.

6.3 Tinkamumo laikas

3 metai.

Bendra laikymo trukmė (nuo paruošimo iki praskiedimo ir iki suvartojimo) negali viršyti 24 valandų laikant arba kambario temperatūroje, arba šaldytuve (2 °C – 8 °C).

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Šiam vaistiniam preparatui specialių laikymo sąlygų nereikia. Paruošto ir praskiesto vaistinio preparato laikymo sąlygos pateikiamos 6.3 skyriuje.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

I tipo (10 ml) skaidrus borosilikatinio stiklo flakonas su silikonizuotu pilku chlorobutilo gumos kamščiu. Tiekiamas pakuotėse po 1 flakoną ir 6 flakonus.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti

Sivextro flakonai yra skirti tik vienkartiniam vartojimui.

Šis vaistinis preparatas vartojamas tik infuzijos į veną būdu. Jo negalima švirkšti (leisti intraveniniu boliusu).

Ruošti infuzinį tirpalą reikia aseptiškai. Flakono turinį reikia ištirpinti 4 ml injekcinio vandens ir švelniai pasukioti, kol milteliai visiškai ištirps. Negalima kratyti ar stipriai judinti, nes tirpalas gali suputoti.

Prieš vartojimą paruoštą tirpalą reikia toliau skiesti 250 ml natrio chlorido 0,9 % injekciniu tirpalu. Maišelio negalima purtyti. Gautas tirpalas yra skaidrus bespalvis arba šviesiai geltonos spalvos ir turi būti suvartotas maždaug per 1 valandą.

Sivextro suderinamumo su kitomis į veną vartojamomis medžiagomis duomenų yra nedaug, todėl negalima pilti priedų ar kitų vaistinių preparatų į Sivextro vienkartinius flakonus arba lašinti jų tuo pačiu metu. Jei ta pati infuzijos į veną sistema yra naudojama kelių skirtingų vaistinių preparatų infuzijoms vienai po kitos, tai prieš ir po infuzijos ją reikia praplauti 0,9 % natrio chlorido tirpalu.

Prieš vartojimą reikia apžiūrėti paruoštą tirpalą, ar jame nėra matomų dalelių. Paruoštą tirpalą, kuriame yra matomos dalelės, reikia išpilti.

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

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

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/15/991/002

EU/1/15/991/003

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 2015 m. kovo 23 d.

Paskutinio perregistravimo data 2020 m. sausio 9 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje:
<http://www.ema.europa.eu/>

II PRIEDAS

- A. GAMINTOJAI, ATSAKINGI UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

A. GAMINTOJAI, ATSAKINGI UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Gamintojų, atsakingų už serijų išleidimą, pavadinimai ir adresai

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

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

Su pakuote pateikiamame lapelyje nurodomas gamintojo, atsakingo už konkrečios serijos išleidimą, pavadinimas ir adresas.

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Receptinis vaistinis preparatas.

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

- **Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai (PASP)**

Šio vaistinio preparato PASP pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatyta Sąjungos referencinių datų sąrašė (EURD sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

- **Rizikos valdymo planas (RVP)**

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

III PRIEDAS
ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**IŠORINĖ KARTONINĖ DĖŽUTĖ****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Sivextro 200 mg plėvele dengtos tabletės
tedizolido fosfatas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 200 mg tedizolido fosfato.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

Plėvele dengtos tabletės
6 x 1 plėvele dengtos tabletės

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

Vartoti per burną

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINIŲ PREPARATŲ BŪTINA LAIKYTI
VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**8. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO
PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU1/15/991/001

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

Receptinis vaistas

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA**16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Sivextro

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ
JUOSTELIŲ**

LIZDINĖS PLOKŠTELĖS

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Sivextro 200 mg tabletės
tedizolido fosfatas

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

MSD

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

Nulupti, tada paspausti

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

IŠORINĖ KARTONINĖ DĖŽUTĖ (FLAKONO)

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Sivextro 200 mg milteliai infuzinio tirpalo koncentratui
tedizolido fosfatas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS)

Kiekviename flakone yra dinatrio tedizolido fosfato, atitinkančio 200 mg tedizolido fosfato.
Kiekviename ml paruošto tirpalo yra 50 mg tedizolido fosfato.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

manitolis, natrio hidroksidas, vandenilio chlorido rūgštis

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Milteliai infuzinio tirpalo koncentratui

1 flakonas

6 flakonai

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

Paruošus ir praskiedus leisti į veną

Tik vienkartiniam vartojimui

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU1/15/991/002 1 flakonas
EU/1/15/991/003 6 flakonai

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

Receptinis vaistas

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Priimtas pagrindimas informacijos Brailio raštu nepateikti.

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

**MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ
FLAKONO ETIKETĖ**

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)

Sivextro 200 mg milteliai koncentratui
tedizolido fosfatas
i.v.

2. VARTOJIMO METODAS

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

200 mg

6. KITA

B. PAKUOTĖS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija pacientui

Sivextro 200 mg plėvele dengtos tabletės tedizolido fosfatas

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją arba vaistininką. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Sivextro ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Sivextro
3. Kaip vartoti Sivextro
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Sivextro
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Sivextro ir kam jis vartojamas

Sivextro yra antibiotikas, kurio sudėtyje yra veikliosios medžiagos – tedizolido fosfato. Jis priklauso vaistų, vadinamų oksazolidinonais, grupei.

Šis vaistas skirtas odos ir po oda esančių audinių infekcijoms gydyti suaugusiesiems bei 12 metų ir vyresniems paaugliams.

Jis stabdo tam tikrų bakterijų, galinčių sukelti sunkias infekcijas, augimą.

2. Kas žinotina prieš vartojant Sivextro

Sivextro vartoti negalima

- jeigu yra alergija tedizolido fosfatui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje).

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Jūsų gydytojas nuspręs, ar Sivextro tinka Jūsų infekcijai gydyti.

Pasitarkite su gydytoju ar slaugytoja, prieš pradėdami vartoti Sivextro, jeigu yra bent viena iš šių sąlygų:

- Jūs viduriuojate, arba viduriavote praityje, vartodami antibiotikus (arba iki 2 mėnesių po jų vartojimo);
- Jums yra alergija kitiems vaistams, priklausantiems oksazolidinonų grupei (pvz., linezolidui, cikloserinui);
- Jūs vartojate tam tikrų vaistų depresijai gydyti, vadinamų tricikliniais antidepresantais, SSRI (selektyviais serotonino reabsorbcijos inhibitoriais) arba MAOI (monoamino oksidazių inhibitoriais). Pavyzdžius žiūrėkite „Kiti vaistai ir Sivextro“.
- Jūs vartojate tam tikrų vaistų, vadinamų triptanais, migrenai gydyti. Pavyzdžius žiūrėkite „Kiti vaistai ir Sivextro“.

Kreipkitės į gydytoją arba vaistininką, jeigu nesate tikri, ar Jūs vartojate kurį nors iš šių vaistų.

Viduriavimas

Iš karto kreipkitės į gydytoją, jei gydymo metu arba po gydymo pradėtumėte viduriuoti. Nevartokite jokio vaisto viduriavimui gydyti prieš tai nepasitarę su gydytoju.

Atsparumas antibiotikams

Ilgainiui bakterijos gali tapti atsparios antibiotikams. Tuomet antibiotikai negali sustabdyti bakterijų augimo ir gydyti Jūsų infekcijos. Ar Jūsų infekcijai gydyti reikia Sivextro, nuspręš gydytojas.

Galimas šalutinis poveikis

Tam tikras šalutinis poveikis pastebėtas vartojus kitų oksazolidinonų grupei priklausančių vaistinių preparatų ilgiau negu rekomenduojama Sivextro. Nedelsdami pasakykite savo gydytojui, jei vartojant Sivextro:

- sumažėtų baltųjų kraujo kūnelių skaičius;
- pasireikštų mažakraujystė (sumažėtų raudonųjų kraujo kūnelių skaičius);
- pradėtų kraujuoti arba greitai susidarytų kraujosruvų;
- sutriktų rankų arba kojų jautrumas (pavyzdžiui, atsirastų nejautra, dilgčiojimas arba aštrus skausmas);
- sutriktų regėjimas, pavyzdžiui, pradėtumėte matyti neryškiai, sutriktų spalvų matymas, taptų sunkiau įžiūrėti detales arba susiaurėtų regėjimo laukas.

Vaikams

Šio vaisto negalima vartoti jaunesniems kaip 12 metų vaikams, nes poveikis jiems nepakankamai ištirtas.

Kiti vaistai ir Sivextro

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Ypač svarbu informuoti savo gydytoją, jeigu vartojate:

- amitriptiliną, citalopramą, klomipraminą, dosulepiną, doksepiną, fluoksetiną, fluvoksaminą, imipraminą, izokarboksazidą, lofepraminą, moklobemidą, paroksetiną, fenelziną, selegiliną ir sertraliną (depresijai gydyti);
- sumatriptaną arba zolmitriptaną (migrenai gydyti);
- imatinibą, lapatinibą (vėžiui gydyti);
- metotreksatą (vėžiui, reumatoidiniam artritui arba psoriazei gydyti);
- sulfasalaziną (uždegiminėms žarnyno ligoms gydyti);
- topotekaną (vėžiui gydyti);
- statinų, pavyzdžiui, pitavastatiną arba rozuvastatiną (cholesterolio kiekiui kraujyje mažinti).

Sivextro gali turėti įtakos šių vaistų veiksmingumui. Gydytojas paaiškins išsamiau.

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

Jeigu esate nėščia, žindote kūdikį, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, tai prieš vartodama šį vaistą pasitarkite su gydytoju arba vaistininku.

Nežinoma, ar Sivextro išsiskiria į motinos pieną. Pasitarkite su gydytoju prieš kūdikio žindymą.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Jeigu pavartojus šio vaisto svaigsta galva arba jaučiate nuovargį, tai vairuoti ir valdyti mechanizmų Jums negalima.

3. Kaip vartoti Sivextro

Visada vartokite šį vaistą tiksliai kaip nurodė gydytojas arba vaistininkas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Rekomenduojama dozė yra viena 200 mg tabletė kartą per parą 6 dienas. Tabletę reikia nuryti nepažeistą su maistu ar gėrimu arba be jų. Jeigu per 6 dienas Jūsų savijauta nepagerėtų arba pablogėtų, apie tai pasakykite gydytojui.

Ką daryti pavartojus per didelę Sivextro dozę?

Jeigu išgertumėte per daug tablečių, tai kiek įmanoma greičiau kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba artimiausios ligoninės priimamąjį. Pasiimkite vaistą su savimi.

Pamiršus pavartoti Sivextro

Jeigu pamiršote pavartoti vaistą, išgerkite praleistą dozę kuo greičiau likus ne mažiau kaip 8 valandoms iki kitos paskirtos dozės. Jei iki jos liko mažiau nei 8 valandos, tai palaukite kitos paskirtos dozės. Negalima vartoti dvigubos dozės norint kompensuoti praleistą dozę. Jeigu abejojate, kreipkitės į vaistininką.

Turite suvartoti visas 6 tabletes, kad užbaigtumėte gydymo kursą, net ir tuo atveju, jeigu vieną dozę praleidote.

Nustojus vartoti Sivextro

Jeigu nustosite vartoti Sivextro nepasitarę su gydytoju, ligos simptomai gali pasunkėti. Pasitarkite su gydytoju arba vaistininku, prieš nustodami vartoti vaistą.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Kreipkitės į savo gydytoją iš karto, jei vartodami šį vaistą arba po gydymo pradėtumėte viduriuoti.

Kitas galimas šalutinis poveikis:

Dažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 10 žmonių):

- pykinimas;
- vėmimas;
- galvos skausmas;
- viso kūno niežulys;
- nuovargis;
- galvos svaigimas.

Nedažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 100 žmonių):

- grybelinė odos, burnos ertmės ir makšties infekcija, t.y. burnos ertmės ir (arba) makšties pienligė;
- niežulys (įskaitant niežulį dėl alerginės reakcijos), plaukų slinkimas, spuogai, raudonas ir (arba) niežtintis bėrimas ar dilgėlinė, padidėjęs prakaitavimas;
- sumažėjęs odos jautrumas arba nejautra, odos dilgčiojimas/peršėjimas;
- karščio pylimas arba veido, kaklo ar viršutinės krūtinės dalies raudonis priplūdus kraujo;
- pūlinys (patinėš, pūliais užpildytas gumbas);
- makšties infekcija, uždegimas ar niežulys;
- nerimas, dirglumas ar drebulys;
- kvėpavimo takų (prienosinių ančių, gerklės ar krūtinės ąstos) infekcija;
- nosies sausumas, užgulimas krūtinėje, kosulys;
- mieguistumas, nenormalus miegas, pasunkėjęs miegas, nakties košmarai (nemalonūs ar neramūs sapnai);
- burnos džiūvimas, vidurių užkietėjimas, nevirškinimas, skausmas ar diskomfortas pilve, žiaukčiojimas, nesėkmingi bandymai vemti, ryškiai raudonas kraujas išmatose;
- rūgšties reflukso liga (rėmuo, skausmas ar pasunkėjęs rijimas), dujų išėjimas;

- sąnarių skausmas, raumenų spazmai, nugaros skausmas, kaklo skausmas, galūnių skausmas ar diskomfortas, grybšnio jėgos susilpnėjimas;
- neryškus matymas, plaukiojančios dalelės regėjimo lauke;
- patinę arba padidėję limfmazgiai;
- alerginė reakcija;
- skysčių netekimas;
- prasta cukrinio diabeto kontrolė;
- pakitęs skonio jutimas;
- retas širdies plakimas;
- karščiavimas;
- kulkšnių ir (arba) pėdų patinimas;
- nenormalaus kvapo šlapimas, pakitę kraujo tyrimų rezultatai.

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi **V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema**. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Sivextro

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant dėžutės ar lizdinės plokštelės etiketės po „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Šiam vaistui specialių laikymo sąlygų nereikia.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Sivextro sudėtis

- Veiklioji medžiaga yra tedizolido fosfatas. Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 200 mg tedizolido fosfato.
- Pagalbinės medžiagos tabletės šerdyje yra mikrokristalinė celiuliozė, manitolis, povidonas, krosopovidonas ir magnio stearatas. Tabletės plėvelėje yra polivinilo alkoholio, titano dioksido (E171), makrogolio, talko ir geltonojo geležies oksido (E172).

Sivextro išvaizda ir kiekis pakuotėje

Sivextro yra ovalo formos, geltona, plėvele dengta tabletė, kurios vienoje pusėje įspausta „TZD“, o kitoje – „200“.

Šis vaistas tiekiamas po 6 × 1 tabletes perforuotose dalomosiose lizdinėse plokštelėse.

Registruotojas

Merck Sharp & Dohme B.V.

Waarderweg 39

2031 BN Haarlem

Nyderlandai

Gamintojai

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

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

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą:

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.B.E.E.
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

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas {MMMM {mėnesio} mėn.}

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<http://www.ema.europa.eu>

Pakuotės lapelis: informacija pacientui

Sivextro 200 mg milteliai infuzinio tirpalo koncentratui tedizolido fosfatas

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš Jums leidžiant šio vaisto, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba slaugytoją.
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją arba slaugytoją. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Sivextro ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš Jums leidžiant Sivextro
3. Kaip Jums bus leidžiama Sivextro
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Sivextro
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Sivextro ir kam jis vartojamas

Sivextro yra antibiotikas, kurio sudėtyje yra veikliosios medžiagos – tedizolido fosfato. Jis priklauso vaistų, vadinamų oksazolidinonais, grupei.

Šis vaistas skirtas odos ir po oda esančių audinių infekcijoms gydyti suaugusiesiems bei 12 metų ir vyresniems paaugliams.

Jis stabdo tam tikrų bakterijų, galinčių sukelti sunkias infekcijas, augimą.

2. Kas žinotina prieš Jums leidžiant Sivextro

Sivextro vartoti negalima

- jeigu yra alergija tedizolido fosfatui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje).

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Jūsų gydytojas nuspręs, ar Sivextro yra tinkamas Jūsų infekcijai gydyti.

Pasitarkite su gydytoju ar slaugytoja, prieš Jums leidžiant Sivextro, jeigu yra bent viena iš šių sąlygų:

- Jūs viduriuojate arba viduriavote praeityje, vartodami antibiotikus (arba iki 2 mėnesių po jų vartojimo);
- Jums yra alergija kitiems vaistams, priklausantiems oksazolidinonų grupei (pvz., linezoliduicikloserinui);
- Jūs vartojate tam tikrų vaistų depresijai gydyti, vadinamų tricikliniais antidepresantais, SSRI (selektyviais serotonino reabsorbcijos inhibitoriais) arba MAOI (monoamino oksidazių inhibitoriais). Pavyzdžius žiūrėkite „Kiti vaistai ir Sivextro“.
- Jūs vartojate tam tikrų vaistų, vadinamų triptanais, migrenai gydyti. Pavyzdžius žiūrėkite „Kiti vaistai ir Sivextro“.

Kreipkitės į gydytoją arba vaistininką, jeigu nesate tikri, ar Jūs vartojate kurį nors iš šių vaistų.

Viduriavimas

Iš karto kreipkitės į gydytoją, jei gydymo metu arba po gydymo pradėtumėte viduriuoti. Nevartokite

jokio vaisto viduriavimui gydyti prieš tai nepasitarę su gydytoju.

Atsparumas antibiotikams

Ilgainiui bakterijos gali tapti atsparios antibiotikams. Tuomet antibiotikai negali sustabdyti bakterijų augimo ir gydyti Jūsų infekcijos. Ar Jūsų infekcijai gydyti reikia Sivextro, nuspręš gydytojas.

Galimas šalutinis poveikis

Tam tikras šalutinis poveikis pastebėtas vartojus kitų oksazolidinonų grupei priklausančių vaistinių preparatų ilgiau negu rekomenduojama Sivextro. Nedelsdami pasakykite savo gydytojui, jei vartojant Sivextro :

- sumažėtų baltųjų kraujo kūnelių;
- pasireikštų mažakraujystė (sumažėtų raudonųjų kraujo kūnelių skaičius);
- pradėtų kraujuoti arba greitai susidarytų kraujosruvų;
- sutriktų rankų arba kojų jautrumas (pavyzdžiui, atsirastų nejautra, dilgčiojimas arba aštrus skausmas);
- sutriktų regėjimas, pavyzdžiui, pradėtumėte matyti neryškiai, sutriktų spalvų matymas, pasidarytų sunkiau įžiūrėti detales arba susiaurėtų regėjimo laukas.

Vaikams

Šio vaisto negalima vartoti jaunesniems kaip 12 metų vaikams, nes poveikis jiems nepakankamai ištirtas.

Kiti vaistai ir Sivextro

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba slaugytojui. Ypač svarbu informuoti savo gydytoją, jeigu vartojate:

- amitriptilina, citalopramą, klomipraminą, dosulepiną, doksepiną, fluoksetiną, fluvoksaminą, imipraminą, izokarboksazidą, lofepraminą, moklobemidą, paroksetiną, fenelziną, selegiliną ir sertraliną (depresijai gydyti);
- sumatriptaną arba zolmitriptaną (migrenai gydyti).

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

Jeigu esate nėščia, žindote kūdikį, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, tai prieš Jums leidžiant šio vaisto pasitarkite su gydytoju arba slaugytoju.

Nežinoma, ar Sivextro išsiskiria į motinos pieną. Pasitarkite su gydytoju prieš kūdikio žindymą.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Jeigu pavartojus šio vaisto svaigsta galva arba jaučiate nuovargį, tai vairuoti ir valdyti mechanizmų Jums negalima.

Sivextro sudėtyje yra natrio

Šio vaisto flakone yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

3. Kaip vartoti Sivextro

Sivextro jums suleis slaugytoja arba gydytojas.

Šis vaistas bus sulašintas Jums tiesiai į veną (intraveniniu būdu) maždaug per 1 valandą.

Jums bus lašinama 200 mg Sivextro vieną kartą per parą 6 dienas.

Jeigu per 6 dienas Jūsų savijauta nepagerėtų arba pablogėtų, apie tai pasakykite gydytojui.

Ką daryti, jeigu Jums suleista per didelė Sivextro dozė?

Jeigu nerimaujate, kad Jums galėjo būti suleista per didelė Sivextro dozė, apie tai nedelsdami pasakykite gydytojui arba slaugytojui.

Jeigu praleisite Sivextro dozę

Jeigu nerimaujate, kad galėtote praleisti Sivextro dozę, apie tai nedelsdami pasakykite gydytojui arba slaugytojui.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją arba slaugytoją.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Kreipkitės į savo gydytoją iš karto, jei vartodami šį vaistą arba po gydymo pradėtumėte viduriuoti.

Kitas galimas šalutinis poveikis:

Dažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 10 žmonių):

- pykinimas;
- vėmimas;
- galvos skausmas;
- viso kūno niežulys;
- nuovargis;
- galvos svaigimas;
- infuzijos vietos skausmas ar patinimas.

Nedažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 100 žmonių):

- grybelinė odos, burnos ertmės ir makšties infekcija, t.y. burnos ertmės ir (arba) makšties pienligė;
- niežulys (įskaitant niežulį dėl alerginės reakcijos), plaukų slinkimas, spuogai, raudonas ir (arba) niežintis bėrimas ar dilgėlinė, padidėjęs prakaitavimas;
- sumažėjęs odos jautrumas arba nejautra, odos dilgčiojimas ir (arba) peršėjimas;
- karščio pylimas arba veido, kaklo ar viršutinės krūtinės dalies raudonis priplūdus kraujo;
- pūlinys (patinęs, pūliais užpildytas gumbas);
- makšties infekcija, uždegimas ar niežulys;
- nerimas, dirglumas, ar drebulys;
- kvėpavimo takų (prienosinių ančių, gerklės ar krūtinės ąstos) infekcija;
- nosies sausumas, užgulimas krūtinėje, kosulys;
- mieguistumas, nenormalus miegas, pasunkėjęs miegas, nakties košmarai (nemalonūs ar neramūs sapnai);
- burnos džiūvimas, vidurių užkietėjimas, nevirškinimas, skausmas ar diskomfortas pilve, žiaukčiojimas, nesėkmingi bandymai vemti, ryškiai raudonas kraujas išmatose;
- rūgšties reflukso liga (rėmuo, skausmas ar pasunkėjęs rijimas), dujų išėjimas;
- sąnarių skausmas, raumenų spazmai, nugaros skausmas, kaklo skausmas, galūnių skausmas ar diskomfortas, grybšnio jėgos susilpnėjimas;
- neryškus matymas, plaukiojančios dalelės regėjimo lauke;
- patinę arba padidėję limfmazgiai;
- alerginė reakcija;
- skysčių netekimas;
- prasta cukrinio diabeto kontrolė;
- pakitęs skonio jutimas;
- retas širdies plakimas;
- karščiavimas;
- kulkšnių ir (arba) pėdų patinimas;
- nenormalaus kvapo šlapimas, pakitę kraujo tyrimų rezultatai;
- su infuzija susijusios reakcijos (šaltkrėtis, drebulys arba drebulys su karščiavimu, raumenų skausmas, veido patinimas, silpnumas, alpimas, dusulys, sunkumas krūtinėje, krūtinės angina).

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui arba slaugytojui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi **V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema**. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Sivextro

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant flakono etiketės po „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Šiam vaistui specialių laikymo sąlygų nereikia.

Pastebėjus bet kokių matomų dalelių ar jei tirpalas yra drumstas, šio vaisto vartoti negalima.

Atidarius flakoną, vaistą reikia suvartoti nedelsiant. To nepadarius, paruoštą ir praskiestą tirpalą reikia laikyti kambario temperatūroje arba šaldytuve 2 °C – 8 °C ir suvartoti per 24 valandas nuo paruošimo.

Nesuvartotą vaistą ir atliekas, įskaitant vaistui tirpinti, skiesti ir lašinti naudotas priemones, reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Sivextro sudėtis

- Veiklioji medžiaga yra tedizolido fosfatas. Kiekvieno flakono miltelių sudėtyje yra dinatrio tedizolido fosfato, atitinkančio 200 mg tedizolido fosfato.
- Pagalbinės medžiagos yra manitolis, natrio hidroksidas (pH sureguliuoti) ir vandenilio chlorido rūgšties (pH sureguliuoti).

Sivextro išvaizda ir kiekis pakuotėje

Sivextro yra baltos arba balkšvos spalvos milteliai infuzinio tirpalo koncentratui stikliniame flakone. Milteliai bus ištirpinti flakone 4 ml injekcinio vandens. Paruoštas tirpalas bus ištrauktas iš flakono ir suleistas į 0,9 % natrio chlorido infuzinį maišelį lignoninėje.

Šis vaistas tiekiamas pakuotėse po 1 ar 6 flakonus.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

Registruotojas

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

Gamintojas

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

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą:

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 Α.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

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
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

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

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas {MMMM {mėnesio} mėn.}

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<http://www.ema.europa.eu>.

Toliau pateikta informacija skirta tik sveikatos priežiūros specialistams:

Svarbu: prieš skirdami vaistinį preparatą, prašome perskaitykite vaistinio preparato charakteristikų santrauką (PCS).

Esant klinikiniam poreikiui, parenteralią farmacinę formą, kuria buvo pradėtas gydymas, galima pakeisti geriamąja.

Sivextro reikia ištirpinti injekciniam vandenyje ir vėliau praskiesti 250 ml natrio chlorido 0,9 % infuziniu tirpalu.

Sivextro suderinamumo su kitomis į veną vartojamomis medžiagomis duomenų yra nedaug, todėl negalima pilti priedų ar kitų vaistinių preparatų į Sivextro vienkartinius flakonus arba lašinti jų tuo pačiu metu. Jei ta pati infuzijos į veną sistema yra naudojama kelių skirtingų vaistinių preparatų infuzijoms vienai po kitos, tai prieš ir po infuzijos ją reikia praplauti 0,9 % natrio chlorido tirpalu. Negalima tam naudoti injekcinio Ringerio laktato arba Hartmano tirpalo.

Paruošimas

Ruošti infuzinį tirpalą reikia aseptiškai. Flakono turinį reikia ištirpinti 4 ml injekcinio vandens ir švelniai pasukioti, kol milteliai visiškai ištirps. Negalima kratyti ar stipriai judinti, nes tirpalas gali suputoti.

Skiedimas

Ištirpinus mitelius gautą koncentratą prieš vartojant reikia toliau skiesti 250 ml natrio chlorido 0,9 % injekciniu tirpalu. Maišelio negalima purtyti. Gautas tirpalas turi būti skaidrus bespalvis arba šviesiai geltonos spalvos.

Infuzija

Prieš vartojimą reikia apžiūrėti paruoštą tirpalą, ar jame nėra matomų dalelių. Paruoštą tirpalą, kuriame yra matomos dalelės, reikia išpilti.

Sivextro reikia sulašinti į veną maždaug per 1 valandą.

Paruoštas tirpalas leidžiamas tik infuzijos į veną būdu. Jo negalima švirkšti (leisti intraveniniu boliusu). Sivextro negalima maišyti su kitais vaistiniais preparatais.

Kiekvienas flakonas yra skirtas tik vienkartiniam vartojimui.