

I PIELIKUMS

ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Sivextro 200 mg apvalkotās tabletes

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katra apvalkotā tablete satur 200 mg tedizolīda fosfāta (*tedizolid phosphate*).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Apvalkotā tablete (tablete).

Ovāla (13,8 mm x 7,4 mm (garums x platums)), dzeltena apvalkota tablete ar iespaidumu "TZD" vienā pusē un '200' otrā pusē.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Sivextro ir indicētas akūtu bakteriālu ādas un ādas struktūru infekciju (*ABSSSI-acute bacterial skin and skin structure infections*) ārstēšanai pieaugušajiem un pusaudžiem vecumā no 12 gadiem (skatīt 4.4. un 5.1. apakšpunktus).

Jāņem vērā oficiālās vadlīnijas par atbilstošu antibakteriālo līdzekļu lietošanu.

4.2. Devas un lietošanas veids

Devas

Tedizolīda fosfāta apvalkotās tabletes vai pulveri infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai var izmantot kā sākotnējo terapiju. Pacienti, kuriem uzsākta terapija parenterālajā formā, var pāriet uz iekšķīgu lietošanu, ja tā klīniski indicēta.

Ieteiktā deva un lietošanas ilgums

Ieteiktā deva pieaugušajiem un pusaudžiem vecumā no 12 gadiem ir 200 mg vienu reizi dienā 6 dienas.

Tedizolīda fosfāta drošums un efektivitāte, lietojot ilgāk nekā 6 dienas, nav pierādīta (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Izlaista deva

Ja deva ir izlaista, tā jālieto iespējami drīz jebkurā laikā līdz 8 stundām pirms nākamās plānotās devas. Ja līdz nākamās devas lietošanas laikam atlicis mazāk par 8 stundām, pacientam jāgaida līdz nākamajai plānotajai devas lietošanas reizei. Pacienti nedrīkst lietot dubultu devu, lai kompensētu izlaisto devu.

Gados vecāki cilvēki (≥65 gadiem)

Devas pielāgošana nav nepieciešama (skatīt 5.2. apakšpunktu). Klīniskā pieredze ar pacientiem, kuri ir 75 gadus veci un vecāki, ir ierobežota.

Aknu darbības traucējumi

Devas pielāgošana nav nepieciešama (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Nieru darbības traucējumi

Devas pielāgošana nav nepieciešama (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Pediātriskā populācija

Tedizolīda fosfāta drošums un efektivitāte, lietojot bērniem, kuri jaunāki par 12 gadiem, līdz šim nav pierādīta. Pašlaik pieejamie dati aprakstīti 5.2. apakšpunktā, taču ieteikumus par devām bērniem līdz 12 gadu vecumam nevar sniegt.

Lietošanas veids

Iekšķīgai lietošanai. Apvalkotās tabletes var lietot kopā ar ēdienu vai bez tā. Laiks līdz tedizolīda maksimālajai koncentrācijai, lietojot zāles perorāli tukšā dūšā, ir par 6 stundām ātrāks, nekā lietojot zāles kopā ar maltīti, kas satur daudz tauku un kaloriju (skatīt 5.2. apakšpunktu). Ja nepieciešama strauja antibiotiska iedarbība, jāapsver intravenoza zāļu ievadīšana.

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pacienti ar neitropēniju

Tedizolīda fosfāta drošums un efektivitāte, lietojot pacientiem ar neitropēniju (neitrofilo leukocītu skaits <1000 šūnu/mm³), nav pētīta. Infekcijas dzīvnieku modelī tedizolīda antibakteriālā aktivitāte bija samazināta granulocītu trūkuma dēļ. Šīs atrades klīniskā nozīmība nav zināma. Ārstējot pacientus, kas slimo ar neitropēniju vai *ABSSSI*, jāapsver iespēja izmantot citu terapiju (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Mitohondriju disfunkcija

Tedizolīds kavē mitohondriju olbaltumvielu sintēzi. Šīs inhibīcijas dēļ var rasties nevēlamas blakusparādības, piemēram, laktacidoze, anēmija un neiropātija (gan optiskā, gan perifērā). Šādi notikumi ir novēroti ar citām oksazolidinonu grupas zālēm, tās lietojot ilgāk nekā ieteicams tedizolīda fosfāta gadījumā.

Mielosupresija

Ārstēšanas laikā ar tedizolīda fosfātu dažiem pacientiem novēroja samazinātu trombocītu, samazinātu hemoglobīna un samazinātu neitrofilo leukocītu daudzumu. Gadījumos, kad tedizolīda fosfāta lietošana tika pārtraukta, attiecīgie hematoloģiskie parametri kļuva tādi paši kā pirms terapijas. Par mielosupresiju (tostarp anēmiju, leukopēniju, pancitopēniju un trombocitopēniju) ir ziņots, pacientus ārstējot ar citām oksazolidinonu grupas zālēm, un šādas iedarbības risks, visticamāk, ir saistīts ar terapijas ilgumu.

Perifērā neiropātija un redzes nerva traucējumi

Par perifēro neiropātiju, kā arī par redzes nerva neiropātiju, kas dažkārt progresē līdz redzes zudumam, ir ziņots, pacientus ārstējot ar citām oksazolidinonu grupas zālēm, kad terapijas ilgums ir pārsniedzis attiecībā uz tedizolīda fosfāta ieteikto terapijas ilgumu. Par neiropātiju (redzes nerva un perifēro) nav ziņots, pacientus ārstējot ar tedizolīda fosfātu un ievērojot ieteikto 6 dienu terapijas ilgumu. Visiem pacientiem jāiesaka ziņot par redzes pasliktināšanās simptomiem, tādiem kā redzes asuma izmaiņas, krāsu redzes izmaiņas, neskaidra redze vai redzes lauka defekti. Šādos gadījumos ir ieteicams veikt tūlītēju izvērtēšanu, nepieciešamības gadījumā norīkojot pacientu pie oftalmologa.

Laktacidoze

Par laktacidozi ir ziņots, lietojot citas oksazolidinonu grupas zāles. Par laktacidozi nav ziņots, pacientus ārstējot ar tedizolīda fosfātu un ievērojot ieteikto 6 dienu terapijas ilgumu.

Paaugstinātas jutības reakcijas

Tedizolīda fosfāts jālieto, ievērojot piesardzību, ja zināms, ka pacientiem ir paaugstināta jutība pret citām oksazolidinonu grupas antibiotikām, jo var rasties krusteniska paaugstināta jutība.

Clostridioides difficile izraisīta caureja

Tedizolīda fosfāta terapijas gadījumā ir ziņots par *Clostridioides difficile* izraisītu caureju (*Clostridioides difficile* associated diarrhoea – CDAD) (skatīt 4.8. apakšpunktu). CDAD smaguma pakāpe var būt no vieglas caurejas līdz kolītam ar letālu iznākumu. Ārstēšana ar antibakteriāliem līdzekļiem maina resnās zarnas normālo floru un var pieļaut pārmērīgu *C. difficile* savairošanos.

CDAD jāņem vērā, ārstējot visus pacientus, kuriem pēc antibiotiku lietošanas ir bijusi smaga caureja. Ir nepieciešama detalizēta slimības vēsture, jo ir ziņots par CDAD rašanos vairāk nekā divus mēnešus pēc antibakteriālo līdzekļu lietošanas.

Ja ir aizdomas par CDAD vai šādas aizdomas ir apstiprinājušās, tedizolīda fosfāta un, ja iespējams, citu antibakteriālo līdzekļu, kas nav vērsti pret *C. difficile*, lietošana ir jāpārtrauc un nekavējoties jāuzsāk atbilstoša terapija. Jāapsver piemēroti atbalstošie pasākumi, *C. difficile* antibiotiku terapija un ķirurģiska izvērtēšana. Šādā situācijā zāles, kas kavē peristaltiku, ir kontrindicētas.

Monoamīnu oksidāzes inhibīcija

Tedizolīds ir atgriezenisks, neselektīvs monoamīnu oksidāzes inhibitors (MAO) *in vitro* (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Serotonīna sindroms

Ir saņemti spontāni ziņojumi par serotonīna sindromu, kas saistīts ar citu oksazolidinonu grupas antibiotiku vienlaicīgu lietošanu kopā ar serotonīnerģiskiem līdzekļiem (skatīt 4.5. apakšpunktu).

3. fāzes klīniskajos pētījumos nav pieredzes ar pacientiem, kuri tedizolīda fosfātu lietojuši vienlaicīgi ar serotonīnerģiskiem līdzekļiem, piemēram, selektīviem serotonīna atpakaļsaistes inhibitoriem [SSRI], serotonīna norepinefrīna atpakaļsaistes inhibitoriem (SNRI), tricikliskiem antidepresantiem, MAO inhibitoriem, triptāniem un citām zālēm ar potenciālu adrenoerģisko vai serotonīnerģisko aktivitāti.

Rezistenti mikroorganismi

Parakstot tedizolīda fosfātu gadījumos, kad bakteriālā infekcija nav pierādīta vai nav pamatotu aizdomu par tās klātbūtni, tiek palielināts zāļu rezistentu baktēriju attīstības risks.

Parasti tedizolīds neiedarbojas uz gramnegatīvajām baktērijām.

Klīnisko datu ierobežojumi

Tedizolīda fosfāta drošums un efektivitāte, lietojot ilgāk nekā 6 dienas, nav pierādīta.

No ABSSSI ārstēto infekciju veidiem tika iekļauts tikai celulīts/roze vai lieli ādas abscesi un brūču infekcijas. Citi ādas infekciju veidi nav pētīti.

Pieredze ar tedizolīda fosfātu, ārstējot pacientus ar vienlaicīgām akūtām bakteriālām ādas un ādas

struktūru infekcijām, un sekundāru bakteriēmiju, ir ierobežota, un *ABSSSI* ar smagu sepsi vai septisko šoku ārstēšanā šādas pieredzes nav vispār.

Kontrolētajos klīniskajos pētījumos netika iekļauti pacienti ar neitropēniju (neitrofilo leukocītu skaits < 1000 šūnu/mm³) vai pacienti ar smagu imūnsupresiju.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Farmakokinētiskā mijiedarbība

Klīniskajā pētījumā, kurā tika salīdzināta rosuvastatīna (krūts vēža rezistences olbaltumvielu - *Breast Cancer Resistance Protein [BCRP]* substrāts) vienreizējas devas (10 mg) farmakokinētika vienam pašam vai kombinācijā ar tedizolīda fosfātu (lietojot iekšķīgi vienu reizi dienā 200 mg devu), tika novērota rosuvastatīna AUC un C_{max} paaugstināšanās aptuveni par 70% un 55% attiecīgi, kad rosuvastatīns tika lietots vienlaicīgi ar tedizolīda fosfātu. Tādējādi iekšķīgi lietots tedizolīda fosfāts var inhibēt *BCRP* zarnu līmenī. Ja iespējams, jāapsver iespēja pārtraukt vienlaikus lietoto *BCRP* substrātu zāļu (tādu kā imatinība, lapatinība, metotreksāta, pitavastatīna, rosuvastatīna, sulfasalazīna un topotekāna) lietošanu, kamēr pacients 6 dienas tiek ārstēts ar iekšķīgi lietojamo tedizolīda fosfātu.

Klīniskajā pētījumā, kurā tika salīdzināta midazolāma (CYP3A4 substrāts) vienreizējas devas (2 mg) farmakokinētika vienam pašam vai kombinācijā ar tedizolīda fosfātu (lietojot iekšķīgi vienu reizi dienā 200 mg devu 10 dienas), midazolāma AUC un C_{max}, lietojot vienlaicīgi ar tedizolīda fosfātu sastādīja 81% un 83% attiecīgi no midazolāma AUC and C_{max}, lietojot midazolāmu vienu pašu. Šis efekts nav klīniski nozīmīgs un nav nepieciešama vienlaicīgi lietojamo CYP3A4 substrātu devas pielāgošana ārstēšanas laikā ar tedizolīda fosfātu.

Farmakodinamiskā mijiedarbība

Monoamīnu oksidāzes inhibīcija

Tedizolīds ir monoamīnu oksidāzes (MAO) atgriezenisks inhibitors *in vitro*; tomēr, salīdzinot MAO-A inhibīcijas IC₅₀ un prognozējamo plazmas iedarbību cilvēkam, mijiedarbība nav sagaidāma. Ar veselīgiem brīvprātīgajiem tika veikti zāļu mijiedarbības pētījumi, lai noteiktu, kā 200 mg tedizolīda fosfāts, lietojot perorāli, līdzsvara koncentrācijā ietekmē pseidoefedrīna un tiramīna presoro iedarbību. Veselīgiem brīvprātīgajiem saistībā ar pseidoefedrīnu netika novērotas nedz nozīmīgas izmaiņas asinsspiedienā vai sirdsdarbībā, nedz klīniski nozīmīgs jutības palielinājums pret tiramīnu.

Iespējamā serotonīnerģiskā mijiedarbība

Serotonīnerģiskās mijiedarbības iespējamība nav pētīta ne pacientiem, ne veselīgiem brīvprātīgajiem (skatīt 5.2. apakšpunktu).

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Grūtniecība

Dati par tedizolīda fosfāta lietošanu grūtniecības laikā nav pieejami. Pētījumos ar pelēm un žurkām pierādīta ietekme uz attīstību (skatīt 5.3. apakšpunktu). Piesardzības nolūkos ieteicams atturēties no tedizolīda fosfāta lietošanas grūtniecības laikā.

Barošana ar krūti

Nav zināms, vai tedizolīda fosfāts vai tā metabolīti izdalās cilvēka pienā. Tedizolīds izdalās žurku pienā (skatīt 5.3. apakšpunktu). Nevar izslēgt risku jaundzimušajiem, kuri tiek baroti ar krūti. Lēmums pārtraukt barošanu ar krūti vai pārtraukt/atturēties no terapijas ar tedizolīda fosfātu jāpieņem, izvērtējot krūts barošanas ieguvumu bērnam un ieguvumu no terapijas sievietei.

Fertilitāte

Tedizolīda fosfāta ietekme uz fertilitāti cilvēkiem nav pētīta. Pētījumi ar dzīvniekiem, kam ievadīja tedizolīda fosfātu, neliecina par kaitīgu ietekmi uz fertilitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu).

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Sivextro var nedaudz ietekmēt spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus, jo var izraisīt reiboni, nogurumu vai, retāk, miegainību (skatīt 4.8. apakšpunktu).

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Pieaugušie

Visbiežāk ziņotās nevēlamās blakusparādības pacientiem, kuri saņēma tedizolīda fosfātu apvienotajos kontrolētajos 3. fāzes klīniskajos pētījumos (tedizolīda fosfāts 200 mg reizi dienā 6 dienas), bija slikta dūša (6,9%), galvassāpes (3,5%), caureja (3,2%) un vemšana (2,3%), un kopumā šo reakciju smaguma pakāpe bija no vieglas līdz vidēji smagai.

Salīdzinot pacientus, kuri tedizolīda fosfātu saņēma tikai intravenozi, ar pacientiem, kuri to lietoja tikai perorāli, drošuma profili bija līdzīgi, izņemot to, ka saistībā ar zāļu perorālo lietošanu vairāk tika ziņots par kuņģa-zarnu trakta traucējumiem.

Pediātriskā populācija

Tedizolīda fosfāta drošums tika novērtēts vienā 3. fāzes klīniskajā pētījumā, kurā piedalījās 91 pediātriskais pacients (vecumā no 12 līdz 18 gadiem) ar *ABSSSI*, kuri tika ārstēti ar Sivextro 200 mg intravenozi un/vai perorāli 6 dienas, un 29 pacienti, kuri tika ārstēti ar salīdzināmajām zālēm 10 dienas.

Nvēlamu blakusparādību saraksts tabulas veidā

Divos salīdzinošajos galvenajos 3. fāzes pētījumos pieaugušajiem, kuri saņēma Sivextro ir identificētas šādas nevēlamās blakusparādības (1. tabula). ALAT līmeņa paaugstināšanās, ASAT līmeņa paaugstināšanās un aknu funkcionālo testu novirzes bija vienīgās zāļu blakusparādības, par kurām tika ziņots vienā salīdzinošajā 3. fāzes pētījumā pacientiem vecumā no 12 līdz 18 gadiem. Nevēlamas blakusparādības ir klasificētas, izmantojot ieteiktos terminus un orgānu sistēmu klasifikāciju, kā arī biežuma iedalījumu. Blakusparādību rašanās biežums definēts kā: ļoti bieži ($\geq 1/10$); bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$); retāk ($\geq 1/1000$ līdz $< 1/100$); reti ($\geq 1/10000$ līdz $< 1/1000$) un ļoti reti ($< 1/10000$).

1. tabula. Nevēlamo blakusparādību biežums 3. fāzes salīdzinošajos klīniskajos pētījumos atbilstoši orgānu sistēmu klasifikācijai

| Orgānu sistēmu klase | Bieži | Retāk |
|-----------------------------------|--------------|--|
| Infekcijas un infestācijas | | Vulvovagināla sēnīšu infekcija |
| | | Sēnīšu infekcija |
| | | Vulvovagināla kandidoze |
| | | Abscess |
| | | <i>Clostridioides difficile</i> kolīts |
| | | Dermatofītoze |
| | | Mutes dobuma kandidoze |
| | | Elpceļu infekcija |

| Orgānu sistēmu klase | Bieži | Retāk |
|--|-----------------|---|
| Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi | | Līmfadenopātija |
| Imūnās sistēmas traucējumi | | Paaugstināta jutība pret zālēm |
| Vielmaiņas un uztura traucējumi | | Dehidratācija |
| | | Nepietiekama cukura diabēta kontrole |
| | | Hiperkaliēmija |
| Psihiskie traucējumi | | Bezmiegs |
| | | Miega traucējumi |
| | | Nemiers |
| | | Nakts murgi |
| Nervu sistēmas traucējumi | Galvassāpes | Miegainība |
| | Reibonis | Garšas izmaiņas |
| | | Trīce |
| | | Parestēzija |
| | | Hipoestēzija |
| Acu bojājumi | | Neskaidra redze |
| | | Stiklķermeņa „mušiņas” |
| Sirds funkcijas traucējumi | | Bradikardija |
| Asinsvadu sistēmas traucējumi | | Piesarkums |
| | | Karstuma viļņi |
| Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un vidēnes slimības | | Klepus |
| | | Sausums degunā |
| | | Sastrēgums plaušās |
| Kuņģa-zarnu trakta traucējumi | Slikta dūša | Sāpes vēderā |
| | Caureja | Aizcietējums |
| | Vemšana | Diskomforts vēderā |
| | | Sausums mutē |
| | | Dispepsija |
| | | Sāpes vēdera augšdaļā |
| | | Gāzu uzkrāšanās |
| | | Gastroezofageālā atvēršanas slimība |
| | | Hematohezija |
| | | Rīstīšanās |
| Ādas un zemādas audu bojājumi | Vispārēja nieze | Hiperhidroze |
| | | Nieze |
| | | Izsitumi |
| | | Nātrene |
| | | Alopēcija |
| | | Eritematozi izsitumi |
| | | Vispārēji izsitumi |
| | | Pinnes |
| | | Alerģiski izsitumi |
| | | Makulopapulozi izsitumi |
| | | Papulozi izsitumi |
| | | Niezoši izsitumi |
| | | Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi |
| | Muskuļu spazmas | |
| | Muguras sāpes | |

| Orgānu sistēmu klase | Bieži | Retāk |
|--|----------|--|
| | | Diskomforts ekstremitātēs |
| | | Sāpes kaklā |
| Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi | | Nepatīkama urīna smaka |
| Reproduktīvās sistēmas traucējumi un krūts slimības | | Vulvovaginālā nieze |
| Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadišanas vietā | Nogurums | Drebuļi |
| | | Uzbudināmība |
| | | Drudzis |
| | | Perifēra tūska |
| Izmeklējumi | | Samazināts satvēriena spēks |
| | | Paaugstināts transamināžu līmenis |
| | | Samazināts balto asinsķermenīšu skaits |

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot **V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.**

4.9. Pārdozēšana

Pārdozēšanas gadījumā Sivextro lietošana ir jāpārtrauc un jānodrošina vispārēja atbalstoša terapija. Hemodialīze nenodrošina būtisku tedizolīda izvadīšanu no sistēmiskās asinsrites. Klīniskajos pētījumos lietotā lielākā atsevišķā deva bija 1 200 mg. Šīs devas līmenī visu nevēlamo reakciju smaguma pakāpe bija viegla vai vidēji smaga.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: sistēmiski lietojamie antibakteriālie līdzekļi, citi antibakteriālie līdzekļi, ATĶ kods: J01XX11

Darbības mehānisms

Tedizolīda fosfāts ir oksazolidinona fosfāta priekšzāles. Tedizolīda antibakteriālā aktivitāte tiek panākta, saistoties ar baktēriju ribosomas 50S apakšvienību un tādējādi kavējot olbaltumvielu sintēzi.

Tedizolīds galvenokārt ir aktīvs pret grampozitīvajām baktērijām.

Tedizolīds ir bakteriostatisks pret enterokokiem, stafilokokiem un streptokokiem *in vitro*.

Rezistence

Visbiežāk novērotās mutācijas stafilokokos un enterokokos, kuru rezultātā rodas rezistence pret oksazolidinonu grupas antibiotikām, ir viena vai vairākas 23S rRNA gēnu (G2576U un T2500A) kopijas. Organismi, kuru rezistenci pret oksazolidinonu grupas antibiotikām ir izraisījušas mutācijas 23S rRNA vai ribosomu proteīnus (L3 un L4) kodējošajos hromosomu gēnos, parasti ir krusteniski rezistenti pret tedizolīdu.

Otru rezistences mehānismu kodē plazmīdās esošs un ar transpozonu saistīts hloramfenikola-

florfenikola rezistences (*cfrr*) gēns, kas stafilokokiem un enterokokiem piešķir rezistenci pret oksazolidinonu grupas, fenikola grupas, linkozamīdu grupas, pleiromutīlīna grupas, streptogramīnu A grupas antibiotikām un 16-locekļu ķēdes makrolīdu grupas līdzekļiem. Ņemot vērā, ka hidroksimetila grupa ir pozīcijā C5, tedizolīds saglabā aktivitāti pret *Staphylococcus aureus* celmiem, kas ekspresē *cfrr* gēnu hromosomu mutāciju neesamības gadījumā.

Darbības mehānisms atšķiras no darbības mehānisma, kāds ir oksazolidinona klasē neietilpstošām antibakteriālajām zālēm, tādēļ krusteniskā rezistence starp tedizolīdu un citu klašu antibakteriālajām zālēm ir maz ticama.

Antibakteriālā aktivitāte kombinācijā ar citiem antibakteriālajiem un pretsēnīšu līdzekļiem

In vitro zāļu pētījumi kombinācijā ar tedizolīdu un amfotericīnu B, aztreonāmu, ceftazidīmu, ceftriaksonu, ciprofloksacīnu, klindamicīnu, kolistīnu, daptomicīnu, gentamicīnu, imipenēmu, ketokonazolu, minociklīnu, piperacilīnu, rifampicīnu, terbinafīnu, trimetoprīmu/sulfametoksazolu un vankomicīnu liecina, ka nav uzskatāmi parādīta ne sinerģija, ne antagonisms.

Uzņēmības pārbaudes robežvērtības

Eiropas Antibakteriālās uzņēmības pārbaudes komitejas (EUCAST) noteiktās minimālās inhibējošās koncentrācijas (MIC) robežvērtības ir šādas:

| Mikroorganismi | Minimālās inhibējošās koncentrācijas (mg/l) | |
|--|---|----------------------|
| | Uzņēmīgs ($\leq S$) | Rezistents ($R >$) |
| <i>Staphylococcus</i> spp. | 0,5 | 0,5 |
| A, B, C, G grupas beta hemolītiskie streptokoki | 0,5 | 0,5 |
| Viridans grupas streptokoki (tikai <i>Streptococcus anginosus</i> grupa) | 0,25 | 0,25 |

Farmakokinētiskā/farmakodinamiskā attiecība

AUC/MIC attiecība bija farmakodinamiskais parametrs, kas parādīja labāko korelāciju ar efektivitāti peles augšstilba un plaušu *S. aureus* infekcijas modeļos.

S. aureus peles augšstilba infekcijas modelī tedizolīda antibakteriālā aktivitāte bija samazināta granulocītu trūkuma dēļ. AUC/MIC attiecība, lai apturētu baktēriju augšanu ar neitropēniju slimām pelēm, bija vismaz 16 reizes lielāka nekā imūnkompetentiem dzīvniekiem (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Klīniskā efektivitāte pret konkrētiem patogēniem

Klīniskajos pētījumos ir pierādīta efektivitāte pret patogēniem, kas uzskaitīti katrā indikācijā un kas bija uzņēmīgi pret tedizolīdu *in vitro*.

Akūtas bakteriālās ādas un ādas struktūru infekcijas

- *Staphylococcus aureus*
- *Streptococcus pyogenes*
- *Streptococcus agalactiae*
- *Streptococcus anginosus* grupa (tostarp *S. anginosus*, *S. intermedius* un *S. constellatus*)

Antibakteriālā aktivitāte pret citiem nozīmīgiem patogēniem

Klīniskā efektivitāte nav pierādīta pret šādiem patogēniem, lai gan *in vitro* pētījumi liecina, ka šie patogēni varētu būt uzņēmīgi pret tedizolīdu, ja nav iegūtu rezistences mehānismu:

- *Staphylococcus lugdunensis*

Pediatriskā populācija

Eiropas Zāļu aģentūra atliek pienākumu iesniegt pētījumu rezultātus ar Sivextro vienā vai vairākās pediatriskās populācijas apakšgrupās ādas akūtu bakteriālu infekciju vai ādas struktūru infekciju ārstēšanai (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā).

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Perorāli un intravenozi lietots tedizolīda fosfāts ir priekšzāles, ko fosfatāzes strauji pārvērš tedizolīdā, mikrobioloģiski aktīvajā daļā. Šajā apakšpunktā ir aprakstīts tikai tedizolīda farmakokinētiskais profils. Farmakokinētiskie pētījumi tika veikti ar veselīgiem brīvprātīgajiem, un populācijas farmakokinētiskās analīzes tika veiktas pacientiem 3. fāzes pētījumos.

Uzsūkšanās

Līdzsvara koncentrācijā tedizolīda vidējās (SN) C_{max} vērtības 2,2 (0,6) un 3,0 (0,7) mcg/ml un AUC vērtības 25,6 (8,5) un 29,2 (6,2) mcg·h/ml, lietojot tedizolīda fosfātu perorāli un ievadot intravenozi, attiecīgi bija līdzīgas. Tedizolīda absolūtā biopieejamība pārsniedz 90%. Maksimālās plazmas tedizolīda koncentrācijas tiek sasniegtas aptuveni 3 stundu laikā pēc tedizolīda fosfāta devas perorālas lietošanas tukšā dūšā.

Tedizolīda maksimālās koncentrācijas (C_{max}) samazinās aptuveni par 26% un tiek sasniegtas ar 6 stundu aizkavēšanos, ja tedizolīda fosfāts tiek lietots pēc maltītes, kas satur daudz tauku, salīdzinot ar zāļu lietošanu tukšā dūšā, savukārt kopējā iedarbība (AUC_{0-∞}) kā vienā, tā otrā gadījumā ir nemainīga.

Izkliede

Tedizolīda vidējā saistīšanās ar cilvēka plazmas olbaltumvielām ir aptuveni 70–90%. Tedizolīda izkļedes vidējais apjoms līdzsvara koncentrācijā veselos pieaugušos cilvēkos (n=8) pēc vienas tedizolīda fosfāta 200 mg intravenozās devas bija diapazonā no 67 līdz 80 l.

Biotransformācija

Endogēnās plazmas un audu fosfatāzes pārvērš tedizolīda fosfātu mikrobioloģiski aktīvajā daļā – tedizolīdā. Izņemot tedizolīdu, kas veido aptuveni 95% no kopējā radioaktīvā oglekļa AUC plazmā, citu nozīmīgu cirkulējošu metabolītu nav. Inkubēts ar apvienotām cilvēka aknu mikrosomām, tedizolīds bija stabils, kas liecina, ka tedizolīds nav aknu CYP450 enzīmu substrāts. Tedizolīda biotransformācijā ir iesaistīti vairāki sulfotransferāzes (SULT) enzīmi (SULT1A1, SULT1A2 un SULT2A1), veidojot neaktīvu un necirkulējošu sulfāta konjugātu, kas atrodas izdalījumos.

Eliminācija

Tedizolīds tiek eliminēts izdalījumos, galvenokārt kā necirkulējošs sulfāta konjugāts. Pēc vienas ar ¹⁴C iezīmētas tedizolīda fosfāta perorāli ievadītas devas tukšā dūšā eliminācija galvenokārt notika caur aknām ar 81,5% no radioaktīvās devas izkarnījumos un 18% urīnā; lielākā eliminācijas daļa (> 85%) notika 96 stundu laikā. Aktīvais tedizolīds izdalās mazāk nekā 3% no tedizolīda fosfāta uzņemtās devas. Tedizolīda eliminācijas pusperiods ir aptuveni 12 stundas, un intravenozais klīrenss ir 6–7 l/h.

Linearitāte/nelinearitāte

Tedizolīds uzrādīja lineāru farmakokinētiku attiecībā uz devu un laiku. Tedizolīda C_{max} un AUC palielinājās aptuveni proporcionāli devai vienas perorālās devas diapazonā no 200 mg līdz 1200 mg un intravenozās devas diapazonā no 100 mg līdz 400 mg. Līdzsvara koncentrācijas tiek sasniegtas 3 dienu laikā un liecina par nelielu aktīvās vielas uzkrāšanos aptuveni 30% apmērā pēc vairākkārtējas perorālas vai intravenozas devas lietošanas vienu reizi dienā, kā to nosaka aptuveni 12 stundu ilgs eliminācijas pusperiods.

Īpašās pacientu grupas

Nieru darbības traucējumi

Pēc vienas tedizolīda fosfāta 200 mg devas ievadīšanas intravenozi 8 pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem, definētiem kā eGFR <30 ml/min, pēc būtības C_{max} vērtība saglabājās nemainīga, un $AUC_{0-\infty}$ mainījās par mazāk nekā 10%, salīdzinot ar 8 atbilstošu veselu subjektu pārbaudēm. Hemodialīzes rezultātā tedizolīds netiek nozīmīgā apjomā izvadīts no sistēmiskās asinsrites, kā novērtēts pacientiem ar nieru slimību beigu stadijā (eGFR <15 ml/min). eGFR aprēķināts, izmantojot MDRD4 vienādojumu.

Aknu darbības traucējumi

Pēc vienas tedizolīda fosfāta 200 mg perorālas devas lietošanas pacientiem ar vidēji smagiem (n=8) vai smagiem (n=8) aknu darbības traucējumiem (*Child-Pugh B* un *C* klase) tedizolīda farmakokinētika saglabājās nemainīga.

Gados vecāki cilvēki (≥65 gadiem)

Tedizolīda farmakokinētika gados vecākiem veseliem brīvprātīgajiem (65 gadus veciem un vecākiem, no kuriem vismaz 5 subjekti bija vismaz 75 gadus veci; n=14) bija salīdzināma ar jaunākiem pārbaudes subjektiem (25–45 gadus veciem; n=14) pēc vienas 200 mg tedizolīda fosfāta perorālas devas lietošanas.

Pediātriskā populācija

Tedizolīda farmakokinētika tika izvērtēta pusaudžiem (no 12 līdz 17 gadiem; n=20) pēc vienreizējas 200 mg tedizolīda fosfāta perorālas vai intravenozas devas lietošanas un pusaudžiem (no 12 līdz 18 gadiem; n=91), kuri saņēma 200 mg tedizolīda fosfāta intravenozi vai perorāli 6 dienas ik pēc 24 stundām. Aprēķinātie tedizolīda vidējie radītāji C_{max} un AUC_{0-24h} līdzsvara koncentrācijā pusaudžiem bija 3,37 µg/ml un 30,8 µg·h/ml, kas bija līdzīgi pieaugušajiem.

Dzimums

Dzimuma ietekme uz tedizolīda fosfāta farmakokinētiku tika izvērtēta veseliem vīriešiem un sievietēm klīniskajos pētījumos un populāciju farmakokinētikas analīzēs. Tedizolīda farmakokinētika vīriešiem un sievietēm bija līdzīga.

Zāļu mijiedarbības pētījumi

Citu zāļu ietekme uz Sivextro

In vitro pētījumi uzrādīja, ka nav paredzāma zāļu mijiedarbība starp tedizolīdu un citohroma P450 (CYP) izoenzīmu inhibitoriem vai induktoriem.

In vitro tika identificētas daudzu sulfotransferāžu (SULT) izoformas, kuras spēj konjugēt tedizolīdu (SULT1A1, SULT1A2 un SULT2A1), kas liecina, ka tedizolīda klīrensā nevienam atsevišķam izozīmam nav izšķirošas nozīmes.

Sivextro ietekme uz citām zālēm

Zāles metabolizējošie enzīmi

In vitro pētījumi ar cilvēku aknu mikrosomām norāda, ka ne tedizolīda fosfāts, ne tedizolīds nozīmīgi

nekavē vielmaiņas procesus, kuros piedalās kāds no šiem CYP izoenzīmiem (CYP1A2, CYP2C19, CYP2A6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6 un CYP3A4). Tedizolīds nemainīja atlasīto CYP izoenzīmu aktivitāti, bet tika novērota CYP3A4 mRNA indukcija *in vitro* hepatocītos.

Klīniskais pētījums, kurā tika salīdzināta midazolāma (CYP3A4 substrāts) vienreizējas devas (2 mg) farmakokinētika vienam pašam vai kombinācijā ar tedizolīda fosfātu (lietojot iekšķīgi vienu reizi dienā 200 mg devu 10 dienas), neuzrādīja klīniski būtiskas atšķirības midazolāma C_{max} vai AUC. Nav nepieciešama devas pielāgošana vienlaicīgi lietojamiem CYP3A4 substrātiem ārstēšanas laikā ar Sivextro.

Membrānu transportieri

Tedizolīda vai tedizolīda fosfāta potenciāls inhibēt marķiera substrātu transportēšanu nozīmīgiem zāļu uzņemšanas (OAT1, OAT3, OATP1B1, OATP1B3, OCT1 un OCT2) un izplūdes transportieriem (P-gp un BCRP) tika pārbaudīts *in vitro*. Netiek gaidīta klīniski būtiska mijiedarbība ar šiem transportieriem, izņemot BCRP.

Klīniskajā pētījumā, kurā tika salīdzināta rosuvastatīna (BCRP substrāts) vienreizējas devas (10 mg) farmakokinētika vienam pašam vai kombinācijā ar iekšķīgi lietotu 200 mg tedizolīda fosfāta devu, tika novērota rosuvastatīna AUC un C_{max} paaugstināšanās aptuveni par 70% un 55% attiecīgi, kad rosuvastatīns tika lietots vienlaicīgi ar Sivextro. Tādējādi iekšķīgi lietots Sivextro var inhibēt BCRP zarnu līmeni.

Monoamīnu oksidāzes inhibīcija

Tedizolīds ir MAO atgriezenisks inhibitors *in vitro*; tomēr, salīdzinot IC_{50} un prognozējamo plazmas iedarbību cilvēkam, mijiedarbība nav sagaidāma. Nav pierādījumu, ka 1. fāzes pētījumos, kas bija īpaši izstrādāti, lai izpētītu šīs mijiedarbības iespējamību, būtu novērota MAO-A inhibīcija.

Adrenoerģiskie līdzekļi

Tika veikti divi placebo kontrolēti krusteniskie pētījumi, lai izvērtētu 200 mg perorāli uzņemta tedizolīda fosfāta potenciālu līdzsvara koncentrācijā pastiprināt pseidoefedrīna un tiramīna presoro iedarbību uz veseliem indivīdiem. Lietojot pseidoefedrīnu, netika novērotas nozīmīgas izmaiņas asinsspiedienā vai sirdsdarbībā. Tiramīna mediānā deva, kas bija nepieciešama, lai sistolisko asinsspiedienu paaugstinātu par ≥ 30 mmHg no bāzlīnijas pirms devas uzņemšanas, bija 325 mg, lietojot tedizolīda fosfātu, salīdzinājumā ar 425 mg, lietojot placebo. Sivextro lietošanai ar pārtiku, kas satur lielu daudzumu tiramīna (proti, pārtiku, kurā tiramīna līmenis ir aptuveni 100 mg), nevajadzētu izraisīt presoro reakciju.

Serotonīnerģiskie līdzekļi

Serotonīnerģiskā iedarbība ar tedizolīda fosfāta devām, kas 30 reizes pārsniedz cilvēkam ekvivalento devu, neatšķīrās no šķīdinātāja kontroles peles modelī, kas prognozē smadzeņu serotonīnerģisko aktivitāti. No pacientiem iegūtie dati par serotonīnerģisko līdzekļu un tedizolīda fosfāta mijiedarbību ir ierobežoti. 3. fāzes pētījumos netika iekļauti pacienti, kuri lietoja serotonīnerģiskos līdzekļus, tostarp antidepresantus, piemēram, selektīvos serotonīna atpakaļsaistes inhibitorus (SSRI), tricikliskos antidepresantus un serotonīna 5-hidroksitriptamīna (5-HT₁) receptoru agonistus (triptānus), meperidīnu vai buspironu.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Tedizolīda fosfātam nav veikti ilgtermiņa kancerogenitātes pētījumi.

Atkārtotas tedizolīda fosfāta perorālas un intravenozas devas žurkām 1 mēnesi un 3 mēnešus ilgos toksikoloģijas pētījumos radīja no devas un lietošanas ilguma atkarīgu kaulu smadzeņu hipocelularitāti (mieloīdu, eritroīdu un megakariocītu) un ar to saistītu cirkulējošo sarkano asins šūnu (RBC), balto asins šūnu (WBC) un trombocītu samazinājumu. Šī iedarbība bija atgriezeniska un notika tad, kad tedizolīda plazmas koncentrācijas līmeņi (AUC) bija \geq seškārt augstāki nekā ar cilvēka terapeitisko devu saistītā plazmas koncentrācija. 1 mēnesi ilgā imūnotoksikoloģiskā pētījumā ar žurkām atkārtotas perorālas tedizolīda fosfāta devas liecināja par to, ka ievērojami tiek samazināts liesas B šūnu un T

šūnu skaits un samazināti plazmas IgG titri. Šāda iedarbība notika tad, kad tedizolīda plazmas koncentrācijas līmeņi (AUC) bija \geq trīskārt augstāki par sagaidāmo plazmas koncentrāciju cilvēkam, kāda novērojama, lietojot terapeitisko devu.

Tika veikts īpašs neiropatoloģijas pētījums ar pigmentētājām Long Evans žurkām, kurām tedizolīda fosfāts tika dots katru dienu laika periodā līdz 9 mēnešiem. Šajā pētījumā tika lietota perfūzijas fiksētu perifērās un centrālās nervu sistēmas audu sensitīvi morfoloģiskā izvērtēšana. Netika iegūti pierādījumi par neirotoksicitāti, ieskaitot neirobiheiviorālās izmaiņas, kā arī optisko un perifēro neiropātiju, kādas būtu saistāmas ar tedizolīdu pēc 1, 3, 6 vai 9 mēnešus ilga perorāla lietojuma, sasniedzot devas, pie kurām plazmas koncentrācijas līmeņi (AUC) ir līdz pat 8 reizes augstāki par sagaidāmo plazmas koncentrāciju cilvēkam perorālas terapeitiskās devas gadījumā.

Attiecībā uz genotoksicitāti tedizolīda fosfāts bija negatīvs visās *in vitro* pārbaudēs (baktēriju atgriezeniskās mutācijas [Ames], Ķīnas kāmju plaušu [CHL] šūnu hromosomu aberācijas) un visos *in vivo* testos (peles kaulu smadzeņu mikrokodoliņi, žurkas aknu neplānota DNS sintēze). Pēc metaboliskas aktivēšanas (*in vitro* un *in vivo*) no tedizolīda fosfāta ģenerētais tedizolīds tika pārbaudīts arī attiecībā uz genotoksicitāti. Tedizolīds bija pozitīvs vienā *in vitro* CHL šūnu hromosomu aberāciju pārbaudē, taču negatīvs attiecībā uz genotoksicitāti citās *in vitro* pārbaudēs (Ames, peles limfomas mutagenitāte) un *in vivo* peles kaulu smadzeņu mikrokodoliņu pārbaudē.

Tedizolīda fosfātam nav nelabvēlīgas iedarbības uz žurku tēviņu fertilitāti vai reproduktīvo veiktspēju, ieskaitot spermatogēnēzi, perorālās devās līdz maksimālajai testētajai devai 50 mg/kg/dienā vai uz pieaugušām žurku mātītēm perorālās devās līdz maksimālajai testētajai devai 15 mg/kg/dienā. Šie devu līmeņi atbilst iedarbības robežām $\geq 5,3$ reizes tēviņiem un $\geq 4,2$ reizes mātītēm attiecībā uz tedizolīda plazmas AUC₀₋₂₄ līmeņiem cilvēka perorālajā terapeitiskajā devā.

Embrija-augļa attīstības pētījumos ar pelēm un žurkām netika konstatēta teratogēna iedarbība pie attiecīgi četrkārtā un seškārtā cilvēkiem prognozējamā koncentrācijas līmeņa. Embrija-augļa pētījumos tika pierādīts, ka tedizolīda fosfāts izraisa augļa attīstības toksicitāti pelēm un žurkām. Iedarbība uz augļa attīstību, kāda notika pelēm, nepastāvēt maternālajai toksicitātei, ietvēra samazinātu augļa ķermeņa masu un palielinātu ribu skrimšļu saaugšanas biežumu (CD-1 līnijas pelēm parastas ģenētiskas noslieces uz krūšu kaula variācijām pastiprinājums) pie lielākās devas 25 mg/kg/dienā (četras reizes pārsniegts aprēķinātais koncentrācijas līmenis uz cilvēku, pamatojoties uz AUC). Žurkām tika novērots samazināta augļa ķermeņa masa un palielināts skeleta variāciju biežums, ieskaitot samazinātu krūšu kaula, skriemeļu un galvaskausa pārkaulošanos, pie lielākās devas 15 mg/kg/dienā (sešas reizes pārsniegts aprēķinātais koncentrācijas līmenis uz cilvēku, pamatojoties uz AUC) un saistībā ar maternālo toksicitāti (samazināta mātes ķermeņa masa). Nenovērotas nelabvēlīgas iedarbības līmeņi (NOAEL) attiecībā uz augļa toksicitāti pelēm (5 mg/kg/dienā), kā arī maternālo un augļa toksicitāti žurkām (2,5 mg/kg/dienā) tika saistīti ar tedizolīda plazmas zonu zem līknes (AUC) vērtībām, kas ir aptuveni līdzvērtīga tedizolīda AUC vērtībai, kas novērota, lietojot cilvēka terapeitisko devu.

Tedizolīds izdalās laktējošu žurku pienā, un novērotās koncentrācijas bija līdzīgas koncentrācijām mātišu plazmā.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Tabletes kodols

Mikrokristāliskā celuloze
Mannīts
Povidons
Krospovidons
Magnija stearāts

Apvalks

Polivinilspirts
Titāna dioksīds (E171)
Makrogols
Talks
Dzeltenais dzelzs oksīds (E172)

6.2. Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3 Uzglabāšanas laiks

3 gadi.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

6 × 1 tabletes alumīnija/polietilēna tereftalāta (PET)/papīra folijas un polivinilhlorīda (PVH)/polivinilidēna hlorīda (PVdH) caurspīdīgas plēves bērniem neatveramos perforētu devu dalījuma blisteros.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Nav īpašu prasību.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/15/991/001

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2015. gada 23. marts
Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2020. gada 9. janvāris

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu>

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Sivextro 200 mg pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katrs flakons satur dinātrija tedizolīda fosfātu, kas atbilst 200 mg tedizolīda fosfāta (*tedizolid phosphate*).

Pēc sagatavošanas katrs ml satur 50 mg tedizolīda fosfāta.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai (pulveris koncentrāta pagatavošanai).

Balts līdz gandrīz balts pulveris.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Sivextro ir indicētas akūtu bakteriālu ādas un ādas struktūru infekciju (*ABSSSI-acute bacterial skin and skin structure infections*) ārstēšanai pieaugušajiem un pusaudžiem vecumā no 12 gadiem (skatīt 4.4. un 5.1. apakšpunktus).

Jāņem vērā oficiālās vadlīnijas par atbilstošu antibakteriālo līdzekļu lietošanu.

4.2. Devas un lietošanas veids

Devas

Tedizolīda fosfāta apvalkotās tabletes vai pulveri infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai var izmantot kā sākotnējo terapiju. Pacienti, kuriem uzsākta terapija parenterālajā formā, var pāriet uz iekšķīgu lietošanu, ja tā klīniski indicēta.

Ieteiktā deva un lietošanas ilgums

Ieteiktā deva pieaugušajiem un pusaudžiem vecumā no 12 gadiem ir 200 mg vienu reizi dienā 6 dienas.

Tedizolīda fosfāta drošums un efektivitāte, lietojot ilgāk nekā 6 dienas, pacientiem nav pierādīta (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Izlaista deva

Ja deva ir izlaista, tā pacientam jādod iespējami drīz jebkurā laikā līdz 8 stundām pirms nākamās plānotās devas. Ja pirms nākamās devas lietošanas laikam atlicis mazāk par 8 stundām, ārstam jāgaida līdz nākamajai plānotajai devas lietošanas reizei. Nelietojiet dubultu devu, lai kompensētu izlaistu devu.

Gados vecāki cilvēki (≥ 65 gadiem)

Devas pielāgošana nav nepieciešama (skatīt 5.2. apakšpunktu). Klīniskā pieredze ar pacientiem, kuri ir 75 gadus veci un vecāki, ir ierobežota.

Aknu darbības traucējumi

Devas pielāgošana nav nepieciešama (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Nieru darbības traucējumi

Devas pielāgošana nav nepieciešama (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Pediātriskā populācija

Tedizolīda fosfāta drošums un efektivitāte, lietojot bērniem, kuri jaunāki par 12 gadiem, līdz šim nav pierādīta. Pašlaik pieejamie dati aprakstīti 5.2. apakšpunktā, taču ieteikumus par devām bērniem līdz 12 gadu vecumam nevar sniegt.

Lietošanas veids

Sivextro jāievada intravenozas infūzijas veidā 60 minūšu periodā.

Ieteikumus par zāļu sagatavošanu un atšķaidīšanu pirms lietošanas skatīt 6.6. apakšpunktā.

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pacienti ar neitropēniju

Tedizolīda fosfāta drošums un efektivitāte, lietojot pacientiem ar neitropēniju (neitrofilo leukocītu skaits <1000 šūnu/mm³), nav pētīta. Infekcijas dzīvnieku modelī tedizolīda antibakteriālā aktivitāte bija samazināta granulocītu trūkuma dēļ. Šīs atrades klīniskā nozīmība nav zināma. Ārstējot pacientus, kas slimo ar neitropēniju vai *ABSSSI*, jāapsver iespēja izmantot citu terapiju (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Mitohondriju disfunkcija

Tedizolīds kavē mitohondriju olbaltumvielu sintēzi. Šīs inhibīcijas dēļ var rasties nevēlamas blakusparādības, piemēram, laktacidoze, anēmija un neiropātija (gan optiskā, gan perifērā). Šādi notikumi ir novēroti ar citām oksazolidinonu grupas zālēm, tās lietojot ilgāk, nekā ieteicams tedizolīda fosfāta gadījumā.

Mielosupresija

Ārstēšanas laikā ar tedizolīda fosfātu dažiem pacientiem novēroja samazinātu trombocītu, samazinātu hemoglobīna un samazinātu neitrofilo leukocītu daudzumu. Gadījumos, kad tedizolīda fosfāta lietošana tika pārtraukta, attiecīgie hematoloģiskie parametri kļuva tādi paši kā pirms terapijas. Par mielosupresiju (tostarp anēmiju, leukopēniju, pancitopēniju un trombocitopēniju) ir ziņots, pacientus ārstējot ar citām oksazolidinonu grupas zālēm, un šādas iedarbības risks, visticamāk, ir saistīts ar terapijas ilgumu.

Perifērā neiropātija un redzes nerva traucējumi

Par perifēro neiropātiju, kā arī par redzes nerva neiropātiju, kas dažkārt progresē līdz redzes zudumam, ir ziņots, pacientus ārstējot ar citām oksazolidinonu grupas zālēm, kad terapijas ilgums ir pārsniedzis attiecībā uz tedizolīda fosfāta ieteikto terapijas ilgumu. Par neiropātiju (redzes nerva un perifēro) nav ziņots, pacientus ārstējot ar tedizolīda fosfātu un ievērojot ieteikto 6 dienu terapijas ilgumu. Visiem pacientiem jāiesaka ziņot par redzes pasliktināšanās simptomiem, tādiem kā redzes asuma izmaiņas, krāsu redzes izmaiņas, neskaidra redze vai redzes lauka defekti. Šādos gadījumos ir ieteicams veikt tūlītēju izvērtēšanu, nepieciešamības gadījumā norīkojot pacientu pie oftalmologa.

Laktacidoze

Par laktacidozi ir ziņots, lietojot citas oksazolidinonu grupas zāles. Par laktacidozi nav ziņots, pacientus ārstējot ar tedizolīda fosfātu un ievērojot ieteikto 6 dienu terapijas ilgumu.

Paaugstinātas jutības reakcijas

Tedizolīda fosfāts jālieto, ievērojot piesardzību, ja zināms, ka pacientiem ir paaugstināta jutība pret citām oksazolidinonu grupas antibiotikām, jo var rasties krusteniska paaugstināta jutība.

Clostridioides difficile izraisīta caureja

Tedizolīda fosfāta terapijas gadījumā ir ziņots par *Clostridioides difficile* izraisītu caureju (*Clostridioides difficile* associated diarrhoea – CDAD) (skatīt 4.8. apakšpunktu). CDAD smaguma pakāpe var būt no vieglas caurejas līdz kolītam ar letālu iznākumu. Ārstēšana ar antibakteriāliem līdzekļiem maina resnās zarnas normālo floru un var pieļaut pārmērīgu *C. difficile* savairošanos.

CDAD jāņem vērā, ārstējot visus pacientus, kuriem pēc antibiotiku lietošanas ir bijusi smaga caureja. Ir nepieciešama detalizēta slimības vēsture, jo ir ziņots par CDAD rašanos vairāk nekā divus mēnešus pēc antibakteriālo līdzekļu lietošanas.

Ja ir aizdomas par CDAD vai šādas aizdomas ir apstiprinājušās, tedizolīda fosfāta un, ja iespējams, citu antibakteriālo līdzekļu, kas nav vērsti pret *C. difficile*, lietošana ir jāpārtrauc un nekavējoties jāuzsāk atbilstoša terapija. Jāapsver piemēroti atbalstošie pasākumi, *C. difficile* antibiotiku terapija un ķirurģiska izvērtēšana. Šādā situācijā zāles, kas kavē peristaltiku, ir kontrindicētas.

Monoamīnu oksidāzes inhibīcija

Tedizolīds ir atgriezenisks, neselektīvs monoamīnu oksidāzes inhibitors (MAO) *in vitro* (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Serotonīna sindroms

Ir saņemti spontāni ziņojumi par serotonīna sindromu, kas saistīts ar citu oksazolidinonu grupas antibiotiku vienlaicīgu lietošanu kopā ar serotonīnerģiskiem līdzekļiem (skatīt 4.5. apakšpunktu).

3. fāzes klīniskajos pētījumos nav pieredzes ar pacientiem, kuri tedizolīda fosfātu lietojuši vienlaicīgi ar serotonīnerģiskiem līdzekļiem, piemēram, selektīviem serotonīna atpakaļsaistes inhibitoriem [SSRI], serotonīna norepinefrīna atpakaļsaistes inhibitoriem (SNRI), tricikliskiem antidepresantiem, MAO inhibitoriem, triptāniem un citām zālēm ar potenciālu adrenoerģisko vai serotonīnerģisko aktivitāti.

Neuzņēmīgi mikroorganismi

Parakstot tedizolīda fosfātu gadījumos, kad bakteriālā infekcija nav pierādīta vai nav pamatotu aizdomu par tās klātbūtni, tiek palielināts zāļu rezistentu baktēriju attīstības risks.

Parasti tedizolīds neiedarbojas uz gramnegatīvajām baktērijām.

Klīnisko datu ierobežojumi

Tedizolīda fosfāta drošums un efektivitāte, lietojot ilgāk nekā 6 dienas, nav pierādīta.

No ABSSSI ārstēto infekciju veidiem tika iekļauts tikai celulīts/roze vai lieli ādas abscesi un brūču infekcijas. Citi ādas infekciju veidi nav pētīti.

Pieredze ar tedizolīda fosfātu, ārstējot pacientus ar vienlaicīgām akūtām bakteriālām ādas un ādas

struktūru infekcijām, un sekundāru bakteriēmiju, ir ierobežota, un *ABSSSI* ar smagu sepsi vai septisko šoku ārstēšanā šādas pieredzes nav vispār.

Kontrolētajos klīniskajos pētījumos netika iekļauti pacienti ar neitropēniju (neitrofilo leukocītu skaits < 1000 šūnu/mm³) vai pacienti ar smagu imūnsupresiju.

Nātrijs

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā flakonā, būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Farmakokinētiskā mijiedarbība

Klīniskajā pētījumā, kurā tika salīdzināta rosuvastatīna (krūts vēža rezistences olbaltumvielu - *Breast Cancer Resistance Protein [BCRP]* substrāts) vienreizējas devas (10 mg) farmakokinētika vienam pašam vai kombinācijā ar tedizolīda fosfātu (lietojot iekšķīgi vienu reizi dienā 200 mg devu), tika novērota rosuvastatīna AUC un C_{max} paaugstināšanās aptuveni par 70% un 55% attiecīgi, kad rosuvastatīns tika lietots vienlaicīgi ar tedizolīda fosfātu. Tādējādi iekšķīgi lietots tedizolīda fosfāts var inhibēt *BCRP* zarnu līmenī. Ja iespējams, jāapsver iespēja pārtraukt vienlaikus lietoto *BCRP* substrātu zāļu (tādu kā imatinība, lapatinība, metotreksāta, pitavastatīna, rosuvastatīna, sulfasalazīna un topotekāna) lietošanu, kamēr pacients 6 dienas tiek ārstēts ar iekšķīgi lietojamo tedizolīda fosfātu.

Farmakodinamiskā mijiedarbība

Monoamīnu oksidāzes inhibitori

Tedizolīds ir monoamīnu oksidāzes (MAO) atgriezenisks inhibitors *in vitro*; tomēr, salīdzinot MAO-A inhibīcijas IC₅₀ un prognozējamo plazmas iedarbību cilvēkam, mijiedarbība nav sagaidāma. Ar veseliem brīvprātīgajiem tika veikti zāļu mijiedarbības pētījumi, lai noteiktu, kā 200 mg tedizolīda fosfāts, lietojot perorāli, līdzsvara koncentrācijā ietekmē pseidoefedrīna un tiramīna presoro iedarbību. Veselīgiem brīvprātīgajiem saistībā ar pseidoefedrīnu netika novērotas nedz nozīmīgas izmaiņas asinsspiedienā vai sirds darbībā, nedz klīniski nozīmīgs jutības palielinājums pret tiramīnu.

Iespējamā serotonīnerģiskā mijiedarbība

Serotonīnerģiskās mijiedarbības iespējamība nav pētīta ne pacientiem, ne veselīgiem brīvprātīgajiem (skatīt 5.2. apakšpunktu).

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Grūtniecība

Dati par tedizolīda fosfāta lietošanu grūtniecības laikā nav pieejami. Pētījumos ar pelēm un žurkām pierādīta ietekme uz attīstību (skatīt 5.3. apakšpunktu). Piesardzības nolūkos ieteicams atturēties no tedizolīda fosfāta lietošanas grūtniecības laikā.

Barošana ar krūti

Nav zināms, vai tedizolīda fosfāts vai tā metabolīti izdalās cilvēka pienā. Tedizolīds izdalās žurku pienā (skatīt 5.3. apakšpunktu). Nevar izslēgt risku jaundzimušajiem, kuri tiek baroti ar krūti. Lēmums pārtraukt barošanu ar krūti vai pārtraukt/atturēties no terapijas ar tedizolīda fosfātu, jāpieņem, izvērtējot krūts barošanas ieguvumu bērnam un ieguvumu no terapijas sievietei.

Fertilitāte

Tedizolīda fosfāta ietekme uz fertilitāti cilvēkiem nav pētīta. Pētījumi ar dzīvniekiem, kam ievadīja tedizolīda fosfātu, neliecina par kaitīgu ietekmi uz fertilitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu).

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Sivextro var nedaudz ietekmēt spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus, jo var izraisīt reiboni, nogurumu vai, retāk, miegainību (skatīt 4.8. apakšpunktu).

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Pieaugušie

Visbiežāk ziņotās nevēlamās blakusparādības pacientiem, kuri saņēma tedizolīda fosfātu apvienotajos kontrolētajos 3. fāzes klīniskajos pētījumos (tedizolīda fosfāts 200 mg reizi dienā 6 dienas), bija slikta dūša (6,9%), galvassāpes (3,5%), caureja (3,2%) un vemšana (2,3%), un kopumā šo reakciju smaguma pakāpe bija no vieglas līdz vidēji smagai.

Salīdzinot pacientus, kuri tedizolīda fosfātu saņēma tikai intravenozi, ar pacientiem, kuri to lietoja tikai perorāli, drošuma profili bija līdzīgi, izņemot to, ka saistībā ar zāļu perorālo lietošanu vairāk tika ziņots par kuņģa-zarnu trakta traucējumiem.

Drošums papildus tika izvērtēts randomizētā, dubultklā, daudzcentru pētījumā, kas tika veikts Ķīnā, Filipīnās, Taivānā un ASV, kurā tika iekļauti 292 pieaugušie pacienti, kurus ārstēja pret *ABSSSI* 6 dienas ar 200 mg tedizolīda fosfātu intravenozi un/vai iekšķīgi vienu reizi dienā, un 297 pacienti, kurus ārstēja 10 dienas ar 600 mg linezolīda intravenozi un/vai iekšķīgi katru 12. stundu. Drošuma profils šajā pētījumā bija līdzīgs 3. fāzes klīnisko pētījumu drošuma profilam, tomēr ar tedizolīda fosfātu ārstētiem pacientiem reakcijas infūzijas vietā (flebīts) bija novērotas biežāk (2,7%) nekā linezolīda kontroles grupā (0%), it īpaši starp aziātiem. Šie secinājumi liecina par biežākām reakcijām infūzijas vietā (flebīts) nekā tika novērots iepriekšējos klīniskajos pētījumos ar tedizolīda fosfātu.

Pediātriskā populācija

Tedizolīda fosfāta drošums tika novērtēts vienā 3. fāzes klīniskajā pētījumā, kurā piedalījās 91 pediātriskais pacients (vecumā no 12 līdz 18 gadiem) ar *ABSSSI*, kuri tika ārstēti ar Sivextro 200 mg intravenozi un/vai perorāli 6 dienas, un 29 pacienti, kuri tika ārstēti ar salīdzināmajām zālēm 10 dienas.

Nevēlamu blakusparādību saraksts tabulas veidā

Divos salīdzinošajos galvenajos 3. fāzes pētījumos un vienā pēcreģistrācijas pētījumā pieaugušajiem, kuri saņēma Sivextro ir identificētas šādas nevēlamās blakusparādības (1. tabula). ALAT līmeņa paaugstināšanās, ASAT līmeņa paaugstināšanās un aknu funkcionālo testu novirzes bija vienīgās zāļu blakusparādības, par kurām ziņots vienā salīdzinošajā 3. fāzes pētījumā pacientiem vecumā no 12 līdz 18 gadiem. Nevēlamas blakusparādības ir klasificētas, izmantojot ieteiktos terminus un orgānu sistēmu klasifikāciju, kā arī pēc rašanās biežuma. Blakusparādību rašanās biežums definēts kā: ļoti bieži ($\geq 1/10$); bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$); retāk ($\geq 1/1\ 000$ līdz $< 1/100$); reti ($\geq 1/10\ 000$ līdz $< 1/1\ 000$) un ļoti reti ($< 1/10\ 000$).

1. tabula. Nevēlamo blakusparādību biežums 3. fāzes salīdzinošajos klīniskajos pētījumos atbilstoši orgānu sistēmu klasifikācijai

| Orgānu sistēmu klase | Bieži | Retāk |
|----------------------------|------------------------|--|
| Infekcijas un infestācijas | | Vulvovagināla sēnīšu infekcija |
| | | Sēnīšu infekcija |
| | | Vulvovagināla kandidoze |
| | | Abscess |
| | | <i>Clostridioīdes difficile</i> kolīts |
| | | Dermatofitoze |
| | Mutes dobuma kandidoze | |

| Orgānu sistēmu klase | Bieži | Retāk |
|--|-----------------|--------------------------------------|
| | | Elpceļu infekcija |
| Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi | | Limfadenopātija |
| Imūnās sistēmas traucējumi | | Paaugstināta jutība pret zālēm |
| Vielmaiņas un uztura traucējumi | | Dehidratācija |
| | | Nepietiekama cukura diabēta kontrole |
| | | Hiperkaliēmija |
| Psihiskie traucējumi | | Bezmiags |
| | | Miega traucējumi |
| | | Nemiers |
| | | Nakts murgi |
| Nervu sistēmas traucējumi | Galvassāpes | Miegainība |
| | Reibonis | Garšas izmaiņas |
| | | Trīce |
| | | Parestēzija |
| | | Hipoestēzija |
| Acu bojājumi | | Neskaidra redze |
| | | Stiklķermeņa „mušīņas” |
| Sirds funkcijas traucējumi | | Bradikardija |
| Asinsvadu sistēmas traucējumi | | Piesarkums |
| | | Karstuma viļņi |
| Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un vidējas slimības | | Klepus |
| | | Sausums degunā |
| | | Sastrēgums plaušās |
| Kuņģa-zarnu trakta traucējumi | Slikta dūša | Sāpes vēderā |
| | Caureja | Aizcietējums |
| | Vemšana | Diskomforts vēderā |
| | | Sausums mutē |
| | | Dispepsija |
| | | Sāpes vēdera augšdaļā |
| | | Gāzu uzkrāšanās |
| | | Gastroezofageālā atvēršanas slimība |
| | | Hematohezijs |
| Rīstīšanās | | |
| Ādas un zemādas audu bojājumi | Vispārēja nieze | Hiperhidroze |
| | | Nieze |
| | | Izsitumi |
| | | Nātrene |
| | | Alopēcija |
| | | Eritematozi izsitumi |
| | | Vispārēji izsitumi |
| | | Pinnes |
| | | Alerģiski izsitumi |
| | | Makulopapulozi izsitumi |
| | | Papulozi izsitumi |
| | | Niezoši izsitumi |
| Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi | | Artralģija |
| | | Muskuļu spazmas |
| | | Muguras sāpes |

| Orgānu sistēmu klase | Bieži | Retāk |
|--|-------------------------|--|
| | | Diskomforts ekstremitātēs |
| | | Sāpes kaklā |
| Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi | | Nepatīkama urīna smaka |
| Reproduktīvās sistēmas traucējumi un krūts slimības | | Vulvovaginālā nieze |
| Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā | Nogurums | Drebuļi |
| | | Sāpes infūzijas vietā |
| | | Uzbudināmība |
| | Flebīts infūzijas vietā | Drudzis |
| | | Ar infūziju saistīta reakcija |
| | | Perifēra tūska |
| Izmeklējumi | | Samazināts satvēriena spēks |
| | | Paaugstināts transamināžu līmenis |
| | | Samazināts balto asinsķermenīšu skaits |

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot **V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.**

4.9. Pārdozēšana

Pārdozēšanas gadījumā Sivextro lietošana ir jāpārtrauc un jānodrošina vispārēja atbalstoša terapija. Hemodialīze nenodrošina būtisku tedizolīda izvadīšanu no sistēmiskās asinsrites. Klīniskajos pētījumos lietotā lielākā atsevišķā deva bija 1 200 mg. Šīs devas līmenī visu nevēlamo reakciju smaguma pakāpe bija viegla vai vidēji smaga.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: sistēmiski lietojamie antibakteriālie līdzekļi, citi antibakteriālie līdzekļi, ATĶ kods: J01XX11

Darbības mehānisms

Tedizolīda fosfāts ir oksazolidinona fosfāta priekšzāles. Tedizolīda antibakteriālā aktivitāte tiek panākta, saistoties ar baktēriju ribosomas 50S apakšvienību un tādējādi kavējot olbaltumvielu sintēzi.

Tedizolīds galvenokārt ir aktīvs pret grampozitīvajām baktērijām.

Tedizolīds ir bakteriostatisks pret enterokokiem, stafilokokiem un streptokokiem *in vitro*.

Rezistence

Visbiežāk novērotās mutācijas stafilokokos un enterokokos, kuru rezultātā rodas rezistence pret oksazolidinonu grupas antibiotikām, ir viena vai vairākas 23S rRNA gēnu (G2576U un T2500A) kopijas. Organismi, kuru rezistenci pret oksazolidinonu grupas antibiotikām ir izraisījušas mutācijas 23S rRNA vai ribosomu proteīnus (L3 un L4) kodējošajos hromosomu gēnos, parasti ir krusteniski

rezistenti pret tedizolīdu.

Otru rezistences mehānismu kodē plazmīdās esošs un ar transpozonu saistīts hloramfenikola-florfenikola rezistences (*cfrr*) gēns, kas stafīlokokiem un enterokokiem piešķir rezistenci pret oksazolidinonu grupas, fenikola grupas, linkozamīdu grupas, pleiromutilīna grupas, streptogramīnu A grupas antibiotikām un 16 locekļu ķēdes makrolīdu grupas līdzekļiem. Ņemot vērā, ka hidroksimetila grupa ir pozīcijā C5, tedizolīds saglabā aktivitāti pret *Staphylococcus aureus* celmiem, kas ekspresē *cfrr* gēnu hromosomu mutāciju neesamības gadījumā.

Darbības mehānisms atšķiras no darbības mehānisma, kāds ir oksazolidinona klasē neietilpstošām antibakteriālajām zālēm, tādēļ krusteniskā rezistence starp tedizolīdu un citu klašu antibakteriālajām zālēm ir maz ticama.

Antibakteriālā aktivitāte kombinācijā ar citiem antibakteriālajiem un pretsēnīšu līdzekļiem

In vitro zāļu pētījumi kombinācijā ar tedizolīdu un amfotericīnu B, aztreonāmu, ceftazidīmu, ceftriaksonu, ciprofloksacīnu, klindamicīnu, kolistīnu, daptomicīnu, gentamicīnu, imipenēmu, ketokonazolu, minociklīnu, piperacilīnu, rifampicīnu, terbinafīnu, trimetoprīmu/sulfametoksazolu un vankomicīnu liecina, ka nav uzskatāmi parādīta ne sinerģija, ne antagonisms.

Uzņēmības pārbaudes robežvērtības

Eiropas Antibakteriālās uzņēmības pārbaudes komitejas (EUCAST) noteiktās minimālās inhibējošās koncentrācijas (MIC) robežvērtības ir šādas:

| Mikroorganismi | Minimālās inhibējošās koncentrācijas (mg/l) | |
|--|---|------------------|
| | Uzņēmīgs (≤ S) | Rezistents (R >) |
| <i>Staphylococcus</i> spp. | 0,5 | 0,5 |
| A, B, C, G grupas beta hemolītiskie streptokoki | 0,5 | 0,5 |
| Viridans grupas streptokoki (tikai <i>Streptococcus anginosus</i> grupa) | 0,25 | 0,25 |

Farmakokinētiskā/farmakodinamiskā attiecība

AUC/MIC attiecība bija farmakodinamiskais parametrs, kas parādīja labāko korelāciju ar efektivitāti peles augšstilba un plaušu *S. aureus* infekcijas modeļos.

S. aureus peles augšstilba infekcijas modelī tedizolīda antibakteriālā aktivitāte bija samazināta granulocītu trūkuma dēļ. AUC/MIC attiecība, lai apturētu baktēriju augšanu ar neitropēniju slimām pelēm, bija vismaz 16 reizes lielāka nekā imūnkompetentiem dzīvniekiem (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Klīniskā efektivitāte pret konkrētiem patogēniem

Klīniskajos pētījumos ir pierādīta efektivitāte pret patogēniem, kas uzskaitīti katrā indikācijā un kas bija uzņēmīgi pret tedizolīdu *in vitro*.

Akūtas bakteriālās ādas un ādas struktūru infekcijas

- *Staphylococcus aureus*
- *Streptococcus pyogenes*
- *Streptococcus agalactiae*
- *Streptococcus anginosus* grupa (tostarp *S. anginosus*, *S. intermedius* un *S. constellatus*)

Antibakteriālā aktivitāte pret citiem nozīmīgiem patogēniem

Klīniskā efektivitāte nav pierādīta pret šādiem patogēniem, lai gan *in vitro* pētījumi liecina, ka šie patogēni varētu būt uzņēmīgi pret tedizolīdu, ja nav iegūtu rezistences mehānismu:

- *Staphylococcus lugdunensis*

Pediatriskā populācija

Eiropas Zāļu aģentūra atliek pienākumu iesniegt pētījumu rezultātus ar Sivextro vienā vai vairākās pediatriskās populācijas apakšgrupās ādas akūtu bakteriālu infekciju vai ādas struktūru infekciju ārstēšanai (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā).

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Perorāli un intravenozi lietots tedizolīda fosfāts ir priekšzāles, ko fosfatāzes strauji pārvērš tedizolīdā, mikrobioloģiski aktīvajā daļā. Šajā apakšpunktā ir aprakstīts tikai tedizolīda farmakokinētiskais profils. Farmakokinētiskie pētījumi tika veikti ar veselīgiem brīvprātīgajiem, un populācijas farmakokinētiskās analīzes tika veiktas pacientiem 3. fāzes pētījumos.

Uzsūkšanās

Līdzsvara koncentrācijā tedizolīda vidējās (SN) C_{max} vērtības 2,2 (0,6) un 3,0 (0,7) mcg/ml un AUC vērtības 25,6 (8,5) un 29,2 (6,2) mcg·h/ml, lietojot tedizolīda fosfātu perorāli un ievadot intravenozi, attiecīgi bija līdzīgas. Tedizolīda absolūtā biopieejamība pārsniedz 90%. Maksimālās plazmas tedizolīda koncentrācijas tiek sasniegtas aptuveni 3 stundu laikā pēc tedizolīda fosfāta devas perorālas lietošanas tukšā dūšā.

Tedizolīda maksimālās koncentrācijas (C_{max}) samazinās aptuveni par 26% un tiek sasniegtas ar 6 stundu aizkavi, ja tedizolīda fosfāts tiek lietots pēc maltītes, kas satur daudz tauku, salīdzinot ar zāļu lietošanu tukšā dūšā, savukārt kopējā iedarbība ($AUC_{0-\infty}$) kā vienā, tā otrā gadījumā ir nemainīga.

Izkliede

Tedizolīda vidējā saistīšanās ar cilvēka plazmas olbaltumvielām ir aptuveni 70–90%. Tedizolīda izklijes vidējais apjoms līdzsvara koncentrācijā veselos pieaugušos cilvēkos (n=8) pēc vienas tedizolīda fosfāta 200 mg intravenozās devas bija diapazonā no 67 līdz 80 l.

Biotransformācija

Endogēnās plazmas un audu fosfatāzes pārvērš tedizolīda fosfātu mikrobioloģiski aktīvajā daļā – tedizolīdā. Izņemot tedizolīdu, kas veido aptuveni 95% no kopējā radioaktīvā oglekļa AUC plazmā, citu nozīmīgu cirkulējošu metabolītu nav. Inkubēts ar apvienotām cilvēka aknu mikrosomām, tedizolīds bija stabils, kas liecina, ka tedizolīds nav aknu CYP450 enzīmu substrāts. Tedizolīda biotransformācijā ir iesaistīti vairāki sulfotransferāzes (SULT) enzīmi (SULT1A1, SULT1A2 un SULT2A1), veidojot neaktīvu un necirkulējošu sulfāta konjugātu, kas atrodas izdalījumos.

Eliminācija

Tedizolīds tiek eliminēts izdalījumos, galvenokārt kā necirkulējošs sulfāta konjugāts. Pēc vienas ar ^{14}C iezīmētas tedizolīda fosfāta perorāli ievadītas devas tukšā dūšā eliminācija galvenokārt notika caur aknām ar 81,5% no radioaktīvās devas izkārņojumos un 18% urīnā; lielākā eliminācijas daļa (> 85%) notika 96 stundu laikā. Aktīvais tedizolīds izdalās mazāk nekā 3% no tedizolīda fosfāta uzņemtās devas. Tedizolīda eliminācijas pusperiods ir aptuveni 12 stundas, un intravenozais klīrenss ir 6–7 l/h.

Linearitāte/nelinearitāte

Tedizolīds uzrādīja lineāru farmakokinētiku attiecībā uz devu un laiku. Tedizolīda C_{max} un AUC palielinājās aptuveni proporcionāli devai vienas perorālās devas diapazonā no 200 mg līdz 1200 mg un intravenozās devas diapazonā no 100 mg līdz 400 mg. Līdzsvara koncentrācijas tiek sasniegtas 3 dienu laikā un liecina par nelielu aktīvās vielas uzkrāšanos aptuveni 30% apmērā pēc vairākkārtējas perorālas vai intravenozas devas lietošanas vienu reizi dienā, kā to nosaka aptuveni 12 stundu ilgs eliminācijas pusperiods.

Īpašās pacientu grupas

Nieru darbības traucējumi

Pēc vienas tedizolīda fosfāta 200 mg devas ievadīšanas intravenozi 8 pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem, definētiem kā $eGFR < 30$ ml/min, pēc būtības C_{max} vērtība saglabājās nemainīga, un $AUC_{0-\infty}$ mainījās par mazāk nekā 10%, salīdzinot ar 8 atbilstošu veselu subjektu pārbaudēm. Hemodialīzes rezultātā tedizolīds netiek nozīmīgā apjomā izvadīts no sistēmiskās asinsrites, kā novērtēts pacientiem ar nieru slimību beigu stadijā ($eGFR < 15$ ml/min). $eGFR$ aprēķināts, izmantojot MDRD4 vienādojumu.

Aknu darbības traucējumi

Pēc vienas tedizolīda fosfāta 200 mg perorālas devas lietošanas pacientiem ar vidēji smagiem ($n=8$) vai smagiem ($n=8$) aknu darbības traucējumiem (*Child-Pugh B* un *C* klase) tedizolīda farmakokinētika saglabājās nemainīga.

Gados vecāki cilvēki (≥ 65 gadiem)

Tedizolīda farmakokinētika gados vecākiem veseliem brīvprātīgajiem (65 gadus veciem un vecākiem, no kuriem vismaz 5 subjekti bija vismaz 75 gadus veci; $n=14$) bija salīdzināma ar jaunākiem pārbaudes subjektiem (25–45 gadus veciem; $n=14$) pēc vienas 200 mg tedizolīda fosfāta perorālas devas lietošanas.

Pediātriskā populācija

Tedizolīda farmakokinētika tika izvērtēta pusaudžiem (no 12 līdz 17 gadiem; $n=20$) pēc vienreizējas 200 mg tedizolīda fosfāta perorālas vai intravenozas devas lietošanas un pusaudžiem (no 12 līdz 18 gadiem; $n=91$), kuri saņēma 200 mg tedizolīda fosfāta intravenozi vai perorāli 6 dienas ik pēc 24 stundām. Aprēķinātie tedizolīda vidējie radītāji C_{max} un AUC_{0-24h} līdzsvara koncentrācijā pusaudžiem bija 3,37 $\mu\text{g/ml}$ un 30,8 $\mu\text{g h/ml}$, kas bija līdzīgi pieaugušajiem.

Dzimums

Dzimuma ietekme uz tedizolīda fosfāta farmakokinētiku tika izvērtēta veseliem vīriešiem un sievietēm klīniskajos pētījumos un populāciju farmakokinētikas analīzēs. Tedizolīda farmakokinētika vīriešiem un sievietēm bija līdzīga.

Zāļu mijiedarbības pētījumi

Citu zāļu ietekme uz Sivextro

In vitro pētījumi uzrādīja, ka nav paredzāma zāļu mijiedarbība starp tedizolīdu un citohroma P450 (CYP) izoenzīmu inhibitoriem vai induktoriem.

In vitro tika identificētas daudzu sulfotransferāžu (SULT) izoformas, kuras spēj konjugēt tedizolīdu (SULT1A1, SULT1A2 un SULT2A1), kas liecina, ka tedizolīda klīrensā nevienam atsevišķam izozīmam nav izšķirošas nozīmes.

Sivextro ietekme uz citām zālēm

Zāles metabolizējošie enzīmi

In vitro pētījumi ar cilvēku aknu mikrosomām norāda, ka ne tedizolīda fosfāts, ne tedizolīds nozīmīgi nekavē vielmaiņas procesus, kuros piedalās kāds no šiem CYP izoenzīmiem (CYP1A2, CYP2C19, CYP2A6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6 un CYP3A4). Tedizolīds nemainīja atlasīto CYP izoenzīmu aktivitāti, bet tika novērota CYP3A4 mRNA indukcija *in vitro* hepatocītos.

Klīniskais pētījums, kurā tika salīdzināta midazolāma (CYP3A4 substrāts) vienreizējas devas (2 mg) farmakokinētika vienam pašam vai kombinācijā ar tedizolīda fosfātu (lietojot iekšķīgi vienu reizi dienā 200 mg devu 10 dienas), neuzrādīja klīniski būtiskas atšķirības midazolāma C_{max} vai AUC. Nav nepieciešama devas pielāgošana vienlaicīgi lietojamiem CYP3A4 substrātiem ārstēšanas laikā ar Sivextro.

Membrānu transportieri

Tedizolīda vai tedizolīda fosfāta potenciāls inhibēt marķiera substrātu transportēšanu nozīmīgiem zāļu uzņemšanas (OAT1, OAT3, OATP1B1, OATP1B3, OCT1 un OCT2) un izplūdes transportieriem (P-gp un BCRP) tika pārbaudīts *in vitro*. Netiek gaidīta klīniski būtiska mijiedarbība ar šiem transportieriem parenterālās zāļu formas lietošanas laikā.

Klīniskajā pētījumā, kurā tika salīdzināta rosuvastafīna (BCRP substrāts) vienreizējas devas (10 mg) farmakokinētika vienam pašam vai kombinācijā ar iekšķīgi lietotu 200 mg tedizolīda fosfāta devu, tika novērota rosuvastafīna AUC un C_{max} paaugstināšanās aptuveni par 70% un 55% attiecīgi, kad rosuvastafīns tika lietots vienlaicīgi ar Sivextro. Tādēļ iekšķīgi lietots Sivextro var inhibēt BCRP zarnu līmeni.

Monoamīnu oksidāzes inhibīcija

Tedizolīds ir MAO atgriezenisks inhibitors *in vitro*; tomēr, salīdzinot IC_{50} un prognozējamo plazmas iedarbību cilvēkam, mijiedarbība nav sagaidāma. Nav pierādījumu, ka 1. fāzes pētījumos, kas bija īpaši izstrādāti, lai izpētītu šīs mijiedarbības iespējamību, būtu novērota MAO-A inhibīcija.

Adrenoerģiskie līdzekļi

Tika veikti divi placebo kontrolēti krusteniskie pētījumi, lai izvērtētu 200 mg perorāli uzņemta tedizolīda fosfāta potenciālu līdzsvara koncentrācijā pastiprināt pseidoefedrīna un tiramīna presoro iedarbību uz veseliem indivīdiem. Lietojot pseidoefedrīnu, netika novērotas nozīmīgas izmaiņas asinsspiedienā vai sirdsdarbībā. Tiramīna mediānā deva, kas bija nepieciešama, lai sistolisko asinsspiedienu paaugstinātu par ≥ 30 mmHg no bāzlinijas pirms devas uzņemšanas, bija 325 mg, lietojot tedizolīda fosfātu, salīdzinājumā ar 425 mg, lietojot placebo. Sivextro lietošanai ar pārtiku, kas satur lielu daudzumu tiramīna (proti, pārtiku, kurā tiramīna līmenis ir aptuveni 100 mg), nevajadzētu izraisīt presoro reakciju.

Serotonīnerģiskie līdzekļi

Serotonīnerģiskā iedarbība ar tedizolīda fosfāta devām, kas 30 reizes pārsniedz cilvēkam ekvivalento devu, neatšķīrās no šķīdinātāja kontroles peles modelī, kas prognozē smadzeņu serotonīnerģisko aktivitāti. No pacientiem iegūtie dati par serotonīnerģisko līdzekļu un tedizolīda fosfāta mijiedarbību ir ierobežoti. 3. fāzes pētījumos netika iekļauti pacienti, kuri lietoja serotonīnerģiskos līdzekļus, tostarp antidepressantus, piemēram, selektīvos serotonīna atpakaļsaistes inhibitorus (SSRI), tricikliskos antidepressantus un serotonīna 5-hidroksitriptamīna (5-HT₁) receptoru agonistus (triptānus), meperidīnu vai bupironu.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Tedizolīda fosfātam nav veikti ilgtermiņa kancerogenitātes pētījumi.

Atkārtotas tedizolīda fosfāta perorālas un intravenozas devas žurkām 1 mēnesi un 3 mēnešus ilgos toksikoloģijas pētījumos radīja no devas un lietošanas ilguma atkarīgu kaulu smadzeņu hipocelularitāti (mieloīdu, eritroīdu un megakariocītu) un ar to saistītu cirkulējošo sarkano asins šūnu (RBC), balto

asins šūnu (WBC) un trombocītu samazinājumu. Šī iedarbība bija atgriezeniska un notika tad, kad tedizolīda plazmas koncentrācijas līmeņi (AUC) bija \geq seškārt augstāki nekā ar cilvēka terapeitisko devu saistītā plazmas koncentrācija. 1 mēnesi ilgā imūnotoksikoloģiskā pētījumā ar žurkām atkārtotas perorālas tedizolīda fosfāta devas liecināja par to, ka ievērojami tiek samazināts liesas B šūnu un T šūnu skaits un samazināti plazmas IgG titri. Šāda iedarbība notika tad, kad tedizolīda plazmas koncentrācijas līmeņi (AUC) bija \geq trīskārt augstāki par sagaidāmo plazmas koncentrāciju cilvēkam, kāda novērojama, lietojot terapeitisko devu.

Tika veikts īpašs neiropatoloģijas pētījums ar pigmentētājām Long Evans žurkām, kurām tedizolīda fosfāts tika dots katru dienu laika periodā līdz 9 mēnešiem. Šajā pētījumā tika lietota perfūzijas fiksētu perifērās un centrālās nervu sistēmas audu sensitīvi morfoloģiskā izvērtēšana. Netika iegūti pierādījumi par neirotoksicitāti, ieskaitot neirobiheiviorālās izmaiņas, kā arī optisko un perifēro neiropātiju, kādas būtu saistāmas ar tedizolīdu pēc 1, 3, 6 vai 9 mēnešus ilga perorāla lietojuma, sasniedzot devas, pie kurām plazmas koncentrācijas līmeņi (AUC) ir līdz pat 8 reizes augstāki par sagaidāmo plazmas koncentrāciju cilvēkam perorālas terapeitiskās devas gadījumā.

Attiecībā uz genotoksicitāti tedizolīda fosfāts bija negatīvs visās *in vitro* pārbaudēs (baktēriju atgriezeniskās mutācijas [Ames], Ķīnas kāmjū plaušu [CHL] šūnu hromosomu aberācijas) un visos *in vivo* testos (peles kaulu smadzeņu mikrokodoliņi, žurkas aknu neplānota DNS sintēze). Pēc metaboliskas aktivēšanas (*in vitro* un *in vivo*) no tedizolīda fosfāta ģenerētais tedizolīds tika pārbaudīts arī attiecībā uz genotoksicitāti. Tedizolīds bija pozitīvs vienā *in vitro* CHL šūnu hromosomu aberāciju pārbaudē, taču negatīvs attiecībā uz genotoksicitāti citās *in vitro* pārbaudēs (Ames, peles limfomas mutagenitāte) un *in vivo* peles kaulu smadzeņu mikrokodoliņu pārbaudē.

Tedizolīda fosfātam nav nelabvēlīgas iedarbības uz žurku tēviņu fertilitāti vai reproduktīvo veiktspēju, ieskaitot spermatogēnēzi, perorālās devās līdz maksimālajai testētajai devai 50 mg/kg/dienā vai uz pieaugušām žurku mātītēm perorālās devās līdz maksimālajai testētajai devai 15 mg/kg/dienā. Šie devu līmeņi atbilst iedarbības robežām $\geq 5,3$ -reizes tēviņiem un $\geq 4,2$ -reizes mātītēm attiecībā uz tedizolīda plazmas AUC₀₋₂₄ līmeņiem cilvēka perorālajā terapeitiskajā devā.

Embrija-augļa attīstības pētījumos ar pelēm un žurkām netika konstatēta teratogēna iedarbība pie attiecīgi četrkārtā un seškārtā cilvēkiem prognozējamā koncentrācijas līmeņa. Embrija-augļa pētījumos tika pierādīts, ka tedizolīda fosfāts izraisa augļa attīstības toksicitāti pelēm un žurkām. Iedarbība uz augļa attīstību, kāda notika pelēm, nepastāvēt maternālajai toksicitātei, ietvēra samazinātu augļa ķermeņa masu un palielinātu ribu skrimšļu saaugšanas biežumu (CD-1 līnijas pelēm parastas ģenētiskas noslieces uz krūšu kaula variācijām pastiprinājums) pie lielākās devas 25 mg/kg/dienā (četras reizes pārsniegts aprēķinātais koncentrācijas līmenis uz cilvēku, pamatojoties uz AUC). Žurkām tika novērots samazināta augļa ķermeņa masa un palielināts skeleta variāciju biežums, ieskaitot samazinātu krūšu kaula, skriemeļu un galvaskausa pārkaulošanos, pie lielākās devas 15 mg/kg/dienā (sešas reizes pārsniegts aprēķinātais koncentrācijas līmenis uz cilvēku, pamatojoties uz AUC) un saistībā ar maternālo toksicitāti (samazināta mātes ķermeņa masa). Nenovērotas nelabvēlīgās iedarbības līmeņi (NOAEL) attiecībā uz augļa toksicitāti pelēm (5 mg/kg/dienā), kā arī maternālo un augļa toksicitāti žurkām (2,5 mg/kg/dienā) tika saistīti ar tedizolīda plazmas zonu zem līknes (AUC) vērtībām, kas ir aptuveni līdzvērtīga tedizolīda AUC vērtībai, kas novērota, lietojot perorālo cilvēka terapeitisko devu.

Tedizolīds izdalās laktējošu žurku pienā, un novērotās koncentrācijas bija līdzīgas koncentrācijām mātišu plazmā.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Mannīts

Nātrija hidroksīds (pH korekcijai)

Sālsskābe (pH korekcijai)

6.2. Nesaderība

Šīs zāles nedrīkst sajaukt (lietot maisījumā) ar citām zālēm (izņemot 6.6. apakšpunktā minētās). Sivextro nav saderīgs ar šķīdumiem, kas satur divvērtīgos katjonus (piemēram, Ca^{2+} , Mg^{2+}), tostarp Ringera laktāta šķīdumu injekcijām un Hartmana šķīdumu.

6.3. Uzglabāšanas laiks

3 gadi.

Kopējais uzglabāšanas laiks (no zāļu sagatavošanas līdz atšķaidīšanai un ievadīšanai) nedrīkst pārsniegt 24 stundas, uzglabājot istabas temperatūrā vai ledusskapī ($2^{\circ}\text{C} - 8^{\circ}\text{C}$).

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi. Uzglabāšanas nosacījumus pēc zāļu sagatavošanas un atšķaidīšanas skatīt 6.3. apakšpunktā.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

I klases (10 ml) caurspīdīgs borosilikāta stikla stobriņa tipa flakons ar silikonizētu pelēku hlorbutilgumijas aizbāzni. Pieejams 1 flakona un 6 flakonu iepakojumos.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

Sivextro flakoni ir paredzēti tikai vienreizējai lietošanai.

Šīs zāles drīkst lietot tikai kā intravenozu infūziju. Šīs zāles nedrīkst lietot kā intravenozu bolus injekciju.

Infūzijas šķīduma sagatavošanas laikā jāievēro aseptikas noteikumi. Flakona saturs jāizšķīdina 4 ml ūdens injekcijām un lēni jāapļo, līdz pulveris ir pilnībā izšķīdis. Jāizvairās no šķīduma kratīšanas vai straujām kustībām, jo tas var izraisīt putošanu.

Lietošanai sagatavotais šķīdums ir vēl jāatšķaida ar 250 ml nātrija hlorīda 0,9% šķīdumu injekcijām. Maisu nedrīkst kratīt. Iegūtais šķīdums ir caurspīdīgs, bezkrāsains vai viegli dzeltenīgs šķīdums, un tas jāizlieto aptuveni 1 stundas laikā.

Par Sivextro saderību ar citām intravenozi ievadāmām vielām pieejami tikai ierobežoti dati, tādēļ Sivextro vienreizējas lietošanas flakoniem nedrīkst pievienot piedevas vai citas zāles, kā arī zāles nedrīkst ievadīt vienlaicīgi. Ja secīgi dažādu atšķirīgu zāļu ievadīšanai lieto vienu intravenozo caurulīti, tā pirms un pēc infūzijas ir jāizskalo ar 0,9% nātrija hlorīda šķīdumu.

Sagatavotais šķīdums pirms lietošanas ir vizuāli jāpārbauda, vai tajā nav daļiņu. Sagatavotie šķīdumi, kas satur redzamas daļiņas, ir jāizlej.

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REGISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REGISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

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

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2015. gada 23. marts
Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2020. gada 9. janvāris

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu>

II PIELIKUMS

- A. RAŽOTĀJI, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

A. RAŽOTĀJI, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Ražotāja(-u), kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

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

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

Drukātajā lietošanas instrukcijā jānorāda ražotāja, kas atbild par attiecīgās sērijas izlaidi, nosaukums un adrese.

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Recepšu zāles.

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

- **Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums (PSUR)**

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsauces datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

- **Riska pārvaldības plāns (RPP)**

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjauninātajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

III PIELIKUMS

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARĶĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

ĀRĒJĀ KASTĪTE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Sivextro 200 mg apvalkotās tabletes
tedizolid phosphate

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra apvalkotā tablete satur 200 mg tedizolīda fosfāta.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Apvalkotā tablete
6 x 1 apvalkotās tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Iekšķīgai lietošanai

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Der. līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU1/15/991/001

13. SĒRIJAS NUMURS

Sēr.

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles.

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Sivextro

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES

BLISTERI

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Sivextro 200 mg tabletes
tedizolid phosphate

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

MSD

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

Noņemt plēvi, izspiest tableti

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

ĀRĒJĀ KASTĪTE (FLAKONS)

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Sivextro 200 mg pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai
tedizolid phosphate

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katrs flakons satur dinātrija tedizolīda fosfātu, kas atbilst 200 mg tedizolīda fosfāta.
Pēc sagatavošanas katrs ml satur 50 mg tedizolīda fosfāta.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

mannīts, nātrija hidroksīds, sāļsskābe

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai.

1 flakons

6 flakoni

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Intravenozai lietošanai pēc sagatavošanas un atšķaidīšanas

Tikai vienreizējai lietošanai

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Der. līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU1/15/991/002 1 flakons
EU/1/15/991/003 6 flakoni

13. SĒRIJAS NUMURS

Sēr.

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles.

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Pamatojums Braila raksta nepiemērošanai ir apstiprināts.

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA
FLAKONA ETIĶETE**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Sivextro 200 mg pulveris koncentrāta pagatavošanai
tedizolid phosphate
i.v.

2. LIETOŠANAS VEIDS

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

200 mg

6. CITA

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija pacientam

Sivextro 200 mg apvalkotās tabletes tedizolid phosphate

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam vai farmaceitam.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Sivextro un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Sivextro lietošanas
3. Kā lietot Sivextro
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Sivextro
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Sivextro un kādam nolūkam to lieto

Sivextro ir antibiotika, kas satur aktīvo vielu tedizolīda fosfātu. Tas pieder pie zāļu grupas, ko sauc par "oksazolidinoniem".

Šīs zāles lieto, ārstējot pieaugušos un pusaudžus vecumā no 12 gadiem, kuriem ir ādas un zemādas audu infekcijas.

Zāles iedarbojas, neļaujot vairoties noteiktām baktērijām, kas var izraisīt smagas infekcijas.

2. Kas Jums jāzina pirms Sivextro lietošanas

Nelietojiet Sivextro

- ja Jums ir alerģija pret tedizolīda fosfātu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Lēmumu par to, vai Sivextro ir piemērotas Jūsu infekcijas ārstēšanai, pieņems Jūsu ārsts.

Pirms Sivextro lietošanas konsultējieties ar ārstu vai medmāsu, ja Jums ir kāda no turpmāk minētajām slimībām:

- ja Jums ir vai ir bijusi caureja, kad iepriekš lietojāt antibiotikas (vai līdz 2 mēnešiem pēc to lietošanas);
- ja Jums ir alerģija pret citām zālēm, kas pieder pie oksazolidinonu grupas (piemēram, linezolīds, cikloserīns);
- ja lietojat noteiktas zāles, lai ārstētu depresiju, tā sauktos tricikliskos antidepresantus, SSRI (selektīvie serotonīna atpakaļsaistes inhibitori) vai MAOI (monoamīnoksidāzes inhibitorus). Piemērus skatīt sadaļā Citas zāles un Sivextro.
- ja lietojat noteiktas zāles, kas paredzētas migrēnas ārstēšanai, tā sauktos "triptānus". Piemērus skatīt sadaļā Citas zāles un Sivextro.

Ja neesat pārliecināts(-a), vai lietojat kādu no šīm zālēm, jautājiet savam ārstam vai farmaceitam.

Caureja

Ja ārstēšanas laikā vai pēc tam Jums ir caureja, nekavējoties sazinieties ar ārstu. Nelietojiet nekādas zāles caurejas ārstēšanai, vispirms nekonsultējoties ar savu ārstu.

Rezistence pret antibiotikām

Laika gaitā baktērijas var kļūt rezistentas pret ārstēšanu ar antibiotikām. Tādā gadījumā antibiotikas nespēj apturēt baktēriju vairošanos un izārstēt Jūsu infekciju. Lēmumu par to, vai Jums šīs infekcijas ārstēšanā jālieto Sivextro, pieņems Jūsu ārsts.

Iespējamās blakusparādības

Ar citām oksazolidinonu grupas zālēm ir novērotas noteiktas blakusparādības, tās lietojot ilgāk, nekā ieteicams Sivextro zālēm. Nekavējoties informējiet ārstu, ja Sivextro lietošanas laikā Jums ir kāda no šīm blakusparādībām:

- zems balto asinsķermenīšu skaits;
- anēmija (zems sarkano asinsķermenīšu skaits);
- ātri sākas asiņošana vai veidojas zilumi;
- zudis jutīgums plaukstās vai pēdās (piemēram, nejutīgums, durstīšanas/tirpšanas sajūta vai asas sāpes);
- jebkādi redzes traucējumi, piemēram, neskaidra redze, izmaiņas krāsu redzē, grūtības detaļu izšķiršanā, vai ja Jūsu redzes lauks kļūst ierobežots.

Bērni

Šīs zāles nevajadzētu lietot bērniem, kuri jaunāki par 12 gadiem, jo to iedarbība šajā populācijā nav pietiekami pētīta.

Citas zāles un Sivextro

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat pēdējā laikā, esat lietojis vai varētu lietot. Īpaši svarīgi pastāstīt ārstam, ja lietojat arī šādas zāles:

- amitriptilīnu, citaloprāmu, klomipramīnu, dozulepīnu, doksepīnu, fluoksetīnu, fluvoksamīnu, imipramīnu, izokarboksazīdu, lofepramīnu, moklobemīdu, paroksetīnu, fenelzīnu, selegilīnu un sertralīnu (lieto depresijas ārstēšanai);
- sumatriptānu, zolmitriptānu (lieto migrēnas ārstēšanai);
- imatinību, lapatinību (lieto vēža ārstēšanai);
- metotreksātu (lieto vēža, reimatoīdā artrīta vai psoriāzes ārstēšanai);
- sulfasalazīnu (lieto iekaisīgu zarnu slimību ārstēšanai);
- topotekānu (lieto vēža ārstēšanai);
- statīnus, piemēram, pitavastatīnu, rosuvastatīnu (lieto asins holesterīna samazināšanai).

Sivextro var ietekmēt šo zāļu iedarbību. Plašākus skaidrojumus lūdziet savam ārstam.

Grūtniecība un barošana ar krūti

Ja Jūs esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Nav zināms, vai Sivextro izdalās mātes pienā cilvēkiem. Konsultējieties ar ārstu pirms bērna barošanas ar krūti.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Nevadiet transportlīdzekļus vai neapkalpojiet mehānismus, ja pēc šo zāļu lietošanas jūtaties apreibis vai noguris.

3. Kā lietot Sivextro

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts vai farmaceits Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicājiet ārstam vai farmaceitam.

Ieteicamā deva ir viena 200 mg tablete vienu reizi dienā 6 dienas. Tabletes jānorij veselas, un tās var lietot kopā ar uzturu vai dzērienu vai bez tā.

Ja pēc 6 dienām nejūtaties labāk vai jūtaties sliktāk, konsultējieties ar ārstu.

Ja esat lietojis Sivextro vairāk nekā noteikts

Ja esat lietojis vairāk tablešu nekā noteikts, iespējami drīz sazinieties ar savu ārstu, farmaceitu vai tuvāko neatliekamās medicīniskās palīdzības nodaļu un paņemiet šīs zāles līdz.

Ja esat aizmirsis lietot Sivextro

Ja aizmirsāt iedzert zāles, lietojiet devu iespējami drīz jebkurā laikā līdz 8 stundām pirms nākamās plānotās devas. Ja pirms nākamās devas atlicis mazāk par 8 stundām, tad gaidiet līdz nākamajai plānotajai devas uzņemšanai. Nelietojiet dubultu devu, lai aizvietotu aizmirsto devu. Neskaidrību gadījumā konsultējieties ar farmaceitu.

Lai pabeigtu terapijas kursu, Jums jāizlieto visas 6 tabletes, pat tādā gadījumā, ja kāda deva ir izlaista.

Ja pārtraucat lietot Sivextro

Ja pārtraucat lietot Sivextro, nekonsultējoties ar ārstu, Jūsu simptomi var kļūt smagāki. Pirms zāļu lietošanas pārtraukšanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam vai farmaceitam.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Ja ārstēšanas laikā vai pēc tam Jums ir caureja, **nekavējoties sazinieties ar ārstu.**

Citas blakusparādības var būt šādas:

Biežas blakusparādības (var ietekmēt līdz 1 cilvēku no 10)

- Slikta dūša
- Vemšana
- Galvassāpes
- Visa ķermeņa nieze
- Nogurums
- Reibonis

Retākas blakusparādības (var ietekmēt līdz 1 cilvēku no 100)

- Ādas, mutes un vagīnas sēnīšu infekcijas (orāla/vagināla sēnīte)
- Nieze (ieskaitot niezi alerģiskas reakcijas dēļ), matu izkrišana, pinnes, sarkani un/vai niezoši izsitumi vai nātrene, pastiprināta svīšana
- Ādas jutības samazinājums vai zudums, ādas tirpšanas/durstīšanas sajūta
- Karstuma viļņi vai sejas, kakla vai krūškurvja augšdaļas pietvīkums/apsārtums
- Abscess (pietūcis, ar strutām pildīts sabiezējums)
- Vagināla infekcija, iekaisums vai nieze
- Nemiers, aizkaitināmība, trīcēšana vai drebēšana
- Elpošanas trakta (deguna blakusdobumu, kakla un krūšu) infekcija
- Sausums degunā, smaguma sajūta krūtīs, klepus
- Miegainība, miega traucējumi, grūtības aizmigt, nakts murgi (nepatīkami/satraucoši sapņi)
- Sausums mutē, aizcietējumi, gremošanas traucējumi, sāpes/diskomforts vēderā (vēdera

- dobumā), rīstīšanās, rīstīšanās bez vemšanas, spilgti sarkanas asinis izkārnījumos
- Skābes atviļņa slimība (grēmas, sāpīga vai apgrūtināta rīšana), vēdera uzpūšanās/gāzu izdalīšanās
- Locītavu sāpes, muskuļu spazmas, muguras sāpes, kakla sāpes, sāpes/diskomforts locekļos, satvēriena spēka samazinājums
- Neskaidra redze, „mušīņas” (sīki veidojumi, kas atrodas redzes laukā)
- Pietūkuši vai palielināti limfmezgli
- Alerģiska reakcija
- Dehidratācija
- Vāja diabēta kontrole
- Garšas sajūtas traucējumi
- Lēna sirdsdarbība
- Drudzis
- Pietūkušas potītes un/vai kājas
- Nepatīkama urīna smaka, slikti asins analīžu rezultāti

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot **V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju**. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Sivextro

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes vai blistera pēc “Der. līdz” vai „EXP”. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Sivextro satur

- Aktīvā viela ir tedizolīda fosfāts. Katra apvalkotā tablete satur 200 mg tedizolīda fosfāta.
- Citas sastāvdaļas ir mikrokristāliskā celuloze, mannīts, povidons, krospovidons un magnija stearāts tabletes kodolā. Tabletes apvalks satur polivinilspirtu, titāna dioksīdu (E171), makrogolu, talku un dzeltenu dzelzs oksīdu (E172).

Sivextro ārējais izskats un iepakojums

Sivextro ir ovāla, dzeltena apvalkota tablete ar iespaidumu “TZD” vienā pusē un ‘200’ otrā pusē.

Zāles ir pieejamas 6 × 1 tablešu perforētos devu dalījuma blisteros.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

Merck Sharp & Dohme B.V.

Waarderweg 39

2031 BN Haarlem

Nīderlande

Ražotājs

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

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

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

Belgique/België/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

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

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta {MM/GGGG}.

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.
<http://www.ema.europa.eu>.

Lietošanas instrukcija: informācija pacientam

Sivextro 200 mg pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai tedizolid phosphate

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam vai medmāsai.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Sivextro un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Sivextro infūzijas
3. Kā Jums Sivextro tiks ievadīts
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Sivextro
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Sivextro un kādam nolūkam to lieto

Sivextro ir antibiotika, kas satur aktīvo vielu tedizolīda fosfātu. Tas pieder pie zāļu grupas, ko sauc par “oksazolidinoniem”.

To lieto, ārstējot pieaugušos un pusaudžus vecumā no 12 gadiem, kuriem ir ādas un zemādas audu infekcijas.

Zāles iedarbojas, neļaujot vairoties noteiktām baktērijām, kas var izraisīt smagas infekcijas.

2. Kas Jums jāzina pirms Sivextro infūzijas

Nelietojiet Sivextro:

- ja Jums ir alerģija pret tedizolīda fosfātu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Lēmumu par to, vai Sivextro ir piemērotas Jūsu infekcijas ārstēšanai, pieņems Jūsu ārsts.

Pirms Sivextro infūzijas konsultējieties ar ārstu vai medmāsu, ja Jums ir kāda no turpmāk minētajām slimībām:

- ja Jums ir vai ir bijusi caureja, kad iepriekš lietojāt antibiotikas (vai līdz 2 mēnešiem pēc to lietošanas);
- ja Jums ir alerģija pret citām zālēm, kas pieder pie oksazolidinonu grupas (piemēram, linezolīds, cikloserīns);
- ja lietojat noteiktas zāles, lai ārstētu depresiju, tā sauktos tricikliskos antidepresantus, SSRI (selektīvie serotonīna atpakaļsaistes inhibitori) vai MAOI (monoamīnoksidāzes inhibitorus). Piemērus skatīt sadaļā Citas zāles un Sivextro;
- ja lietojat noteiktas zāles, kas paredzētas migrēnas ārstēšanai, tā sauktos “triptānus”. Piemērus skatīt sadaļā Citas zāles un Sivextro.

Ja neesat pārlicināts(-a), vai lietojat kādu no šīm zālēm, jautājiet savam ārstam vai farmaceitam.

Caureja

Ja ārstēšanas laikā vai pēc tam Jums ir caureja, nekavējoties sazinieties ar ārstu. Nelietojiet nekādas zāles caurejas ārstēšanai, vispirms nekonsultējoties ar savu ārstu.

Rezistence pret antibiotikām

Laika gaitā baktērijas var kļūt rezistentas pret ārstēšanu ar antibiotikām. Tādā gadījumā antibiotikas nespēj apturēt baktēriju vairošanos un izārstēt Jūsu infekciju. Lēmumu par to, vai Jums šīs infekcijas ārstēšanā jālieto Sivextro, pieņems Jūsu ārsts.

Iespējamās blakusparādības

Ar citām oksazolidinonu grupas zālēm ir novērotas noteiktas blakusparādības, tās lietojot ilgāk, nekā ieteicams Sivextro zālēm. Nekavējoties informējiet ārstu, ja Sivextro lietošanas laikā Jums ir kāda no šīm blakusparādībām:

- zems balto asinsķermenīšu skaits;
- anēmija (zems sarkano asinsķermenīšu skaits);
- ātri sākas asiņošana vai veidojas zilumi;
- zudis jutīgums plaukstās vai pēdās (piemēram, nejutīgums, durstīšanas/tirpšanas sajūta vai asas sāpes);
- jebkādi redzes traucējumi, piemēram, neskaidra redze, izmaiņas krāsu redzē, grūtības detaļu izšķiršanā, vai ja Jūsu redzes lauks kļūst ierobežots.

Bērni

Šīs zāles nevajadzētu lietot bērniem, kuri jaunāki par 12 gadiem, jo to iedarbība šajā populācijā nav pietiekami pētīta.

Citas zāles un Sivextro

Pastāstiet ārstam vai medmāsai par visām zālēm, kuras lietojat pēdējā laikā, esat lietojis vai varētu lietot. Īpaši svarīgi pastāstīt ārstam, ja lietojat arī šādas zāles:

- amitriptilīnu, citaloprāmu, klomipramīnu, dozulepīnu, doksepīnu, fluoksetīnu, fluvoksamīnu, imipramīnu, izokarboksazīdu, lofepramīnu, moklobemīdu, paroksetīnu, fenelzīnu, selegilīnu un sertralīnu (lieto depresijas ārstēšanai);
- sumatriptānu, zolmitriptānu (lieto migrēnas ārstēšanai).

Grūtniecība un barošana ar krūti

Ja Jūs esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai medmāsu.

Nav zināms, vai Sivextro izdalās mātes pienā cilvēkiem. Konsultējieties ar ārstu pirms bērna barošanas ar krūti.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Nevadiet transportlīdzekļus vai neapkalpojiet mehānismus, ja pēc šo zāļu lietošanas jūtaties apreibis vai noguris.

Sivextro satur nātriju

Šīs zāles satur mazāk nekā 1 mmol nātrija (23 mg) katrā flakonā, būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

3. Kā Jums Sivextro tiks ievadīts

Sivextro Jums ievadīs medmāsa vai ārsts.

Tas tiks ievadīts infūzijas veidā, pilinot tieši vēnā (intravenozi) aptuveni 1 stundas laikā.

Jums ievadīs vienu 200 mg Sivextro infūziju vienu reizi dienā 6 dienas.

Ja pēc 6 dienām nejutaties labāk vai jūtaties sliktāk, konsultējieties ar ārstu.

Ja esat saņēmis Sivextro vairāk nekā noteikts

Nekavējoties izstāstiet savam ārstam vai medmāsai, ja Jums šķiet, ka, iespējams, Jums ievadīts pārāk daudz Sivextro.

Ja Sivextro deva tiek izlaista

Nekavējoties izstāstiet savam ārstam vai medmāsai, ja Jums ir šķiet, ka, iespējams, kāda deva ir izlaista.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam vai medmāsai.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Ja ārstēšanas laikā vai pēc tam Jums ir caureja, **nekavējoties sazinieties ar ārstu.**

Citas blakusparādības var būt šādas:

Biežas blakusparādības (var ietekmēt līdz 1 cilvēku no 10)

- Slikta dūša
- Vemšana
- Galvassāpes
- Visa ķermeņa nieze
- Nogurums
- Reibonis
- Sāpes vai pietūkums infūzijas vietā

Retākas blakusparādības (var ietekmēt līdz 1 cilvēku no 100)

- Ādas, mutes un vagīnas sēnīšu infekcijas (orāla/vagināla sēnīte)
- Nieze (ieskaitot niezi alerģiskas reakcijas dēļ), matu izkrišana, pinnes, sarkani un/vai niezoši izsitumi vai nātrene, pastiprināta svīšana
- Ādas jutības samazinājums vai zudums, ādas tirpšanas/durstīšanas sajūta
- Karstuma viļņi vai sejas, kakla vai krūškurvja augšdaļas pietvīkums/apsārtums
- Abscess (pietūcis, ar strutām pildīts sabiezējums)
- Vagināla infekcija, iekaisums vai nieze
- Nemiers, aizkaitināmība, trīcēšana vai drebēšana
- Elpošanas trakta (deguna blakusdobumu, kakla un krūšu) infekcija
- Sausums degunā, smaguma sajūta krūtīs, klepus
- Miegainība, miega traucējumi, grūtības aizmigt, nakts murgi (nepatīkami/satraucoši sapņi)
- Sausums mutē, aizcietējumi, gremošanas traucējumi, sāpes/diskomforts vēderā (vēdera dobumā), rīstīšanās, rīstīšanās bez vemšanas, spilgti sarkanas asinis izkārnījumos
- Skābes atviļņa slimība (grēmas, sāpīga vai apgrūtināta rīšana), vēdera uzpūšanās/gāzu izdalīšanās
- Locītavu sāpes, muskuļu spazmas, muguras sāpes, kakla sāpes, sāpes/diskomforts locekļos, satvēriena spēka samazinājums
- Neskaidra redze, „mušīņas” (sīki veidojumi, kas atrodas redzes laukā)
- Pietūkuši vai palielināti limfmezgli
- Alerģiska reakcija
- Dehidratācija
- Vāja diabēta kontrole
- Garšas sajūtas traucējumi
- Lēna sirdsdarbība
- Drudzis
- Pietūkušas pofītes un/vai kājas
- Nepatīkama urīna smaka, slikti asins analīžu rezultāti
- Reakcijas uz infūziju (aukstuma drebuļi, trīcēšana vai drebināšanās drudža dēļ, muskuļu sāpes, sejas pietūkums, vājums, ģībonis, elpas trūkums, spiedoša sajūta krūtīs un stenokardija).

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot **V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju**. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Sivextro

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz flakona etiķetes pēc “EXP”. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

Nelietojiet šīs zāles, ja pamanāt šķīdumā kādas daļiņas vai arī šķīdums ir duļķains.

Tiklīdz iepakojums ir atvērts, šīs zāles ir nekavējoties jāizlieto. Ja zāles netiek izlietotas, sagatavotais un atšķaidītais šķīdums jāuzglabā istabas temperatūrā vai ledusskapī 2°C – 8°C temperatūrā, un jāievada 24 stundu laikā pēc sagatavošanas.

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli, tostarp sagatavošanā, atšķaidīšanā un ievadīšanā izlietotie materiāli, jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Sivextro satur

- Aktīvā viela ir tedizolīda fosfāts. Katrs pulvera flakons satur dinātrijs tedizolīda fosfātu, kas atbilst 200 mg tedizolīda fosfāta.
- Citas sastāvdaļas ir mannīts, nātrijs hidroksīds (pH korekcijai) un sālsskābe (pH korekcijai).

Sivextro ārējais izskats un iepakojums

Sivextro ir balts vai gandrīz balts pulveris infūzijas šķīduma koncentrāta pagatavošanai, stikla flakonā. Pulveris tiks sagatavots flakonā 4 ml ūdens injekcijām. Sagatavotais šķīdums tiks pārliets no flakona un ieliets 0,9% nātrijs hlorīda infūzijas maisā slimnīcā.

Zāles ir pieejamas 1 flakona vai 6 flakonu iepakojumos.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

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

Ražotājs

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

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

Belgique/België/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

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

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta {MM/GGGG}.

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.
<http://www.ema.europa.eu>.

Tālāk sniegtā informācija paredzēta tikai veselības aprūpes speciālistiem:

Svarīgi! Pirms parakstīšanas, lūdzu, skatiet zāļu aprakstu.

Pacienti, kuriem uzsākta terapija parenterālajā formā, var pāriet uz iekšķīgu lietošanu, ja tā klīniski indicēta.

Sivextro jāsatavo ūdenī injekcijām un pēc tam jāatšķaida ar 250 ml 0,9% nātrija hlorīda infūzijām.

Par Sivextro saderību ar citām intravenozi ievadāmām vielām pieejami tikai ierobežoti dati, tādēļ Sivextro vienreizējas lietošanas flakoniem nedrīkst pievienot piedevas vai citas zāles, kā arī zāles nedrīkst ievadīt vienlaicīgi. Ja secīgai dažādu atšķirīgu zāļu ievadīšanai lieto vienu intravenozo caurulīti, tā pirms un pēc infūzijas ir jāizskalo ar 0,9% nātrija hlorīda šķīdumu. Nelietojiet Ringera laktāta šķīdumu injekcijām un Hartmaņa šķīdumu.

Sagatavošana

Infūzijas šķīduma sagatavošanas laikā jāievēro aseptikas noteikumi. Sagatvojiet flakona saturu 4 ml ūdens injekcijām un lēnām apļojiet, līdz pulveris ir pilnībā izšķīdis. Izvairieties no šķīduma kratīšanas vai straujām kustībām, jo tas var izraisīt putošanu.

Atšķaidīšana

Lai zāles ievadītu, sagatavotais šķīdums ir vēl jāatšķaida ar 250 ml nātrija hlorīda 0,9% šķīdumu. Nekratiet maisu. Iegūtais šķīdums ir dzidrs, bezkrāsains vai viegli dzeltenīgs šķīdums.

Infūzija

Sagatavotais šķīdums pirms lietošanas ir vizuāli jāpārbauda, vai tajā nav daļiņu. Sagatavotie šķīdumi, kas satur redzamas daļiņas, ir jāizlej.

Sivextro ievada intravenozi aptuveni 1 stundas laikā.

Sagatavoto šķīdumu drīkst lietot tikai kā intravenozu infūziju. Šīs zāles nedrīkst lietot kā intravenozu bolus injekciju. Sivextro nedrīkst sajaukt (lietot maisījumā) ar citām zālēm.

Katrs flakons ir paredzēts tikai vienreizējai lietošanai.