

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Sivextro 200 mg tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki powlekana zawiera 200 mg tedyzolidu fosforanu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekana (tabletki).

Owalne (o długości 13,8 mm i szerokości 7,4 mm), żółte tabletki powlekane z wytłoczonym napisem „TZD” po jednej stronie i ‘200’ po drugiej stronie.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Sivextro jest wskazany w leczeniu ostrych zakażeń bakteryjnych skóry i tkanek miękkich (ang. ABSSSI, *acute bacterial skin and skin structure infections*) u dorosłych i młodzieży w wieku 12 lat i starszej (patrz punkty 4.4 i 5.1).

Należy wziąć pod uwagę oficjalne zalecenia dotyczące odpowiedniego stosowania produktów przeciwbakteryjnych.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Tedyzolidu fosforan w postaci tabletek powlekanych lub proszku do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji można stosować w leczeniu początkowym. Jeśli jest to klinicznie wskazane, pacjenci, którzy rozpoczęli leczenie produktem leczniczym w postaci pozajelitowej, mogą go zamienić na postać doustną.

Zalecana dawka i czas trwania leczenia

Zalecana dawka dla dorosłych i młodzieży w wieku 12 lat i starszej wynosi 200 mg raz na dobę przez 6 dni.

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności tedyzolidu fosforanu podawanego dłużej niż przez 6 dni (patrz punkt 4.4).

Pominięcie dawki

Jeśli dawka produktu leczniczego została pominięta, pacjent powinien ją przyjąć najszybciej jak to możliwe, w ciągu 8 godzin przed przyjęciem kolejnej planowanej dawki. Jeśli do przyjęcia kolejnej dawki pozostało mniej niż 8 godzin, pacjent powinien poczekać do czasu przyjęcia kolejnej planowanej dawki. Pacjenci nie powinni przyjmować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

Pacjenci w podeszłym wieku (≥ 65 lat)

Nie jest konieczna zmiana dawki (patrz punkt 5.2). Doświadczenie kliniczne w zakresie stosowania produktu leczniczego u pacjentów w wieku ≥ 75 lat jest ograniczone.

Zaburzenia czynności wątroby

Nie jest konieczna zmiana dawki (patrz punkt 5.2).

Zaburzenia czynności nerek

Nie jest konieczna zmiana dawki (patrz punkt 5.2).

Dzieci i młodzież

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności tедыzolidu fosforanu u dzieci w wieku poniżej 12 lat. Aktualne dane przedstawiono w punkcie 5.2, ale brak zaleceń dotyczących dawkowania u dzieci w wieku poniżej 12 lat.

Sposób podawania

Podanie doustne. Tabletki powlekane można przyjmować wraz z posiłkiem lub bez posiłku. Czas do uzyskania maksymalnego stężenia tедыzolidu po podaniu doustnym na czczo jest o 6 godzin krótszy niż po podaniu z bardzo tłustym, kalorycznym posiłkiem (patrz punkt 5.2). Jeśli konieczne jest szybkie działanie przeciwbakteryjne, należy rozważyć podanie dożylnе.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Pacjenci z neutropenią

Nie badano bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności tедыzolidu fosforanu u pacjentów z neutropenią (liczba granulocytów obojętnochłonnych <1000 komórek/mm³). W modelu zwierzęcym zakażenia, w przypadku braku granulocytów, przeciwbakteryjne działanie tедыzolidu było zmniejszone. Znaczenie kliniczne tych obserwacji nie jest znane. W leczeniu pacjentów z neutropenią oraz ostrymi zakażeniami bakteryjnymi skóry i tkanek miękkich należy rozważyć alternatywne metody leczenia (patrz punkt 5.1).

Zaburzenia czynności mitochondriów

Tедыzolid hamuje syntezę białek w mitochondriach. W wyniku takiego hamowania mogą wystąpić działania niepożądane takie, jak kwasica mleczanowa, niedokrwistość i neuropatia (nerwu wzrokowego i obwodowa). Takie zdarzenia obserwowano w przypadku podawania innego produktu leczniczego z grupy oksazolidynonów przez okres czasu przekraczający czas leczenia, zalecany w przypadku stosowania tедыzolidu fosforanu.

Zahamowanie czynności szpiku kostnego

U kilku pacjentów podczas leczenia tедыzolidu fosforanem obserwowano zmniejszenie liczby płytek krwi, zmniejszenie stężenia hemoglobiny i zmniejszenie liczby granulocytów obojętnochłonnych. W przypadku przerwania leczenia tедыzolidu fosforanem, zmienione parametry hematologiczne powracały do wartości z okresu przed rozpoczęciem leczenia. Zgłaszano zahamowanie czynności szpiku kostnego (w tym niedokrwistość, leukopenię, pancytopenię i trombocytopenię) u pacjentów leczonych innym produktem leczniczym z grupy oksazolidynonów i wydaje się, że ryzyko wystąpienia takich reakcji ma związek z czasem trwania leczenia.

Neuropatia obwodowa i zaburzenia nerwu wzrokowego

Neuropatię obwodową oraz neuropatię nerwu wzrokowego, czasami postępującą do utraty wzroku, obserwowano u pacjentów leczonych innym produktem leczniczym z grupy oksazolidynonów przez

okres czasu przekraczający zalecany czas leczenia tedyzolidu fosforanem. Neuropatii (nerwu wzrokowego i obwodowej) nie obserwowano u pacjentów leczonych tedyzolidu fosforanem przez zalecany czas leczenia trwający 6 dni. Wszystkim pacjentom należy zalecić zgłaszanie objawów zaburzeń widzenia, takich jak zmiany ostrości widzenia, zmiany widzenia kolorów, niewyraźne widzenie lub zaburzenia pola widzenia. W takich przypadkach zaleca się niezwłoczne badanie, w razie konieczności ze skierowaniem do okulisty.

Kwasica mleczanowa

W związku ze stosowaniem innego produktu leczniczego z grupy oksazolidynonów zgłaszano występowanie kwasicy mleczanowej. Kwasicy mleczanowej nie obserwowano u pacjentów leczonych tedyzolidu fosforanem przez zalecany okres leczenia trwający 6 dni.

Reakcje nadwrażliwości

Tedyzolidu fosforan należy stosować ostrożnie u pacjentów ze znaną nadwrażliwością na inne oksazolidynony, ponieważ może wystąpić nadwrażliwość krzyżowa.

Biegunka związana z zakażeniem *Clostridioides difficile*

Zgłaszano biegunkę związaną z zakażeniem *Clostridioides difficile* (ang. CDAD, *Clostridioides difficile* associated diarrhoea) w przypadku stosowania tedyzolidu fosforanu (patrz punkt 4.8). CDAD może mieć różne nasilenie - od łagodnej biegunki po zapalenie okrężnicy zakończone zgonem. Leczenie lekami przeciwbakteryjnymi zmienia prawidłową florę bakteryjną okrężnicy i może umożliwiać nadmierne namnażanie się *C. difficile*.

Należy rozważyć CDAD u wszystkich pacjentów, u których po zastosowaniu antybiotyków występuje ciężka biegunka. Niezbędne jest przeprowadzenie dokładnego wywiadu lekarskiego, ponieważ zgłaszano występowanie CDAD po ponad dwóch miesiącach po podaniu leków przeciwbakteryjnych.

W przypadku podejrzenia lub potwierdzenia CDAD należy zaprzestać stosowania tedyzolidu fosforanu i - jeśli to możliwe - innych leków przeciwbakteryjnych, nie skierowanych przeciwko *C. difficile*, oraz natychmiast podjąć odpowiednie działania terapeutyczne. Należy rozważyć odpowiednie leczenie podtrzymujące, antybiotykoterapię *C. difficile* oraz przeprowadzić ocenę chirurgiczną. W takiej sytuacji przeciwwskazane są produkty lecznicze hamujące perystaltykę.

Hamowanie oksydazy monoaminowej

Tedyzolid jest, odwracalnym, nieselektywnym inhibitorem monoaminooksydazy (MAO) w warunkach *in vitro* (patrz punkt 4.5).

Zespół serotoninowy

Donoszono o spontanicznych zgłoszeniach zespołu serotoninowego, związanego z jednoczesnym podawaniem innego leku z grupy oksazolidynonów z lekami serotoninergicznymi (patrz punkt 4.5).

Brak doświadczenia klinicznego z badań III fazy z udziałem pacjentów otrzymujących tedyzolidu fosforan jednocześnie z lekami serotoninergicznymi takimi, jak selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotonininy (ang. SSRI, *selective serotonin re-uptake inhibitors*), inhibitory wychwytu zwrotnego serotonininy i norepinefryny (ang. SNRI, *serotonin norepinephrine reuptake inhibitors*), trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne, inhibitory MAO, tryptany i inne leki o potencjalnym działaniu adrenergicznym lub serotoninergicznym.

Drobnoustroje niewrażliwe

Przepisywanie tedyzolidu fosforanu w przypadku braku potwierdzonego lub zdecydowanie podejrzanego zakażenia bakteryjnego zwiększa ryzyko rozwoju lekooporności bakterii.

Zasadniczo tedyzolid nie działa na bakterie Gram-ujemne.

Ograniczenia danych klinicznych

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności tedyzolidu fosforanu podawanego dłużej niż przez 6 dni.

Rodzaje leczonych zakażeń w ostrych zakażeniach bakteryjnych skóry i tkanek miękkich ograniczały się wyłącznie do zapalenia tkanki łącznej i (lub) róży, ciężkich ropni skórnych i zakażeń ran. Nie badano innych rodzajów zakażeń skóry.

Doświadczenie w zakresie stosowania tedyzolidu fosforanu w leczeniu pacjentów z ostrymi zakażeniami bakteryjnymi skóry i tkanek miękkich ze współistniejącą wtórną bakteriecią jest ograniczone. Nie ma też doświadczenia w leczeniu pacjentów z ostrymi zakażeniami bakteryjnymi skóry i tkanek miękkich ze współistniejącą ciężką posocznicią lub wstrząsem septycznym.

Badania kliniczne prowadzone z grupą kontrolną nie obejmowały pacjentów z neutropenią (liczba granulocytów obojętnochłonnych <1000 komórek/mm³) lub silnie obniżoną odpornością.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Interakcje farmakokinetyczne

W badaniu klinicznym porównującym farmakokinetykę pojedynczej dawki (10 mg) rosuwastatyny (substrat białka oporności raka piersi (ang. BCRP; *Breast Cancer Resistance Protein*)), podawanej jako jedyny lek lub w skojarzeniu z tedyzolidu fosforanem (dawka doustna 200 mg raz na dobę), podczas podawania w skojarzeniu z tedyzolidu fosforanem AUC i C_{max} rosuwastatyny wzrosły odpowiednio o około 70% i 55%. W związku z tym tedyzolidu fosforan podawany doustnie może powodować zahamowanie BCRP na poziomie jelitowym. Jeśli jest to możliwe, należy rozważyć, przerwanie podawania jednocześnie stosowanego produktu leczniczego będącego substratem BCRP (takiego jak imatynib, lapatynib, metotreksat, pitawastatyna, rosuwastatyna, sulfasalazyna i topotekan) podczas 6 dni leczenia tedyzolidu fosforanem podawanym doustnie.

W badaniu klinicznym porównującym farmakokinetykę pojedynczej dawki (2 mg) midazolamu (substrat CYP3A4) podawanego jako jedyny lek lub w skojarzeniu z tedyzolidu fosforanem (dawka doustna 200 mg raz na dobę przez 10 dni), wartości AUC i C_{max} midazolamu podawanego w skojarzeniu z tedyzolidu fosforanem stanowiły odpowiednio 81% i 83% AUC i C_{max} midazolamu podawanego pojedynczo. Działanie to nie jest znaczące klinicznie i podczas leczenia tedyzolidu fosforanem nie ma konieczności dostosowania dawki jednocześnie podawanego substratu CYP3A4.

Interakcje farmakodynamiczne

Hamowanie oksydazy monoaminowej

Tedyzolid jest odwracalnym inhibitorem monoaminooksydazy (MAO) w warunkach *in vitro*. Nie przewiduje się jednak interakcji w przypadku porównania wartości IC₅₀ dla hamowania MAO-A i przewidywanego narażenia na tedyzolid znajdujący się w osoczu u ludzi. U zdrowych ochotników przeprowadzono badania interakcji leków w celu określenia wpływu tedyzolidu fosforanu w stanie stacjonarnym, stosowanego w doustnej dawce 200 mg, na działanie pseudoefedryny i tyraminy zwiększające ciśnienie krwi. Nie obserwowano żadnych istotnych zmian ciśnienia krwi ani częstości akcji serca po podaniu pseudoefedryny u zdrowych ochotników oraz nie zaobserwowano klinicznie istotnego zwiększenia wrażliwości na tyraminę.

Możliwe interakcje serotoninerгіczne

Nie badano możliwości wystąpienia interakcji serotoninerгіcznych ani u pacjentów, ani u zdrowych ochotników (patrz punkt 5.2).

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak danych dotyczących stosowania tedyzolidu fosforanu u kobiet w okresie ciąży. Badania na myszach i szczurach wykazały wpływ na rozwój (patrz punkt 5.3). W celu zachowania ostrożności zalecane jest unikanie stosowania tedyzolidu fosforanu w okresie ciąży.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy tedyzolidu fosforan i (lub) jego metabolity przenikają do mleka ludzkiego. Tedyzolid przenika do mleka szczurów (patrz punkt 5.3). Nie można wykluczyć zagrożenia dla noworodków/dzieci karmionych piersią. Należy podjąć decyzję czy przerwać karmienie piersią czy przerwać podawanie tedyzolidu fosforanu, biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka i korzyści z leczenia dla matki.

Płodność

Nie badano wpływu tedyzolidu fosforanu na płodność u ludzi. Badania tedyzolidu fosforanu na zwierzętach nie wykazały szkodliwego wpływu na płodność (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt leczniczy Sivextro może wywierać niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn, ponieważ może powodować zawroty głowy, zmęczenie lub niezbyt często senność (patrz punkt 4.8).

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Dorośli

Najczęściej zgłaszane działania niepożądane, występujące u pacjentów otrzymujących tedyzolidu fosforan według zbiorczej analizy wyników badań klinicznych III fazy prowadzonych z grupą kontrolną (tedyzolidu fosforan 200 mg raz na dobę przez 6 dni), obejmowały nudności (6,9%), ból głowy (3,5%), biegunkę (3,2%) i wymioty (2,3%), a ich nasilenie było zazwyczaj łagodne lub umiarkowane.

Jeśli porównać pacjentów otrzymujących tedyzolidu fosforan w monoterapii dożylnie z pacjentami, którzy otrzymywali go w monoterapii doustnie, profil bezpieczeństwa był podobny, z wyjątkiem większego odsetka zgłoszeń zaburzeń żołądka i jelit związanych z podawaniem doustnym.

Dzieci i młodzież

Bezpieczeństwo stosowania tedyzolidu fosforanu oceniano w jednym badaniu klinicznym III fazy z udziałem 91 pacjentów należących do populacji dzieci i młodzieży (12 do <18 lat) z ABSSSI otrzymujących produkt leczniczy Sivextro dożylnie i (lub) doustnie w dawce 200 mg przez 6 dni oraz 29 pacjentów otrzymujących terapię porównawczą przez 10 dni.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Następujące działania niepożądane obserwowano podczas dwóch głównych badań porównawczych III fazy u dorosłych przyjmujących produkt leczniczy Sivextro (Tabela 1). Zwiększona aktywność ALAT, zwiększona aktywność AspAT oraz nieprawidłowe wyniki testów czynności wątroby były jedynymi działaniami niepożądanymi zgłoszonymi w jednym badaniu porównawczym III fazy u pacjentów w wieku od 12 do <18 lat. Działania niepożądane zostały podane zgodnie z preferowanym nazewnictwem oraz klasyfikacją układów i narządów, oraz częstością występowania. Częstość określono jako: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do

<1/100), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do <1/1000) i bardzo rzadko (<1/10 000).

Tabela 1 Częstość występowania działań niepożądanych zgodnie z klasyfikacją układów i narządów według analizy porównawczych badań klinicznych III fazy

Klasyfikacja układów i narządów	Często	Niezbyt często
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze		Zakażenia grzybicze sromu i pochwy
		Zakażenie grzybicze
		Zakażenie drożdżakowe sromu i pochwy
		Ropień
		Zapalenie okrężnicy wywołane zakażeniem <i>Clostridioides difficile</i>
		Dermatofitoza
		Zakażenie drożdżakowe jamy ustnej
		Zakażenie układu oddechowego
Zaburzenia krwi i układu chłonnego		Limfadenopatia
Zaburzenia układu immunologicznego		Nadwrażliwość na leki
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		Odwodnienie
		Niedostateczna kontrola glikemii
		Hiperkaliemia
Zaburzenia psychiczne		Bezsenność
		Zaburzenia snu
		Lęk
		Koszmary senne
Zaburzenia układu nerwowego	Bóle głowy	Senność
	Zawroty głowy	Zaburzenia smaku
		Drżenie
		Parestezje
	Niedoczulica	
Zaburzenia oka		Niewyraźne widzenie
		Strąty ciała szklistego
Zaburzenia serca		Bradykardia
Zaburzenia naczyniowe		Nagłe zaczerwienienie twarzy
		Uderzenia gorąca
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia		Kaszel
		Suchość błon śluzowych nosa
		Zastój w krążeniu płucnym
Zaburzenia żołądka i jelit	Nudności	Ból brzucha
	Biegunka	Zaparcia
	Wymioty	Uczucie dyskomfortu w jamie brzusznej
		Suchość w jamie ustnej
		Niestrawność
		Ból w nadbrzuszu
	Wzdęcie z oddawaniem gazów	

Klasyfikacja układów i narządów	Często	Niezbyt często
		Choroba refluksowa przełyku Obecność świeżej krwi w kale Odruchy wymiotne
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Świąd uogólniony	Nadmierne pocenie się Świąd Wysypka Pokrzywka Łysienie Wysypka rumieniowata Wysypka uogólniona Trądzik Świąd na tle uczuleniowym Wysypka grudkowo-plamkowa Wysypka grudkowa Wysypka ze świądem
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej		Ból stawów Skurcze mięśni Ból pleców Uczucie dyskomfortu w kończynach Ból szyi
Zaburzenia nerek i dróg moczowych		Nieprawidłowy zapach moczu
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi		Świąd sromu i pochwy
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Zmęczenie	Dreszcze Drażliwość Gorączka Obrzęk obwodowy
Badania diagnostyczne		Zmniejszenie siły chwytania Zwiększenie aktywności aminotransferaz Zmniejszenie liczby białych krwinek

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

4.9 Przedawkowanie

W przypadku przedawkowania, należy zaprzestać stosowania produktu leczniczego Sivextro i zastosować ogólne leczenie podtrzymujące. Hemodializa usuwa tедыzolid z krążenia ogólnoustrojowego jedynie w niewielkim stopniu. Największa pojedyncza dawka podana w badaniach klinicznych wynosiła 1200 mg. Wszystkie działania niepożądane po podaniu takiej dawki miały łagodne lub umiarkowane nasilenie.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwbakteryjne do stosowania ogólnego, inne leki przeciwbakteryjne
kod ATC: J01XX11

Mechanizm działania

Tedyzolidu fosforan jest prolekiem oksazolidynonu fosforanu. Działanie przeciwbakteryjne tedyzolidu jest związane z wiązaniem się z podjednostką 50S rybosomu bakteryjnego, co powoduje zahamowanie syntezy białek.

Tedyzolid działa przede wszystkim na bakterie Gram-dodatnie.

Tedyzolid działa bakteriostatycznie na enterokoki, gronkowce i paciorkowce w warunkach *in vitro*.

Oporność

Najczęściej obserwowane mutacje u gronkowców i enterokoków, będące przyczyną oporności na oksazolidynony, występują w jednej lub kilku kopiach genów 23S rRNA (G2576U i T2500A). Drobnoustroje odporne na oksazolidynony w wyniku mutacji w genach chromosomowych kodujących 23S rRNA lub białkach rybosomowych (L3 i L4), zwykle wykazują oporność krzyżową na tedyzolid.

Drugi mechanizm oporności jest kodowany przez gen kodujący oporność na chloramfenikol-florfenikol (*cfr*) przenoszony przez plazmid i związany z transpozonom, kodujący oporność w gronkowcach i enterokokach na oksazolidynony, fenikole, linkozamidy, pleuromutyliny, streptograminę A i makrolidy o 16-członowych pierścieniach. W związku z grupą hydroksymetylową w pozycji C5, tedyzolid zachowuje działanie przeciwko szczepom *Staphylococcus aureus* z ekspresją genu *cfr*, przy braku mutacji chromosomowych.

Mechanizm działania jest inny niż w przypadku innych leków przeciwbakteryjnych, nie należących do grupy oksazolidynonów, dlatego wystąpienie oporności krzyżowej pomiędzy tedyzolidem a lekami przeciwbakteryjnymi należącymi do innych grup leków jest bardzo mało prawdopodobne.

Działanie przeciwbakteryjne w terapii skojarzonej z innymi lekami przeciwbakteryjnymi i przeciwgrzybiczymi

Badania *in vitro* dotyczące stosowania tedyzolidu w skojarzeniu z amfoterycyną B, aztreonamem, ceftazydymem, ceftriaksonem, cyprofloksacyną, klindamycyną, kolistyną, daptomycyną, gentamycyną, imipenemem, ketokonazolem, minocykliną, piperacyliną, ryfampicyną, terbinafiną, trymetoprymem/sulfametoksazolem i wankomycyną wskazują, że nie potwierdzono ani synergii, ani antagonizmu.

Wartości graniczne badań lekowrażliwości

Wartości graniczne minimalnego stężenia hamującego (ang. MIC, *minimum inhibitory concentration*) oznaczone przez Europejski Komitet ds. Oznaczania Lekowrażliwości (EUCAST) wynoszą:

Drobnoustroje	Minimalne stężenia hamujące (mg/l)	
	Wrażliwy (≤S)	Oporny (R>)
<i>Staphylococcus</i> spp.	0,5	0,5

Paciorkowce beta-hemolizujące grupy A, B, C, G	0,5	0,5
Paciorkowce Viridans - zieleniejące (tylko grupa <i>Streptococcus anginosus</i>)	0,25	0,25

Zależności farmakokinetyczno-farmakodynamiczne

Stosunek AUC/MIC jest parametrem farmakodynamicznym, dla którego wykazano najlepszą korelację ze skutecznością w modelach zakażeń *S. aureus* uda i płuca u myszy.

W mysim modelu zakażenia uda *S. aureus* przeciwbakteryjne działanie tedyzolidu było zmniejszone w przypadku braku granulocytów. Stosunek AUC/MIC do osiągnięcia bakteriostryy u myszy z neutropenią był co najmniej szesnastokrotnie większy niż u zwierząt z prawidłowo działającym układem immunologicznym (patrz punkt 4.4).

Skuteczność kliniczna przeciwko określonym drobnoustrojom chorobotwórczym

W badaniach klinicznych wykazano skuteczność przeciwko drobnoustrojom chorobotwórczym, wymienionym pod każdym wskazaniem, które były wrażliwe na tedyzolid w warunkach *in vitro*.

Ostre bakteryjne zakażenia skóry i tkanek miękkich

- *Staphylococcus aureus*
- *Streptococcus pyogenes*
- *Streptococcus agalactiae*
- grupa *Streptococcus anginosus* (w tym *S. anginosus*, *S. intermedius* i *S. constellatus*)

Działanie przeciwbakteryjne przeciwko innym istotnym drobnoustrojom chorobotwórczym

Nie określono skuteczności klinicznej przeciwko następującym drobnoustrojom chorobotwórczym, jednak badania *in vitro* sugerują, że te drobnoustroje będą wrażliwe na tedyzolid przy braku nabytego mechanizmu oporności:

- *Staphylococcus lugdunensis*

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków wstrzymała obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego Sivextro w jednej lub kilku podgrupach populacji dzieci i młodzieży w leczeniu ostrych zakażeń skóry i tkanek miękkich (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Doustny i dożylny tedyzolidu fosforan jest prolekiem, który jest szybko przekształcany przez fosfatazy do tedyzolidu, substancji mikrobiologicznie czynnej. W niniejszym punkcie omówiono wyłącznie profil farmakokinetyczny tedyzolidu. Badania farmakokinetyczne przeprowadzono u zdrowych ochotników, a analizy farmakokinetyczne populacji przeprowadzono u uczestników badań III fazy.

Wchłanianie

Średnie wartości (SD) C_{max} tedyzolidu w stanie stacjonarnym wynoszące odpowiednio 2,2 (0,6) i 3,0 (0,7) $\mu\text{g/ml}$ oraz wartości pola pod krzywą (AUC) wynoszące 25,6 (8,5) i 29,2 (6,2) $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ były podobne po doustnym i dożylnym podaniu tedyzolidu fosforanu. Bezwzględna biodostępność tedyzolidu wynosi ponad 90%. Maksymalne stężenia tedyzolidu w osoczu występują po około trzech godzinach po podaniu doustnym tedyzolidu fosforanu na czczo.

Maksymalne stężenia (C_{max}) tedyzolidu są zmniejszone o około 26%, jeśli tedyzolidu fosforan został przyjęty po bardzo tłustym posiłku i występują z 6-godzinnym opóźnieniem w porównaniu do pacjentów będących na czczo. Całkowite narażenie ($AUC_{0-\infty}$) natomiast pozostaje niezmienione zarówno u pacjentów przyjmujących produkt leczniczy po posiłku, jak i będących na czczo.

Dystrybucja

Tedyzolid z białkami ludzkiego osocza wiąże się średnio w około 70-90%. U zdrowych dorosłych ochotników (n=8) średnia objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym po podaniu pojedynczej dawki dożylniej 200 mg tedyzolidu fosforanu, wynosiła od 67 l do 80 l.

Metabolizm

Tedyzolidu fosforan jest przekształcany przez endogenne fosfatazy osoczowe i fosfatazy tkankowe do tedyzolidu – substancji mikrobiologicznie czynnej. Oprócz tedyzolidu, który stanowi około 95% całkowitego AUC w osoczu znakowanego izotopem węgla, nie ma innych istotnych krążących metabolitów. Tedyzolid podczas inkubacji z pulą mikrosomów ludzkiej wątroby pozostawał stabilny, co sugeruje, że nie jest substratem dla enzymów wątrobowych CYP450. W metabolizmie tedyzolidu uczestniczy kilka enzymów sulfotransferazy - SULT (SULT1A1, SULT1A2 i SULT2A1), tworząc nieaktywne i niekrążący koniugat siarczanowy wykrywany w wydalinach.

Eliminacja

Tedyzolid jest usuwany z wydaliniami, głównie w postaci niekrążącego koniugatu siarczanowego. Po pojedynczym podaniu na czczo tedyzolidu fosforanu znakowanego ^{14}C , jest on w większości usuwany z organizmu przez wątrobę. W kale wykrywane jest 81,5%, a w moczu 18% dawki radioaktywnej. Eliminacja w większości (>85%) następuje w ciągu 96 godzin. Mniej niż 3% podanej dawki tedyzolidu fosforanu jest wydalane w postaci czynnego tedyzolidu. Okres półtrwania tedyzolidu wynosi około 12 godzin, a klirens całkowity 6-7 l/godzinę.

Liniowość lub nielineowość

Tedyzolid wykazuje farmakokinetykę liniową w odniesieniu do dawki i czasu. Wartości C_{max} i AUC tedyzolidu zwiększyły się, w przybliżeniu proporcjonalnie do dawki, po podaniu pojedynczej dawki doustnej od 200 mg do 1200 mg i po podaniu dawki dożylniej od 100 mg do 400 mg. Stężenia w stanie stacjonarnym występują w ciągu 3 dni i są zgodne z przewidywanymi, na podstawie okresu półtrwania wynoszącego około 12 godzin. Wskazują one na umiarkowaną kumulację substancji czynnej wynoszącą około 30% po kilku podaniach tedyzolidu raz na dobę doustnie lub dożylnie.

Szczególne grupy pacjentów

Zaburzenia czynności nerek

Po podaniu pojedynczej dawki dożylniej 200 mg tedyzolidu fosforanu ośmiu uczestnikom badania z ciężką niewydolnością nerek [szacowana wielkość filtracji kłębuszkowej (eGFR) <30 ml/min], wartość C_{max} pozostawała zasadniczo niezmieniona, a wartość $AUC_{0-\infty}$ uległa zmianie o mniej niż 10% w porównaniu do tych wartości u 8 zdrowych uczestników z grupy kontrolnej. Hemodializa usuwa tedyzolidu fosforan z krążenia ogólnoustrojowego jedynie w niewielkim stopniu, co oceniono u uczestników ze schyłkową chorobą nerek (eGFR <15 ml/min). Współczynnik eGFR obliczono stosując równanie MDRD4.

Zaburzenia czynności wątroby

Po podaniu pojedynczej dawki doustnej 200 mg tedyzolidu fosforanu parametry farmakokinetyczne tedyzolidu nie ulegają zmianie u pacjentów z umiarkowanym (n=8) lub ciężkim (n=8) zaburzeniem czynności wątroby (grupa B i C w skali Childa-Pugha).

Pacjenci w podeszłym wieku (≥ 65 lat)

Parametry farmakokinetyczne tedyzolidu u zdrowych ochotników w podeszłym wieku (w wieku 65 lat

i starszych, z co najmniej pięcioma uczestnikami w wieku co najmniej 75 lat; n=14), były porównywalne z parametrami u młodszych uczestników z grupy kontrolnej (w wieku od 25 do 45 lat; n=14) po podaniu pojedynczej dawki doustnej 200 mg tedyzolidu fosforanu.

Dzieci i młodzież

Farmakokinetykę tedyzolidu oceniano u młodzieży (12 do 17 lat; n=20) po podaniu pojedynczej dawki 200 mg tedyzolidu fosforanu doustnie lub dożylnie oraz u młodzieży (12 do <18 lat; n=91) otrzymującej tedyzolidu fosforan w dawce 200 mg dożylnie lub doustnie co 24 godziny przez 6 dni. Przybliżone średnie wartości C_{max} i $AUC_{0-24godz.}$ w stanie stacjonarnym tedyzolidu u młodzieży wynosiły 3,37 $\mu\text{g/ml}$ i 30,8 $\mu\text{g godz./ml}$, podobnie jak u dorosłych.

Płeć

Wpływ płci na parametry farmakokinetyczne tedyzolidu fosforanu oceniano u zdrowych mężczyzn i kobiet podczas badań klinicznych oraz podczas analizy farmakokinetyki populacji. Farmakokinetyka tedyzolidu była podobna u mężczyzn i u kobiet.

Badania interakcji produktów leczniczych

Wpływ innych produktów leczniczych na Sivextro

Badania *in vitro* wykazały, że nie należy się spodziewać interakcji między tedyzolidem a inhibitorami lub induktorami izoenzymów cytochromu P450 (CYP).

W badaniach *in vitro* zidentyfikowano kilka izoenzymów sulfotransferaz (ang. SULT, *Sulfotransferase* - SULT1A1, SULT1A2 oraz SULT2A1), które mają zdolność do koniugacji z tedyzolidem, co sugeruje że nie ma jednego izoenzymu, odgrywającego decydującą rolę dla klirensu tedyzolidu.

Wpływ Sivextro na inne produkty lecznicze

Enzymy metabolizujące produkty lecznicze

Badania *in vitro* na mikrosomach ludzkiej wątroby wskazują, że tedyzolidu fosforan i tedyzolid nie hamują w znacznym stopniu metabolizmu przebiegającego z udziałem któregośkolwiek z następujących izoenzymów CYP (CYP1A2, CYP2C19, CYP2A6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6 i CYP3A4). Tedyzolid nie zmieniał aktywności wybranych izoenzymów CYP, ale w badaniach *in vitro* obserwowano indukcję CYP3A4 mRNA w hepatocytach.

W badaniu klinicznym porównującym farmakokinetykę pojedynczej dawki (2 mg) midazolamu (substratu CYP3A4) podawanego jako jedyny lek, lub w skojarzeniu z tedyzolidu fosforanem (200 mg raz na dobę, doustnie, przez 10 dni), nie wykazano klinicznie istotnej różnicy w C_{max} lub AUC midazolamu. Nie jest konieczne dostosowanie dawki jednocześnie stosowanych substratów CYP3A4 podczas leczenia produktem leczniczym Sivextro.

Transportery błonowe

Badano *in vitro* możliwości tedyzolidu lub tedyzolidu fosforanu w zakresie hamowania transportu substratów wzorcowych przez ważne transportery biorące udział w wychwycie (OAT1, OAT3, OATP1B1, OATP1B3, OCT1 i OCT2) i aktywnym usuwaniu leków (P-gp i BCRP). Nie oczekuje się wystąpienia klinicznie istotnych interakcji z tymi transporterami, z wyjątkiem BCRP.

W badaniu klinicznym porównującym farmakokinetykę pojedynczej dawki (10 mg) rosuwastatyny (substratu BCRP) podawanej jako jedyny lek, lub w skojarzeniu z 200 mg tedyzolidu fosforanu podawanym doustnie, zaobserwowano wzrost AUC i C_{max} rosuwastatyny o odpowiednio 70% i 55%, gdy podawano ją w skojarzeniu z produktem leczniczym Sivextro (patrz punkt 4.5). W związku z tym produkt leczniczy Sivextro podawany doustnie może powodować zahamowanie BCRP na poziomie jelitowym.

Hamowanie monoaminoooksydazy

Tedyzolid jest odwracalnym inhibitorem monoaminoooksydazy (MAO) w warunkach *in vitro*, jednak nie przewiduje się żadnych interakcji, porównując wartości IC_{50} i przewidywane narażenie organizmu na tedyzolid znajdujący się w osoczu u ludzi. Nie obserwowano hamowania MAO-A podczas badań I fazy, zaprojektowanych specjalnie w celu zbadania możliwości występowania tej interakcji.

Leki o działaniu adrenergicznym

U zdrowych ochotników przeprowadzono dwa badania skrzyżowane (ang. cross-over) z grupą kontrolną otrzymującą placebo, w celu oceny możliwości tedyzolidu fosforanu w stanie stacjonarnym, stosowanego w dawce doustnej 200 mg, do nasilenia odpowiedzi presyjnej (zwiększenie ciśnienia tętniczego) na pseudoefedrynę i tyraminę. W przypadku pseudoefedryny nie obserwowano istotnych zmian ciśnienia krwi i częstości akcji serca. Mediana dawki tyraminy mogącej spowodować zwiększenie ciśnienia skurczowego krwi tętniczej o ≥ 30 mmHg w stosunku do wartości wyjściowej przed podaniem dawki, wynosiła 325 mg w przypadku podawania tyraminy w skojarzeniu z tedyzolidu fosforanem, w porównaniu do 425 mg w przypadku podawania tyraminy z placebo. Nie przewiduje się, aby odpowiedzią organizmu na podawanie produktu leczniczego Sivextro z pokarmem bogatym w tyraminę (tj. zawierającym tyraminę w stężeniu około 100 mg) było zwiększenie ciśnienia tętniczego.

Leki serotoninerdyczne

Działanie serotoninerdyczne tedyzolidu fosforanu w dawkach będących maksymalnie 30-krotnością odpowiedniej dawki stosowanej u ludzi, nie różniło się od działania serotoninerdycznego podłoża produktu leczniczego w modelu mysim, który prognozuje działanie serotoninerdyczne na mózg. Istnieją ograniczone dane dotyczące interakcji pomiędzy lekami serotoninerdycznymi a tedyzolidu fosforanem u pacjentów. Podczas badań III fazy uczestnicy przyjmujący leki serotoninerdyczne takie jak leki przeciwdepresyjne (np. selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny (SSRI), trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne i agoniści receptorów serotoninowych 5-hydroksytryptaminy (5-HT₁) tryptany, meperydyna lub buspiron, byli wykluczeni z udziału w badaniach.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Nie przeprowadzono długotrwałych badań działania rakotwórczego tedyzolidu fosforanu.

Podawanie wielokrotne doustne i dożylnie tedyzolidu fosforanu szczurom podczas jednomiesięcznych i trzymiesięcznych badań toksyczności powodowało ubogokomórkowość szpiku kostnego (komórek mieloidalnych, erytroidalnych i megakariocytów), zależną od dawki i czasu, z towarzyszącym temu zmniejszeniem liczby krążących krwinek czerwonych, białych i płytek krwi. Te działania wskazywały na istnienie odwracalności i wystąpiły przy narażeniu organizmu na tedyzolid znajdujący się w osoczu (wyrażonym za pomocą AUC), co najmniej sześciokrotnie większym niż narażenie na tedyzolid znajdujący się w osoczu po podaniu dawki terapeutycznej stosowanej u ludzi. Podczas miesięcznego badania immunotoksyczności u szczurów wykazano, że wielokrotne doustne stosowanie tedyzolidu fosforanu spowodowało znaczne zmniejszenie liczby komórek B i komórek T śledziony oraz zmniejszenie miana IgG w osoczu. Te objawy występowały przy narażeniu na tedyzolid znajdujący się w osoczu (AUC) co najmniej trzykrotnie większym, niż przewidywane narażenie na tedyzolid znajdujący się w osoczu u ludzi, po podaniu dawki terapeutycznej.

Specjalne badanie neuropatologiczne przeprowadzono na szczurach biało-czarnych rasy Long-Evans, którym podawano codziennie tedyzolidu fosforan maksymalnie do 9 miesięcy. W badaniu wykorzystano czułą ocenę morfologiczną tkanek obwodowego i ośrodkowego układu nerwowego utrwalonych za pomocą perfuzji. Nie stwierdzono objawów neurotoksyczności, w tym zmian neurobehawioralnych ani neuropatii nerwu wzrokowego lub neuropatii obwodowych związanych z doustnym podawaniem tedyzolidu przez 1, 3, 6 lub 9 miesięcy w dawkach do wielkości powodujących narażenie organizmu na lek znajdujący się w osoczu (AUC) ośmiokrotnie większe, niż narażenie na lek znajdujący się w osoczu u ludzi, spodziewane po podaniu doustnej dawki terapeutycznej.

Tedyzolidu fosforan nie wykazywał genotoksyczności we wszystkich badaniach *in vitro* [testy mutacji

powrotnych bakterii (test Ames), aberracji chromosomowych na komórkach płucnych chomika chińskiego (CHL)] i we wszystkich badaniach *in vivo* (test mikrojąderkowy szpiku kostnego myszy, badanie nieplanowanej syntezy DNA w komórkach wątroby szczura). Tedyzolid powstały po aktywacji metabolicznej z tedyzolidu fosforanu (*in vitro* i *in vivo*) badano również pod kątem genotoksyczności. Wynik badania genotoksyczności tedyzolidu w teście *in vitro* aberracji chromosomowych na komórkach płucnych chomika chińskiego (CHL) był dodatni, a ujemny w innych badaniach *in vitro* (test Ames, badanie mutagenności na komórkach chłoniaka myszy) i *in vivo* w teście mikrojąderkowym szpiku kostnego myszy.

Tedyzolidu fosforan nie miał niepożądanego wpływu na płodność i zdolności rozrodcze samców szczurów, w tym spermatogenezę, po podaniu dawek doustnych do maksymalnej badanej dawki wynoszącej 50 mg/kg mc./dobę, ani dorosłych samic szczurów po podaniu dawek doustnych do maksymalnej dawki badanej wynoszącej 15 mg/kg mc./dobę. Te wielkości dawek odpowiadają marginesom narażenia większym co najmniej 5,3-krotnie w przypadku samców i co najmniej 4,2-krotnie w przypadku samic, względem wartości AUC_{0-24} tedyzolidu znajdującego się w osoczu u ludzi, po podaniu doustnych dawek terapeutycznych.

Badania rozwoju zarodka/płodu u myszy i szczurów nie wykazały działania teratogennego przy poziomie narażenia stanowiącym czterokrotność i sześciokrotność narażenia u ludzi. W badaniach zarodka/płodu wykazano, że tedyzolidu fosforan działa toksycznie na rozwój płodów myszy i szczurów. Działanie na rozwój płodowy u myszy przy braku objawów toksycznych u matki, obejmowało zmniejszenie masy ciała płodu i zwiększenie częstości występowania połączenia chrząstki żebrowej (nasilenie naturalnych skłonności genetycznych do występowania nieprawidłowości w budowie mostka u myszy szczepu CD-1) po podaniu dużej dawki 25 mg/kg mc./dobę (szacunkowa czterokrotność poziomu narażenia występującego u ludzi na podstawie wartości AUC). U szczurów obserwowano zmniejszenie masy ciała płodów i zwiększenie częstości występowania zmian szkieletowych, w tym zmniejszenia mineralizacji kości segmentów mostka płodowego, kręgow i czaszki, po podaniu dużych dawek 15 mg/kg mc./dobę (szacowana sześciokrotność narażenia występującego u ludzi na podstawie wartości AUC), które wiązały się z działaniem toksycznym u matek (zmniejszenie masy ciała matek). Największe stężenia leku nie powodujące działań niepożądanych (ang. NOAEL, *no observed adverse effect levels*) w zakresie toksyczności u płodów myszy (5 mg/kg mc./dobę) oraz toksyczności u matek i płodów szczurów (2,5 mg/kg mc./dobę), były związane z wartościami pola pod krzywą (AUC) tedyzolidu znajdującego się w osoczu, w przybliżeniu odpowiadającymi wartości AUC tedyzolidu u ludzi po podaniu doustnej dawki terapeutycznej.

Tedyzolid przenika do mleka karmiących samic szczurów, a stężenia tedyzolidu w mleku były podobne do stężeń w osoczu.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki

Celuloza mikrokrystaliczna
Mannitol
Powidon
Krospowidon
Magnezu stearynian

Otoczka tabletki

Alkohol poliwinylowy
Tytanu dwutlenek (E171)
Makrogol

Talk
Żelaza tlenek żółty (E 172)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Produkt leczniczy jest pakowany w perforowane, zabezpieczone przed dziećmi, podzielne na dawki pojedyncze blistry z polichlorku winylu (PVC)/przezroczystej folii z polichlorku winylidenu (PVdC) i folii z aluminium/politereftalanu etylenu (PET)/papieru, zawierające 6 × 1 tabletkę.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Brak specjalnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER POZWOLENIA (NUMERY POZWOLEŃ) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/15/991/001

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 23 marca 2015 r.
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 9 stycznia 2020 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Sivextro 200 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda fiolka zawiera 200 mg tedyzolidu fosforanu w postaci disodu tedyzolidu fosforanu.

Po rekonstytucji jeden ml roztworu zawiera 50 mg tedyzolidu fosforanu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji (proszek do sporządzania koncentratu).

Biały lub prawie biały proszek.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Sivextro jest wskazany w leczeniu ostrych zakażeń bakteryjnych skóry i tkanek miękkich (ang. ABSSSI, *acute bacterial skin and skin structure infections*) u dorosłych i młodzieży w wieku 12 lat i starszej (patrz punkty 4.4 i 5.1).

Należy wziąć pod uwagę oficjalne zalecenia dotyczące odpowiedniego stosowania produktów przeciwbakteryjnych.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Tedyzolidu fosforan w postaci tabletek powlekanych lub proszku do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji można stosować w leczeniu początkowym. Jeśli jest to klinicznie wskazane, pacjenci, którzy rozpoczęli leczenie produktem leczniczym w postaci pozajelitowej, mogą go zamienić na postać doustną.

Zalecana dawka i czas trwania leczenia

Zalecana dawka u dorosłych i młodzieży w wieku 12 lat i starszej wynosi 200 mg raz na dobę przez 6 dni.

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności tedyzolidu fosforanu podawanego dłużej niż przez 6 dni (patrz punkt 4.4).

Pominięcie dawki

Jeśli dawka produktu leczniczego została pominięta, należy ją podać pacjentowi najszybciej jak to możliwe w ciągu 8 godzin przed podaniem kolejnej planowanej dawki. Jeśli do podania kolejnej dawki pozostało mniej niż 8 godzin, lekarz powinien poczekać do czasu podania kolejnej planowanej dawki. Nie należy stosować podwójnej dawki w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

Pacjenci w podeszłym wieku (≥ 65 lat)

Nie jest konieczna zmiana dawki (patrz punkt 5.2). Doświadczenie kliniczne w zakresie stosowania produktu leczniczego u pacjentów w wieku ≥ 75 lat jest ograniczone.

Zaburzenia czynności wątroby

Nie jest konieczna zmiana dawki (patrz punkt 5.2).

Zaburzenia czynności nerek

Nie jest konieczna zmiana dawki (patrz punkt 5.2).

Dzieci i młodzież

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności tедыzolidu fosforanu u dzieci w wieku poniżej 12 lat. Aktualne dane przedstawiono w punkcie 5.2, ale brak zaleceń dotyczących dawkowania u dzieci w wieku poniżej 12 lat.

Sposób podawania

Produkt leczniczy Sivextro musi być podawany w infuzji dożylniej przez 60 minut.

Instrukcja dotycząca rekonstytucji (rozpuszczania) i rozcieńczania produktu leczniczego przed podaniem, patrz punkt 6.6.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Pacjenci z neutropenią

Nie badano bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności tедыzolidu fosforanu u pacjentów z neutropenią (liczba granulocytów obojętnochłonnych <1000 komórek/mm³). W modelu zwierzęcym zakażenia, w przypadku braku granulocytów, przeciwbakteryjne działanie tедыzolidu było zmniejszone. Znaczenie kliniczne tych obserwacji nie jest znane. W leczeniu pacjentów z neutropenią oraz ostrymi zakażeniami bakteryjnymi skóry i tkanek miękkich należy rozważyć alternatywne metody leczenia (patrz punkt 5.1).

Zaburzenia czynności mitochondriów

Tедыzolid hamuje syntezę białek w mitochondriach. W wyniku takiego hamowania mogą wystąpić działania niepożądane takie jak kwasica mleczanowa, niedokrwistość i neuropatia (nerwu wzrokowego i obwodowa). Takie zdarzenia obserwowano w przypadku podawania innego produktu leczniczego z grupy oksazolidynonów przez okres czasu przekraczający czas leczenia, zalecany w przypadku stosowania tедыzolidu fosforanu.

Zahamowanie czynności szpiku kostnego

U kilku pacjentów podczas leczenia tедыzolidu fosforanem obserwowano zmniejszenie liczby płytek krwi, zmniejszenie stężenia hemoglobiny i zmniejszenie liczby granulocytów obojętnochłonnych. W przypadku przerwania leczenia tедыzolidu fosforanem, zmienione parametry hematologiczne powracały do wartości z okresu przed rozpoczęciem leczenia. Zgłaszano zahamowanie czynności szpiku kostnego (w tym niedokrwistość, leukopenię, pancytopenię i trombocytopenię) u pacjentów leczonych innym produktem leczniczym z grupy oksazolidynonów i wydaje się, że ryzyko wystąpienia takich reakcji ma związek z czasem trwania leczenia.

Neuropatia obwodowa i zaburzenia nerwu wzrokowego

Neuropatię obwodową oraz neuropatię nerwu wzrokowego, czasami postępującą do utraty wzroku, obserwowano u pacjentów leczonych innym produktem leczniczym z grupy oksazolidynonów przez

okres czasu przekraczający zalecany czas leczenia tedyzolidu fosforanem. Neuropatii (nerwu wzrokowego i obwodowej) nie obserwowano u pacjentów leczonych tedyzolidu fosforanem przez zalecany czas leczenia trwający 6 dni. Wszystkim pacjentom należy zalecić zgłaszanie objawów zaburzeń widzenia, takich jak zmiany ostrości widzenia, zmiany widzenia kolorów, niewyraźne widzenie lub zaburzenia pola widzenia. W takich przypadkach zaleca się niezwłoczne badanie, w razie konieczności ze skierowaniem do okulisty.

Kwasica mleczanowa

W związku ze stosowaniem innego produktu leczniczego z grupy oksazolidynonów zgłaszano występowanie kwasicy mleczanowej. Kwasicy mleczanowej nie obserwowano u pacjentów leczonych tedyzolidu fosforanem przez zalecany okres leczenia trwający 6 dni.

Reakcje nadwrażliwości

Tedyzolidu fosforan należy stosować ostrożnie u pacjentów ze znaną nadwrażliwością na inne oksazolidynony, ponieważ może wystąpić nadwrażliwość krzyżowa.

Biegunka związana z zakażeniem *Clostridioides difficile*

Zgłaszano biegunkę związaną z zakażeniem *Clostridioides difficile* (ang. CDAD, *Clostridioides difficile* associated diarrhoea) w przypadku stosowania fosforanu tedyzolidu (patrz punkt 4.8). CDAD może mieć różne nasilenie - od łagodnej biegunki po zapalenie okrężnicy zakończone zgonem. Leczenie lekami przeciwbakteryjnymi zmienia prawidłową florę bakteryjną okrężnicy i może umożliwiać nadmierne namnażanie się *C. difficile*.

Należy rozważyć CDAD u wszystkich pacjentów, u których po zastosowaniu antybiotyków występuje ciężka biegunka. Niezbędne jest przeprowadzenie dokładnego wywiadu lekarskiego, ponieważ zgłaszano występowanie CDAD po ponad dwóch miesiącach po podaniu leków przeciwbakteryjnych.

W przypadku podejrzenia lub potwierdzenia CDAD należy zaprzestać stosowania tedyzolidu fosforanu i, jeśli to możliwe, innych leków przeciwbakteryjnych, nieskierowanych przeciwko *C. difficile*, oraz natychmiast podjąć odpowiednie działania terapeutyczne. Należy rozważyć odpowiednie leczenie podtrzymujące, antybiotykoterapię *C. difficile* oraz przeprowadzić ocenę chirurgiczną. W takiej sytuacji są przeciwwskazane produkty lecznicze hamujące perystaltykę.

Hamowanie oksydazy monoaminowej

Tedyzolid jest odwracalnym, nieselektywnym inhibitorem monoaminoooksydazy (MAO) w warunkach *in vitro* (patrz punkt 4.5).

Zespół serotoninowy

Donoszono o spontanicznych zgłoszeniach zespołu serotoninowego, związanego z jednoczesnym podawaniem innego leku z grupy oksazolidynonów z lekami serotoninergicznymi (patrz punkt 4.5).

Brak doświadczenia klinicznego z badań III fazy z udziałem pacjentów otrzymujących tedyzolidu fosforan jednocześnie z lekami serotoninergicznymi takimi, jak selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny (ang. SSRI, *selective serotonin re-uptake inhibitors*), inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny i norepinefryny (ang. SNRI, *selective norepinephrine re-uptake inhibitors*), trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne, inhibitory MAO, tryptany i inne leki o potencjalnym działaniu adrenergicznym lub serotoninergicznym.

Drobnoustroje niewrażliwe

Przepisywanie tedyzolidu fosforanu w przypadku braku potwierdzonego lub zdecydowanie podejrzanego zakażenia bakteryjnego zwiększa ryzyko rozwoju lekooporności bakterii.

Zasadniczo tedyzolid nie działa na bakterie Gram-ujemne.

Ograniczenia danych klinicznych

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności tedyzolidu fosforanu podawanego dłużej niż przez 6 dni.

Rodzaje leczonych zakażeń w ostrych zakażeniach bakteryjnych skóry i tkanek miękkich ograniczały się wyłącznie do zapalenia tkanki łącznej i (lub) róży, ciężkich ropni skórnych i zakażeń ran. Nie badano innych rodzajów zakażeń skóry.

Doświadczenie w zakresie stosowania tedyzolidu fosforanu w leczeniu pacjentów z ostrymi zakażeniami bakteryjnymi skóry i tkanek miękkich ze współistniejącą wtórną bakteriamią jest ograniczone. Nie ma też doświadczenia w leczeniu pacjentów z ostrymi zakażeniami bakteryjnymi skóry i tkanek miękkich ze współistniejącą ciężką posocznicią lub wstrząsem septycznym.

Badania kliniczne z grupą kontrolną nie obejmowały pacjentów z neutropenią (liczba granulocytów obojętnochłonnych <1000 komórek/mm³) lub silnie obniżoną odpornością.

Sód

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na fiolkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Interakcje farmakokinetyczne

W badaniu klinicznym porównującym farmakokinetykę pojedynczej dawki (10 mg) rosuwastatyny (substrat białka oporności raka piersi (ang. BCRP; *Breast Cancer Resistance Protein*)), podawanej jako jedyny lek lub w skojarzeniu z tedyzolidu fosforanem (dawka doustna 200 mg raz na dobę), podczas podawania w skojarzeniu z tedyzolidu fosforanem AUC i C_{max} rosuwastatyny wzrosły odpowiednio o około 70% i 55%. W związku z tym tedyzolidu fosforan podawany doustnie może powodować zahamowanie BCRP na poziomie jelitowym. Jeśli jest to możliwe, należy rozważyć, przerwanie podawania jednocześnie stosowanego produktu leczniczego będącego substratem BCRP (takiego jak imatynib, lapatynib, metotreksat, pitawastatyna, rosuwastatyna, sulfasalazyna i topotekan) podczas 6 dni leczenia tedyzolidu fosforanem podawanym doustnie.

Interakcje farmakodynamiczne

Inhibitory oksydazy monoaminowej

Tedyzolid jest odwracalnym inhibitorem monoaminooksydazy (MAO) w warunkach *in vitro*. Nie przewiduje się jednak interakcji w przypadku porównania wartości IC₅₀ dla hamowania MAO-A i przewidywanego narażenia na tedyzolid znajdujący się w osoczu u ludzi. U zdrowych ochotników przeprowadzono badania interakcji leków w celu określenia wpływu tedyzolidu fosforanu w stanie stacjonarnym, stosowanego w doustnej dawce 200 mg, na działanie pseudoefedryny i tyraminy zwiększające ciśnienie krwi. Nie obserwowano żadnych istotnych zmian ciśnienia krwi ani częstości akcji serca po podaniu pseudoefedryny u zdrowych ochotników oraz nie zaobserwowano klinicznie istotnego zwiększenia wrażliwości na tyraminę.

Możliwe interakcje serotoninerгіczne

Nie badano możliwości wystąpienia interakcji serotoninerгіcznych ani u pacjentów, ani u zdrowych ochotników (patrz punkt 5.2).

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak danych dotyczących stosowania tedyzolidu fosforanu u kobiet w okresie ciąży. Badania na myszach i szczurach wykazały wpływ na rozwój (patrz punkt 5.3). W celu zachowania ostrożności zalecane jest unikanie stosowania tedyzolidu fosforanu w okresie ciąży.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy tedyzolidu fosforan lub jego metabolity przenikają do mleka ludzkiego. Tedyzolid przenika do mleka szczurów (patrz punkt 5.3). Nie można wykluczyć zagrożenia dla noworodków/dzieci karmionych piersią. Należy podjąć decyzję czy przerwać karmienie piersią czy przerwać podawanie tedyzolidu fosforanu, biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka i korzyści z leczenia dla matki.

Płodność

Nie badano wpływu tedyzolidu fosforanu na płodność u ludzi. Badania tedyzolidu fosforanu na zwierzętach nie wykazały szkodliwego wpływu na płodność (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt leczniczy Sivextro może wywierać niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn, ponieważ może powodować zawroty głowy, zmęczenie lub niezbyt często senność (patrz punkt 4.8).

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Dorośli

Najczęściej zgłaszane działania niepożądane, występujące u pacjentów otrzymujących tedyzolidu fosforan według zbiorczej analizy wyników badań klinicznych III fazy prowadzonych z grupą kontrolną (tedyzolidu fosforan 200 mg raz na dobę przez 6 dni), obejmowały nudności (6,9%), ból głowy (3,5%), biegunkę (3,2%) i wymioty (2,3%), a ich nasilenie było zazwyczaj łagodne lub umiarkowane.

Jeśli porównać pacjentów otrzymujących tedyzolidu fosforan w monoterapii dożylnie lub z pacjentami, którzy otrzymywali go w monoterapii doustnie, profil bezpieczeństwa był podobny, z wyjątkiem większego odsetka zgłoszeń zaburzeń żołądka i jelit związanych z podawaniem doustnym.

Bezpieczeństwo stosowania zostało dodatkowo ocenione w randomizowanym, wielośrodkowym badaniu prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby w Chinach, na Filipinach, Tajwanie i w Stanach Zjednoczonych w leczeniu ABSSSI z udziałem 292 dorosłych pacjentów leczonych tedyzolidu fosforanem w dawce 200 mg podawanym dożylnie i (lub) doustnie raz na dobę przez 6 dni, oraz z udziałem 297 pacjentów leczonych linezolidem w dawce 600 mg podawanym dożylnie i (lub) doustnie co 12 godzin przez 10 dni. Profil bezpieczeństwa w tym badaniu był podobny do tego z badań klinicznych III fazy, jednak reakcje w miejscu podania infuzji (zapalenie żyły) zgłaszano z większą częstością (2,7%) u pacjentów leczonych tedyzolidu fosforanem niż w grupie kontrolnej leczonej linezolidem (0%), szczególnie wśród Azjatów. Te wyniki wskazują na większą częstość występowania reakcji w miejscu podania infuzji (zapalenie żyły), niż obserwowane we wcześniejszych badaniach klinicznych z zastosowaniem tedyzolidu fosforanu.

Dzieci i młodzież

Bezpieczeństwo stosowania tedyzolidu fosforanu oceniano w jednym badaniu klinicznym III fazy

z udziałem 91 pacjentów należących do populacji dzieci i młodzieży (12 do <18 lat) z ABSSSI otrzymujących produkt leczniczy Sivextro dożylnie i (lub) doustnie w dawce 200 mg przez 6 dni oraz 29 pacjentów otrzymujących terapię porównawczą przez 10 dni.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Następujące działania niepożądane obserwowano podczas dwóch głównych badań porównawczych III fazy i jednego badania po dopuszczeniu do obrotu u dorosłych przyjmujących produkt leczniczy Sivextro (Tabela 1). Zwiększona aktywność AlAT, zwiększona aktywność AspAT oraz nieprawidłowe wyniki testów czynności wątroby były jedynymi działaniami niepożądanymi zgłoszonymi w jednym badaniu porównawczym III fazy u pacjentów w wieku od 12 do <18 lat. Działania niepożądane zostały podane zgodnie z preferowanym nazewnictwem oraz klasyfikacją układów i narządów, oraz częstością występowania. Częstość określono jako: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$) i bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$).

Tabela 1 Częstość występowania działań niepożądanych zgodnie z klasyfikacją układów i narządów w porównawczych badaniach klinicznych III fazy

Klasyfikacja układów i narządów	Często	Niezbyt często
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze		Zakażenia grzybicze sromu i pochwy
		Zakażenie grzybicze
		Zakażenie drożdżakowe sromu i pochwy
		Ropień
		Zapalenie okrężnicy wywołane zakażeniem <i>Clostridioides difficile</i>
		Dermatofitoza
		Zakażenie drożdżakowe jamy ustnej
		Zakażenie układu oddechowego
Zaburzenia krwi i układu chłonnego		Limfadenopatia
Zaburzenia układu immunologicznego		Nadwrażliwość na lek
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		Odwodnienie
		Niedostateczna kontrola glikemii
		Hiperkaliemia
Zaburzenia psychiczne		Bezsenna
		Zaburzenia snu
		Lęk
		Koszmary senne
Zaburzenia układu nerwowego	Bóle głowy	Senność
	Zawroty głowy	Zaburzenia smaku
		Drżenie
		Parestezje
		Niedoczulica
Zaburzenia oka		Niewyraźne widzenie
		Strąty ciała szklстого
Zaburzenia serca		Bradykardia
Zaburzenia naczyniowe		Nagłe zaczerwienienie twarzy
		Uderzenia gorąca

Klasyfikacja układów i narządów	Często	Niezbyt często	
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia		Kaszel	
		Suchość błon śluzowych nosa	
		Zastój w krążeniu płucnym	
Zaburzenia żołądka i jelit	Nudności	Ból brzucha	
	Biegunka	Zaparcia	
	Wymioty		Uczucie dyskomfortu w jamie brzusznej
			Suchość w jamie ustnej
			Niestrawność
			Ból w nadbrzuszu
			Wzdęcie z oddawaniem gazów
			Choroba refluksowa przełyku
			Obecność świeżej krwi w kale
			Odruchy wymiotne
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Świąd uogólniony	Nadmierne pocenie się	
		Świąd	
		Wysypka	
		Pokrzywka	
		Łysienie	
		Wysypka rumieniowata	
		Wysypka uogólniona	
		Trądzik	
		Świąd na tle uczuleniowym	
		Wysypka grudkowo-plamkowa	
		Wysypka grudkowa	
		Wysypka ze świądem	
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej		Ból stawów	
		Skurcze mięśni	
		Ból pleców	
		Uczucie dyskomfortu w kończynach	
		Ból szyi	
Zaburzenia nerek i dróg moczowych		Nieprawidłowy zapach moczu	
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi		Świąd sromu i pochwy	
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Zmęczenie	Dreszcze	
	Reakcje w miejscu podania infuzji (zapalenie żyły)		Ból w miejscu podania infuzji
			Drażliwość
			Gorączka
			Reakcja związana z infuzją
	Obrzęk obwodowy		
Badania diagnostyczne		Zmniejszenie siły chwytania	
		Zwiększenie aktywności aminotransferaz	
		Zmniejszenie liczby białych krwinek	

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem **krajowego systemu zgłaszania**

wymienionego w załączniku V.

4.9 Przedawkowanie

W przypadku przedawkowania, należy zaprzestać stosowania produktu leczniczego Sivextro i zastosować ogólne leczenie podtrzymujące. Hemodializa usuwa tедыzolid z krążenia ogólnoustrojowego jedynie w niewielkim stopniu. Największa pojedyncza dawka podana w badaniach klinicznych wynosiła 1 200 mg. Wszystkie działania niepożądane po podaniu takiej dawki miały łagodne lub umiarkowane nasilenie.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwbakteryjne do stosowania ogólnego, inne leki przeciwbakteryjne
kod ATC: J01XX11

Mechanizm działania

Tедыzolidu fosforan jest prolekiem oksazolidynonu fosforanu. Działanie przeciwbakteryjne tedyzolidu jest związane z wiązaniem się z podjednostką 50S rybosomu bakteryjnego, co powoduje zahamowanie syntezy białek.

Tедыzolid działa przede wszystkim na bakterie Gram-dodatnie.

Tедыzolid działa bakteriostatycznie na enterokoki, gronkowce i paciorkowce w warunkach *in vitro*.

Oporność

Najczęściej obserwowane mutacje u gronkowców i enterokoków, będące przyczyną oporności na oksazolidynony, występują w jednej lub kilku kopiach genów 23S rRNA (G2576U i T2500A). Drobnoustroje odporne na oksazolidynony w wyniku mutacji w genach chromosomowych kodujących 23S rRNA lub białkach rybosomowych (L3 i L4), zwykle wykazują oporność krzyżową na tedyzolid.

Drugi mechanizm oporności jest kodowany przez gen kodujący oporność na chloramfenikol-florfenikol (*cfi*) przenoszony przez plazmid i związany z transpozonom, kodujący oporność w gronkowcach i enterokokach na oksazolidynony, fenikole, linkozamidy, pleuromutyliny, streptograminę A i makrolidy o 16-członowych pierścieniach. W związku z grupą hydroksymetylową w pozycji C5, tedyzolid zachowuje działanie przeciwko szczepom *Staphylococcus aureus* z ekspresją genu *cfi*, przy braku mutacji chromosomowych.

Mechanizm działania jest inny niż w przypadku innych leków przeciwbakteryjnych, nie należących do grupy oksazolidynonów, dlatego wystąpienie oporności krzyżowej pomiędzy tedyzolidem a lekami przeciwbakteryjnymi należącymi do innych grup leków jest bardzo mało prawdopodobne.

Działanie przeciwbakteryjne w terapii skojarzonej z innymi lekami przeciwbakteryjnymi i przeciwgrzybiczymi

Badania *in vitro* dotyczące stosowania tedyzolidu w skojarzeniu z amfoterycyną B, aztreonamem, ceftazydymem, ceftriaksonem, cyprofloksacyną, klindamycyną, kolistyną, daptomycyną, gentamycyną, imipenemem, ketokonazolem, minocykliną, piperacyliną, ryfampicyną, terbinafiną, trymetoprymem/sulfametoksazolem i wankomycyną wskazują, że nie potwierdzono ani synergii, ani antagonizmu.

Wartości graniczne badań lekowrażliwości

Wartości graniczne minimalnego stężenia hamującego (ang. MIC, *minimum inhibitory concentration*) oznaczone przez Europejski Komitet ds. Oznaczania Lekowrażliwości (EUCAST) wynoszą:

Drobnoustroje	Minimalne stężenia hamujące (mg/l)	
	Wrażliwy ($\leq S$)	Oporny ($R >$)
<i>Staphylococcus</i> spp.	0,5	0,5
Paciorkowce beta-hemolizujące grupy A, B, C, G	0,5	0,5
Paciorkowce Viridans - zieleniejące (tylko grupa <i>Streptococcus anginosus</i>)	0,25	0,25

Zależności farmakokinetyczno-farmakodynamiczne

Stosunek AUC/MIC jest parametrem farmakodynamicznym, dla którego wykazano najlepszą korelację ze skutecznością w modelach zakażeń *S. aureus* uda i płuca u myszy.

W mysim modelu zakażenia uda *S. aureus* przeciwbakteryjne działanie tedyzolidu było zmniejszone w przypadku braku granulocytów. Stosunek AUC/MIC do osiągnięcia bakteriostryy u myszy z neutropenią był co najmniej szesnastokrotnie większy niż u zwierząt z prawidłowo działającym układem immunologicznym (patrz punkt 4.4).

Skuteczność kliniczna przeciwko określonym drobnoustrojom chorobotwórczym

W badaniach klinicznych wykazano skuteczność przeciwko drobnoustrojom chorobotwórczym, wymienionym pod każdym wskazaniem, które były wrażliwe na tedyzolid w warunkach *in vitro*.

Ostre bakteryjne zakażenia skóry i tkanek miękkich

- *Staphylococcus aureus*
- *Streptococcus pyogenes*
- *Streptococcus agalactiae*
- grupa *Streptococcus anginosus* (w tym *S. anginosus*, *S. intermedius* i *S. constellatus*)

Działanie przeciwbakteryjne przeciwko innym istotnym drobnoustrojom chorobotwórczym

Nie określono skuteczności klinicznej przeciwko następującym drobnoustrojom chorobotwórczym, jednak badania *in vitro* sugerują, że te drobnoustroje będą wrażliwe na tedyzolid przy braku nabytego mechanizmu oporności:

- *Staphylococcus lugdunensis*

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków wstrzymała obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego Sivextro w jednej lub kilku podgrupach populacji dzieci i młodzieży w leczeniu ostrych zakażeń skóry i tkanek miękkich (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Doustny i dożylny tedyzolidu fosforan jest prolekiem, który jest szybko przekształcany przez fosfatazy do tedyzolidu, substancji mikrobiologicznie czynnej. W niniejszym punkcie omówiono wyłącznie profil farmakokinetyczny tedyzolidu. Badania farmakokinetyczne przeprowadzono

u zdrowych ochotników, a analizy farmakokinetyczne populacji przeprowadzono u uczestników badań III fazy.

Wchłanianie

Średnie wartości (SD) C_{max} tedyzolidu w stanie stacjonarnym wynoszące odpowiednio 2,2 (0,6) i 3,0 (0,7) $\mu\text{g/ml}$ oraz wartości pola pod krzywą (AUC) wynoszące 25,6 (8,5) i 29,2 (6,2) $\mu\text{g h/ml}$ były podobne po doustnym i dożylnym podaniu tedyzolidu fosforanu. Bezwzględna biodostępność tedyzolidu wynosi ponad 90%. Maksymalne stężenia tedyzolidu w osoczu występują po około trzech godzinach po podaniu doustnym tedyzolidu fosforanu na czczo.

Maksymalne stężenia (C_{max}) tedyzolidu są zmniejszone o około 26%, jeśli tedyzolidu fosforan został przyjęty po bardzo tłustym posiłku, i pojawiają się z 6-godzinnym opóźnieniem w porównaniu do pacjentów będących na czczo. Całkowite narażenie ($AUC_{0-\infty}$) natomiast pozostaje niezmienione zarówno u pacjentów przyjmujących produkt leczniczy po posiłku, jak i będących na czczo.

Dystrybucja

Tedyzolid z białkami ludzkiego osocza wiąże się średnio w około 70-90%. U zdrowych dorosłych ochotników (n=8) średnia objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym po podaniu pojedynczej dawki dożylnej 200 mg tedyzolidu fosforanu wynoszącej wynosiła od 67 l do 80 l.

Metabolizm

Tedyzolidu fosforan jest przekształcany przez endogenne fosfatazy osoczowe i fosfatazy tkankowe do tedyzolidu – substancji mikrobiologicznie czynnej. Oprócz tedyzolidu, który stanowi około 95% całkowitego AUC w osoczu znakowanego izotopem węgla, nie ma innych istotnych krążących metabolitów. Tedyzolid podczas inkubacji z pulą mikrosomów ludzkiej wątroby pozostawał stabilny, co sugeruje, że nie jest substratem dla enzymów wątrobowych CYP450. W metabolizmie tedyzolidu uczestniczy kilka enzymów sulfotransferazy - SULT (SULT1A1, SULT1A2 i SULT2A1), tworząc nieaktywne i niekrążące koniugaty siarczanowe wykrywane w wydalinach.

Eliminacja

Tedyzolid jest usuwany z wydaliniami, głównie w postaci niekrążącego koniugatu siarczanowego. Po pojedynczym podaniu na czczo tedyzolidu fosforanu znakowanego ^{14}C , jest on w większości usuwany z organizmu przez wątrobę. W kale wykrywane jest 81,5%, a w moczu 18% dawki radioaktywnej. Eliminacja w większości (>85%) następuje w ciągu 96 godzin. Mniej niż 3% podanej dawki tedyzolidu fosforanu jest wydalone w postaci czynnego tedyzolidu. Okres półtrwania tedyzolidu wynosi około 12 godzin, a klirens całkowity wynosi 6-7 l/godzinę.

Liniowość lub nieliniowość

Tedyzolid wykazuje farmakokinetykę liniową w odniesieniu do dawki i czasu. Wartości C_{max} i AUC tedyzolidu zwiększyły się, w przybliżeniu proporcjonalnie do dawki, po podaniu pojedynczej dawki doustnej od 200 mg do 1200 mg i po podaniu dawki dożylnej od 100 mg do 400 mg. Stężenia w stanie stacjonarnym występują w ciągu 3 dni i są zgodne z przewidywanymi, na podstawie okresu półtrwania wynoszącego około 12 godzin. Wskazują one na umiarkowaną kumulację substancji czynnej wynoszącą około 30% po kilku podaniach tedyzolidu raz na dobę doustnie lub dożylnie.

Szczególne grupy pacjentów

Zaburzenia czynności nerek

Po podaniu pojedynczej dawki dożylnej 200 mg tedyzolidu fosforanu ośmiu uczestnikom badania z ciężką niewydolnością nerek szacowana wielkość filtracji kłębuszkowej (eGFR) <30 ml/min, wartość C_{max} pozostawała zasadniczo niezmieniona, a wartość $AUC_{0-\infty}$ uległa zmianie o mniej niż 10%

w porównaniu do tych wartości u 8 zdrowych uczestników z grupy kontrolnej. Hemodializa usuwa tedyzolidu fosforan z krążenia ogólnoustrojowego jedynie w niewielkim stopniu, co oceniono u uczestników ze schyłkową chorobą nerek (eGFR <15 ml/min). Współczynnik eGFR obliczono stosując równanie MDRD4.

Zaburzenia czynności wątroby

Po podaniu pojedynczej dawki doustnej 200 mg tedyzolidu fosforanu parametry farmakokinetyczne tedyzolidu nie ulegają zmianie u pacjentów z umiarkowanym (n=8) lub ciężkim (n=8) zaburzeniem czynności wątroby (grupa B i C w skali Childa-Pugha).

Pacjenci w podeszłym wieku (≥ 65 lat)

Parametry farmakokinetyczne tedyzolidu u zdrowych ochotników w podeszłym wieku (w wieku 65 lat lub starszych, z co najmniej pięcioma uczestnikami w wieku co najmniej 75 lat; n=14) były porównywalne z parametrami u młodszych uczestników z grupy kontrolnej (w wieku od 25 do 45 lat; n=14) po podaniu pojedynczej dawki doustnej 200 mg tedyzolidu fosforanu.

Dzieci i młodzież

Farmakokinetykę tedyzolidu oceniano u młodzieży (12 do 17 lat; n=20) po podaniu pojedynczej dawki 200 mg tedyzolidu fosforanu doustnie lub dożylnie oraz u młodzieży (12 do <18 lat; n=91) otrzymujących tedyzolidu fosforan w dawce 200 mg dożylnie lub doustnie co 24 godziny przez 6 dni. Przybliżone średnie wartości C_{max} i $AUC_{0-24godz.}$ w stanie stacjonarnym tedyzolidu u młodzieży wynosiły 3,37 µg/ml i 30,8 µg·godz./ml, podobnie jak u dorosłych.

Płeć

Wpływ płci na parametry farmakokinetyczne tedyzolidu fosforanu oceniano u zdrowych kobiet i mężczyzn podczas badań klinicznych oraz podczas analizy farmakokinetyki populacji. Farmakokinetyka tedyzolidu była podobna u mężczyzn i u kobiet.

Badania interakcji produktów leczniczych

Wpływ innych produktów leczniczych na Sivextro

Badania *in vitro* wykazały, że nie należy się spodziewać interakcji między tedyzolidem a inhibitorami lub induktorami izoenzymów cytochromu P450 (CYP).

W badaniach *in vitro* zidentyfikowano kilka izoenzymów sulfotransferaz (ang. SULT, *Sulfotransferase* - SULT1A1, SULT1A2 oraz SULT2A1), które mają zdolność do koniugacji z tedyzolidem, co sugeruje że nie ma jednego izoenzymu, odgrywającego decydującą rolę dla klirensu tedyzolidu.

Wpływ Sivextro na inne produkty lecznicze

Enzymy metabolizujące produkty lecznicze

Badania *in vitro* na mikrosomach ludzkiej wątroby wskazują, że tedyzolidu fosforan i tedyzolid nie hamują w znacznym stopniu metabolizmu przebiegającego z udziałem któregośkolwiek z następujących izoenzymów CYP (CYP1A2, CYP2C19, CYP2A6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6 i CYP3A4). Tedyzolid nie zmieniał aktywności wybranych izoenzymów CYP, ale w badaniach *in vitro* obserwowano indukcję CYP3A4 mRNA w hepatocytach.

W badaniu klinicznym porównującym farmakokinetykę pojedynczej dawki (2 mg) midazolamu (substratu CYP3A4) podawanego jako jedyny lek, lub w skojarzeniu z tedyzolidu fosforanem (200 mg raz na dobę, doustnie, przez 10 dni), nie wykazano klinicznie istotnej różnicy w C_{max} lub AUC midazolamu. Nie jest konieczne dostosowanie dawki jednocześnie stosowanych substratów CYP3A4 podczas leczenia produktem leczniczym Sivextro.

Transportery błonowe

Badano *in vitro* możliwości tedyzolidu lub tedyzolidu fosforanu w zakresie hamowania transportu

substratów wzorcowych przez ważne transportery biorące udział w wychwycie (OAT1, OAT3, OATP1B1, OATP1B3, OCT1 i OCT2) i aktywnym usuwaniu leków (P-gp i BCRP). Nie oczekuje się wystąpienia klinicznie istotnych interakcji z tymi transporterami, po podaniu leku w postaci pozajelitowej.

W badaniu klinicznym porównującym farmakokinetykę pojedynczej dawki (10 mg) rosuwastatyny (substratu BCRP) podawanej jako jedyny lek, lub w skojarzeniu z 200 mg tedyzolidu fosforanu podawanym doustnie, zaobserwowano wzrost AUC i C_{max} rosuwastatyny o odpowiednio 70% i 55%, gdy podawano ją w skojarzeniu z produktem leczniczym Sivextro. W związku z tym, produkt leczniczy Sivextro podawany doustnie może powodować zahamowanie BCRP na poziomie jelitowym.

Hamowanie monoaminooksydazy

Tedyzolid jest odwracalnym inhibitorem monoaminooksydazy (MAO) w warunkach *in vitro*, jednak nie przewiduje się żadnych interakcji, porównując wartości IC_{50} i przewidywane narażenie organizmu na tedyzolid znajdujący się w osoczu u ludzi. Nie obserwowano hamowania MAO-A podczas badań I fazy, zaprojektowanych specjalnie w celu zbadania możliwości występowania tej interakcji.

Leki o działaniu adrenergicznym

U zdrowych ochotników przeprowadzono dwa badania skrzyżowane (ang. cross-over) z grupą kontrolną otrzymującą placebo, w celu oceny możliwości tedyzolidu fosforanu w stanie stacjonarnym, stosowanego w dawce doustnej 200 mg, do nasilenia odpowiedzi presyjnej (zwiększającej ciśnienie tętnicze) na pseudoefedrynę i tyraminę. W przypadku pseudoefedryny nie obserwowano istotnych zmian ciśnienia krwi i częstości akcji serca. Mediana dawki tyraminy mogącej spowodować zwiększenie ciśnienia skurczowego krwi tętniczej o ≥ 30 mmHg w stosunku do wartości wyjściowej przed podaniem dawki, wynosiła 325 mg w przypadku podawania tyraminy w skojarzeniu z tedyzolidu fosforanem, w porównaniu do 425 mg w przypadku podawania tyraminy z placebo. Nie przewiduje się, aby odpowiedzią organizmu na podawanie produktu leczniczego Sivextro z pokarmem bogatym w tyraminę (tj. zawierającym tyraminę w stężeniu około 100 mg) było zwiększenie ciśnienia tętniczego.

Leki serotoninerdyczne

Działanie serotoninerdyczne tedyzolidu fosforanu w dawkach będących maksymalnie 30-krotnością odpowiedniej dawki stosowanej u ludzi, nie różniło się od działania serotoninerdycznego podłoża produktu leczniczego w modelu mysim, który prognozuje działanie serotoninerdyczne na mózg. Istnieją ograniczone dane dotyczące interakcji pomiędzy lekami serotoninerdycznymi a tedyzolidu fosforanem u pacjentów. Podczas badań III fazy uczestnicy przyjmujący leki serotoninerdyczne takie jak leki przeciwdepresyjne (np. selektywne inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny (SSRI), trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne i agoniści receptorów serotoninowych 5-hydroksytryptaminy (5-HT₁) tryptany, meperydyna lub buspiron byli wykluczeni z udziału w badaniach.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Nie przeprowadzono długotrwałych badań działania rakotwórczego tedyzolidu fosforanu.

Podawanie wielokrotne doustne i dożylnie tedyzolidu fosforanu szczurom podczas jednomiesięcznych i trzymiesięcznych badań toksyczności, powodowało ubogokomórkowość szpiku kostnego (komórek mieloidalnych, erytroidalnych i megakariocytów), zależną od dawki i czasu, z towarzyszącym temu zmniejszeniem liczby krążących krwinek czerwonych, białych i płytek krwi. Te działania wskazywały na istnienie odwracalności i wystąpiły przy narażeniu organizmu na tedyzolid w osoczu (wyrażonym za pomocą AUC), co najmniej sześciokrotnie większym niż narażenie na tedyzolid znajdujący się w osoczu po podaniu dawki terapeutycznej stosowanej u ludzi. Podczas miesięcznego badania immunotoksyczności u szczurów wykazano, że wielokrotne doustne stosowanie tedyzolidu fosforanu spowodowało znaczne zmniejszenie liczby komórek B i komórek T śledziony oraz zmniejszenie miana IgG w osoczu. Te objawy występowały przy narażeniu na tedyzolid znajdujący się w osoczu (AUC) co najmniej trzykrotnie większym, niż przewidywane narażenie na tedyzolid znajdujący się w osoczu u ludzi, po podaniu dawki terapeutycznej.

Specjalne badanie neuropatologiczne przeprowadzono na szczurach biało-czarnych rasy Long-Evans, którym podawano codziennie tedyzolidu fosforan maksymalnie do 9 miesięcy. W badaniu wykorzystano czułą ocenę morfologiczną tkanek obwodowego i ośrodkowego układu nerwowego utrwalonych za pomocą perfuzji. Nie stwierdzono objawów neurotoksyczności, w tym zmian neurobehawioralnych ani neuropatii nerwu wzrokowego lub neuropatii obwodowych związanych z doustnym podawaniem tedyzolidu przez 1, 3, 6 lub 9 miesięcy w dawkach do wielkości powodujących narażenie organizmu na lek znajdujący się w osoczu (AUC) ośmiokrotnie większe, niż narażenie na lek znajdujący się w osoczu u ludzi, spodziewane po podaniu doustnej dawki terapeutycznej.

Tedyzolidu fosforan nie wykazywał genotoksyczności we wszystkich badaniach *in vitro* [testy mutacji powrotnych bakterii (test Ames), aberracji chromosomowych na komórkach płucnych chomika chińskiego (CHL)] i we wszystkich badaniach *in vivo* (test mikrojąderkowy szpiku kostnego myszy, badanie nieplanowanej syntezy DNA w komórkach wątroby szczura). Tedyzolid powstały po aktywacji metabolicznej z tedyzolidu fosforanu (*in vitro* i *in vivo*) badano również pod kątem genotoksyczności. Wynik badania genotoksyczności tedyzolidu w teście *in vitro* aberracji chromosomowych na komórkach płucnych chomika chińskiego (CHL) był dodatni, a ujemny w innych badaniach *in vitro* (test Ames, badanie mutagenności na komórkach chłoniaka myszy) i *in vivo* w teście mikrojąderkowym szpiku kostnego myszy.

Tedyzolidu fosforan nie miał niepożądanego wpływu na płodność i zdolności rozrodcze samców szczurów, w tym spermatogenezę, po podaniu dawek doustnych do maksymalnej badanej dawki wynoszącej 50 mg/kg mc./dobę, ani dorosłych samic szczurów po podaniu dawek doustnych do maksymalnej dawki badanej wynoszącej 15 mg/kg mc./dobę. Te wielkości dawek odpowiadają marginesom narażenia większym co najmniej 5,3-krotnie w przypadku samców i co najmniej 4,2-krotnie w przypadku samic, względem wartości AUC₀₋₂₄ tedyzolidu w osoczu u ludzi, po podaniu doustnych dawek terapeutycznych.

Badania rozwoju zarodka/płodu u myszy i szczurów nie wykazały działania teratogennego przy poziomie narażenia stanowiącym czterokrotność-i sześć-krotność narażenia u ludzi. W badaniach zarodka/płodu wykazano, że tedyzolidu fosforan działa toksycznie na rozwój płodów u myszy i szczurów. Działanie na rozwój płodowy u myszy przy braku objawów toksycznych u matki obejmowało zmniejszenie masy ciała płodu i zwiększenie częstości występowania połączenia chrząstki żebrowej (nasilenie naturalnych skłonności genetycznych do występowania nieprawidłowości w budowie mostka u myszy szczepu CD-1) po podaniu dużej dawki 25 mg/kg mc./dobę (szacunkowa czterokrotność poziomu narażenia występującego u ludzi na podstawie wartości AUC). U szczurów obserwowano zmniejszenie masy ciała płodów i zwiększenie częstości występowania zmian szkieletowych, w tym zmniejszenia mineralizacji kości segmentów mostka płodowego, kręgow i czaszki, po podaniu dużych dawek 15 mg/kg mc./dobę (szacowana sześciokrotność narażenia występującego u ludzi na podstawie wartości AUC), które wiązały się z działaniem toksycznym u matek (zmniejszenie masy ciała matek). Największe stężenia leku nie powodujące działań niepożądanych (ang. NOAEL, *no observed adverse effect levels*) w zakresie toksyczności u płodów myszy (5 mg/kg mc./dobę) oraz toksyczności u matek i płodów szczurów (2,5 mg/kg mc./dobę), były związane z wartościami pola pod krzywą (AUC) tedyzolidu znajdującego się w osoczu, w przybliżeniu odpowiadającymi wartości AUC tedyzolidu u ludzi po podaniu doustnej dawki terapeutycznej.

Tedyzolid przenika do mleka karmiących samic szczurów, a stężenia tedyzolidu w mleku były podobne do stężeń w osoczu.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Mannitol

Sodu wodorotlenek (do dostosowania pH)

Kwas solny (do dostosowania pH)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać tego produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, oprócz wymienionych w punkcie 6.6. Produkt leczniczy Sivextro nie wykazuje zgodności z roztworami zawierającymi dwuwartościowe kationy (np. Ca^{2+} , Mg^{2+}), w tym z płynem Ringera z mleczanami do wstrzykiwań i roztworem Hartmanna.

6.3 Okres ważności

3 lata.

Łączny czas przechowywania (od rekonstrukcji do rozcieńczenia do podania) nie może przekroczyć 24 godzin, jeśli produkt leczniczy jest przechowywany w temperaturze pokojowej lub w lodówce (2°C - 8°C).

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego. Warunki przechowywania produktu leczniczego po rozpuszczeniu i rozcieńczeniu, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Szklana fiolka z przezroczystego szkła borokrzemionkowego typu I (10 ml) z silikonowanym korkiem z szarego kauczuku chlorobutyłowego. Produkt leczniczy jest dostępny w opakowaniach zawierających 1 i 6 fiolek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Fiolki z produktem leczniczym Sivextro są przeznaczone wyłącznie do jednorazowego użytku.

Produkt leczniczy musi być podany wyłącznie w infuzji dożylniej. Produktu leczniczego nie wolno podawać w szybkim wstrzyknięciu dożylnym.

Podczas przygotowania roztworu do infuzji należy przestrzegać zasad techniki aseptycznej. Zawartość fiołki należy rozpuścić w 4 ml wody do wstrzykiwań i delikatnie obracać aż do całkowitego rozpuszczenia proszku. Należy unikać wstrząsania lub szybkich ruchów, ponieważ mogą powodować powstawanie piany.

W celu podania produktu leczniczego, roztwór uzyskany po rozpuszczeniu proszku (rekonstrukcji) należy dodatkowo rozcieńczyć w 250 ml 0,9% roztworu chlorku sodu do wstrzykiwań. Nie wolno wstrząsać worka infuzyjnego. Powstały roztwór jest klarowny, bezbarwny lub jasnożółty i należy go podawać pacjentowi w przybliżeniu przez 1 godzinę.

Dostępne są jedynie ograniczone dane dotyczące zgodności produktu leczniczego Sivextro z innymi substancjami do podawania dożylnego, dlatego nie należy dodawać substancji dodatkowych lub innych produktów leczniczych do fiolek do jednorazowego użycia zawierających produkt leczniczy Sivextro ani nie podawać ich w tym samym czasie w infuzji. Jeśli ta sama linia dożylna jest używana do kolejnych infuzji kilku różnych produktów leczniczych, należy ją przepłukać 0,9% roztworem chlorku sodu przed infuzją i po niej.

Przed podaniem roztwór należy obejrzeć, czy nie zawiera cząstek stałych. Roztwór zawierający widoczne cząstki należy wyrzucić.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER POZWOLENIA (NUMERY POZWOLEŃ) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 23 marca 2015 r.
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 9 stycznia 2020 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

ANEKS II

- A. WYTWÓRCY ODPOWIEDZIALNI ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

A. WYTWÓRCY ODPOWIEDZIALNI ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórców odpowiedzialnych za zwolnienie serii

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

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

Wydrukowana ulotka dla pacjenta musi zawierać nazwę i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie danej serii produktu leczniczego.

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- **Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

PUDEŁKO TEKTUROWE

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Sivextro 200 mg tabletki powlekane
tedyzolidu fosforan

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda tabletki powlekana zawiera 200 mg tedyzolidu fosforanu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Tabletka powlekana
6 x 1 tabletki powlekana

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Podanie doustne

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/15/991/001

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Sivextro

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

BLISTRY

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Sivextro 200 mg tabletki
tedyzolidu fosforan

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

MSD

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

Rozerwać, a następnie wypchnąć

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**PUDEŁKO TEKTUROWE (FIOLKA)****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Sivextro 200 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji
tedyzolidu fosforan

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Jedna fiolka zawiera 200 mg tedyzolidu fosforanu, w postaci disodu tedyzolidu fosforanu.
Po rekonstytucji jeden ml roztworu zawiera 50 mg tedyzolidu fosforanu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

mannitol, sodu wodorotlenek, kwas solny

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji

1 fiolka

6 fiolek

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Podanie dożylne po rekonstytucji i rozcieńczeniu

Wyłącznie do jednorazowego użycia

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/15/991/002 1 fiołka
EU/1/15/991/003 6 fiołek

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A

Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille’a.

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

ETYKIETA FIOŁKI

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

Sivextro 200 mg proszek do sporządzania koncentratu
tedyzolidu fosforan

iv.

2. SPOSÓB PODAWANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

200 mg

6. INNE

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

Sivextro 200 mg tabletki powlekane tedyzolidu fosforan

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zażyciem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Sivextro i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Sivextro
3. Jak przyjmować lek Sivextro
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Sivextro
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Sivextro i w jakim celu się go stosuje

Lek Sivextro jest antybiotykiem, którego substancją czynną jest tедыzolidu fosforan. Lek należy do grupy leków nazywanych „oksazolidynonami”.

Lek jest stosowany w leczeniu zakażeń skóry i tkanek miękkich u dorosłych i młodzieży w wieku 12 lat i starszej.

Jego działanie polega na hamowaniu wzrostu określonego rodzaju bakterii, które mogą powodować ciężkie zakażenia.

2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Sivextro

Kiedy nie przyjmować leku Sivextro

- jeśli pacjent ma uczulenie na tедыzolidu fosforan lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6).

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Lekarz zdecyduje, czy lek Sivextro jest odpowiedni do leczenia zakażenia występującego u pacjenta.

Przed rozpoczęciem przyjmowania leku Sivextro należy omówić to z lekarzem lub pielęgniarką, jeśli którakolwiek z poniższych sytuacji dotyczy pacjenta:

- jeśli pacjent ma biegunkę lub biegunka występowała u pacjenta w przeszłości, podczas stosowania antybiotyków (lub do dwóch miesięcy po zakończeniu ich stosowania);
- jeśli pacjent jest uczulony na inne leki należące do grupy „oksazolidynonów“ (np. linezolid, cykloseryna);
- jeśli pacjent otrzymuje określone leki stosowane w depresji takie, jak trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne lub selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny (SSRI) lub inhibitory monoaminooksydazy (MAOI). Patrz punkt: Lek Sivextro a inne leki.
- jeśli pacjent przyjmuje określone leki stosowane w leczeniu migreny, nazywane „tryptanami”. Patrz punkt: Lek Sivextro a inne leki.

Jeśli pacjent ma wątpliwości odnośnie tego, czy przyjmuje którykolwiek z tych leków, powinien zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Biegunka

Jeśli wystąpi biegunka w trakcie lub po zakończeniu leczenia, należy natychmiast skontaktować się z lekarzem. Nie wolno przyjmować leków przeciwbiegunkowych przed skontaktowaniem się z lekarzem.

Oporność na antybiotyki

Wraz z upływem czasu bakterie mogą się uodpornić na antybiotykoterapię. W takiej sytuacji antybiotyki nie mogą już powstrzymać namnażania się bakterii i leczyć zakażenia u pacjenta. Lekarz zdecyduje, czy lek Sivextro powinien być podawany w leczeniu zakażenia występującego u pacjenta.

Możliwe działania niepożądane

Niektóre działania niepożądane obserwowano w przypadku stosowania innego leku z grupy oksazolidynonów, przez okres czasu przekraczający zalecany czas leczenia lekiem Sivextro. Należy niezwłocznie powiedzieć lekarzowi, jeśli podczas przyjmowania leku Sivextro u pacjenta wystąpi którykolwiek z poniższych objawów:

- mała liczba białych krwinek
- niedokrwistość (mała liczba czerwonych krwinek)
- podatność na krwawienia i powstawanie siniaków
- utrata czucia w dłoniach lub stopach (np. drętwienie, wrażenie mrowienia/klucia lub ostry ból)
- jakiegokolwiek problemy ze wzrokiem takie, jak niewyraźne widzenie, zmiany widzenia barw, trudności w dostrzeganiu szczegółów lub ograniczenie pola widzenia.

Dzieci

Tego leku nie należy stosować u dzieci w wieku poniżej 12 lat, ponieważ nie przeprowadzono wystarczających badań w tej grupie pacjentów.

Lek Sivextro a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, także o lekach, które pacjent planuje przyjmować. Szczególnie należy poinformować lekarza w przypadku przyjmowania któregoś z następujących leków:

- amitryptylina, cytalopram, klomipramina, dosulepina, doksepina, fluoksetyna, fluwoksamina, imipramina, izokarboksazyd, lofepramina, moklobemid, paroksetyna, fenelzyna, selegilina i sertralina (stosowane w leczeniu depresji)
- sumatryptan, zolmitryptan (stosowane w leczeniu migreny)
- imatynib, lapatynib (stosowane w leczeniu raka)
- metotreksat (stosowany w leczeniu raka, reumatoidalnego zapalenia stawów lub łuszczycy)
- sulfasalazyna (stosowana w leczeniu chorób zapalnych jelit)
- topotekan (stosowany w leczeniu raka)
- statyny, jak np. pitawastatyna, rosuwastatyna (stosowane w celu zmniejszenia stężenia cholesterolu we krwi).

Lek Sivextro może zaburzać działanie tych leków. Lekarz szczegółowo wyjaśni to pacjentowi.

Ciąża i karmienie piersią

Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, przypuszcza że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza lub farmaceuty przed zastosowaniem tego leku.

Nie wiadomo, czy lek Sivextro przenika do mleka ludzkiego. Przed karmieniem dziecka piersią należy poradzić się lekarza.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie należy prowadzić pojazdów i obsługiwać maszyn, jeśli pacjent ma zawroty głowy lub odczuwa

zmęczenie po przyjęciu tego leku.

3. Jak przyjmować lek Sivextro

Ten lek należy zawsze przyjmować zgodnie z zaleceniami lekarza lub farmaceuty. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Zalecana dawka to jedna tabletką 200 mg raz na dobę przez 6 dni. Tabletki należy połykać w całości i można przyjmować z posiłkiem lub napojem, lub bez posiłku czy napoju.

Jeśli po upływie 6 dni nie nastąpiła poprawa lub pacjent czuje się gorzej, należy skontaktować się z lekarzem.

Przyjęcie większej niż zalecana dawki leku Sivextro

Jeśli pacjent przyjął więcej tabletek niż zalecono, należy jak najszybciej skontaktować się z lekarzem, farmaceutą lub najbliższym szpitalnym oddziałem ratunkowym i zabrać ze sobą lek.

Pominięcie przyjęcia leku Sivextro

Jeśli pacjent zapomniał o przyjęciu dawki leku, należy ją przyjąć jak najszybciej w czasie do 8 godzin przed przyjęciem kolejnej planowanej dawki. Jeśli do podania kolejnej dawki pozostało mniej niż 8 godzin, należy poczekać do czasu przyjęcia planowanej dawki. Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki. W razie jakichkolwiek wątpliwości należy skontaktować się z farmaceutą.

Należy przyjąć wszystkie 6 tabletek, aby ukończyć cykl leczenia, nawet jeśli pacjent pominął dawkę.

Przerwanie przyjmowania leku Sivextro

Jeśli pacjent przerwie przyjmowanie leku Sivextro bez porady lekarza, objawy choroby mogą ulec nasileniu. Przed przerwaniem przyjmowania leku należy omówić to z lekarzem lub farmaceutą.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku, należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

W przypadku wystąpienia biegunki w trakcie lub po zakończeniu leczenia **należy natychmiast skontaktować się z lekarzem.**

Inne działania niepożądane mogą obejmować:

Często występujące działania niepożądane (mogą wystąpić nie więcej niż u 1 pacjenta na 10)

- Nudności
- Wymioty
- Bóle głowy
- Świąd odczuwany na całym ciele
- Zmęczenie
- Zawroty głowy

Niezbyt często występujące działania niepożądane (mogą wystąpić nie więcej niż u 1 pacjenta na 100)

- Zakażenia grzybicze skóry, jamy ustnej i pochwy (pleśniawki jamy ustnej/pochwy)
- Świąd (w tym świąd w związku z reakcją uczuleniową), utrata owłosienia, trądzik, czerwona i (lub) swędząca wysypka lub pokrzywka, nadmierne pocenie się
- Zmniejszenie lub utrata wrażliwości skóry, wrażenie mrowienia/kłucia skóry
- Uderzenia gorąca lub nagłe zaczerwienienie twarzy, szyi lub górnej części klatki piersiowej

- Ropień (obrzęknięty guzek wypełniony ropą)
- Zakażenie, stan zapalny lub świąd pochwy
- Lęk, rozdrażnienie, drżenie
- Zakażenie układu oddechowego (zatok, gardła i klatki piersiowej)
- Suchość błon śluzowych nosa, zaleganie wydzieliny w klatce piersiowej, kaszel
- Senność, nieprawidłowy rytm snu, zaburzenia snu, koszmary senne (nieprzyjemne/zakłócające spokój sny)
- Suchość w jamie ustnej, zaparcie, niestrawność, ból/dyskomfort w jamie brzusznej, odruchy wymiotne, torsje, obecność świeżej krwi w kale
- Reflaks żołądkowo-przetykowy (zgaga, ból lub trudności w przetykaniu), wzdęcia/wiatry
- Ból stawów, skurcz mięśni, ból pleców, ból szyi, ból i (lub) uczucie dyskomfortu w kończynach, zmniejszenie siły chwytu
- Niewyraźne widzenie, „strąty” (małe kształty widoczne jako unoszące się w polu widzenia)
- Obrzęk lub powiększenie węzłów chłonnych
- Reakcja uczuleniowa
- Odwodnienie
- Niedostateczna kontrola glikemii
- Nieprawidłowe poczucie smaku
- Wolne bicie serca
- Gorączka
- Obrzęk kostek nóg i (lub) stóp
- Nieprawidłowy zapach moczu i nieprawidłowe wyniki badań krwi

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w załączniku V. Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Sivextro

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku lub blistrze po „Termin ważności (EXP)”. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania leku.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Sivextro

- Substancją czynną jest tedyzolidu fosforan. Każda tabletką powlekana zawiera 200 mg tedyzolidu fosforanu.
- Pozostałe składniki w rdzeniu tabletki to: celuloza mikrokrystaliczna, mannitol, powidon, krospowidon i magnezu stearynian. Otoczka tabletki zawiera alkohol poliwinylowy, tytanu dwutlenek (E171), makrogol, talk i żelaza tlenek żółty (E172).

Jak wygląda lek Sivextro i co zawiera opakowanie

Lek Sivextro to owalne, żółte tabletki powlekane z napisem „TZD” po jednej stronie i ‘200’ po drugiej

stronie.

Lek jest dostępny w perforowanych blisterach podzielnych na dawki pojedyncze, zawierających 6 × 1 tabletkę.

Podmiot odpowiedzialny

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

Wytwórca

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

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

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji dotyczących tego leku należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

Belgique/België/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

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

España

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

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.

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

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

Data ostatniej aktualizacji ulotki: {MM/RRRR}

Szczególne informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków
<http://www.ema.europa.eu>.

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

Sivextro 200 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji tedyzolidu fosforan

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakiegokolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub pielęgniarki.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub pielęgniarce. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Sivextro i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Sivextro
3. Sposób podawania leku Sivextro
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Sivextro
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Sivextro i w jakim celu się go stosuje

Lek Sivextro jest antybiotykiem, którego substancją czynną jest tедыzolidu fosforan. Lek należy do grupy leków nazywanych „oksazolidynonami”.

Lek jest stosowany w leczeniu zakażeń skóry i tkanek miękkich u dorosłych i młodzieży w wieku 12 lat i starszej.

Jego działanie polega na hamowaniu wzrostu określonego rodzaju bakterii, które mogą powodować ciężkie zakażenia.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Sivextro

Kiedy nie stosować leku Sivextro:

- Jeśli pacjent ma uczulenie na tедызolidu fosforan lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6).

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Lekarz zdecyduje, czy lek Sivextro jest odpowiedni do leczenia zakażenia występującego u pacjenta.

Przed rozpoczęciem stosowania leku Sivextro, należy omówić to z lekarzem lub pielęgniarką, jeśli którakolwiek z poniższych sytuacji dotyczy pacjenta:

- jeśli pacjent ma biegunkę lub biegunkę występowała u pacjenta w przeszłości, podczas stosowania antybiotyków (lub do dwóch miesięcy po zakończeniu ich stosowania);
- jeśli pacjent jest uczulony na inne leki należące do grupy „oksazolidynonów” (np. linezolid, cykloseryna);
- jeśli pacjent otrzymuje określone leki stosowane w depresji takie, jak trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne, selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny (SSRI) lub inhibitory monoaminooksydazy (MAOI). Patrz punkt: Lek Sivextro a inne leki.
- jeśli pacjent przyjmuje określone leki stosowane w leczeniu migreny, nazywane „tryptanami”. Patrz punkt: Lek Sivextro a inne leki.

Jeśli pacjent ma wątpliwości odnośnie tego, czy przyjmuje którykolwiek z tych leków, powinien zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Biegunka

Jeśli wystąpi biegunka w trakcie lub po zakończeniu leczenia, należy natychmiast skontaktować się z lekarzem. Nie wolno przyjmować leków przeciwbiegunkowych przed skontaktowaniem się z lekarzem.

Oporność na antybiotyki

Wraz z upływem czasu bakterie mogą się uodpornić na antybiotykoterapię. W takiej sytuacji antybiotyki nie mogą już powstrzymać namnażania się bakterii i leczyć zakażenia u pacjenta. Lekarz zdecyduje, czy lek Sivextro powinien być podawany w leczeniu zakażenia występującego u pacjenta.

Możliwe działania niepożądane

Niektóre działania niepożądane obserwowano w przypadku stosowania innego leku z grupy oksazolidynonów, przez okres czasu przekraczający zalecany czas leczenia lekiem Sivextro. Należy niezwłocznie powiedzieć lekarzowi, jeśli podczas przyjmowania leku Sivextro u pacjenta wystąpi którekolwiek z poniższych objawów:

- mała liczba białych krwinek
- niedokrwistość (mała liczba czerwonych krwinek)
- podatność na krwawienia i powstawanie siniaków
- utrata czucia w dłoniach lub stopach (np. drętwienie, wrażenie mrowienia/klucia lub ostry ból)
- jakiegokolwiek problemy ze wzrokiem takie, jak niewyraźne widzenie, zmiany widzenia barw, trudności w dostrzeganiu szczegółów lub ograniczenie pola widzenia.

Dzieci

Tego leku nie należy stosować u dzieci w wieku poniżej 12 lat, ponieważ nie przeprowadzono wystarczających badań w tej grupie pacjentów.

Lek Sivextro a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi lub pielęgniarce o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, także o lekach, które pacjent planuje przyjmować. Szczególnie należy poinformować lekarza w przypadku przyjmowania któregoś z następujących leków:

- amitryptylina, cytalopram, klomipramina, dosulepina, doksepina, fluoksetyna, fluwoksamina, imipramina, izokarboksazyd, lofepramina, moklobemid, paroksetyna, fenelzyna, selegilina i sertralina (stosowane w leczeniu depresji)
- sumatryptan, zolmitryptan (stosowane w leczeniu migreny).

Ciąża i karmienie piersią

Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, przypuszcza że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza lub pielęgniarki przed zastosowaniem tego leku.

Nie wiadomo, czy lek Sivextro przenika do mleka ludzkiego. Przed karmieniem dziecka piersią należy poradzić się lekarza.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie należy prowadzić pojazdów i obsługiwać maszyn, jeśli pacjent ma zawroty głowy lub odczuwa zmęczenie po przyjęciu tego leku.

Lek Sivextro zawiera sól

Lek zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na fiolkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

3. Sposób podawania leku Sivextro

Lek Sivextro zostanie podany pacjentowi przez pielęgniarkę lub lekarza.

Pacjent otrzyma lek bezpośrednio do żyły (dożylnie) w kroplówce, podawanej w przybliżeniu przez 1 godzinę.

Pacjent będzie otrzymywał lek Sivextro w infuzji w dawce 200 mg raz na dobę przez 6 dni. Jeśli po upływie 6 dni nie nastąpiła poprawa lub pacjent czuje się gorzej, należy skontaktować się z lekarzem.

Przyjęcie większej niż zalecana dawki leku Sivextro

Należy niezwłocznie powiedzieć lekarzowi lub pielęgniarce, jeśli pacjent obawia się, że otrzymał za dużą dawkę leku Sivextro.

Pominięcie przyjęcia leku Sivextro

Należy niezwłocznie powiedzieć lekarzowi lub pielęgniarce, jeśli pacjent obawia się, że nie otrzymał dawki leku Sivextro.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku, należy zwrócić się do lekarza lub pielęgniarki.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

W przypadku wystąpienia biegunki w trakcie lub po zakończeniu leczenia należy **natychmiast skontaktować się z lekarzem**.

Inne działania niepożądane mogą obejmować:

Często występujące działania niepożądane (mogą wystąpić nie więcej niż u 1 pacjenta na 10)

- Nudności
- Wymioty
- Bóle głowy
- Świąd odczuwany na całym ciele
- Zmęczenie
- Zawroty głowy
- Ból lub obrzęk w miejscu podania infuzji.

Niezbyt często występujące działania niepożądane (mogą wystąpić nie więcej niż u 1 pacjenta na 100)

- Zakażenia grzybicze skóry, jamy ustnej i pochwy (pleśniawki jamy ustnej/pochwy)
- Świąd (w tym świąd w związku z reakcją uczuleniową), utrata owłosienia, trądzik, czerwona i (lub) swędząca wysypka lub pokrzywka, nadmierne pocenie się
- Zmniejszenie lub utrata wrażliwości skóry, wrażenie mrowienia/kłucia skóry
- Uderzenia gorąca lub nagle zaczerwienienie twarzy, szyi lub górnej części klatki piersiowej
- Ropień (obrzęknięty guzek wypełniony ropą)
- Zakażenie, stan zapalny lub świąd pochwy
- Lęk, rozdrażnienie, drżenie
- Zakażenie układu oddechowego (zatok, gardła i klatki piersiowej)
- Suchość błon śluzowych nosa, zaleganie wydzieliny w klatce piersiowej, kaszel
- Senność, nieprawidłowy rytm snu, zaburzenia snu, koszmary senne (nieprzyjemne/zakłócające spokój sny)
- Suchość w jamie ustnej, zaparcie, niestrawność, ból/dyskomfort w jamie brzusznej, odruchy wymiotne, torsje, obecność świeżej krwi w kale
- Refluks żołądkowo-przelykowy (zgaga, ból lub trudności w przelknięciu), wzdęcia/wiatry
- Ból stawów, skurcz mięśni, ból pleców, ból szyi, ból i (lub) uczucie dyskomfortu w kończynach, zmniejszenie siły chwytu
- Niewyraźne widzenie, „strąty” (małe kształty widoczne jako unoszące się w polu widzenia)
- Obrzęk lub powiększenie węzłów chłonnych

- Reakcja uczuleniowa
- Odwodnienie
- Niedostateczna kontrola glikemii
- Nieprawidłowe poczucie smaku
- Wolne bicie serca
- Gorączka
- Obrzęk kostek nóg i (lub) stóp
- Nieprawidłowy zapach moczu, nieprawidłowe wyniki badań krwi
- Reakcje związane z infuzją (dreszcze, drżenie lub dreszcze z gorączką, ból mięśni, obrzęk twarzy, osłabienie, omdlenia, duszność, ucisk w klatce piersiowej i dusznica bolesna).

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub pielęgniarce. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w załączniku V. Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Sivextro

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na etykiecie fiolki po „Termin ważności (EXP)”. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania leku.

Nie stosować tego leku, jeśli zauważy się cząstki stałe lub zmętnienie roztworu.

Po otwarciu lek należy niezwłocznie zużyć. W przeciwnym razie roztwór po rekonstytucji i rozcieńczeniu należy przechowywać w temperaturze pokojowej lub w lodówce w temperaturze od 2°C do 8°C, i podać w ciągu 24 godzin po rekonstytucji.

Wszelkie niewykorzystane resztki leku lub jego odpady, w tym materiały wykorzystane do rekonstytucji, rozcieńczenia i podawania należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Sivextro

- Substancją czynną jest tedyzolidu fosforan. Każda fiolka zawiera 200 mg tedyzolidu fosforanu, w postaci disodu tedyzolidu fosforanu.
- Pozostałe składniki to: mannitol, sodu wodorotlenek (do dostosowania pH) i kwas solny (do dostosowania pH).

Jak wygląda lek Sivextro i co zawiera opakowanie

Lek Sivextro to biały lub prawie biały proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, dostarczany w szklanej fiolce. Proszek zostanie rozpuszczony w fiolce w 4 ml wody do wstrzykiwań. W szpitalu roztwór uzyskany po rozpuszczeniu proszku (rekonstytucji), zostanie pobrany z fiolki i dodany do worka infuzyjnego z 0,9% roztworem chlorku sodu.

Lek jest dostępny w opakowaniach zawierających 1 lub 6 fiolek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Podmiot odpowiedzialny

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

Wytwórca

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

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji dotyczących tego leku należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

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

Data ostatniej aktualizacji ulotki: {MM/RRRR}

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków
<http://www.ema.europa.eu>.

Informacje przeznaczone wyłącznie dla fachowego personelu medycznego:

Ważne: przed przepisaniem produktu leczniczego pacjentowi należy zapoznać się z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL).

Jeśli jest to klinicznie wskazane, pacjenci, którzy rozpoczęli leczenie produktem leczniczym w postaci pozajelitowej, mogą go zamienić na postać doustną.

Produkt leczniczy Sivextro należy rozpuścić w wodzie do wstrzykiwań a następnie rozcieńczyć w 250 ml 0,9% roztworu chlorku sodu do infuzji.

Dostępne są jedynie ograniczone dane dotyczące zgodności produktu leczniczego Sivextro z innymi substancjami do podawania dożylnego, dlatego nie należy dodawać substancji dodatkowych lub innych produktów leczniczych do fiolek do jednorazowego użycia zawierających produkt Sivextro ani nie podawać ich w tym samym czasie w infuzji. Jeśli ta sama linia dożylna jest używana do kolejnych

infuzji kilku różnych produktów leczniczych, należy ją przepłukać 0,9% roztworem chlorku sodu przed infuzją i po niej. Nie stosować płynu Ringera z mleczanami do wstrzykiwań ani roztworu Hartmanna.

Rekonstytucja

Podczas przygotowania roztworu do infuzji należy przestrzegać zasad techniki aseptycznej. Zawartość fiolki należy rozpuścić w 4 ml wody do wstrzykiwań i delikatnie obracać aż do całkowitego rozpuszczenia proszku. Unikać wstrząsania lub szybkich ruchów, ponieważ mogą powodować powstawanie piany.

Rozcieńczenie

W celu podania produktu leczniczego roztwór uzyskany po rozpuszczeniu proszku (rekonstytucji), należy dodatkowo rozcieńczyć w 250 ml 0,9% roztworu chlorku sodu. Nie wstrząsać worka infuzyjnego. Powstały roztwór jest klarowny, bezbarwny lub jasnożółty.

Infuzja

Przed podaniem roztwór należy obejrzeć, czy nie zawiera cząstek stałych. Roztwór zawierający widoczne cząstki należy wyrzucić.

Produkt leczniczy Sivextro jest podawany w infuzji dożylniej w przybliżeniu przez 1 godzinę.

Roztwór po rekonstytucji musi być podany wyłącznie w infuzji dożylniej. Produktu leczniczego nie wolno podawać w szybkim wstrzyknięciu dożylnym. Produktu leczniczego Sivextro nie wolno mieszać z innymi produktami leczniczymi.

Każda fiolka jest przeznaczona wyłącznie do jednorazowego użycia.