

ILISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Sivextro 200 mg õhukese polümeerikattega tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 200 mg tedisoliidfosfaati.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett (tablett).

Ovaalne (pikkus 13,8 mm ja laius 7,4 mm) kollane õhukese polümeerikattega tablett, mille ühel küljel on pimetrükk „TZD” ja teisel küljel „200”.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Sivextro on näidustatud ägedate bakteriaalsete naha ja nahaaluskoe infektsioonide raviks täiskasvanutel ning 12-aastastel ja vanematel noorukitel (vt lõigud 4.4 ja 5.1).

Antibakteriaalsete ravimite kasutamisel tuleb järgida kohalikke kehtivaid juhendeid.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Tedisoliidfosfaadi õhukese polümeerikattega tablette või infusioonilahuse kontsentradi pulbrit võib kasutada esmaseks raviks. Parenteraalse ravimvormiga ravi alustavad patsiendid võidakse viia kliinilise näidustuse korral üle suukaudse ravimvormi kasutamisele.

Soovitatav annus ja kestus

Soovitatav annus täiskasvanutele ning 12-aastastele ja vanematele noorukitele on 200 mg üks kord ööpäevas 6 päeva jooksul.

Tedisoliidfosfaadi ohutus ja efektiivsus kasutamisel kauem kui 6 päeva ei ole tõestatud (vt lõik 4.4).

Vahele jäänud annus

Kui annus on vahele jäänud, tuleb see võtta niipea kui võimalik üheks tundi enne järgmist ettenähtud annust. Kui järgmise annuseni on jäänud vähem kui 8 tundi, peab patsient ootama kuni järgmise ettenähtud annuseni. Patsiendid ei tohi võtta kahekordset annust, kui annus jäi eelmisel korral võtmata.

Eakad (≥ 65 aastat)

Annuse kohandamine ei ole vajalik (vt lõik 5.2). Kliinilised kogemused patsientidega vanuses ≥ 75 aastat on piiratud.

Maksakahjustus

Annuse kohandamine ei ole vajalik (vt lõik 5.2).

Neerukahjustus

Annuse kohandamine ei ole vajalik (vt lõik 5.2).

Lapsed

Tedisoliidfosfaadi ohutus ja efektiivsus lastel vanuses alla 12 aasta ei ole veel tõestatud. Antud hetkel teadaolevad andmed on esitatud lõigus 5.2, aga soovitusi annustamise kohta alla 12-aastastele lastele ei ole võimalik anda.

Manustamisviis

Suukaudne. Õhukese polümeerikattega tablette võib võtta koos toiduga või ilma. Tedisoliidi suukaudsel manustamisel tühja kõhuga kulub maksimaalse kontsentratsiooni saavutamiseni 6 tundi vähem aega kui manustamisel koos suure rasvasisaldusega ja kõrge kalorsusega söögikorraga (vt lõik 5.2). Kui on vajalik antibiootikumi kiire toime, tuleb kaaluda intravenooset manustamist.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetes suhtes.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Neutropeeniaga patsiendid

Tedisoliidfosfaadi ohutust ja efektiivsust neutropeeniaga patsientidel (neutrofiilide arv < 1000 rakku/mm³) ei ole uuritud. Infektsiooniuringus loomadega tedisoliidi antibakteriaalne toime granulotsüütide puudumisel vähenes. Selle leiu kliiniline tähtsus ei ole teada. Neutropeenia ja ägedate bakteriaalsete naha ja nahaaluskoe infektsioonidega patsientide ravimisel tuleb kaaluda alternatiivsete raviviiside kasutamist (vt lõik 5.1).

Mitokondrite düsfunktsioon

Tedisoliid pärrib valgusünteesi mitokondrites. Selle inhibeerimise tulemusena võivad tekkida sellised kõrvaltoimed, nagu laktatsidoos, aneemia ja (nägemisnärv ja perifeerne) neuropaatia. Neid nähte on täheldatud ühe teise oksasolidinoonide rühma ravimi manustamisel pikemalt, kui on soovitatav kasutada tedisoliidfosfaati.

Müelosupressioon

Ravi ajal tedisoliidfosfaadiga on täheldatud trombotsütopeeniat, langenud hemoglobiinitaset ja vähenenud neutrofiilide arvu. Patsientide ravimisel ühe teise oksasolidinoonide rühma ravimiga on teatatud aneemiast, leukopeeniast ja pantsütopeeniast ning nende toimete tekkimise risk leiti seotud olevat ravi kestusega.

Enamus trombotsütopeenia juhtudest tekkis soovitatavast kauem kestnud ravi korral.

Neerupuudulikkusega patsientidel võib trombotsütopeenia teket seostada ravimiga. Patsiente, kellel tekib müelosupressioon, tuleb jälgida ja ravimi kasu/riski suhet tuleb uuesti hinnata. Ravi jätkamisel peab hoolikalt jälgima vererakkude arvu ja rakendama sobivaid ravistrateegiaid.

Perifeerne neuropaatia ja nägemisnärv häired

Ühe teise oksasolidinoonide rühma ravimiga ravitud patsientidel esines perifeerset neuropaatiat, samuti nägemisnärv neuropaatiat, mis mõnikord progresseerus nägemise kaotuseks, kui ravi kestus ületas tedisoliidfosfaadi puhul soovitatud kestust. Tedisoliidfosfaadi soovitatud 6-päevase ravi korral patsientidel (nägemisnärv ega perifeerset) neuropaatiat ei esinenud. Kõikidele patsientidele tuleb soovitada nägemise halvenemise sümptomitest teatamist, näiteks nägemisteravuse vähenemisest, muutustest värvide nägemises, hägusest nägemisest või vaatevälja defektist. Neil juhtudel on soovitatav patsiendi seisundit kohe hinnata ja suunata ta vajaduse korral oftalmoloogi konsultatsioonile.

Laktatsidoos

Ühe teise oksasolidinoonide rühma ravimi kasutamisel on esinenud laktatsidoosi. Tedisoliidfosfaadi soovitatud 6-päevase ravi korral patsientidel laktatsidoosi ei esinenud.

Ülitundlikkusreaktsioonid

Tedisoliidfosfaadi manustamisel patsientidele, kellel on teadaolev ülitundlikkus teiste oksasolidinoonide suhtes, tuleb olla ettevaatlik võimaliku ristülitundlikkuse tekkimise tõttu.

Clostridioides difficile'st põhjustatud kõhulahtisus

Tedisoliidfosfaadi kasutamisel on esinenud *Clostridioides difficile*'st põhjustatud kõhulahtisust (vt lõik 4.8). *Clostridioides difficile*'st põhjustatud kõhulahtisuse raskusaste võib ulatuda kergest kõhulahtisusest surmaga lõppeva koliidini. Ravi antibakteriaalsete ainetega mõjutab jämesoole normaalset floorat ja võib võimaldada *C. difficile* ülekasvu.

Clostridioides difficile'st põhjustatud kõhulahtisust tuleb kaaluda kõigi patsientide puhul, kellel on tekkinud pärast antibiootikumi kasutamist raske kõhulahtisus. Tuleb võtta põhjalik anamnees, kuna on teada, et *Clostridioides difficile*'st põhjustatud kõhulahtisus on tekkinud ka rohkem kui kahe kuu möödumisel antibakteriaalsete ainete manustamisest.

Oletatava või kinnitust leidnud *Clostridioides difficile*'st põhjustatud kõhulahtisuse korral tuleb katkestada tedisoliidfosfaadi ja võimaluse korral ka muude *C. difficile* vastu mitte suunatud antibakteriaalsete ainete kasutamine ning alustada kohe piisavate ravimeetmetega. Tuleb kaaluda sobivate toetavate meetmete, *C. difficile* vastase antibiootikumiravi ja kirurgilise revisiooni vajadust. Peristaltikat pärssivad ravimid on sellisel juhul vastunäidustatud.

Monoamiinoksüdaasi inhibeerimine

In vitro on tedisoliid monoamiinoksüdaasi (MAO) pöörduv mitteselektiivne inhibiitor (vt lõik 4.5).

Serotoniinisündroom

Spontaanselt saadud teadete kohaselt on serotoniinisündroomi esinenud ühe teise oksasolidinoonide rühma ravimi manustamisel koos serotonergiliste ainetega (vt lõik 4.5).

Tedisoliidfosfaadi manustamise kohta koos serotonergiliste ainetega, näiteks selektiivsete serotoniini tagasihaarde inhibiitoritega (SSRI), serotoniini norepinefriini tagasihaarde inhibiitoritega (SNRI), tritsükliliste antidepressantidega, MAO inhibiitoritega, triptaanidega ja teiste potentsiaalselt adrenergilise või serotonergilise toimega ravimitega III faasi kliinilised kogemused puuduvad.

Mittetundlikud mikroorganismid

Tedisoliidfosfaadi määramine tõestatud bakteriaalse infektsiooni või selle tugeva kahtluse puudumisel suurendab ravimresistentsete bakterite väljakujunemise riski.

Tedisoliidil üldjuhul puudub gramnegatiivsete bakterite vastane toime.

Kliiniliste andmete piiratus

Tedisoliidfosfaadi ohutus ja efektiivsus selle kasutamisel kauem kui 6 päeva ei ole tõestatud.

Ravitud infektsioonide tüübid ägedate bakteriaalsete naha ja nahaaluskoefektsioonide korral piirdusid ainult tselluliidi/erüsiipeli või suuremate nahaabstsesside ja haavainfektsioonidega. Teisi nahainfektsiooni tüüpe ei ole uuritud.

Tedisoliidfosfaadi kasutamise kohta ägedate bakteriaalsete ja nahaaluskoe infektsioonide ja samaaegse sekundaarse bakteeremiaga patsientide ravis on kogemused piiratud ning kasutamise kohta ägedate bakteriaalsete naha ja nahaaluskoe infektsioonide ravis sepsise või septilise šoki korral kogemused puuduvad.

Kontrollitud kliinilistes uuringutes neutropeeniaga (neutrofiilide arv <1000 rakku/mm³) või raske immuunpuudulikkusega patsiente ei osalenud.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Farmakokineetilised koostoimed

Kliinilises uuringus, milles võrreldi rosuvastatiini (rinnavähi resistentsusvalgu [BCRP] substraat) ühekordse annuse (10 mg) farmakokineetikat eraldi või kombinatsioonis tedisoliidfosfaadiga (200 mg suukaudne annus üks kord ööpäevas), suurenesid rosuvastatiini AUC ja C_{max} vastavalt ligikaudu 70% ja 55% võrra, kui seda manustati koos tedisoliidfosfaadiga. Seega võib suukaudselt manustatud tedisoliidfosfaat põhjustada BCRP inhibeerimist soolestiku tasemel. Võimalusel tuleb kaaluda samaaegselt manustatava BCRP substraadist ravimpreparaadi (nagu imatiniib, lapatiniib, metotreksaat, pitavastiin, rosuvastatiin, sulfasalasiin ja topotekaan) manustamise katkestamist suukaudse tedisoliidfosfaadi 6-päevase ravikuuri ajaks.

Kliinilises uuringus, milles võrreldi midasolaami (CYP3A4 substraat) ühekordse annuse (2 mg) farmakokineetikat eraldi või kombinatsioonis tedisoliidfosfaadiga (200 mg suukaudne annus üks kord ööpäevas 10 päeva jooksul), moodustasid midasolaami AUC ja C_{max} väärtused koos tedisoliidfosfaadiga manustamisel vastavalt 81% ja 83% midasolaami AUC ja C_{max} väärtustest eraldi manustamisel. See mõju ei ole kliiniliselt oluline ning samaaegselt manustatavate CYP3A4 substraatide annuste kohandamine tedisoliidfosfaadi ravi ajal ei ole vajalik.

Farmakodünaamilised koostoimed

Monoamiinoksüdaasi inhibeerimine

Tedisoliid on pöörduv monoamiinoksüdaasi (MAO) inhibiitor *in vitro*; MAO-A inhibeerimise ja eeldatavate plasmakontsentratsioonide IC₅₀ võrdluse põhjal inimesel koostoimeid eeldatavalt ei teki. Tervete vabatahtlikega tehti koostoimeuuringud 200 mg suukaudse, püsikontsentratsioonil tedisoliidfosfaadi toime kindlaksmääramiseks pseudoefedriini ja türamiini vererõhku tõstvatele toimetele. Tervetel vabatahtlikel olulisi muutusi vererõhus või südame löögisageduses pseudoefedriini kasutamisel ei täheldatud ning türamiini suhtes omatava tundlikkuse kliiniliselt olulist tõusu ei leitud.

Võimalikud serotonergilised koostoimed

Võimalikke serotonergilisi koostoimeid ei ole patsientidel ega tervetel vabatahtlikel uuritud (vt lõik 5.2).

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Tedisoliidfosfaadi kasutamise kohta rasedatel andmed puuduvad. Katsed hiirte ja rottidega on näidanud toimeid arengule (vt lõik 5.3). Ettevaatuse mõttes on parem vältida tedisoliidfosfaadi kasutamist raseduse ajal.

Imetamine

Ei ole teada, kas tedisoliidfosfaat või selle metaboliidid erituvad inimese rinnapiima. Tedisoliid eritub rottide piima (vt lõik 5.3). Riski rinnaga toidetavatele imikutele ei saa välistada. Rinnaga toitmise katkestamine või ravi katkestamine/jätkamine tedisoliidfosfaadiga tuleb otsustada, arvestades imetamise kasu lapsele ja ravi kasu naisele.

Fertiilsus

Tedisoliidfosfaadi toimeid inimeste fertiilsusele ei ole uuritud. Loomkatsed tedisoliidfosfaadiga ei näita kahjulikku toimet fertiilsusele (vt lõik 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Sivextro mõjutab kergelt autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimet, sest võib põhjustada peeringlust, väsimust või aeg-ajalt unisust (vt lõik 4.8).

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofili kokkuvõte

Täiskasvanud

Kontrolliga III faasi kliiniliste uuringute koondanalüüsi järgi olid tedisoliidfosfaati saanud patsientidel kõige sagedamini esinevad kõrvaltoimed (200 mg tedisoliidfosfaati üks kord ööpäevas 6 päeva jooksul) iiveldus (6,9%), peavalu (3,5%), kõhulahtisus (3,2%) ja oksendamine (2,3%) ning need olid üldjuhul kerge kuni mõõduka raskusega.

Ainult intravenooset tedisoliidfosfaati saanud patsientide ohutusprofiil võrreldes ainult suukaudse manustamisega oli sarnane, välja arvatud suukaudse manustamisega seotud seedetrakti häirete suurem esinemissagedus.

Lapsed

Tedisoliidfosfaadi ohutust on hinnatud ühes III faasi kliinilises uuringus, mis hõlmas 91 last (vanuses 12...< 18 aastat), kes said ägeda bakteriaalse naha ja nahaaluskoe infektsiooni ravi i.v. ja/või suukaudse Sivextroga annuses 200 mg 6 ööpäeva, ning 29 patsienti, kes said ravi võrdlusravimitega 10 ööpäeva.

Kõrvaltoimete loetelu tabelina

Järgmisi kõrvaltoimeid täheldati kahes võrdlevas keskses III faasi uuringus täiskasvanutel, kes said ravi Sivextroga (tabel 1). ALAT-i aktiivsuse suurenemine, ASAT-i aktiivsuse suurenemine ja kõrvalekalded maksafunktsiooni testides olid ainsad ravimi kõrvaltoimed, millest teatati ühes III faasi võrdlusravimiga uuringus 12...< 18-aastastel patsientidel. Kõrvaltoimed on liigitatud eelstermini ja organsüsteemi klassi ja esinemissageduse järgi. Esinemissagedused on määratletud järgmiselt: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$), harv ($\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1000$), väga harv ($< 1/10\ 000$), teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Tabel 1 Kliinilistes uuringutes ja/või turuletulekujärgsel kasutamisel teatatud kõrvaltoimed organsüsteemi klassi ja esinemissageduse järgi

Organsüsteemi klass	Esinemissagedus	Kõrvaltoimed
Infektsioonid ja infestatsioonid	<i>Aeg-ajalt:</i>	Vulvovaginaalne seeninfektsioon, seeninfektsioon, vulvovaginaalne kandidiaas, abstsess, <i>Clostridioides difficile</i> 'st põhjustatud koliit, dermatofütoos, suuõõne kandidiaas, hingamisteede infektsioon
Vere ja lümfisüsteemi häired	<i>Aeg-ajalt:</i> <i>Teadmata*:</i>	Lümfadenopaatia Trombotsütopeenia*
Immuunsüsteemi häired	<i>Aeg-ajalt:</i>	Ülitundlikkus ravimi suhtes
Ainevahetus- ja toitumishäired	<i>Aeg-ajalt:</i>	Dehüdratsioon, ebapiisavalt ravile alluv suhkurtõbi, hüperkaleemia
Psühhiaatrilised häired	<i>Aeg-ajalt:</i>	Unetus, unehäire, ärevus, hirmunenäod

Organsüsteemi klass	Esinemissagedus	Kõrvaltoimed
Närvisüsteemi häired	<i>Sage:</i> <i>Aeg-ajalt:</i>	Peavalu, pearinglus Unisus, düsgeusia, treemor, paresteesia, hüpesteesia
Silma kahjustused	<i>Aeg-ajalt:</i>	Hägune nägemine, klaaskeha hõljumid
Südame häired	<i>Aeg-ajalt:</i>	Bradükardia
Vaskulaarsed häired	<i>Aeg-ajalt:</i>	Õhetus, kuumahood
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	<i>Aeg-ajalt:</i>	Köha, nina kuivus, kopsupais
Seedetrakti häired	<i>Sage:</i> <i>Aeg-ajalt:</i>	Iiveldus, kõhulahtisus, oksendamine Kõhuvalu, kõhukinnisus, ebamugavustunne kõhus, suukuivus, düspepsia, valu ülakõhus, kõhupuhitus, gastroösofageaalne reflukshaigus, värske veri väljaheites, öökimine
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	<i>Sage:</i> <i>Aeg-ajalt:</i>	Generaliseerunud kihelus Hüperhidroos, kihelus, lööve, nõgestõbi, alopeetsia, erütematoosne lööve, generaliseerunud lööve, akne, allergiline kihelus, makulopapuloosne lööve, papuloosne lööve, kihelev lööve
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused	<i>Aeg-ajalt:</i>	Artralgia, lihasspasmid, seljavalu, ebamugavustunne jäsemetes, kaelavalu
Neerude ja kuseteede häired	<i>Aeg-ajalt:</i>	Uriini ebanormaalne lõhn
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired	<i>Aeg-ajalt:</i>	Vulvovaginaalne kihelus
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	<i>Sage:</i> <i>Aeg-ajalt:</i>	Väsimus Külmavärinad, ärrituvus, palavik, perifeersed tursed
Uuringud	<i>Aeg-ajalt:</i>	Haarde nõrgenemine, transaminaaside aktiivsuse suurenemine, vere valgeliblede arvu vähenemine

* Põhineb turuletulekujärgsetel teadetel. Kuna neist kõrvaltoimetest on teatatud vabatahtlikult teadmata suurusega populatsioonis, ei saa esinemissagedust usaldusväärselt hinnata. Seetõttu on esinemissageduseks „teadmata“.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Üleannustamise korral tuleb Sivextro manustamine katkestada ja tagada üldine toetav ravi. Hemodialüüsiga ei ole võimalik tedisoliidi süsteemsest vereringest olulisel määral eemaldada. Kliinilistes uuringutes manustatud suurim ühekordne annus oli 1200 mg. Kõik sellel annusetasemel tekkinud kõrvaltoimed olid kerge või mõõduka raskusastmega.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: antibakteriaalsed ained süsteemseks kasutamiseks, [teised antibakteriaalsed ained](#), ATC-kood: J01XX11.

Toimemehhanism

Tedisoliidfosfaat on oksasolidinonfosfaadi eelravim. Tedisoliidi antibakteriaalsed toimet vahendab seondumine bakteriaalse ribosoomi 50S alamühikuga, mille tulemusena inhibeeritakse valgu sünteesi.

Tedisoliidil on eelkõige grampositiivsete bakterite vastane toime.

Tedisoliid on *in vitro* bakteriostaatiline enterokokkide, stafülokokkide ja streptokokkide suhtes.

Resistentsus

Oksasolidinonidevastast resistentsust põhjustavad stafülokokkide ja enterokokkide kõige sagedamini täheldatud mutatsioonid asuvad ühes või mitmes 23S rRNA geenide (G2576U ja T2500A) koopias. 23S rRNA-d või ribosoomide valke (L3 ja L4) kodeerivate kromosoomi geenide mutatsioonide kaudu oksasolidinonide suhtes resistentsed organismid on üldjuhul ristresistentsed tedisoliidi suhtes.

Teist resistentsusmehhanismi kodeerib plasmiidiga edasikantav ja transposooniga seotud kloramfenikooli-florfenikooli resistentsuse (*cfr*) geen, mis annab stafülokokkidele ja enterokokkidele resistentsuse oksasolidinonide, fenikoolide, linkosamiidide, pleuromutilliinide, streptogramiin A ja 16-liikmeliste makroliidide suhtes. Hüdroksümetüülrühma paiknemise tõttu asendis C5 säilib tedisoliidil toime *Staphylococcus aureus*'e tüvede suhtes, mis kromosoomimutatsioonide puudumisel ekspresseerivad *cfr*-geeni.

Toimemehhanism on teistsugune kui teistel antibakteriaalsete ravimite mitteoksasolidinonide rühma kuuluvatel ravimitel; seetõttu on tedisoliidi ja teiste antibakteriaalsete ravimite rühmade vahel ristresistentsuse tekkimine ebatõenäoline.

Antibakteriaalne toime kasutamisel koos teiste antibakteriaalsete ja seenevastaste ainetega

In vitro ravimite kombinatsiooni uuringud tedisoliidi ja amfoteritsiin B, astreonaami, tseftasidiimi, tseftriaksooni, tsiprofloksatsiini, klindamütsiini, kolistiini, daptomütsiini, gentamütsiini, imipeneemi, ketokonasooli, minotsükliini, piperatsilliini, rifampitsiini, terbinafiini, trimetoprimi/sulfametoksasooli ja vankomütsiiniga ei näidanud ei sünergiat ega antagonismi.

Tundlikkuse testimise murdepunktid

Allpool on esitatud Euroopa antimikroobse tundlikkuse määramise komitee (EUCAST) kindlaksmääratud minimaalse inhibeeriva kontsentratsiooni (MIK) murdepunktid.

Mikroorganismid	Minimaalne inhibeeriv kontsentratsioon (mg/l)	
	Tundlikud ($\leq S$)	Resistentsed ($R >$)
<i>Staphylococcus</i> spp.	0,5	0,5
A-, B-, C-, G-rühma beetahemolüütilised streptokokid	0,5	0,5
<i>Viridans</i> -rühma streptokokid (ainult rühm <i>Streptococcus anginosus</i>)	0,25	0,25

Farmakokineetiliste/farmakodünaamiliste omaduste suhe

AUC/MIK-i suhe oli farmakodünaamiline parameeter, mis oli hiirte reie ja kopsu *S. aureus*'e infektsiooni mudelites efektiivsusega kõige paremas korrelatsioonis.

Hiire reie *S. aureus*'e infektsiooni uuringus tedisoliidi antibakteriaalne toime granuloosüütide

puudumisel vähenes. Neutropeeniaga hiirtel oli bakteriostaasi saavutamiseks vajalik AUC/MIK-i suhe vähemalt 16 korda suurem kui immunokompetentsetel loomadel (vt lõik 4.4).

Kindlate patogeenide vastane kliiniline efektiivsus

Kliinilistes uuringutes tõestati efektiivsus iga näidustuse järel loetletud tedisoliidi suhtes *in vitro* tundlike patogeenide vastu.

Ägedad bakteriaalsed naha ja nahaaluskoe infektsioonid

- *Staphylococcus aureus*
- *Streptococcus pyogenes*
- *Streptococcus agalactiae*
- *Streptococcus anginosus*'e rühm (millesse kuuluvad *S. anginosus*, *S. intermedius* ja *S. constellatus*)

Antibakteriaalne toime muude asjakohaste patogeenide suhtes

Kliinilist efektiivsust järgmiste patogeenide suhtes ei ole tõestatud, kuid *in vitro* uuringud näitavad, et need on omandatud resistentsusmehhanismide puudumisel tedisoliidi suhtes tundlikud:

- *Staphylococcus lugdunensis*

Lapsed

Euroopa Ravimiamet on peatanud kohustuse esitada Sivextroga läbi viidud uuringute tulemused laste ühe või mitme alarühma kohta ägedate bakteriaalsete naha ja nahaaluskoe infektsioonide ravi korral (teave lastel kasutamise kohta: vt lõik 4.2).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Suukaudne ja intravenoosne tedisoliidfosfaat on eelravim, mis muundub kiiresti fosfataaside toimel mikrobioloogiliselt aktiivseks vormiks tedisoliidiks. Selles lõigus käsitletakse ainult tedisoliidi farmakokineetilist profiili. Farmakokineetilised uuringud viidi läbi tervete vabatahtlikega ja populatsiooni farmakokineetilised analüüsid viidi läbi III faasi uuringute patsientidega.

Imendumine

Püsikontsentratsioonil olid tedisoliidi keskmised (SD) C_{max} väärtused 2,2 (0,6) ja 3,0 (0,7) µg/ml ning AUC väärtused 25,6 (8,5) ja 29,2 (6,2) µg·h/ml vastavalt tedisoliidfosfaadi suukaudsel ja i.v. manustamisel, need väärtused olid sarnased. Tedisoliidi absoluutne biosaadavus on rohkem kui 90%. Tedisoliidi maksimaalne plasmakontsentratsioon saavutatakse tühja kõhuga ligikaudu 3 tunni jooksul alates tedisoliidfosfaadi suukaudsest manustamisest.

Tedisoliidfosfaadi manustamisel pärast suure rasvasisaldusega söögikorda väheneb tedisoliidi maksimaalne kontsentratsioon (C_{max}) ligikaudu 26% ja see saavutatakse 6 tundi hiljem võrreldes tühja kõhuga manustamisega, kuid üldine kontsentratsioon ($AUC_{0-\infty}$) on nii tühja kõhuga kui ka täis kõhuga manustamisel sama.

Jaotumine

Tedisoliid seondub inimese plasmavalkudega keskmiselt ligikaudu 70...90%. Tedisoliidi keskmine jaotusruumala püsikontsentratsioonil oli tervetel täiskasvanutel (n=8) pärast tedisoliidfosfaadi ühekordset intravenoosset 200 mg annust vahemikus 67...80 l.

Biotransformatsioon

Tedisoliidfosfaat muundub endogeensete plasma ja kudede fosfataaside toimetel mikrobioloogiliselt aktiivseks aineks tedisoliidiks. Peale tedisoliidi, mis moodustab ligikaudu 95% kogu radiomärgistatud süsiniku AUC-st plasmas, muid olulisi metaboliite vereringes ei leitud. Pärast inkubeerimist inimese maksa mikroosoomide kogumiga oli tedisoliid stabiilne, mis näitas, et tedisoliid ei ole maksa CYP450 ensüümide substraat. Tedisoliidi biotransformatsioonis osaleb mitu sulfotransferaasi (SULT) ensüümi (SULT1A1, SULT1A2 ja SULT2A1), mille tulemusena moodustub väljaheitega erituv inaktiivne ja vereringes mittesisalduv sulfaatkonjugaat.

Eritumine

Tedisoliid eritub väljaheitega, eelkõige vereringes mittesisalduva sulfaatkonjugaadina. Pärast ¹⁴C-märgistusega tedisoliidfosfaadi ühekordset suukaudset manustamist tühja kõhuga toimus eritumine põhiliselt maksa kaudu, kusjuures 81,5% radioaktiivsest annusest väljus väljaheitega ja 18% uriiniga ning eritumine toimus põhiliselt (>85%) 96 tunni jooksul. Aktiivse tedisoliidina eritub vähem kui 3% tedisoliidfosfaadi manustatud annusest. Tedisoliidi eritumise poolväärtusaeg on ligikaudu 12 tundi ja intravenoosne kliirens 6...7 l/h.

Lineaarsus/mittelineaarsus

Tedisoliidi farmakokineetika oli annuse ja aja suhtes lineaarne. Tedisoliidi C_{max} ja AUC suurenesid ühekordse suukaudse annuse vahemikus 200...1200 mg ja intravenoosse annuse vahemikus 100...400 mg annusega ligikaudu proportsionaalselt. Püsikontsentratsioonid saavutatakse 3 päeva jooksul ja näitavad toimeaine tagasihoidlikku, ligikaudu 30% akumulatsiooni pärast korduvat suukaudset või intravenoosset manustamist üks kord ööpäevas, nagu võib eeldada ligikaudu 12 tunnise poolväärtusaja järgi.

Eriühmad

Neerukahjustus

Pärast tedisoliidfosfaadi ühekordse 200 mg i.v. annuse manustamist 8 raske neerukahjustusega (kriteeriumiks oli eGFR <30 ml/min) isikule jäi C_{max} sisuliselt muutumatuks ja AUC_{0-∞} muutus vähem kui 10%, võrreldes 8-st tervest isikust koosneva kontrollrühmaga. Lõppstaadiumis neeruhaigusega patsientide (eGFR <15 ml/min) hindamisel leiti, et hemodialüüsiga ei ole võimalik tedisoliidi süsteemset vereringest olulisel määral eemaldada. eGFR arvatati MDRD4 võrrandit kasutades.

Maksakahjustus

Pärast tedisoliidfosfaadi ühekordse 200 mg suukaudse annuse manustamist mõõduka (n=8) või raske (n=8) maksakahjustusega (Child-Pugh klass B ja C) patsientidel tedisoliidi farmakokineetika ei muutunud.

Eakad (≥65 aastat)

Tedisoliidi farmakokineetika oli eakatel tervetel vabatahtlikel (65-aastased ja vanemad, vähemalt 5 isikut üle 75 aastased; n=14) pärast tedisoliidfosfaadi ühekordse suukaudse 200 mg annuse manustamist võrreldav tedisoliidi farmakokineetikaga noorema kontrollrühma (25...45 aastased; n=14) isikutel.

Lapsed

Tedisoliidi farmakokineetikat hinnati noorukitel (vanus 12...17 aastat; n=20) pärast tedisoliidfosfaadi ühekordse 200 mg suukaudse või i.v. annuse manustamist ja noorukitel (vanus 12...< 18 aastat; n=91), kes said 200 mg tedisoliidfosfaati i.v. või suu kaudu iga 24 tunni järel 6 ööpäeva. Tedisoliidi tasakaaluseisundi arvestuslikud keskmised C_{max} ja AUC_{0...24h} väärtused olid noorukitel 3,37 µg/ml ja 30,8 µg·h/ml, mis olid sarnased täiskasvanutel täheldatutele.

Sugu

Kliinilistes uuringutes ja populatsiooni farmakokineetilises analüüsis hinnati soo mõju tedisoliidfosfaadi farmakokineetikale tervetel meestel ja naistel. Tedisoliidi farmakokineetika meestel

ja naistel oli sarnane.

Ravimite koostoime uuringud

Teiste ravimite mõju Sivextrole

In vitro uuringud näitavad, et tedisoliidi ja tsütokroom P450 (CYP) isoensüümide inhibiitorite või indutseerijate vahelisi ravimikoostoimeid eeldatavasti ei esine.

In vitro on tuvastatud mitmeid sulfotransferaasi (SULT) isovorme (SULT1A1, SULT1A2 ja SULT2A1), mis on võimelised tedisoliidi konjugeerima ning mis näitab, et ükski isoensüüm eraldi võetuna ei mõjuta tedisoliidi kliirensit olulisel määral.

Sivextro mõju teistele ravimitele

Ravimit metaboliseerivad ensüümid

In vitro uuringud inimese maksa mikrosoomidega näitavad, et tedisoliidfosfaat ja tedisoliid ei inhibeerinud oluliselt ühegi järgmise CYP isoensüümi (CYP1A2, CYP2C19, CYP2A6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6 ja CYP3A4) vahendusel toimuvat metabolismi. Tedisoliid ei muutnud valitud CYP isoensüümide aktiivsust, kuid *in vitro* täheldati hepatotsüütides CYP3A4 mRNA indutseerimist.

Kliiniline uuring, milles võrreldi midasolaami (CYP3A4 substraat) ühekordse annuse (2 mg) farmakokineetikat eraldi või kombinatsioonis tedisoliidfosfaadiga (suukaudne annus 200 mg üks kord ööpäevas 10 päeva jooksul), näitas, et midasolaami C_{max} või AUC väärtused ei muutunud kliiniliselt olulisel määral. Samaaegselt manustatavate CYP3A4 substraatide annuste kohandamine Sivextro-ravi ajal ei ole vajalik.

Membraani transporterid

In vitro testiti tedisoliidi ja tedisoliidfosfaadi võimet pärssida ravimite omastamise ja väljutamisega seotud oluliste transporterite (omastamisega seotud: OAT1, OAT3, OATP1B1, OATP1B3, OCT1 ja OCT2; väljutamisega seotud: P-gp ja BCRP) sondide substraatide transportimist. Ei ole oodata kliiniliselt olulisi koostoimeid nende transporteritega, välja arvatud BCRP.

Kliinilises uuringus, milles võrreldi rosuvastatiini (BCRP substraat) ühekordse annuse (10 mg) farmakokineetikat eraldi või kombinatsioonis suukaudselt manustatud 200 mg tedisoliidfosfaadiga, suurenesid rosuvastatiini AUC ja C_{max} vastavalt ligikaudu 70% ja 55% võrra, kui seda manustati koos Sivextroga. Seetõttu võib Sivextro suukaudne manustamine põhjustada BCRP pärssimist soolestiku tasemel.

Monoamiinoksüdaasi inhibeerimine

In vitro on tedisoliid pöörduv MAO inhibiitor; IC_{50} ja eeldatavate plasmakontsentratsioonide võrdluse põhjal pole inimesel koostoimete tekkimist siiski oodata. Spetsiaalselt selle koostoime potentsiaali uurimiseks läbiviidud I faasi uuringutes MAO-A inhibeerimist ei täheldatud.

Adrenergilised ained

Hindamaks 200 mg tedisoliidfosfaadi mõju pseudoefedriini ja türamiini vererõhku tõstvale toimele tervetel isikutel, viidi läbi kaks platseebokontrolliga ristuvuuringut. Pseudoefedriini kasutamisel olulisi muutusi vererõhus ega südame löögisageduses ei täheldatud. Et tõsta süstoolset vererõhku annustamiseelse vererõhuga võrreldes ≥ 30 mmHg võrra kõrgemale, oli türamiini mediaanannus tedisoliidfosfaadiga koos manustamisel 325 mg, samas kui platseebo kasutamisel oli see 425 mg. Sivextro manustamine koos türamiinirikaste toiduainetega (s.t koguses, mis sisaldavad türamiini ligikaudu 100 mg) vererõhku eeldatavalt ei tõsta.

Serotonergilised ained

Aju serotonergilise aktiivsuse prognoosimise hiire mudelis ei erinenud serotonergilised toimed tedisoliidfosfaadi annuste korral, mis ületavad kuni 30-kordselt inimese annustega samaväärset annust, vehiikli toimetest kontrollrühmal. Serotonergiliste ainete ja tedisoliidfosfaadi vaheliste koostoimete

kohta patsientidel on andmed piiratud. III faasi uuringutest jäeti välja uuritavad, kes kasutasid serotonergilisi aineid, sealhulgas antidepressante, näiteks selektiivseid serotoniini tagasihaarde inhibiitoreid (SSRI-d), tritsüklilisi antidepressante ja serotoniini (5-hüdroksütrüptamiini) retseptori (5-HT₁) agoniste (triptaanid), meperidiini või buspirooni.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Tedisoliidfosfaadiga ei ole pikaajalisi kartsinogeensuse uuringuid läbi viidud.

Tedisoliidfosfaadi korduv suukaudne ja intravenoosne annustamine rottidele 1-kuulistes ja 3-kuulistes toksikoloogilistes uuringutes põhjustas annusest ja ajast sõltuvat luuüdi hüpotsellulaarsust (müeloidsete ja erütroidsete rakkude ja megakarüotsüütide osas) koos sellest tingitud vere puna- ja valgeliblede ja trombotsüütide vähenemisega vereringes. Need toimed olid pöörduvad ja tekkisid tedisoliidi plasmakontsentratsioonidel (AUC), mis ületasid ≥ 6 -kordselt inimese raviannuse kasutamisel tekkivat plasmakontsentratsiooni. 1-kuulises immunotoksikoloogia uuringus rottidega vähendas tedisoliidfosfaadi korduv suukaudne annustamine oluliselt põrna B- ja T-rakkude arvu ja vähendas plasma IgG tiitreid. Need toimed tekkisid tedisoliidi plasmakontsentratsioonidel (AUC), mis ületasid ≥ 3 -kordselt inimese raviannuse kasutamisel eeldatavalt tekkivat plasmakontsentratsiooni.

Spetsiaalne neuropatoloogiline uuring viidi läbi pigmentatsiooniga *Long-Evansi* rottidega, kellele manustati tedisoliidfosfaati üks kord ööpäevas kuni 9 kuud. Selles uuringus kasutati perfusiooniga fikseeritud perifeerse ja kesknärvisüsteemi koe tundlikku morfoloogilist hindamist. Pärast tedisoliidi suukaudset manustamist 1, 3, 6 või 9 kuu jooksul kuni annusteni, mille puhul plasmakontsentratsioon (AUC) ületas kuni 8-kordselt inimese raviannuse kasutamisel eeldatavalt tekkivat plasmakontsentratsiooni, ei esinenud tedisoliidiga seotud neurotoksilisust, sealhulgas neuroloogilisi muutusi käitumises ega nägemisnärvide või perifeerset neuropaatiat.

Tedisoliidfosfaat oli negatiivne genotoksilisuse suhtes kõigis *in vitro* analüüsid (bakteriaalne pöördmutatsioon [Ames], hiina hamstri kopsurakkude [CHL] kromosoomaberratsioonid) ja kõikides *in vivo* analüüsid (hiire luuüdi mikrotoomade test, plaaniväline DNA süntees roti maksas). Genotoksilisuse suhtes analüüsiti ka pärast metaboolset aktiveerimist (*in vitro* ja *in vivo*) tedisoliidfosfaadist moodustunud tedisoliidi. Tedisoliid oli positiivne *in vitro* CHL-rakkude kromosoomaberratsioonide analüüsis, kuid oli teistes *in vitro* analüüsid (Ames, hiire lümfoomi mutageensus) ja *in vivo* hiire luuüdi mikrotoomade analüüsis genotoksilisuse suhtes negatiivne.

Tedisoliidfosfaadil ei olnud kõrvaltoimeid isaste rottide fertiilsusele ega reproduktsioonivõimele, sealhulgas spermatogeneesile, suukaudsete annuste manustamisel kuni maksimaalse testitud annuseni 50 mg/kg ööpäevas ega emastele rottidele suukaudsetes annustes kuni maksimaalse testitud annuseni 15 mg/kg ööpäevas. Need annusetasemed on võrdväärsed kontsentratsioonidega, mis ületavad isasloomade puhul $\geq 5,3$ -kordselt ja emasloomade puhul $\geq 4,2$ -kordselt tedisoliidi plasmakontsentratsioonide AUC₀₋₂₄ tasemeid inimese suukaudse raviannuse korral.

Hiirte ja rottide embrüo ja loote arengu uuringutes ei leitud tõendeid teratogeensusest toimest kontsentratsioonitasemetel, mis ületavad vastavalt 4- ja 6-kordselt inimese eeldatavaid plasmakontsentratsioone. Embrüo ja loote uuringutes avaldas tedisoliidfosfaat hiirte ja rottide loote arengule toksilist toimet. Emasloomal toksilisuse puudumisel olid hiirte loodetel tekkivateks toimeteks loote kaalu vähenemine ja roiete kõhre fusiooni sagenemine (normaalse geneetilise eelsoodumuse süvenemine rinnaku variatsioonideks hiirte CD-1 tüvel) suure annuse 25 mg/kg ööpäevas (4-kordne hinnanguline inimesel AUC põhjal tekkiv kontsentratsioon) korral. Rottidel täheldati suure annuse korral (15 mg/kg ööpäevas, mis on AUC põhjal hinnanguliselt 6-kordne kontsentratsioon inimesel) loote kaalu vähenemist ja luustiku variatsioonide suurenemist, sealhulgas rinnaku osade, lülisambalülide ja kolju luustumise häireid, ning seda seostati emasloomal avalduva toksilisusega (kehakaalu langus emasloomal). Loote toksilisuse kõrvaltoimete mitteavaldumise tase (ingl *no observed adverse effect levels*, NOAEL) hiirtel (5 mg/kg ööpäevas) ja emasloomal ja lootel avalduva toksilisuse NOAEL rottidel (2,5 mg/kg ööpäevas) arvatakse olevat seotud tedisoliidi plasmakontsentratsiooni kõvera aluse pindala (AUC) väärtustega, mis on ligikaudu samaväärsed inimese suukaudse raviannuse puhul tekkivate tedisoliidi AUC väärtustega.

Tedisoliid eritub lakteerivate rottide piima ja täheldatud kontsentratsioonid on sarnased kontsentratsioonidega emaslooma vereplasmas.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Tableti tuum

mikrokristalliline tselluloos
mannitool
povidoon
krospovidoon
magneesiumstearaat

Õhuke polümeerikate

polüvinüülalkohol
titaandioksiid (E171)
makrogool
talk
kollane raudoksiid (E172)

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

6 x 1 tabletti alumiinium/polüetüleentereftalaat (PET)/paber fooliumist ja polüvinüülkloriidist (PVC)/polüvinülideenkloriidist (PVdC) valmistatud läbipaistvast kilest perforeeritud, lapsekindlates üksikannustega blistrites.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Erinõuded puuduvad.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/15/991/001

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 23. märts 2015

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 09. jaanuar 2020

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel:

<http://www.ema.europa.eu>.

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Sivextro 200 mg infusioonilahuse kontsentraadi pulber

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks vial sisaldab dinaatriumtedisoliidfosfaati koguses, mis vastab 200 mg tedisoliidfosfaadile.

Pärast manustamiskõlblikuks muutmist sisaldab 1 ml lahust 50 mg tedisoliidfosfaati.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Infusioonilahuse kontsentraadi pulber (kontsentraadi pulber).

Valge kuni valkjas pulber.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Sivextro on näidustatud ägedate bakteriaalsete naha ja nahaaluskoe infektsioonide raviks täiskasvanutel ning 12-aastastel ja vanematel noorukitel (vt lõigud 4.4 ja 5.1).

Antibakteriaalsete ravimite kasutamisel tuleb järgida kohalikke kehtivaid juhendeid.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Tedisoliidfosfaadi õhukese polümeerikattega tablette või infusioonilahuse kontsentraadi pulbrit võib kasutada esmaseks raviks. Parenteraalse ravimvormiga ravi alustavad patsiendid võidakse viia kliinilise näidustuse korral üle suukaudse ravimvormi kasutamisele.

Soovitatav annus ja kestus

Soovitatav annus täiskasvanutele ning 12-aastastele ja vanematele noorukitele on 200 mg üks kord ööpäevas 6 päeva jooksul.

Tedisoliidfosfaadi ohutus ja efektiivsus kasutamisel kauem kui 6 päeva ei ole tõestatud (vt lõik 4.4).

Vahele jäänud annus

Kui annus on vahele jäänud, tuleb see manustada niipea kui võimalik ükskõik millal kuni 8 tundi enne järgmist ettenähtud annust. Kui järgmise annuseni on jäänud vähem kui 8 tundi, peab arst ootama kuni järgmise ettenähtud annuseni. Kahekordset annust ei tohi manustada, kui annus jäi eelmisel korral manustamata.

Eakad (≥65 aastat)

Annuse kohandamine ei ole vajalik (vt lõik 5.2). Kliinilised kogemused patsientidega vanuses ≥75 aastat on piiratud.

Maksakahjustus

Annuse kohandamine ei ole vajalik (vt lõik 5.2).

Neerukahjustus

Annuse kohandamine ei ole vajalik (vt lõik 5.2).

Lapsed

Tedisoliidfosfaadi ohutus ja efektiivsus lastel vanuses alla 12 aasta ei ole veel tõestatud. Antud hetkel teadaolevad andmed on esitatud lõigus 5.2, aga soovitusi annustamise kohta alla 12-aastastele lastele ei ole võimalik anda.

Manustamisviis

Sivextrot tuleb manustada intravenoosse infusioonina 60 minuti jooksul.

Ravimpreparaadi manustamiskõlblikuks muutmise ja lahjendamise juhised vt lõik 6.6.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetes suhtes.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Neutropeeniaga patsiendid

Tedisoliidfosfaadi ohutust ja efektiivsust neutropeeniaga patsientidel (neutrofiilide arv <1000 rakku/mm³) ei ole uuritud. Infektsiooniuringus loomadega tedisoliidi antibakteriaalne toime granulotsüütide puudumisel väheneb. Selle leiu kliiniline tähtsus ei ole teada. Neutropeenia ja ägedate bakteriaalsete naha ja nahaaluskoe infektsioonidega patsientide ravimisel tuleb kaaluda alternatiivsete raviviiside kasutamist (vt lõik 5.1).

Mitokondrite düsfunktsioon

Tedisoliid pärssib valgusünteesi mitokondrites. Selle inhibeerimise tulemusena võivad tekkida sellised kõrvaltoimed, nagu laktatsidoos, aneemia ja (nägemisnärv ja perifeerne) neuropaatia. Neid nähte on täheldatud ühe teise oksasolidinoonide rühma ravimi manustamisel pikemalt, kui on soovitatav kasutada tedisoliidfosfaati.

Müelosupressioon

Ravi ajal tedisoliidfosfaadiga on täheldatud trombotsütopeeniat, langenud hemoglobiinitaset ja vähenenud neutrofiilide arvu. Patsientide ravimisel ühe teise oksasolidinoonide rühma ravimiga on teatatud aneemiast, leukopeeniast ja pantsütopeeniast ning nende toimete tekkimise risk leiti seotud olevat ravi kestusega.

Enamus trombotsütopeenia juhtudest tekkis soovitatavast kauem kestnud ravi korral.

Neerupuudulikkusega patsientidel võib trombotsütopeenia teket seostada ravimiga. Patsiente, kellel tekib müelosupressioon, tuleb jälgida ja ravimi kasu/riski suhet tuleb uuesti hinnata. Ravi jätkamisel peab hoolikalt jälgima vererakkude arvu ja rakendama sobivaid ravistrateegiaid.

Perifeerne neuropaatia ja nägemisnärv häired

Ühe teise oksasolidinoonide rühma ravimiga ravitud patsientidel esines perifeerset neuropaatiat, samuti nägemisnärv neuropaatiat, mis mõnikord progresseerus nägemise kaotuseks, kui ravi kestus ületas tedisoliidfosfaadi puhul soovitatud kestust. Tedisoliidfosfaadi soovitatud 6-päevase ravi korral patsientidel (nägemisnärv ega perifeerset) neuropaatiat ei esinenud. Kõikidele patsientidele tuleb soovitada nägemise halvenemise sümptomitest teatamist, näiteks nägemisteravuse vähenemisest, muutustest värvide nägemises, hägusest nägemisest või vaatevälja defektist. Neil juhtudel on soovitatav patsiendi seisundit kohe hinnata ja suunata ta vajaduse korral oftalmoloogi konsultatsioonile.

Laktatsidoos

Ühe teise oksasolidinoonide rühma ravimi kasutamisel on esinenud laktatsidoosi. Tedisoliidfosfaadi soovitatud 6-päevase ravi korral patsientidel laktatsidoosi ei esinenud.

Ülitundlikkusreaktsioonid

Tedisoliidfosfaadi manustamisel patsientidele, kellel on teadaolev ülitundlikkus teiste oksasolidinoonide suhtes, tuleb olla ettevaatlik võimaliku ristülitundlikkuse tekkimise tõttu.

Clostridioides difficile'st põhjustatud kõhulahtisus

Tedisoliidfosfaadi kasutamisel on esinenud *Clostridioides difficile*'st põhjustatud kõhulahtisust (vt lõik 4.8). *Clostridioides difficile*'st põhjustatud kõhulahtisuse raskusaste võib ulatuda kergest kõhulahtisusest surmaga lõppeva koliidini. Ravi antibakteriaalsete ainetega mõjutab jämesoole normaalset floorat ja võib võimaldada *C. difficile* ülekasvu.

Clostridioides difficile'st põhjustatud kõhulahtisust tuleb kaaluda kõigi patsientide puhul, kellel on tekkinud pärast antibiootikumi kasutamist raske kõhulahtisus. Tuleb võtta põhjalik anamnees, kuna on teada, et *Clostridioides difficile*'st põhjustatud kõhulahtisus on tekkinud ka rohkem kui kahe kuu möödumisel antibakteriaalsete ainete manustamisest.

Oletatava või kinnitust leidnud *Clostridioides difficile*'st põhjustatud kõhulahtisuse korral tuleb katkestada tedisoliidfosfaadi ja võimaluse korral ka muude *C. difficile* vastu mitte suunatud antibakteriaalsete ainete kasutamine ning alustada kohe piisavate ravimeetmetega. Tuleb kaaluda sobivate toetavate meetmete, *C. difficile* vastase antibiootikumiravi ja kirurgilise revisiooni vajadust. Peristaltikat pärssivad ravimid on sellisel juhul vastunäidustatud.

Monoamiinoksüdaasi inhibeerimine

In vitro on tedisoliid monoamiinoksüdaasi (MAO) pöörduv mitteselektiivne inhibiitor (vt lõik 4.5).

Serotoniinisündroom

Spontaanselt saadud teadete kohaselt on serotoniini sündroomi esinenud ühe teise oksasolidinoonide rühma ravimi manustamisel koos serotonergiliste ainetega (vt lõik 4.5).

Tedisoliidfosfaadi manustamise kohta koos serotonergiliste ainetega, näiteks selektiivsete serotoniini tagasihaarde inhibiitoritega (SSRI), serotoniini norepinefriini tagasihaarde inhibiitoritega (SNRI), tritsükliliste antidepressantidega, MAO inhibiitoritega, triptaanidega ja teiste potentsiaalselt adrenergilise või serotonergilise toimega ravimitega III faasi kliinilised kogemused puuduvad.

Mittetundlikud mikroorganismid

Tedisoliidfosfaadi määramine tõestatud bakteriaalse infektsiooni või selle tugeva kahtluse puudumisel suurendab ravimresistentsete bakterite väljakujunemise riski.

Tedisoliidil üldjuhul puudub gramnegatiivsete bakterite vastane toime.

Kliiniliste andmete piiratus

Tedisoliidfosfaadi ohutus ja efektiivsus selle kasutamisel kauem kui 6 päeva ei ole tõestatud.

Ravitud infektsioonide tüübid ägedate bakteriaalsete naha ja nahaaluskoefektsioonide korral piirdusid ainult tselluliidi/erüsipeli või suuremate nahaabstsesside ja haavainfektsioonidega. Teisi nahainfektsiooni tüüpe ei ole uuritud.

Tedisoliidfosfaadi kasutamise kohta ägedate bakteriaalsete ja nahaaluskoe infektsioonide ja samaaegse sekundaarse baktereemiaga patsientide ravis on kogemused piiratud ning kasutamise kohta ägedate bakteriaalsete naha ja nahaaluskoe infektsioonide ravis sepsise või septilise šoki korral kogemused puuduvad.

Kontrollitud kliinilistes uuringutes neutropeeniaga (neutrofiilide arv <1000 rakku/mm³) või raske immuunpuudulikkusega patsiente ei osalenud.

Naatrium

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi viaalis, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Farmakokineetilised koostoimed

Kliinilises uuringus, milles võrreldi rosuvastatiini (rinnavähi resistentsusvalgu [BCRP] substraat) ühekordse annuse (10 mg) farmakokineetikat eraldi või kombinatsioonis tedisoliidfosfaadiga (200 mg suukaudne annus üks kord ööpäevas), suurenesid rosuvastatiini AUC ja C_{max} vastavalt ligikaudu 70% ja 55% võrra, kui seda manustati koos tedisoliidfosfaadiga. Seega võib suukaudselt manustatud tedisoliidfosfaat põhjustada BCRP inhibeerimist soolestiku tasemel. Võimalusel tuleb kaaluda samaaegselt manustatava BCRP substraadist ravimpreparaadi (nagu imatiniib, lapatiniib, metotreksaat, pitavastiin, rosuvastatiin, sulfasalasiin ja topotekaan) manustamise katkestamist suukaudse tedisoliidfosfaadi 6-päevase ravikuuri ajaks.

Farmakodünaamilised koostoimed

Monoamiinoksüdaasi inhibiitorid

Tedisoliid on pöörduv monoamiinoksüdaasi (MAO) inhibiitor *in vitro*; MAO-A inhibeerimise ja eeldatavate plasmakontsentratsioonide IC₅₀ võrdluse põhjal inimesel koostoimeid eeldatavalt ei teki. Tervete vabatahtlikega tehti koostoimeuuringud 200 mg suukaudse, püsikontsentratsioonil tedisoliidfosfaadi toime kindlaksmääramiseks pseudoefedriini ja türamiini vererõhku tõstvatele toimetele. Tervetel vabatahtlikel olulisi muutusi vererõhus või südame löögisageduses pseudoefedriini kasutamisel ei täheldatud ning türamiini suhtes omatava tundlikkuse kliiniliselt olulist tõusu ei leitud.

Võimalikud serotonergilised koostoimed

Võimalikke serotonergilisi koostoimeid ei ole patsientidel ega tervetel vabatahtlikel uuritud (vt lõik 5.2).

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Tedisoliidfosfaadi kasutamise kohta rasedatel andmed puuduvad. Katsed hiirte ja rottidega on näidanud toimeid arengule (vt lõik 5.3). Ettevaatuse mõttes on parem vältida tedisoliidfosfaadi kasutamist raseduse ajal.

Imetamine

Ei ole teada, kas tedisoliidfosfaat või selle metaboliidid erituvad inimese rinnapiima. Tedisoliid eritub rottide piima (vt lõik 5.3). Riski rinnaga toidetavatele imikutele ei saa välistada. Rinnaga toitmise katkestamine või ravi katkestamine/jätkamine tedisoliidfosfaadiga tuleb otsustada, arvestades imetamise kasu lapsele ja ravi kasu naisele.

Fertiilsus

Tedisoliidfosfaadi toimeid inimeste fertiilsusele ei ole uuritud. Loomkatsed tedisoliidfosfaadiga ei näita kahjulikku toimet fertiilsusele (vt lõik 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Sivextro mõjutab kergelt autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimet, sest võib põhjustada peeringlust, väsimust või aeg-ajalt unisust (vt lõik 4.8).

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Täiskasvanud

Kontrolliga III faasi kliiniliste uuringute koondanalüüsi järgi olid tedisoliidfosfaati saanud patsientidel kõige sagedamini esinevad kõrvaltoimed (200 mg tedisoliidfosfaati üks kord ööpäevas 6 päeva jooksul) iiveldus (6,9%), peavalu (3,5%), kõhulahtisus (3,2%) ja oksendamine (2,3%) ning need olid üldjuhul kerge kuni mõõduka raskusega.

Ainult intravenooset tedisoliidfosfaati saanud patsientide ohutusprofiil võrreldes ainult suukaudse manustamisega oli sarnane, välja arvatud suukaudse manustamisega seotud seedetrakti häirete suurem esinemissagedus.

Ravimi ohutust hinnati täiendavalt Hiinas, Filipiinidel, Taiwanis ja USAs läbi viidud randomiseeritud topeltpimedas mitmekeskuselises uuringus ägedate bakteriaalsete naha ja nahaaluskoe infektsioonidega patsientidel, milles osales kokku 292 täiskasvanud patsienti, kes said raviks i.v. ja/või suukaudselt 200 mg tedisoliidfosfaati üks kord ööpäevas 6 päeva jooksul ning 297 patsienti, kes said raviks i.v. ja/või suukaudselt 600 mg linesoliidi iga 12 tunni järel 10 päeva jooksul. Selles uuringus oli ohutusprofiil sarnane III faasi kliinilistes uuringutes täheldatuga; siiski teatati infusioonikoha reaktsioonidest (flebiit) tedisoliidfosfaadiga ravitud isikutel sagedamini (2,7%) kui linesoliidravi kontrollrühmas (0%), seda eeskätt aasia päritolu patsientidel. Need leiud viitavad infusioonireaktsioonide (flebiit) suuremale esinemissagedusele võrreldes sellega, mida on täheldatud varasemates tedisoliidfosfaadi kliinilistes uuringutes.

Lapsed

Tedisoliidfosfaadi ohutust on hinnatud ühes III faasi kliinilises uuringus, mis hõlmas 91 last (vanuses 12...< 18 aastat), kes said ägeda bakteriaalse naha ja nahaaluskoe infektsiooni ravi i.v. ja/või suukaudse Sivextroga annuses 200 mg 6 ööpäeva, ning 29 patsienti, kes said ravi võrdlusravimitega 10 ööpäeva.

Kõrvaltoimete loetelu tabelina

Järgmisi kõrvaltoimeid täheldati kahes võrdlevas keskses III faasi uuringus ja ühes müügiloa väljastamise järgses uuringus täiskasvanutel, kes said ravi Sivextroga, (tabel 1). ALAT-i aktiivsuse suurenemine, ASAT-i aktiivsuse suurenemine ja kõrvalekalded maksafunktsiooni testides olid ainsad ravimi kõrvaltoimed, millest teatati ühes III faasi võrdlusravimiga uuringus 12...< 18-aastastel patsientidel. Kõrvaltoimed on liigitatud eelstermini ja organsüsteemi klassi ja esinemissageduse järgi. Esinemissagedused on määratletud järgmiselt: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$), harv ($\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1\ 000$), väga harv ($< 1/10\ 000$), teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Tabel 1 Kliinilistes uuringutes ja/või turuletulekujärgsel kasutamisel teatatud kõrvaltoimed organsüsteemi klassi ja esinemissageduse järgi

Organsüsteemi klass	Esinemissagedus	Kõrvaltoimed
Infektsioonid ja infestatsioonid	<i>Aeg-ajalt:</i>	Vulvovaginaalne seeninfektsioon, seeninfektsioon, vulvovaginaalne kandidiaas, abstsess, <i>Clostridioides difficile</i> 'st põhjustatud koliit, dermatofütoos, suuõõne kandidiaas, hingamisteede infektsioon
Vere ja lümfisüsteemi häired	<i>Aeg-ajalt:</i> <i>Teadmata*:</i>	Lümfadenopaatia Trombotsütopeenia*
Immuunsüsteemi häired	<i>Aeg-ajalt:</i>	Ülitundlikkus ravimi suhtes
Ainevahetus- ja toitumishäired	<i>Aeg-ajalt:</i>	Dehüdratsioon, ebapiisavalt ravile alluv suhkurtõbi, hüperkaleemia
Psühhiaatrilised häired	<i>Aeg-ajalt:</i>	Unetus, unehäire, ärevus, hirmuunenäod
Närvisüsteemi häired	<i>Sage:</i> <i>Aeg-ajalt:</i>	Peavalu, pearinglus Unisus, düsgeusia, treemor, paresteesia, hüpesteesia
Silma kahjustused	<i>Aeg-ajalt:</i>	Hägune nägemine, klaaskeha hõljumid
Südame häired	<i>Aeg-ajalt:</i>	Bradükardia
Vaskulaarsed häired	<i>Aeg-ajalt:</i>	Õhetus, kuumahood
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	<i>Aeg-ajalt:</i>	Köha, nina kuivus, kopsupais
Seedetrakti häired	<i>Sage:</i> <i>Aeg-ajalt:</i>	Iiveldus, kõhulahtisus, oksendamine Kõhuvalu, kõhukinnisus, ebamugavustunne kõhus, suukuivus, düspepsia, valu ülakõhus, kõhupuhitus, gastroösofageaalne reflukshaigus, värske veri väljaheites, öökimine
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	<i>Sage:</i> <i>Aeg-ajalt:</i>	Generaliseerunud kihelus Hüperhidroos, kihelus, lööve, nõgestõbi, alopeetsia, erütematoosne lööve, generaliseerunud lööve, akne, allergiline kihelus, makulopapuloosne lööve, papuloosne lööve, kihelev lööve
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused	<i>Aeg-ajalt:</i>	Artralgia, lihasspasmid, seljavalu, ebamugavustunne jäsemetes, kaelavalu
Neerude ja kuseteede häired	<i>Aeg-ajalt:</i>	Uriini ebanormaalne lõhn
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired	<i>Aeg-ajalt:</i>	Vulvovaginaalne kihelus
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	<i>Sage:</i> <i>Aeg-ajalt:</i>	Väsimus, infusioonikoha reaktsioonid (flebiit) Külmavärinad, infusioonikoha valu, ärritus, palavik, infusioonireaktsioon, perifeersed tursed
Uuringud	<i>Aeg-ajalt:</i>	Haarde nõrgenemine, transaminaaside aktiivsuse suurenemine, vere valgeliblede arvu vähenemine

* Põhineb turuletulekujärgsetel teadetel. Kuna neist kõrvaltoimetest on teatatud vabatahtlikult teadmata suurusega populatsioonis, ei saa esinemissagedust usaldusväärset hinnata. Seetõttu on esinemissageduseks „teadmata“.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Üleannustamise korral tuleb Sivextro manustamine katkestada ja tagada üldine toetav ravi. Hemodialüüsiga ei ole võimalik tedisoliidi süsteemsest vereringest olulisel määral eemaldada. Kliinilistes uuringutes manustatud suurim ühekordne annus oli 1200 mg. Kõik sellel annusetasemel tekkinud kõrvaltoimed olid kerge või mõõduka raskusastmega.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: antibakteriaalsed ained süsteemseks kasutamiseks, [teised antibakteriaalsed ained](#), ATC-kood: J01XX11.

Toimemehhanism

Tedisoliidfosfaat on oksasolidinoonfosfaadi eelravim. Tedisoliidi antibakteriaalset toimet vahendab seondumine bakteriaalse ribosoomi 50S alamühikuga, mille tulemusena inhibeeritakse valgu sünteesi.

Tedisoliidil on eelkõige grampositiivsete bakterite vastane toime.

Tedisoliid *in vitro* on bakteriostaatiline enterokokkide, stafülokokkide ja streptokokkide suhtes.

Resistentsus

Oksasolidinoonidevastast resistentsust põhjustavad stafülokokkide ja enterokokkide kõige sagedamini täheldatud mutatsioonid asuvad ühes või mitmes 23S rRNA geenide (G2576U ja T2500A) koopias. 23S rRNA-d või ribosoomide valke (L3 ja L4) kodeerivate kromosoomi geenide mutatsioonide kaudu oksasolidinoonide suhtes resistentsed organismid on üldjuhul ristresistentsed tedisoliidi suhtes.

Teist resistentsusmehhanismi kodeerib plasmiidiga edasikantav ja transposooniga seotud kloramfenikooli-florfenikooli resistentsuse (*cfr*) geen, mis annab stafülokokkidele ja enterokokkidele resistentsuse oksasolidinoonide, fenikoolide, linkosamiidide, pleuromutilliinide, streptogramiin A ja 16-liikmeliste makroliidide suhtes. Hüdroksümetüülühma paiknemise tõttu asendis C5 säilib tedisoliidil toime *Staphylococcus aureus*'e tüvede suhtes, mis kromosoomimutatsioonide puudumisel ekspresseerivad *cfr*-geeni.

Toimemehhanism on teistsugune kui teistel antibakteriaalsete ravimite mitteoksasolidinoonide rühma kuuluvatel ravimitel; seetõttu on tedisoliidi ja teiste antibakteriaalsete ravimite rühmade vahel ristresistentsuse tekkimine ebatõenäoline.

Antibakteriaalne toime kasutamisel koos teiste antibakteriaalsete ja seenevastaste ainetega

In vitro ravimite kombinatsiooni uuringud tedisoliidi ja amfoteritsiin B, astreonaami, tseftasidiimi, tseftriaksooni, tsiprofloksatsiini, klindamütsiini, kolistiini, daptomütsiini, gentamütsiini, imipeneemi, ketokonasooli, minotsükliini, piperatsilliini, rifampitsiini, terbinafiini, trimetoprimi/sulfametoksasooli ja vankomütsiiniga ei näidanud ei sünergia ega antagonismi.

Tundlikkuse testimise murdepunktid

Allpool on esitatud Euroopa antimikroobse tundlikkuse testimise komitee (EUCAST) kindlaksmääratud minimaalse inhibeeriva kontsentratsiooni (MIK) murdepunktid.

Mikroorganismid	Minimaalne inhibeeriv kontsentratsioon (mg/l)
-----------------	---

	Tundlikud ($\leq S$)	Resistentsed ($R >$)
<i>Staphylococcus</i> spp.	0,5	0,5
A-, B-, C-, G-rühma beetahemolüütilised streptokokid	0,5	0,5
Viridans-rühma streptokokid (ainult rühm <i>Streptococcus anginosus</i>)	0,25	0,25

Farmakokineetiliste/farmakodünaamiliste omaduste suhe

AUC/MIK-i suhe oli farmakodünaamiline parameeter, mis oli hiirte reie ja kopsu *S. aureus*'e infektsiooni mudelites efektiivsusega kõige paremas korrelatsioonis.

Hiire reie *S. aureus*'e infektsiooni uuringus tedisoliidi antibakteriaalne toime granulotsüütide puudumisel vähenes. Neutropeeniaga hiirtel oli bakteriostaasi saavutamiseks vajalik AUC/MIK-i suhe vähemalt 16 korda suurem kui immunokompetentsetel loomadel (vt lõik 4.4).

Kindlate patogeenide vastane kliiniline efektiivsus

Kliinilistes uuringutes tõestati efektiivsus iga näidustuse järel loetletud tedisoliidi suhtes *in vitro* tundlike patogeenide vastu.

Ägedad bakteriaalsed naha ja nahaaluskoe infektsioonid

- *Staphylococcus aureus*
- *Streptococcus pyogenes*
- *Streptococcus agalactiae*
- *Streptococcus anginosus*'e rühm (millesse kuuluvad *S. anginosus*, *S. intermedius* ja *S. constellatus*)

Antibakteriaalne toime muude asjakohaste patogeenide suhtes

Kliinilist efektiivsust järgmiste patogeenide suhtes ei ole tõestatud, kuid *in vitro* uuringud näitavad, et need on omandatud resistentsusmehhanismide puudumisel tedisoliidi suhtes tundlikud:

- *Staphylococcus lugdunensis*

Lapsed

Euroopa Ravimiamet on peatanud kohustuse esitada Sivextroga läbi viidud uuringute tulemused laste ühe või mitme alarühma kohta ägedate bakteriaalsete naha ja nahaaluskoe infektsioonide ravi korral (teave lastel kasutamise kohta: vt lõik 4.2).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Suukaudne ja intravenoosne tedisoliidfosfaat on eelravim, mis muundub kiiresti fosfataaside toimel mikrobioloogiliselt aktiivseks vormiks tedisoliidiks. Selles lõigus käsitletakse ainult tedisoliidi farmakokineetilist profiili. Farmakokineetilised uuringud viidi läbi tervete vabatahtlikega ja populatsiooni farmakokineetilised analüüsid viidi läbi III faasi uuringute patsientidega.

Imendumine

Püsikontsentratsioonil olid tedisoliidi keskmised (SD) C_{max} väärtused 2,2 (0,6) ja 3,0 (0,7) $\mu\text{g/ml}$ ning AUC väärtused 25,6 (8,5) ja 29,2 (6,2) $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ vastavalt tedisoliidfosfaadi suukaudsel ja i.v. manustamisel, need väärtused olid sarnased. Tedisoliidi absoluutne biosaadavus on rohkem kui 90%. Tedisoliidi maksimaalne plasmakontsentratsioon saavutatakse tühja kõhuga ligikaudu 3 tunni jooksul

alates tedisoliidfosfaadi suukaudsest manustamisest.

Tedisoliidfosfaadi manustamisel pärast suure rasvasisaldusega söögikorda väheneb tedisoliidi maksimaalne kontsentratsioon (C_{max}) ligikaudu 26% ja see saavutatakse 6 tundi hiljem võrreldes tühja kõhuga manustamisega, kuid üldine kontsentratsioon ($AUC_{0-\infty}$) on nii tühja kõhuga kui ka täis kõhuga manustamisel sama.

Jaotumine

Tedisoliid seondub inimese plasmavalkudega keskmiselt ligikaudu 70...90%.

Tedisoliidi keskmine jaotusruumala püsikontsentratsioonil oli tervetel täiskasvanutel (n=8) pärast tedisoliidfosfaadi ühekordset intravenooset 200 mg annust vahemikus 67...80 l.

Biotransformatsioon

Tedisoliidfosfaat muundub endogeensete plasma ja kudede fosfataaside toimetel mikrobioloogiliselt aktiivseks aineks tedisoliidiks. Peale tedisoliidi, mis moodustab ligikaudu 95% kogu radiomärgistatud süsiniku AUC-st plasmas, muid olulisi metaboliite vereringes ei leidu. Pärast inkubeerimist inimese maksa mikrosoomide kogumiga oli tedisoliid stabiilne, mis näitas, et tedisoliid ei ole maksa CYP450 ensüümide substrat. Tedisoliidi biotransformatsioonis osaleb mitu sulfotransferaasi (SULT) ensüümi (SULT1A1, SULT1A2 ja SULT2A1), mille tulemusena moodustub väljaheitega erituv inaktiivne ja vereringes mittesisalduv sulfaatkonjugaat.

Eritumine

Tedisoliid eritub väljaheitega, eelkõige vereringes mittesisalduva sulfaatkonjugaadina. Pärast ^{14}C -märgistusega tedisoliidfosfaadi ühekordset suukaudset manustamist tühja kõhuga toimus eritumine põhiliselt maksa kaudu, kusjuures 81,5% radioaktiivsest annusest väljus väljaheitega ja 18% uriiniga ning eritumine toimus põhiliselt (> 85%) 96 tunni jooksul. Aktiivse tedisoliidina eritub vähem kui 3% tedisoliidfosfaadi manustatud annusest. Tedisoliidi eritumise poolväärtusaeg on ligikaudu 12 tundi ja intravenoosne kliirens 6...7 l/h.

Lineaarsus/mittelineaarsus

Tedisoliidi farmakokineetika oli annuse ja aja suhtes lineaarne. Tedisoliidi C_{max} ja AUC suurenesid ühekordse suukaudse annuse vahemikus 200...1200 mg ja intravenoosse annuse vahemikus 100...400 mg annusega ligikaudu proportsionaalselt. Püsikontsentratsioonid saavutatakse 3 päeva jooksul ja näitavad toimeaine tagasihoidlikku, ligikaudu 30% akumulatsiooni pärast korduvat suukaudset või intravenooset manustamist üks kord ööpäevas, nagu võib eeldada ligikaudu 12 tunnise poolväärtusaja järgi.

Eirirühmad

Neerukahjustus

Pärast tedisoliidfosfaadi ühekordse 200 mg i.v. annuse manustamist 8 raske neerukahjustusega (kriteeriumiks oli eGFR <30 ml/min) isikule jäi C_{max} sisuliselt muutumatuks ja $AUC_{0-\infty}$ muutus vähem kui 10%, võrreldes 8-st tervest isikust koosneva kontrollrühmaga. Lõppstaadiumis neeruhaigusega patsientide (eGFR <15 ml/min) hindamisel leiti, et hemodialüüsiga ei ole võimalik tedisoliidi süsteemsest vereringest olulisel määral eemaldada. eGFR arvutati MDRD4 võrrandit kasutades.

Maksakahjustus

Pärast tedisoliidfosfaadi ühekordse 200 mg suukaudse annuse manustamist mõõduka (n=8) või raske (n=8) maksakahjustusega (Child-Pugh klass B ja C) patsientidel tedisoliidi farmakokineetika ei muutu.

Eakad (≥65 aastat)

Tedisoliidi farmakokineetika oli eakatel tervetel vabatahtlikel (65 aastased ja vanemad, vähemalt 5 isikut üle 75 aastased; n=14) pärast tedisoliidfosfaadi ühekordse suukaudse 200 mg annuse

manustamist võrreldav tedisoliidi farmakokineetikaga nooremas kontrollrühmas (25...45 aastased; n=14) isikutel.

Lapsed

Tedisoliidi farmakokineetikat hinnati noorukitel (vanus 12...17 aastat; n=20) pärast tedisoliidfosfaadi ühekordse 200 mg suukaudse või i.v. annuse manustamist ja noorukitel (vanus 12...< 18 aastat; n=91), kes said 200 mg tedisoliidfosfaati i.v. või suu kaudu iga 24 tunni järel 6 päeva. Tedisoliidi tasakaaluseisundi arvestuslikud keskmised C_{max} ja $AUC_{0...24h}$ väärtused olid noorukitel 3,37 µg/ml ja 30,8 µg·h/ml, mis olid sarnased täiskasvanutel täheldatutele.

Sugu

Kliinilistes uuringutes ja populatsiooni farmakokineetilises analüüsis hinnati soo mõju tedisoliidfosfaadi farmakokineetikale tervetel meestel ja naistel. Tedisoliidi farmakokineetika meestel ja naistel oli sarnane.

Ravimite koostoime uuringud

Teiste ravimite mõju Sivextrole

In vitro uuringud näitavad, et tedisoliidi ja tsütokroom P450 (CYP) isoensüümide inhibiitorite või indutseerijate vahelisi ravimikoostoimeid eeldatavasti ei esine.

In vitro on tuvastatud mitmeid sulfotransferaasi (SULT) isovorme (SULT1A1, SULT1A2 ja SULT2A1), mis on võimelised tedisoliidi konjugeerima ning mis näitab, et ükski isoensüüm eraldi võetuna ei mõjuta tedisoliidi kliirensit olulisel määral.

Sivextro mõju teistele ravimitele

Ravimit metaboliseerivad ensüümid

In vitro uuringud inimese maksa mikrosoomidega näitavad, et tedisoliidfosfaat ja tedisoliid ei inhibeerinud oluliselt mõne järgmise CYP isoensüümi (CYP1A2, CYP2C19, CYP2A6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6 ja CYP3A4) vahendusel toimuvat metabolismi. Tedisoliid ei muutnud valitud CYP isoensüümide aktiivsust, kuid *in vitro* täheldati hepatotsüütides CYP3A4 mRNA indutseerimist.

Kliiniline uuring, milles võrreldi midasolaami (CYP3A4 substraat) ühekordse annuse (2 mg) farmakokineetikat eraldi või kombinatsioonis tedisoliidfosfaadiga (suukaudne annus 200 mg üks kord ööpäevas 10 päeva jooksul), näitas, et midasolaami C_{max} või AUC väärtused ei muutunud kliiniliselt olulisel määral. Samaaegselt manustatavate CYP3A4 substraatide annuste kohandamine Sivextro-ravi ajal ei ole vajalik.

Membraani transporterid

In vitro testiti tedisoliidi ja tedisoliidfosfaadi võimet pärssida ravimite omastamise ja väljutamisega seotud oluliste transporterite (omastamisega seotud: OAT1, OAT3, OATP1B1, OATP1B3, OCT1 ja OCT2; väljutamisega seotud: P-gp ja BCRP) sondide substraatide transportimist. Eelravimi manustamisel ei ole oodata kliiniliselt olulisi koostoimeid nende transporteritega.

Kliinilises uuringus, milles võrreldi rosuvastatiini (BCRP substraat) ühekordse annuse (10 mg) farmakokineetikat eraldi või kombinatsioonis suukaudselt manustatud 200 mg tedisoliidfosfaadiga, suurenesid rosuvastatiini AUC ja C_{max} vastavalt ligikaudu 70% ja 55% võrra, kui seda manustati koos Sivextroga (vt lõik 4.5). Seetõttu võib Sivextro suukaudne manustamine põhjustada BCRP pärssimist soolestiku tasemel.

Monoamiinoksüdaasi inhibeerimine

In vitro tedisoliid on pöörduv MAO inhibiitor; IC_{50} ja eeldatavate plasmakontsentratsioonide võrdluse põhjal pole inimesel koostoimete tekkimist siiski oodata. Spetsiaalselt selle koostoime potentsiaali uurimiseks läbi viidud I faasi uuringutes MAO-A inhibeerimist ei täheldatud.

Adrenergilised ained

Hindamaks 200 mg tedisoliidfosfaadi mõju pseudoefedriini ja türamiini vererõhku tõstvale toimele tervetel isikutel, viidi läbi kaks platseebo-kontrolliga ristuvuuringut. Pseudoefedriini kasutamisel olulisi muutusi vererõhus ega südame löögisageduses ei täheldatud. Et tõsta süstoolset vererõhku annustamisele vererõhuga võrreldes ≥ 30 mmHg võrra kõrgemale, oli türamiini mediaanannus tedisoliidfosfaadiga koos manustamisel 325 mg, samas kui platseebo kasutamisel oli see 425 mg. Sivextro manustamine koos türamiinirikaste toiduainetega (s.t koguses, mis sisaldavad türamiini ligikaudu 100 mg) vererõhku eeldatavalt ei tõsta.

Serotonergilised ained

Aju serotonergilise aktiivsuse prognoosimise hiire mudelis ei erinenud serotonergilised toimed tedisoliidfosfaadi annuste korral, mis ületavad kuni 30-kordselt inimese annustega samaväärset annust, vehiikli toimetest kontrollrühmal. Serotonergiliste ainete ja tedisoliidfosfaadi vaheliste koostoimete kohta patsientidel on andmed piiratud. III faasi uuringutest jäeti välja uuritavad, kes kasutasid serotonergilisi aineid, sealhulgas antidepressante, näiteks selektiivseid serotoniini tagasihaarde inhibiitoreid (SSRI-d), tritsüklilisi antidepressante ja serotoniini (5-hüdroksütrüptamiini) retseptori (5-HT₁) agoniste (triptaanid), meperidiini või buspirooni.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Tedisoliidfosfaadiga ei ole pikaajalisi kartsinogeensuse uuringuid läbi viidud.

Tedisoliidfosfaadi korduv suukaudne ja intravenoosne annustamine rottidele 1-kuulistes ja 3-kuulistes toksikoloogilistes uuringutes põhjustas annusest ja ajast sõltuvat luuüdi hüpotsellulaarsust (müeloidsete ja erütroidsete rakkude ja megakarüotsüütide osas) koos sellest tingitud vere puna- ja valgeliblede ja trombotsüütide vähenemisega vereringes. Need toimed olid pöörduvad ja tekkisid tedisoliidi plasmakontsentratsioonidel (AUC), mis ületasid ≥ 6 -kordselt inimese raviannuse kasutamisel tekkivat plasmakontsentratsiooni. 1-kuulises immunotoksikoloogia uuringus rottidega vähendas tedisoliidfosfaadi korduv suukaudne annustamine oluliselt põrna B- ja T-rakkude arvu ja vähendas plasma IgG tiitreid. Need toimed tekkisid tedisoliidi plasmakontsentratsioonidel (AUC), mis ületasid ≥ 3 -kordselt inimese raviannuse kasutamisel eeldatavalt tekkivat plasmakontsentratsiooni.

Spetsiaalne neuropatoloogiline uuring viidi läbi pigmentatsiooniga *Long-Evansi* rottidega, kellele manustati tedisoliidfosfaati üks kord ööpäevas kuni 9 kuud. Selles uuringus kasutati perfusiooniga fikseeritud perifeerse ja kesknärvisüsteemi koe tundlikku morfoloogilist hindamist. Pärast tedisoliidi suukaudset manustamist 1, 3, 6 või 9 kuu jooksul kuni annusteni, mille puhul plasmakontsentratsioon (AUC) ületas kuni 8-kordselt inimese raviannuse kasutamisel eeldatavalt tekkivat plasmakontsentratsiooni, ei esinenud tedisoliidiga seotud neurotoksilisust, sealhulgas neuroloogilisi muutusi käitumises ega nägemisnärvide või perifeerset neuropaatiat.

Tedisoliidfosfaat oli negatiivne genotoksilisuse suhtes kõigis *in vitro* analüüsides (bakteriaalne pöördmutatsioon [Ames], hiina hamstri kopsurakkude [CHL] kromosoomaberratsioonid) ja kõikides *in vivo* analüüsides (hiire luuüdi mikrotoomade test, plaaniväline DNA süntees roti maksas). Genotoksilisuse suhtes analüüsiti ka pärast metaboolset aktiveerimist (*in vitro* ja *in vivo*) tedisoliidfosfaadist moodustunud tedisoliidi. Tedisoliid oli positiivne *in vitro* CHL-rakkude kromosoomaberratsioonide analüüsis, kuid oli teistes *in vitro* analüüsides (Ames, hiire lümfoomi mutageensus) ja *in vivo* hiire luuüdi mikrotoomade analüüsis genotoksilisuse suhtes negatiivne.

Tedisoliidfosfaadil ei olnud kõrvaltoimeid isaste rottide fertiilsusele ega reproduktsioonivõimele, sealhulgas spermatogeneesile, suukaudsete annuste manustamisel kuni maksimaalse testitud annuseni 50 mg/kg ööpäevas ega emastele rottidele suukaudsetes annustes kuni maksimaalse testitud annuseni 15 mg/kg ööpäevas. Need annusetasemed on võrdväärsed kontsentratsioonidega, mis ületavad isasloomade puhul $\geq 5,3$ -kordselt ja emasloomade puhul $\geq 4,2$ -kordselt tedisoliidi plasmakontsentratsioonide AUC₀₋₂₄ tasemeid inimese suukaudse raviannuse korral.

Hiirte ja rottide embrüo ja loote arengu uuringutes ei leitud tõendeid teratogeensusest toimest kontsentratsioonitasemetel, mis ületavad vastavalt 4- ja 6-kordselt inimese eeldatavaid

plasmakontsentratsioonide. Embrüo ja loote uuringutes avaldas tedisoliidfosfaat hiirte ja rottide loote arengule toksilist toimet. Emasloomal toksilisuse puudumisel olid hiirte loodetel tekkivateks toimeteks loote kaalu vähenemine ja roiete kõhre fusiooni sagenemine (normaalse geneetilise eelsoodumuse süvenemine rinnaku variatsioonideks hiirte CD-1 tüvel) suure annuse 25 mg/kg ööpäevas (4-kordne hinnanguline inimesel AUC põhjal tekkiv kontsentratsioon) korral. Rottidel täheldati suure annuse korral (15 mg/kg ööpäevas, mis on AUC põhjal hinnanguliselt 6-kordne kontsentratsioon inimesel) loote kaalu vähenemist ja luustiku variatsioonide suurenemist, sealhulgas rinnaku osade, lülisambalülide ja kolju luustumise häireid, ning seda seostati emasloomal avalduva toksilisusega (kehakaalu langus emasloomal). Loote toksilisuse kõrvaltoimete mitteavaldumise tase (ingl k *no observed adverse effect levels*, NOAEL) hiirtel (5 mg/kg ööpäevas) ja emasloomal ja lootel avalduva toksilisuse NOAEL rottidel (2,5 mg/kg ööpäevas) arvatakse olevat seotud tedisoliidi plasmakontsentratsiooni kõvera aluse pindala (AUC) väärtustega, mis on ligikaudu samaväärsed inimese suukaudse raviannuse puhul tekkivate tedisoliidi AUC väärtustega.

Tedisoliid eritub lakteerivate rottide piima ja täheldatud kontsentratsioonid on sarnased kontsentratsioonidega emaslooma vereplasmas.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Mannitool
Naatriumhüdroksiid (pH reguleerimiseks)
Vesinikkloriidhape (pH reguleerimiseks)

6.2 Sobimatus

Seda ravimpreparaati ei tohi segada teiste ravimitega, välja arvatud nendega, mis on loetletud lõigus 6.6. Sivextro ei sobi kokku kahevalentseid katioone sisaldavate lahustega (nt Ca^{2+} , Mg^{2+}), sealhulgas laktaadiga Ringeri süstelahuse ja Hartmanni lahusega.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat.

Kombineeritud kõlblikkusaeg (alates lahustamisest ja lahjendamisest kuni manustamiseni) ei tohi ületada 24 tundi, kui seda on säilitatud kas toatemperatuuril või külmkapis (temperatuuril 2 °C...8 °C).

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi. Säilitamistingimused pärast ravimpreparaadi manustamiskõlblikuks muutmist ja lahjendamist vt lõik 6.3.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

I tüüpi (10 ml) läbipaistev boorsilikaat-katsutiklaasist viaal halli silikoonitud klorobutüülkummist korgiga. Pakendi suurus on 1 või 6 viaali.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Sivextro viaalid on ette nähtud ainult ühekordseks kasutamiseks.

Seda võib manustada ainult intravenoosse infusioonina. Seda ei tohi manustada intravenoosse boolusena.

Infusioonilahuse valmistamisel tuleb järgida aseptilist meetodit. Viaali sisu tuleb lahustada 4 ml süsteveega ja ettevaatlikult keerutada kuni pulbri täieliku lahustumiseni. Loksutamist või kiiret liigutamist tuleb vältida, sest see võib põhjustada vahu tekkimist.

Manustamiseks tuleb lahustatud lahust täiendavalt lahjendada 250 ml naatriumkloriidi 0,9% süstelahusega. Kotti ei tohi loksutada. Saadav lahus on selge värvitu või helekollane lahus ning see tuleb manustada ligikaudu 1 tunni jooksul.

Andmed Sivextro sobivuse kohta teiste intravenoossete ainetega on piiratud, mistõttu ei tohi lisandeid ega muid ravimeid lisada Sivextro ühekordselt kasutatavatesse viaalidesse ega sellega samaaegselt infundeerida. Kui mitme ravimi järjestikuseks infundeerimiseks kasutatakse sama intravenooset liini, tuleb liin enne ja pärast infusiooni loputada 0,9% naatriumkloriidi lahusega.

Manustamiskõlblikku lahust tuleb enne manustamist osakeste sisaldumise suhtes visuaalselt kontrollida. Kui manustamiskõlblik lahus sisaldab nähtavaid osakesi, tuleb see ära visata.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 23. märts 2015
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 09. jaanuar 2020

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel:
<http://www.ema.europa.eu>.

II LISA

- A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAVAD TOOTJAD**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAVAD TOOTJAD

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutavate tootjate nimi ja aadress

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

Patheon Italia S.p.A.
2° Trav. SX Via Morolense, 5
03013 Ferentino
Itaalia

Ravimi trükitud pakendi infolehel peab olema vastava ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress.

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Retseptiravim.

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

- **Perioodilised ohutusaruanded**

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

- **Riskijuhtimiskava**

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Raviameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

VÄLISPAKEND

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Sivextro 200 mg õhukese polümeerikattega tabletid
tedisoliidfosfaat

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 200 mg tedisoliidfosfaati.

3. ABIAINED

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Õhukese polümeerikattega tablett
6 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Suukaudne

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/15/991/001

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

15. KASUTUSJUHEND**16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Sivextro

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-VÖÖTKOOD

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL
BLISTRID**

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Sivextro 200 mg tabletid
tedisoliidfosfaat

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

MSD

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

Tõmmata pealt ära ja suruda

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

VÄLISPAKEND (VIAAL)

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Sivextro 200 mg infusioonilahuse kontsentradi pulber
tedisoliidfosfaat

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks viaal sisaldab dinaatriumtedisoliidfosfaati koguses, mis vastab 200 mg tedisoliidfosfaadile.
Pärast manustamiskõlblikuks muutmist sisaldab 1 ml 50 mg tedisoliidfosfaati.

3. ABIAINED

Abiained: mannitool, naatriumhüdroksiid, vesinikkloriidhape

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Infusioonilahuse kontsentradi pulber

1 viaal

6 viaali

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Intravenosseks kasutamiseks pärast lahustamist ja lahjendamist

Ainult ühekordseks kasutamiseks

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST

TEKKINUD JÄÄTME-MATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/15/991/002 1 viaal
EU/1/15/991/003 6 viaali

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Põhjendus Braille mitte lisamiseks.

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

VIAALI ETIKETT

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

Sivextro 200 mg kontsentraadi pulber
tedisoliidfosfaat
i.v.

2. MANUSTAMISVIIS

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

200 mg

6. MUU

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave patsiendile

Sivextro 200 mg õhukese polümeerikattega tabletid tedisoliidfosfaat

Enne ravimi võtmist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Sivextro ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Sivextro võtmist
3. Kuidas Sivextrot võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Sivextrot säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Sivextro ja milleks seda kasutatakse

Sivextro on antibiootikum, mis sisaldab toimeainena tedisoliidfosfaati. See kuulub ravimite rühma, mida nimetatakse oksasolidinoonideks.

Seda kasutatakse naha ja nahaaluskoe infektsioonidega täiskasvanute ning 12-aastaste ja vanemate noorukite raviks.

Selle toime seisneb teatavate tõsiseid infektsioone põhjustavate bakterite kasvu peatamises.

2. Mida on vaja teada enne Sivextro võtmist

Sivextrot ei tohi võtta

- kui olete tedisoliidfosfaadi või selle ravimi mis tahes koostisosa(de) (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Teie arst otsustab, kas Sivextro sobib teie infektsiooni raviks.

Enne Sivextro võtmist pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega, kui ükskõik milline järgmine hoiatus puudutab teid:

- teil on kõhulahtisus või on tekkinud varem kõhulahtisus antibiootikumide kasutamise ajal (või kuni 2 kuu jooksul pärast kasutamist);
- te olete allergiline teiste oksasolidinoonide rühma kuuluvate ravimite suhtes (nt linesoliid, tsükloseriin);
- teil on varem esinenud veritsusi või kergesti tekkivaid verevalumeid (see näht võib esineda, kui teil on vähe vereliistakuid – verehüübimises osalevaid väikeseid vererakke);
- teil on probleeme neerudega;
- te võtate depressiooni raviks teatud ravimeid, mida nimetatakse tritsüklisteks antidepressantideks, SSRI-deks (selektiivsed serotoniini tagasihaarde inhibiitorid) või MAOI-deks (monoamiinoksüdaasi inhibiitorid). Näiteid vt „Muud ravimid ja Sivextro“.
- te võtate teatud migreeniravimeid, mida nimetatakse triptaanideks. Näiteid vt „Muud ravimid ja Sivextro“.

Kui te ei ole kindel, kas te kasutate mõnda neist ravimitest, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Kõhulahtisus

Kui teil tekib ravi ajal või pärast ravi kõhulahtisus, pöörduge kohe oma arsti poole. Ärge võtke kõhulahtisuse vastast ravimit ilma arstiga nõu pidamata.

Resistentsus antibiootikumide suhtes

Bakterid võivad aja jooksul antibiootikumiravi suhtes resistentseteks muutuda. See tähendab, et antibiootikumidega ei ole võimalik bakterite kasvu peatada ja teie infektsiooni ravida. Teie arst otsustab, kas teile tuleks määrata infektsiooni raviks Sivextrot.

Võimalikud kõrvaltoimed

Sivextro või ühe teise oksasolidinoonide rühma kuuluva ravimi manustamisel pikemalt kui on soovitatud Sivextro puhul, on täheldatud teatavaid kõrvaltoimeid. Õelge kohe oma arstile, kui teil tekib Sivextro võtmise ajal mõni järgmine näht:

- vere valgeliblede vähesus
- aneemia (vere punaliblede vähesus)
- kergesti tekkivad verejooksud või verevalumid
- käte või jalgade tundlikkuse kadumine (nt tuimus, torkimis-/surisemistunne või teravad valud)
- nägemishäired, näiteks hägune nägemine, muutused värvide nägemises, raskused täpse nägemisega või kui teie vaateväli aheneb.

Lapsed

Seda ravimit ei tohi kasutada alla 12-aastastel lastel, sest seda ei ole neil rühmadel piisavalt uuritud.

Muud ravimid ja Sivextro

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te võtate, olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid. Eriti tähtis on öelda arstile, kui te võtate samal ajal järgmisi ravimeid:

- amitriptüliin, tsitalopraam, klomipramiin, dosulepiin, doksepiin, fluoksetiin, fluvoksamiin, imipramiin, isokarboksasiid, lofepramiin, moklobemiid, paroksetiin, fenelsiin, selegiliin ja sertraliin (kasutatakse depressiooni raviks)
- sumatriptaan, zolmitriptaan (kasutatakse migreeni raviks)
- imatiniib, lapatiniib (kasutatakse vähiravis)
- metotreksaat (kasutatakse vähi, reumatoidartriidi või psoriaasi raviks)
- sulfasalasiin (kasutatakse põletikuliste soolehaiguste raviks)
- topotekaan (kasutatakse vähiravis)
- statiinid, näiteks pitavastatiin, rosuvastatiin (kasutatakse vere kolesteroolitaseme langetamiseks)

Sivextro võib nende ravimite toimet häirida. Teie arst selgitab seda teile lähemalt.

Rasedus ja imetamine

Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arsti või apteekriga.

Ei ole teada, kas Sivextro imendub rinnapiima. Enne imetamist pidage nõu oma arstiga.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Ärge juhtige autot ega kasutage masinaid, kui tunnete pärast selle ravimi võtmist pearinglust või väsimust.

3. Kuidas Sivextrot võtta

Võtke seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst või apteeker on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Soovitav annus on üks 200 mg tablett üks kord ööpäevas 6 päeva jooksul. Tabletid tuleb tervelt alla neelata ning neid võib võtta koos toidu ja joogiga või ilma.

Kui pärast 6 päeva möödumist te ei tunne end paremini või tunnete end halvemini, peate võtma ühendust arstiga.

Kui te võtate Sivextrot rohkem, kui ette nähtud

Kui olete võtnud rohkem tablette kui ette nähtud, pöörduge niipea kui võimalik oma arsti või apteekri poole või lähima haigla erakorralise meditsiini osakonda ja võtke ravim kaasa.

Kui te unustate Sivextrot võtta

Kui te unustate oma ravimit võtta, tuleb see võtta niipea kui võimalik ükskõik millal kuni 8 tundi enne järgmist ettenähtud annust. Kui järgmise annuseni on jäänud vähem kui 8 tundi, oodake kuni järgmise ettenähtud annuseni. Ärge võtke kahekordset annust, kui annus jäi eelmisel korral võtmata. Kahtluse korral pidage nõu oma apteekriga.

Ravikuuri läbimiseks peate võtma ära kõik 6 tabletti, isegi kui üks annus on vahele jäänud.

Kui te lõpetate Sivextro võtmise

Kui te lõpetate Sivextro võtmise arstiga nõu pidamata, võivad teie sümptomid halveneda. Enne Sivextro võtmise lõpetamist pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Kui teil tekib ravi ajal või pärast ravi kõhulahtisus, **pöörduge kohe oma arsti poole.**

Muud võimalikud kõrvaltoimed:

Sagedased kõrvaltoimed (võivad esineda kuni 1 inimesel 10st)

- iiveldus
- oksendamine
- peavalu
- kihelus üle kogu keha
- väsimus
- pearinglus

Aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed (võivad esineda kuni 1 inimesel 100st)

- naha, suu ja tupe seeninfektsioonid (suuõõne/tupe soor)
- kihelus (sealhulgas allergilisest reaktsioonist põhjustatud kihelus), juuste väljalangemine, akne, punetav ja/või kihelev lööve või nõgestõbi, liigne higistamine
- naha tundlikkuse vähenemine või kadumine, surisemis-/torkimistunne nahal
- kuumahood või näo, kaela või rindkere ülaosa õhetus/punetus
- abstsess (tursunud, mädaga täidetud külm)
- tupeinfektsioon, -põletik või -kihelus
- ärevus, ärrituvus, vappumine või värisemine
- hingamisteede (ninakõrvalurked, kõri ja rindkere) infektsioon
- nina kuivus, kopsupais, kõha
- unisus, unehäired, uinumisraskused, hirmuunenäod (ebameeldivad/häirivad unenäod)
- suu kuivus, kõhukinnisus, seedehäire, valu/ebamugavustunne kõhus, rõhitised, öökimine, erepunase vere sisaldumine väljaheites
- reflukshaigus (kõrvetised, valu või ebamugavustunne neelamisel), kõhupuhitus/-gaasid
- liigesevalu, lihasspasmid, seljavalu, kaelavalu, valu/ebamugavustunne jäsemetes, haarde nõrgenemine
- hägune nägemine, hõljumid (väikeste hõljuvate kujundite esinemine vaateväljas)

- tursunud või suurenenud lümfisõlmed
- allergiline reaktsioon
- organismi vedelikupuudus
- ravile raskesti alluv suhkurtõbi
- maitsetunde muutused
- südame löögisageduse aeglustumine
- palavik
- pahkluu piirkonna ja/või jalalabade turse
- uriini ebatavaline lõhn, kõrvalekalded vereanalüüsides

Esinemissagedus teadmata (esinemissagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)

- veritsused või kergesti tekkivad verevalumid (vereliistakute väikse arvu tõttu; vereliistakud on väikesed rakud, mida on vaja vere hüübimiseks)

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada [riikliku teavitussüsteemi](#) (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Sivextrot säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil, blistril või pudeli sildil pärast kirja „EXP“. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Sivextro sisaldab

- Toimeaine on tedisoliidfosfaat. Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 200 mg tedisoliidfosfaati.
- Teised koostisosad tableti sisus on mikrokristalliline tselluloos, mannitool, povidoon, krospovidoon ja magneesiumstearaat. Tableti õhuke polümeerikate sisaldab polüvinüülalkoholi, titaandioksiidi (E171), makrogooli, talki ja kollast raudoksiidi (E172).

Kuidas Sivextro välja näeb ja pakendi sisu

Sivextro on ovaalne, kollane õhukese polümeerikattega tablett, mille ühele küljele on pressitud „TZD“ ja teisele küljele „200“.

See on saadaval 6 x 1 tabletti sisaldavates perforeeritud üksikannustega blistrites.

Müügiloa hoidja ja tootja

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

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

België/Belgique/Belgien

MSD Belgium
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 0)
e-mail@msd.de

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health)
Limited
Tel: +353 (0)1 2998700
medinfo_ireland@merck.com

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

MSD Pharma Hungary Kft.
Tel.: +36 1 888 5300
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
dpoc_austria@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

Ísland

Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

Italia

MSD Italia S.r.l.
Tel: 800 23 99 89 (+39 06 361911)
medicalinformation.it@msd.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

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) 9 804 650
info@msd.fi

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health)
Limited
Tel: +353 (0)1 2998700
medinfoNI@msd.com

Infoleht on viimati uuendatud {KK.AAAA}.

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>.

Pakendi infoleht: teave patsiendile

Sivextro 200 mg infusioonilahuse kontsentraadi pulber tedisoliidfosfaat

Enne ravimi saamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Sivextro ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Sivextro saamist
3. Kuidas teile Sivextrot manustatakse
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Sivextrot säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Sivextro ja milleks seda kasutatakse

Sivextro on antibiootikum, mis sisaldab toimeainena tedisoliidfosfaati. See kuulub ravimite rühma, mida nimetatakse oksasolidinoonideks.

Seda kasutatakse naha ja nahaaluskoe infektsioonidega täiskasvanute ning 12-aastaste ja vanemate noorukite raviks.

Selle toime seisneb teatavate tõsiseid infektsioone põhjustavate bakterite kasvu peatamises.

2. Mida on vaja teada enne Sivextro saamist

Sivextrot ei tohi kasutada

- kui olete tedisoliidfosfaadi või selle ravimi mis tahes koostisosa(de) (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Teie arst otsustab, kas Sivextro sobib teie infektsiooni raviks.

Enne Sivextro saamist pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega, kui ükskõik milline järgmine hoiatus puudutab teid:

- teil on kõhulahtisus või on tekkinud varem kõhulahtisus antibiootikumide kasutamise ajal (või kuni 2 kuu jooksul pärast kasutamist);
- te olete allergiline teiste oksasolidinoonide rühma kuuluvate ravimite suhtes (nt linesoliid, tsükloseriin);
- teil on varem esinenud veritsusi või kergesti tekkivaid verevalumeid (see näht võib esineda, kui teil on vähe vereliistakuid – verehübimises osalevaid väikeseid vererakke);
- teil on probleeme neerudega;
- te võtate depressiooni raviks teatud ravimeid, mida nimetatakse tritsüklistilisteks antidepressantideks, SSRI-deks (selektiivsed serotoniini tagasihaarde inhibiitorid) või MAOI-deks (monoamiinoksüdaasi inhibiitorid). Näiteid vt „Muud ravimid ja Sivextro“.
- te võtate teatud migreeniravimeid, mida nimetatakse triptaanideks. Näiteid vt „Muud ravimid ja Sivextro“.

Kui te ei ole kindel, kas te kasutate mõnda neist ravimitest, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Kõhulahtisus

Kui teil tekib ravi ajal või pärast ravi kõhulahtisus, pöörduge kohe oma arsti poole. Ärge võtke kõhulahtisuse vastast ravimit ilma arstiga nõu pidamata.

Resistentsus antibiootikumide suhtes

Bakterid võivad aja jooksul antibiootikumiravi suhtes resistentseteks muutuda. See tähendab, et antibiootikumidega ei ole võimalik bakterite kasvu peatada ja teie infektsiooni ravida. Teie arst otsustab, kas teile tuleks määrata infektsiooni raviks Sivextrot.

Võimalikud kõrvaltoimed

Sivextro või ühe teise oksasolidinoonide rühma kuuluva ravimi manustamisel pikemalt, kui on soovitatud Sivextro puhul, on täheldatud teatavaid kõrvaltoimeid. Õelge kohe oma arstile, kui teil tekib Sivextro võtmise ajal mõni järgmine näht:

- vere valgeliblede vähesus
- aneemia (vere punaliblede vähesus)
- kergesti tekkivad verejooksud või verevalumid
- käte või jalgade tundlikkuse kadumine (nt tuimus, torkimis-/surisemistunne või teravad valud)
- nägemishäired, näiteks hägune nägemine, muutused värvide nägemises, raskused täpse nägemisega või kui teie vaateväli aheneb.

Lapsed

Seda ravimit ei tohi kasutada alla 12-aastastel lastel, sest seda ei ole neil rühmadel piisavalt uuritud.

Muud ravimid ja Sivextro

Teatage oma arstile või meditsiiniõele, kui te võtate, olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid. Eriti tähtis on öelda arstile, kui te võtate samal ajal järgmisi ravimeid:

- amitriptüliin, tsitalopraam, klomipramiin, dosulepiin, doksepiin, fluoksetiin, fluvoksamiin, imipramiin, isokarboksasiid, lofepramiin, moklobemiid, paroksetiin, fenelsiin, selegiliin ja sertraliin (kasutatakse depressiooni raviks)
- sumatriptaan, zolmitriptaan (kasutatakse migreeni raviks)

Rasedus ja imetamine

Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arsti või meditsiiniõega.

Ei ole teada, kas Sivextro imendub rinnapiima. Enne imetamist pidage nõu oma arstiga.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Ärge juhtige autot ega kasutage masinaid, kui tunnete pärast selle ravimi saamist pearinglust või väsimust.

Sivextro sisaldab naatriumi

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi viaalis, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

3. Kuidas teile Sivextrot manustatakse

Sivextrot manustab teile meditsiiniõde või arst.

Seda manustatakse teile tilkinfusioonina otse veeni (intravenoosselt) ligikaudu 1 tunni jooksul.

Teile manustatakse Sivextro üks 200 mg infusioon üks kord ööpäevas 6 päeva jooksul.

Kui pärast 6 päeva möödumist te ei tunne end paremini või tunnete end halvemini, peate võtma ühendust arstiga.

Kui teile manustatakse Sivextrot rohkem, kui ette nähtud

Õelge oma arstile või meditsiiniõele kohe, kui arvate, et teile võidi manustada Sivextrot liiga palju.

Kui teil jääb Sivextro annus vahele

Õelge oma arstile või meditsiiniõele kohe, kui arvate, et teie annus võis vahele jääda.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Kui teil tekib ravi ajal või pärast ravi kõhulahtisus, **pöörduge kohe oma arsti poole.**

Muud võimalikud kõrvaltoimed:

Sagedased kõrvaltoimed (võivad esineda kuni 1 inimesel 10st)

- iiveldus
- oksendamine
- peavalu
- kihelus üle kogu keha
- väsimus
- peeringlus
- valu või turse infusioonikohal

Aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed (võivad esineda kuni 1 inimesel 100st)

- naha, suu ja tupe seeninfektsioonid (suuõõne/tupe soor)
- kihelus (sealhulgas allergilisest reaktsioonist põhjustatud kihelus), juuste väljalangemine, akne, punetav ja/või kihelev lööve või nõgeslööve, liigne higistamine
- naha tundlikkuse vähenemine või kadumine, surisemis-/torkimistunne nahal
- kuumahood või näo, kaela või rindkere ülaosa õhetus/punetus
- abstsess (tursunud, mädaga täidetud kühm)
- tupeinfektsioon, -põletik või -kihelus
- ärevus, ärrituvus, vappumine või värisemine
- hingamisteede (ninakõrvalurked, kõri ja rindkere) infektsioon
- nina kuivus, kopsupais, kõha
- unisus, unehäired, uinumisraskused, hirmuunenäod (ebameeldivad/häirivad unenäod)
- suu kuivus, kõhukinnisus, seedehäire, valu/ebamugavustunne kõhus, rõhitised, öökimine, erepunase vere sisaldumine väljaheites
- reflukshaigus (kõrvetised, valu või ebamugavustunne neelamisel), kõhupuhitus/-gaasid
- liigesevalu, lihasspasmid, seljavalu, kaelavalu, valu/ebamugavustunne jäsemetes, haarde nõrgenemine
- hägune nägemine, hõljumid (väikeste hõljuvate kujundite esinemine vaateväljas)
- tursunud või suurenenud lümfisõlmed
- allergiline reaktsioon
- organismi vedelikupuudus
- ravile raskesti alluv suhkurtõbi
- maitsetunde muutused
- südame löögisageduse aeglustumine
- palavik
- pahkluu piirkonna ja/või jalalabade turse
- uriini ebatavaline lõhn, kõrvalekalded vereanalüüsides
- infusiooniga seotud reaktsioonid (külmavärinad, vappumine või värinad palavikuga, lihasvalu, näoturse, nõrkus, minestamine, õhupuudus, pitsitustunne rinnus ja stenokardia)

Esinemissagedus teadmata (esinemissagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)

- veritsused või kergesti tekkivad verevalumid (vereliistakute väikse arvu tõttu; vereliistakud on väikesed rakud, mida on vaja vere hüübimiseks)

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada [riikliku teavitussüsteemi](#) (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Sivextrot säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud viaali sildil pärast kirja „EXP“. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

Ärge kasutage seda ravimit, kui täheldate selles osakesi või kui lahus on hägune.

Ravim tuleb pärast avamist kohe ära kasutada. Kui ravimit ei kasutata kohe, võib lahustatud ja lahjendatud lahus hoida toatemperatuuril või külmkapis temperatuuril 2 °C kuni 8 °C. Manustamine peab toimuma 24 tunni jooksul pärast lahustamist.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal, sealhulgas lahustamiseks, lahjendamiseks ja manustamiseks kasutatud materjalid, tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Sivextro sisaldab

- Toimeaine on tedisoliidfosfaat. Üks pulbriviaal sisaldab dinaatriumtedisoliidfosfaati koguses, mis vastab 200 mg tedisoliidfosfaadile.
- Teised koostisosad on mannitool, naatriumhüdrokksiid (pH reguleerimiseks) ja vesinikkloriidhape (pH reguleerimiseks).

Kuidas Sivextro välja näeb ja pakendi sisu

Sivextro on valge kuni valkjas infusioonilahuse kontsentradi pulber klaasviaalis. Pulber lahustatakse viaalis 4 ml süsteveega. Lahustatud lahus tõmmatakse viaalist välja ja lisatakse haiglas 0,9 % naatriumkloriidi lahusega infusioonikotti.

See on saadaval 1 või 6 viaali sisaldavates pakendites.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Müügiloa hoidja

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

Tootja

Patheon Italia S.p.A.
2° Trav. SX Via Morolense, 5
03013 Ferentino
Itaalia

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

België/Belgique/Belgien

MSD Belgium
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 0)
e-mail@msd.de

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

MSD Pharma Hungary Kft.
Tel.: +36 1 888 5300
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
dpoc_austria@merck.com

Polska

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

Portugal

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

România

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

Ireland

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health)
Limited
Tel: +353 (0)1 2998700
medinfo_ireland@merck.com

Ísland

Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

Italia

MSD Italia S.r.l.
Tel: 800 23 99 89 (+39 06 361911)
medicalinformation.it@msd.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

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) 9 804 650
info@msd.fi

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health)
Limited
Tel: +353 (0)1 2998700
medinfoNI@msd.com

Infoleht on viimati uuendatud {KK.AAAA}.

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>.

Järgmine teave on ainult tervishoiutöötajatele:

Tähtis: enne ravimi määramist lugege ravimi omaduste kokkuvõtet.

Parenteraalse ravimvormiga ravi alustavad patsiendid võidakse viia kliinilise näidustuse korral üle suukaudse ravimvormi kasutamisele.

Sivextro tuleb lahustada süsteveega ja seejärel lahjendada 250 ml 0,9% naatriumkloriidi infusioonilahuses.

Andmed Sivextro sobivuse kohta teiste intravenoosete ainetega on piiratud, mistõttu ei tohi lisandeid ega muid ravimeid lisada Sivextro ühekordselt kasutatavatesse viaalidesse ega sellega samaaegselt infundeerida. Kui mitme ravimi järjestikuseks infundeerimiseks kasutatakse sama intravenooset liini, tuleb liin enne ja pärast infusiooni loputada 0,9% naatriumkloriidi lahusega. Laktaadiga Ringeri süstelahust ega Hartmanni lahust mitte kasutada.

Lahustamine

Infusioonilahuse valmistamisel tuleb järgida aseptilist meetodit. Viaali sisu tuleb lahustada 4 ml süsteveega ja ettevaatlikult keerutada, kuni pulber on täielikult lahustunud. Vältida loksutamist või kiiret liigutamist, sest see võib tekitada vahtu.

Lahjendamine

Manustamiseks tuleb lahustatud lahust täiendavalt lahjendada 250 ml naatriumkloriidi 0,9% lahusega.

Kotti mitte loksutada. Saadav lahus on selge, värvitu kuni helekollane lahus.

Infusioon

Manustamiskõlblikku lahust tuleb enne manustamist osakeste sisaldumise suhtes visuaalselt kontrollida. Kui manustamiskõlblik lahus sisaldab nähtavaid osakesi, tuleb see ära visata.

Sivextrot manustatakse intravenoosselt ligikaudu 1 tunni jooksul.

Manustamiskõlblikku lahust võib manustada ainult intravenoosse infusioonina. Seda ei tohi manustada intravenoosse boolusena. Sivextrot ei tohi segada teiste ravimitega.

Iga vial on mõeldud ainult ühekordseks kasutamiseks.