

ANNESS I

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIČI TAL-PRODOTT

1. ISEM IL-PRODOTT MEDICINALI

Sivextro 200 mg pilloli miksijin b'rita

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull pillola miksija b'rita fiha 200 mg tedizolid phosphate.

Għal-lista shiha ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Pillola miksija b'rita (pillola).

Pillola ovali (twila 13.8 mm u wiesgħa 7.4 mm) safra miksija b'rita mnaqqxa b'“TZD” fuq in-naħa ta' quddiem u b'200' fuq in-naħa ta' wara.

4. TAGĦRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Il-pilloli Sivextro huma indikati għat-trattament ta' infezzjonijiet batterjali akuti tal-ġilda u fl-istruttura tal-ġilda (ABSSSI - *acute bacterial skin and skin structure infections*):

fl-adulti

fl-adolesxenti u tfal li jiżnu mill-inqas 35 kg.

Ara sezzjonijiet 4.4 u 5.1.

Il-gwida uffċjali dwar l-użu xieraq ta' sustanzi antibatterjiċi għandha tiġi kkunsidrata.

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

Pożoloġija

Tedizolid phosphate pilloli jew trab għal konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni jistgħu jintużaw bħala terapija inizjali. Il-pazjenti li jibdwu trattament bil-formulazzjoni parenterali jistgħu jinqalbu għall-preżentazzjoni orali meta indikat klinikament.

Id-dożaġġ rakkomandat għall-adulti, kif ukoll għall-adolesxenti u t-tfal li jiżnu mill-inqas 35 kg huwa 200 mg darba kuljum għal 6 ijiem.

Jekk tinqabeż doża, din għandha tittiehed malajr kemm jista' jkun fi kwalunkwe hin sa 8 sigħat qabel id-doża skedata li jkun imiss. Jekk ikun fadal inqas minn 8 sigħat qabel id-doża li jmiss, allura l-pazjent għandu jistenna sad-doża skedata li jmiss. Il-pazjenti ma għandhomx jieħdu doża doppja biex jagħmlu tajjeb għal doża li jkunu nsew jieħdu.

Popolazzjonijiet speċjali

Anzjani (≥65 sena)

Ma huwa meħtieġ l-ebda aġġustament għad-doża (ara sezzjoni 5.2). L-esperjenza klinika f'pazjenti ≥75 sena hija limitata.

Indeboliment tal-fwied

Ma huwa meħtieġ l-ebda aġġustament għad-doża (ara sezzjoni 5.2).

Indeboliment tal-kliewi

Ma huwa mehtieg l-ebda agġustament għad-doża (ara sezzjoni 5.2).

Popolazzjoni pedjatrika

Il-pilloli tedizolid phosphate 200 mg huma intenzjonati għall-adolessenti u t-tfal li jiżnu mill-inqas 35 kg. Għall-adolessenti u t-tfal li jiżnu inqas minn 35 kg, huwa disponibbli tedizolid phosphate trab għall-konċentrat għall-soluzzjoni għall-infużjoni.

Metodu ta' kif għandu jingħata

Għal użu orali. Il-pilloli miksijin b'rita jistgħu jittiehdu mal-ikel jew fuq stonku vojti. Il-hin biex tintlaħaq l-ogħla konċentrazzjoni ta' tedizolid b'għoti orali f'kundizzjonijiet ta' sawm huwa 6 sigħat iktar malajr minn meta jingħata ma' ikla b'hafna xaham, b'hafna kaloriji (ara sezzjoni 5.2). Jekk ikun hemm bżonn ta' effett antibijotiku rapidu, għandu jiġi kkunsidrat għoti ġol-vina.

4.3 Kontraindikazzjonijiet

Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għall-kwalunkwe sustanza mhux attiva elenkata fis-sezzjoni 6.1.

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Pazjenti b'newtropsenja

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' tedizolid phosphate f'pazjenti b'newtropsenja (għadd ta' newtrofili $< 1\,000$ ċellula/mm³) ma ġewx investigati. F'mudell ta' infezzjoni ta' annimal, l-attività antibatterika ta' tedizolid tnaqqset fin-nuqqas ta' granulociti. Ir-relevanza klinika ta' din l-osservazzjoni mhijiex magħrufa. Għandhom jiġu kkunsidrati terapiji alternattivi waqt it-trattament ta' pazjenti b'newtropsenja u b'ABSSSI (ara sezzjoni 5.1).

Disfunzjoni mitokondrijali

Tedizolid jinibixxi s-sintesi tal-proteini mitokondrijali. B'riżultat ta' din l-inibizzjoni jista' jkun hemm reazzjonijiet avversi bħall-aċidożi lattika, anemija u newropatija (ottika u periferali). Dawn l-avvenimenti ġew osservati b'membri ieħor tal-klassi ta' oxazolidinone meta jingħata għall-perjodu itwal minn dak rakkomandat għall-tedizolid phosphate.

Majelosoppressjoni

Matul trattament b'tedizolid phosphate, ġew osservati tromboċitopenija, tnaqqis fl-emoglobina u tnaqqis fin-newtrofili. Anemija, lewkopenija u panċitopenija ġew irrapportati f'pazjenti ittrattati b'membri ieħor tal-klassi ta' oxazolidinone u r-riskju ta' dawn l-effetti deher li kien relatat mat-tul tat-trattament.

Il-parti l-kbira tal-każijiet ta' tromboċitopenija sehhew bi trattament li dam aktar mit-tul ta' żmien rakkomandat. Jista' jkun hemm rabta ma' tromboċitopenija f'pazjenti b'insuffiċjenza tal-kliewi. Pazjenti li jiżviluppaw majelosoppressjoni għandhom jiġu mmonitorjati u l-benefiċċju u r-riskju għandhom jiġu evalwati mill-ġdid. Jekk it-trattament jtkompla, għandhom jiġu implimentati monitoraġġ mill-qrib tal-għadd tad-demem u strategiji ta' mmaniġġjar xieraq.

Newropatija periferali u disturbi fin-nervituri ottiċi

Newropatija periferali, kif ukoll newropatija ottika li xi drabi jwasslu għall-telf tal-vista, ġew irrapportati f'pazjenti ttrattati b'membri ieħor tal-klassi ta' oxazolidinone b'tul ta' trattament li jaqbeż dak rakkomandat għall-tedizolid phosphate. Newropatija (ottika u periferali) ma ġietx irrapportata f'pazjenti ttrattati b'tedizolid phosphate għat-tul ta' żmien ta' trattament rakkomandat ta' 6 ijiem. Il-

pazjenti kollha għandhom jingħataw parir biex jirrapportaw sintomi ta' indeboliment fil-vista, bħal bidliet fl-akutezza viżiva, bidliet fil-mod kif wiehed jara l-kuluri, vista mċajpra, jew difett fil-kamp viżiv. F'każijiet bħal dawn, hija rakkomandata evalwazzjoni fil-pront b'referenza għal oftalmologu, kif ikun meħtieġ.

Aċidożi lattika

Aċidożi lattika giet irrapportata bl-użu ta' membru ieħor tal-klassi ta' oxazolidinone. Aċidożi lattika ma gietx irrapportata f'pazjenti ttrattati b'tedizolid phosphate għall-perjodu ta' żmien ta' trattament rakkomandat ta' 6 ijiem.

Reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva

Tedizolid phosphate għandu jingħata b'attenzjoni f'pazjenti li huma magħrufin li għandhom sensittività eċċessiva għal oxazolidinones oħrajn peress li jista' jkun hemm sensittività eċċessiva inkroċjata.

Dijarea assoċjata ma' *Clostridioides difficile*

Dijarea assoċjata ma' *Clostridioides difficile* (CDAD - *Clostridium difficile* associated diarrhoea) giet irrapportata għal tedizolid phosphate (ara sezzjoni 4.8). CDAD tista' tvarja fil-gravità tagħha minn dijarea hafifa għal kolite fatali. It-trattament b'sustanzi antibatterici jbidel il-flora normali tal-kolon u jista' jippermetti tkabbir żejjed ta' *C. difficile*.

CDAD għandha tiġi kkunsidrata fil-pazjenti kollha li jkollhom dijarea severa wara użu ta' antibijotiċi. Hija meħtieġa storja medika b'attenzjoni peress li CDAD giet irrapportata li sseħħ fuq xahrejn wara l-ghoti ta' sustanzi antibatterici.

Jekk CDAD hija suspettata jew ikkonfermata, tedizolid phosphate u, jekk ikun possibbli, sustanzi antibatterici oħrajn mhux immirati kontra *C. difficile* għandhom jitwaqqfu u għandhom jinbdew miżuri terapewtiċi xierqa minnufih. Miżuri ta' appoġġ xierqa, trattament antibijotiku ta' *C. difficile*, u evalwazzjoni kirurġika għandhom jiġu kkunsidrati. Prodotti mediċinali li jinibixxu l-peristalsi huma kontraindikati f'din is-sitwazzjoni.

Inibizzjoni ta' monoamine oxidase

Tedizolid huwa inibitur reversibbli, mhux selettiv ta' monoamine oxidase (MAO) *in vitro* (ara sezzjoni 4.5).

Sindrome ta' serotonin

Ġew irrapportati rapporti spontanji ta' sindrome ta' serotonin assoċjati mal-ghoti flimkien ta' oxazolidinones, inkluż tedizolid phosphate, flimkien mas-sustanzi serotonerġiċi (bħal antidipressanti u opjojdi) (ara sezzjoni 4.5).

Għandu jkun hemm kawtela meta tedizolid jintuża ma' dawn il-prodotti mediċinali. Il-pazjenti għandhom jiġu osservati mill-qrib għal sinjali u sintomi tas-sindrome ta' serotonin bħal disfunzjoni konjittiva, deni għoli, iperriflessija u nuqqas ta' koordinazzjoni. Jekk iseħħu sinjali jew sintomi, it-tobba għandhom jikkunsidraw li jwaqqfu waħda mis-sustanzi jew it-tnejn li huma.

Mikroorganizmi mhux suxxettibbli

L-ghoti ta' tedizolid phosphate fin-nuqqas ta' infezzjoni batterika ppruvata jew issuspettata sew iżid ir-riskju tal-iżvilupp ta' batterji reżistenti għall-mediċini.

Tedizolid ġeneralment mhuwiex attiv kontra batterji tat-tip Gram-negattivi.

Limitazzjonijiet tad-data klinika

F'ABSSSI, it-tipi ta' infezzjonijiet ittrattati kienu ristretti għal ċellulite/irsipli jew axxessi kutanji maġġuri, u infezzjonijiet fil-feriti biss. Tipi oħrajn ta' infezzjonijiet tal-ġilda ma ġewx studjati.

Hemm esperjenza limitata b'tedizolid phosphate fit-trattament ta' pazjenti b'infezzjonijiet batterjali akuti tal-ġilda u tal-istruttura tal-ġilda konkomittanti u b'batterimja sekondarja u ebda esperjenza fit-trattament ta' ABSSSI b'sepsi gravi jew xokk settiku.

Studji kliniċi kkontrollati ma kinux jinkludu pazjenti b'newtropenija (għadd ta' newtrofil $< 1\,000$ ċellula/mm³) jew pazjenti immunokompromessi severament.

4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali oħra u forom oħra ta' interazzjoni

Interazzjonijiet farmakokinetiċi

Fi studju kliniku li qabbel il-farmakokinetika ta' doża waħda (10 mg) ta' rosuvastatin (sustrat tal-Proteina ta' Reżistenza tal-Kanċer tas-Sider [BCRP - *Breast Cancer Resistant Protein*]) waħdu jew f'kombinazzjoni ma' tedizolid phosphate (doża orali ta' 200 mg darba kuljum), l-AUC u s-C_{max} ta' rosuvastatin żdiedu b'madwar 70% u 55%, rispettivament, meta ingħata flimkien ma' tedizolid phosphate. Għalhekk, tedizolid phosphate mogħti mill-halq jista' jwassal għal inibizzjoni ta' BCRP fil-livell intestinali. Jekk possibbli, waqt is-6 ijiem ta' trattament b' tedizolid phosphate mill-halq, għandu jiġi kkunsidrat interruzzjoni tal-prodott mediċinali sustrati ta' BCRP mogħti fl-istess ħin (bħal imatinib, lapatinib, methotrexate, pitavastatin, rosuvastatin, sulfasalazine, u toptecan).

Fi studju kliniku li qabbel il-farmakokinetika ta' doża waħda (2 mg) ta' midazolam (sustrat ta' CYP3A4) waħdu jew f'kombinazzjoni ma' tedizolid phosphate (doża orali ta' 200 mg darba kuljum għal 10 ijiem), l-AUC u s-C_{max} ta' midazolam meta ingħata flimkien ma' tedizolid phosphate kienu 81% u 83% l-AUC u s-C_{max} ta' midazolam meta ingħata waħdu, rispettivament. Dan l-effett mhux klinikament sinifikanti, u mhux meħtieġ agġustament fid-doża għal sustrati ta' CYP3A4 mogħtija fl-istess ħin waqt trattament b'tedizolid phosphate.

Interazzjonijiet farmakodinamiċi

Inibizzjoni ta' monoamine oxidase

Tedizolid huwa inibitur reversibbli ta' monoamine oxidase (MAO) *in vitro*; madankollu, ma hija mistennija l-ebda interazzjoni meta wiehed iqabbel l-IC₅₀ għall-inibizzjoni ta' MAO-A u l-espożizzjonijiet fil-plażma mistennija fil-bniedem. Studji tal-interazzjonijiet tal-mediċina, biex jiġu determinati l-effetti ta' 200 mg tedizolid phosphate orali fl-istat fiss fuq l-effetti ta' zieda fil-pressjoni permezz ta' tagħfis tal-kanali tad-demmm ta' pseudoephedrine u tyramine, twettqu f'voluntiera f'saħħithom. Ma ġew osservati l-ebda bidliet sinifikanti fil-pressjoni tad-demmm jew fir-rata tat-taħbit tal-qalb b'pseudoephedrine fil-voluntiera f'saħħithom, u ma ġiet osservata l-ebda zieda klinikament rilevanti fis-sensittività għal tyramine.

Interazzjonijiet serotonergici potenzjali

Il-potenzjal għal interazzjonijiet serotonergici ma ġiex studjat la fuq pazjenti u lanqas fuq voluntiera f'saħħithom (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.2).

L-esperjenza ta' wara t-tqegħid fis-suq: kien hemm rapporti ta' pazjenti li esperjenzaw is-sindrome ta' serotonin waqt li kienu qegħdin jiehdu tedizolid u sustanzi serotonergici (antidipressanti, opjojdi) li għadda meta waqqfu waħda mill-mediċini jew it-tnejn li huma.

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Tqala

M'hemmx data dwar l-użu ta' tedizolid phosphate f'nisa tqal. Studji fil-ġrieden u l-firien urew effetti

fuq l-iżvilupp (ara sezzjoni 5.3). Bħala prekawżjoni huwa preferribli li jiġi evitat l-użu ta' tedizolid phosphate waqt it-tqala.

Treddigh

Mhux magħruf jekk tedizolid phosphate jew il-metaboliti tiegħu jiġux eliminati mill-halib tas-sider tal-bniedem. Tedizolid hu eliminat fil-halib tas-sider tal-firien (ara sezzjoni 5.3). Riskju għat-tarbija li qiegħda titredda' ma jistax jiġi eskluż. Għandha tittiehed deċiżjoni jekk il-mara twaqqafx it-treddigh jew twaqqafx it-trattament b'tedizolid phosphate, wara li jiġi kkunsidrat il-benefiċċju ta' treddigh għat-tarbija u l-benefiċċju tat-trattament għall-mara.

Fertilità

L-effett ta' tedizolid phosphate fuq il-fertilità fil-bnedmin ma ġiex studjat. Studji f'animali b'tedizolid phosphate ma jurux effetti ħżiena fir-rigward tal-fertilità (ara sezzjoni 5.3).

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Sivextro jista' jkollu effett żgħir fuq il-hila biex issuq u thaddem magni peress li jista' jikkawża sturdament, għeja jew, b'mod mhux komuni, ngħas (ara sezzjoni 4.8).

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil tas-sigurtà

Adulti

Ir-reazzjonijiet avversi rrapportati l-aktar ta' spiss li jseħħu f'pazjenti li jingħataw tedizolid phosphate f'għabra ta' studji kliniċi kkontrollati ta' Fażi 3 (tedizolid phosphate 200 mg darba kuljum għal 6 ijiem) kienu nawsjia (6.9%), ugiġħ ta' ras (3.5%), dijarea (3.2%) u rimettar (2.3%), u ġeneralment kienu ħfief sa moderati fis-severità tagħhom.

Il-profil tas-sigurtà kien simili meta tqabblu pazjenti li ngħataw tedizolid phosphate ġol-vina biss ma' pazjenti li ngħatalhom f'ħalqhom biss, ħlief għal rata rrapportata oġġla ta' disturbi gastrointestinali assoċjata ma' għoti fil-ħalq.

Lista tabulata ta' reazzjonijiet avversi

Ir-reazzjonijiet avversi li ġejjin ġew identifikati f'żewġ studji komparattivi piviali ta' Fażi 3 f'adulti trattati b'Sivextro (Tabella 1). Żieda fl-ALT, żieda fl-AST u riżultati mhux normali ta' testijiet tal-funzjoni tal-fwied kienu l-uniċi reazzjonijiet avversi għall-medicina rrapportati fi studju wiehed komparattiv ta' Fażi 3 f'pazjenti b'età minn 12 sa < 18-il sena. Ir-reazzjonijiet avversi huma kklassifikati skont it-terminu ppreferut u l-Klassi tas-Sistemi u tal-Organ, u skont il-frekwenza. Il-frekwenzi huma ddefiniti bħala: komuni ħafna ($\geq 1/10$); komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$); mhux komuni ($\geq 1/1\,000$ sa $< 1/100$); rari ($\geq 1/10\,000$ sa $< 1/1\,000$); rari ħafna ($< 1/10\,000$); mhux magħrufa (ma tistax tittiehed stima mid-data disponibbli).

Tabella 1: Reazzjonijiet avversi skont is-sistemi tal-gisem u l-frekwenza rrappurtati fi provi kliniċi u/jew mill-użu ta' wara t-tqeghid fis-suq

Klassi tas-sistemi u tal-organi	Frekwenza	Reazzjonijiet avversi
Infezzjonijiet u infestazzjonijiet	<i>Mhux komuni:</i>	Infezzjoni mikotika vulvovaginali, infezzjoni fungali, kandidjaži vulvovaginali, axxessi, kolite kkawżata minn <i>Clostridioides difficile</i> , dermatofitozi, kandidjaži orali, infezzjoni fl-apparat respiratorju
Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika	<i>Mhux komuni:</i> <i>Mhux magħrufa*:</i>	Limfadenopatija Tromboċitopenija*
Disturbi fis-sistema immuni	<i>Mhux komuni:</i>	Sensittività eċċessiva għall-medicina
Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni	<i>Mhux komuni:</i>	Deidratazzjoni, kontroll inadegwat ta' dijabete mellitus, iperkalemija
Disturbi psikjatriċi	<i>Mhux komuni:</i>	Insomnja, disturb fl-irqad, ansjetà, inkubi
Disturbi fis-sistema nervuża	<i>Komuni:</i> <i>Mhux komuni:</i>	Ugħigh ta' ras, sturdament Hedla ta' ngħas, disgewżja, roghda, paraestesija, ipoestesija
Disturbi fl-għajnejn	<i>Mhux komuni</i>	Vista mċajpra, partikuli fil-wieċ tal-vitriju li jidhru bħala tikek u ħjut fil-vista
Disturbi fil-qalb	<i>Mhux komuni</i>	Bradikardija
Disturbi vaskulari	<i>Mhux komuni:</i>	Fwawar, fwawar ta' shana
Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali	<i>Mhux komuni:</i>	Sogħla, imnieher xott, kongestjoni pulmonari
Disturbi gastrointestinali	<i>Common:</i> <i>Mhux komuni:</i>	Nawsja, dijarea, rimettar Ugħigh fl-addome, stitikezza, skumdità fl-addome, ħalq xott, dispepsja, ugħigh fin-naħa ta' fuq tal-addome, gass, marda ta' rifluss gastroesofagali, ematokeżja, tqalligh
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taht il-ġilda	<i>Komuni:</i> <i>Mhux komuni:</i>	Ħakk mifruż Għaraq eċċessiv, ħakk, raxx, urtikarja, alopeċja, raxx eritematuż, raxx mifruż, akne, ħakk allergiku, raxx makulopapulari, raxx papulari, raxx bil-ħakk
Disturbi muskuluskelettriċi u tat-tessuti konnettivi	<i>Mhux komuni:</i>	Artralġja, spażmi fil-muskoli, ugħigh fid-dahar, skumdità fir-riglejn u fid-dirghajn, ugħigh fl-ghonq
Disturbi fil-kliewi u fis-sistema urinarja	<i>Mhux komuni:</i>	Riħa mhux normali tal-awrina
Disturbi fis-sistema riproduttiva u fis-sider	<i>Mhux komuni:</i>	Ħakk vulvovaginali
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata	<i>Komuni:</i> <i>Mhux komuni:</i>	Gheja Tkexkix ta' bard, irritabilità, deni, edima periferali
Investigazzjonijiet	<i>Mhux komuni:</i>	Tnaqqis fil-forza tal-qabda, żieda fit-transaminases, tnaqqis fl-għadd ta' ċelluli bojod tad-demem

* Abbażi ta' rapporti ta' wara t-tqeghid fis-suq. Peress li dawn ir-reazzjonijiet kienu rrappurtati b'mod volontarju minn popolazzjoni ta' daqs mhux ċert, mhuwiex possibbli li tiġi stmata b'mod affidabbli l-frekwenza tagħhom li għalhekk hija kkategorizzata bħala mhux magħrufa.

Popolazzjoni pedjatrika

Fi studji ta' pazjenti pedjatriki mit-twelid sa < 18-il sena, il-profil tas-sigurtà ta' tedizolid phosphate kien ġeneralment simili għall-profil osservat fl-adulti.

L-iktar reazzjonijiet avversi komuni li sehhew fil-pazjenti pedjatriki sa < 18-il sena li rċewew tedizolid phosphate fil-provi kliniċi ABSSSI kienu n-nawsja (1.1%), ir-rimettar (1.1%), u l-flebite (1.1%).

Is-sigurtà ta' tedizolid phosphate fl-adolessenti ġiet evalwata fi prova klinika waħda ta' Fażi 3, li kienet tinkludi 91 pazjent pedjatriku (b'età minn 12 sa < 18-il sena) b'ABSSSI trattati b'Sivextro 200 mg IV u/jew orali għal 6 ijiem u 29 pazjent trattati b'sustanzi ta' paragun għal 10 ijiem.

Is-sigurtà ta' tedizolid phosphate (gol-vini u/jew orali) kienet evalwata wkoll f'2 provi kliniċi li kienu jinkludu dożaġġ multipli ta' 83 tifel u tifla sa < 12-il sena. Dawn kienu jinkludu 44 tifel u tifla mill-età ta' 6 snin sa taht it-12-il sena li rċewew medja ta' 9 ijiem ta' dożaġġ (medda 1-12-il jum), 16-il tifel u tifla mill-età ta' sentejn sa < 6 snin li rċewew medja ta' 9 ijiem ta' dożaġġ (medda 2-14-il jum), 15-il tifel u tifla bl-età ta' 28 jum sa < sentejn li rċewew medja ta' 10 ijiem ta' dożaġġ (medda 6-11-il jum), u 8 trabi tat-twelid sa < 28 jum (4 li twieldu wara terminu shih u 4 li twieldu qabel iż-żmien) li rċewew medja ta' 3 ijiem ta' dożaġġ (medda ta' 3 ijiem).

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rrapportati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imniżżla f' [Appendiċi V](#).

4.9 Doża eċċessiva

F'każ ta' doża eċċessiva, Sivextro għandu jitwaqqaf u għandha tingħata trattament ġenerali ta' appoġġ. Emodijalisi ma tirriżultax fit-tnehhija sinifikanti ta' tedizolid miċ-ċirkolazzjoni sistemika. L-ogħla doża waħda mogħtija fl-istudji kliniċi kienet ta' 1 200 mg. Ir-reazzjonijiet avversi kollha kienu ġeneralment minn hfiyf sa moderati fis-severità tagħhom.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: Antibatteriki għal użu sistemiku, antibatteriki oħra, Kodiċi ATC: J01XX11

Mekkaniżmu ta' azzjoni

Tedizolid phosphate huwa promediċina tal-fosfat ta' oxazolidinone. L-attività antibatterika ta' tedizolid hija medjata bit-twaħħil mas-subunità 50S tar-ribosoma batterjali li tirriżulta f'inibizzjoni tas-sintesi tal-proteina.

Tedizolid huwa primarjament attiv kontra batterji Gram pożittivi.

Tedizolid huwa batterjostatiku kontra enterokokki, staphylokokki, u streptokokki *in vitro*.

Reżistenza

Il-mutazzjonijiet osservati l-aktar komuni fi staphylokokki u enterokokki li jirriżultaw f'reżistenza għal oxazolidinone huma f'kopja waħda jew aktar tal-ġeni 23S rRNA (G2576U u T2500A). L-organiżmi reżistenti għal oxazolidinones permezz ta' mutazzjonijiet fil-ġeni kromosomali li jispeċifikaw il-kowd ta' 23S rRNA jew il-proteini tar-ribosoma (L3 u L4) ġeneralment għandhom reżistentza inkroċjata għal

tedizolid.

Mekkaniżmu ta' reżistenza ieħor huwa kowd speċifikat minn ġene ta' reżistenza għal chloramphenicol-florfenicol (*cfr* - chloramphenicol-florfenicol resistance) li jingarr mill-plasmid u huwa assoċjat ma' transposon, li jikkonferixxi reżistenza fi staphylokokki u enterokokki għal oxazolidinones, phenicols, lincosamides, pleuromutilins, streptogramini A u makrolidi b'16-il membru. Minhabba grupp ta' hydroxymethyl fil-pożizzjoni C5, tedizolid iżomm attività kontra razez ta' *Staphylococcus aureus* li jesprimu l-ġene *cfr* fin-nuqqas ta' mutazzjonijiet kromosomali.

Il-mekkaniżmu ta' azzjoni huwa differenti minn dak ta' prodotti mediċinali antibatterici tal-klassi non-oxazolidinone; għalhekk, reżistenza inkroċjata bejn tedizolid u klassijiet oħrajn ta' prodotti mediċinali antibatterici hija improbabbli.

Attività antibatterika flimkien ma' sustanzi antibatterici u antifungali oħrajn

Studji *in vitro* ta' taħlita mediċinali b'tedizolid u amphotericin B, aztreonam, ceftazidime, ceftriaxone, ciprofloxacin, clindamycin, colistin, daptomycin, gentamicin, imipenem, ketoconazole, minocycline, piperacillin, rifampicin, terbinafine, trimethoprim/sulfamethoxazole, u vancomycin jindikaw li la ntweriet sinerġija u lanqas intwera antagoniżmu.

Valuri kritiċi għall-ittestjar tas-suxxettibbiltà

Kriterji interpretattivi għall-ittestjar tas-suxxettibbiltà fl-MIC (koncentrazzjoni minima inibitorja) ġew stabbiliti mill-Kumitat Ewropew dwar it-Testijiet tas-Suxxettibbiltà Antimikrobika (EUCAST) għal tedizolid u huma elenkati hawn: https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints_en.xlsx

Relazzjoni farmakokinetika/farmakodinamika

Il-proporzjon ta' AUC/MIC kien il-parametru farmakodinamiku muri li jikkorrelata l-aħjar mal-effikaċja fil-mudelli ta' infezzjoni *S. aureus* tal-koxxa u l-pulmun tal-ġrieden.

F'mudell ta' infezzjoni ta' koxxa ta' ġurdien ta' *S. aureus*, l-attività antibatterika ta' tedizolid tnaqqset fin-nuqqas ta' granulociti. Il-proporzjon tal-AUC/MIC biex tinkiseb batterjostasi fil-ġrieden newtropseni kien mill-inqas 16-il darba dak f'annimali immunokompetenti (ara sezzjoni 4.4).

Effikaċja klinika kontra patoġeni speċifiċi

Intweriet effikaċja fi studji kliniċi kontra l-patoġeni elenkati taħt kull indikazzjoni li kienu suxxettibbli għal tedizolid *in vitro*.

Infezzjonijiet batteriċi akuti fil-ġilda u fl-istruttura tal-ġilda

- *Staphylococcus aureus*
- *Streptococcus pyogenes*
- *Streptococcus agalactiae*
- Grupp *Streptococcus anginosus* (fosthom *S. anginosus*, *S. intermedius* u *S. constellatus*)

Attività antibatterjali kontra patoġeni rilevanti oħrajn

Effikaċja klinika ma ġietx stabbilita kontra l-patoġeni li ġejjin, għalkemm studji *in vitro* jissugġerixxu li jkun suxxettibbli għal tedizolid fin-nuqqas ta' mekkaniżmi ta' reżistenza miksuba:

- *Staphylococcus lugdunensis*

Popolazzjoni pedjatrika

L-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini ddiferiet l-obbligu li jiġu ppreżentati riżultati tal-istudji b'Sivextro f'wieħed jew iktar kategoriji tal-popolazzjoni pedjatrika fit-trattament ta' infezzjonijiet batterjali akuti tal-ġilda u fl-istruttura tal-ġilda (ara sezzjoni 4.2 għal informazzjoni dwar l-użu pedjatriku).

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Tedizolid phosphate orali jew ġol-vina huwa promediċina li tiġi kkonvertita malajr permezz ta' phosphatases għal tedizolid, il-parti mikrobijologikament attiva. F'din is-sezzjoni qiegħed jiġi diskuss biss il-profil farmakokinetiku ta' tedizolid. Studji farmakokinetiċi twettqu f'voluntiera f'saħħithom u analizijiet farmakokinetiċi tal-popolazzjoni twettqu f'pazjenti minn studji ta' Fażi 3.

Assorbiment

Fi stat fiss, il-medja tal-valuri tas- C_{max} (SD) ta' tedizolid ta' 2.2 (0.6) u 3.0 (0.7) mkg/mL u l-valuri tal-AUC ta' 25.6 (8.5) u 29.2 (6.2) mkg siegħa/mL kienu simili bl-għoti orali jew ġol-vina ta' tedizolid phosphate, rispettivament. Il-bijodisponibbiltà assoluta ta' tedizolid hija aktar minn 90%. L-oġġla konċentrazzjonijiet fil-plażma ta' tedizolid jintlaħqu madwar 3 sigħat wara d-dożaġġ wara l-għoti orali ta' tedizolid phosphate f'kundizzjonijiet ta' sawm.

L-oġġla konċentrazzjonijiet (C_{max}) ta' tedizolid jitnaqqsu b'madwar 26% u mdewma b'6 sigħat meta tedizolid phosphate jingħata wara ikla b'hafna xaham, meta mqabbla ma' stat ta' sawm, filwaqt li l-espożizzjoni totali ($AUC_{0-\infty}$) tibqa' l-istess bejn stat ta' sawm u wara l-ikel.

Distribuzzjoni

It-twaħħil medju ta' tedizolid mal-proteini tal-plażma tal-bniedem huwa madwar 70-90%. Il-medja tal-volum ta' distribuzzjoni ta' tedizolid fl-istat fiss f'adulti f'saħħithom (n=8) wara doża ġol-vina waħda ta' tedizolid phosphate 200 mg varja minn 67 sa 80 L.

Bijotrasformazzjoni

Tedizolid phosphate huwa kkonvertit minn plazma endoġena u phosphatases tat-tessuti għall-parti mikrobijologikament attiva, tedizolid. Minbarra tedizolid, li jammonta għal madwar 95% tal-AUC tal-karbonju radjuattiv totali fil-plażma, m'hemm ebda metabolit sinifikanti ieħor li jiċċirkola. Meta ġie inkubat ma' ġabra ta' mikrosomi tal-fwied tal-bniedem, tedizolid kien stabbli, u dan jissuġġerixxi li tedizolid mhux substrat għall-enzimi epatiċi CYP450. Diversi enzimi ta' sulfotransferase (SULT) (SULT1A1, SULT1A2, u SULT2A1) huma involuti fil-bijotrasformazzjoni ta' tedizolid, biex jiffurmaw konjugat ta' sulphate inattiv u li ma jiċċirkolax misjub fl-eskreta.

Eliminazzjoni

Tedizolid huwa eliminat fl-eskreta, primarjament bħala konjugat ta' sulphate li ma jiċċirkolax. Wara għoti orali wieħed ta' tedizolid phosphate ttikkettat b' ^{14}C f'kundizzjonijiet ta' sawm, il-maġġoranza tal-eliminazzjoni seħħet fil-fwied b'81.5% tad-doża radjoattiva rkuprata fl-ippurgar u bi 18% fl-awrina, bil-biċċa l-kbira tal-eliminazzjoni (> 85%) sseħħ fi żmien 96 siegħa. Inqas minn 3% tad-doża mogħtija ta' tedizolid phosphate tiġi eliminata bħala tedizolid attiv. Il-half life tal-eliminazzjoni ta' tedizolid hija madwar 12-il siegħa u l-eliminazzjoni mill-vina hija 6-7 L/siegħa.

Linearità/nuqqas ta' linearità

Tedizolid wera farmakokinetika lineari fir-rigward tad-doża u l-ħin. Is- C_{max} u l-AUC ta' tedizolid żdiedu bejn wieħed u ieħor proporzjonalment għad-doża f'medda ta' doża orali unika ta' 200 mg sa 1 200 mg u fil-medda kollha tad-doża ġol-vina ta' 100 mg sa 400 mg. Konċentrazzjonijiet fi stat fiss jintlaħqu fi żmien 3 ijiem u jindikaw akkumulu modest tas-sustanza attiva ta' madwar 30% wara għoti orali jew ġol-vina multiplu darba kuljum kif imbassar minn half-life ta' madwar 12-il siegħa.

Popolazzjonijiet speċjali

Indeboliment renali

Wara għoti ta' doża waħda ġol-vina ta' 200 mg ta' tedizolid phosphate lil 8 individwi b'indeboliment renali sever iddefinit bħala $eGFR < 30$ mL/min, is- C_{max} baqa' bażikament mhux mibdul u l- $AUC_{0-\infty}$ inbidel b'inqas minn 10% meta mqabbel ma' 8 kontrolli ta' individwi f'saħħithom korrispondenti. Emodijalisi ma tirriżultax fi tneħħija sinifikanti ta' tedizolid miċ-ċirkolazzjoni sistemika, kif ivvalutat f'individwi b'marda renali fl-aħħar stadju ($eGFR < 15$ mL/min). L-eGFR kien ikkalkolat permezz tal-ekwazzjoni MDRD4.

Indeboliment epatiku

Wara għoti ta' doża orali waħda ta' 200 mg ta' tedizolid phosphate, il-farmakokinetika ta' tedizolid ma tinbidilx f'pazjenti b'indeboliment moderat ($n=8$) jew sever ($n=8$) tal-fwied (Child-Pugh Klassi B u Ċ).

Popolazzjoni anzjana (≥ 65 sena)

Il-farmakokinetika ta' tedizolid f'voluntiera anzjani f'saħħithom (li għandhom 65 sena u aktar, b'tal-inqas 5 individwi li għandhom tal-inqas 75 sena; $n=14$) kienet paragonabbli ma' individwi iżgħar bħala kontroll (25 sa 45 sena; $n=14$) wara għoti ta' doża orali waħda ta' tedizolid phosphate 200 mg.

Popolazzjoni pedjatrika

Il-farmakokinetika ta' tedizolid giet evalwata f'adolesxenti (12 sa 17-il sena; $n=20$) wara l-għoti ta' doża waħda orali jew ġol-vina ta' tedizolid phosphate 200 mg u f'adolesxenti (12 sa < 18-il sena; $n=91$) li kienu qed jirċievu tedizolid phosphate 200 mg ġol-vina jew mill-ħalq kull 24 siegħa għal 6 ijiem. Is- C_{max} u l- AUC_{0-24} siegħa medji stmati fi stat fiss għal tedizolid fl-adolesxenti kienu $3.37 \mu\text{g/mL}$ u $30.8 \mu\text{g}\cdot\text{siegħa/mL}$ li kienu simili għal daww fl-adulti.

Il-parametri farmakokinetiċi medji ta' tedizolid wara dożaġġi multipli ta' tedizolid phosphate bħala infużjoni tal-IV u bħala pillola orali għal pazjenti pedjatriċi taħt < 12-il sena huma muriġa fit-Tabella 2. Meta mqabbel ma' pazjenti adulti li rċevew 200 mg ta' tedizolid phosphate darba kuljum, esponimenti għal tedizolid fi stat fiss (AUC_{0-24h} u C_{max}) kienu oghla f'pazjenti pedjatriċi ta' < 12-il sena li rċevew dożaġġ rakkomandat ta' tedizolid phosphate.

Tabella 2: Stimi tal-parametru farmakokinetiku tal-popolazzjoni li tiegħu tedizolid fi stat fiss previsti bil-Medja Ġeometrika (%CV) f'pazjenti pedjatriċi^a sa < 12-il sena u li jiżnu mill-inqas 35 kg

Kors tad-Dożaġġ	Doża Totali ta' Kuljum	Imnejn Tingħata	AUC_{0-24h} (mcg·h/mL) fi Stat Fiss	C_{max} (mcg/mL) fi Stat Fiss
200 mg Darba kuljum	200 mg	IV	38.70 (32.00)	5.02 (15.73)
		Orali (pillola)	36.96 (32.00)	3.21 (21.16)

AUC , erja taħt il-kurva tal-konċentrazzjoni u ż-żmien; C_{max} , konċentrazzjoni massima; %CV, koeffiċjent tal-varjazzjoni.

^a N=16

Sess tal-persuna

L-impatt tal-ġeneru sesswali fuq il-farmakokinetika ta' tedizolid phosphate kien evalwat f'irġiel u f'nisa f'saħħithom fi studji kliniċi u f'analizi tal-farmakokinetika tal-popolazzjoni. Il-farmakokinetika ta' tedizolid kienet simili bejn l-irġiel u n-nisa.

Studji ta' interazzjoni tal-prodott mediċinali

L-Effetti ta' mediċini oħra fuq Sivextro

Studji *in vitro* urew li mhumie x antiċipati interazzjonijiet bejn il-mediċini bejn tedizolid u inibituri jew indutturi tal-isoenzimi taċ-ċitokrom P450 (CYP).

Ġew identifikati isoformi multipli (SULT1A1, SULT1A2, u SULT2A1) ta' sulfotransferase (SULT) *in vitro* li huma kapaċi jikkonjugaw tedizolid li jissuggerixxi li l-ebda isoenzima waħedha ma hija kruċjali għat-tneħħija ta' tedizolid.

L-Effetti ta' Sivextro fuq mediċini oħra

Enzimi li jimmetabolizzaw il-mediċina

Studju *in vitro* f' mikrosomi tal-fwied tal-bniedem jindikaw li tedizolid phosphate u tedizolid mhumie x inibituri sostanzjali tal-metabolizmu medjat minn xi waħda mill-isoenzimi ta' CYP li ġejjin (CYP1A2, CYP2C19, CYP2A6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6, u CYP3A4). Tedizolid ma bidilx l-attività ta' isoenzimi magħżula ta' CYP, iżda kienet osservata induzzjoni tal-mRNA ta' CYP3A4 *in vitro* f'epatociti.

Studju kliniku li qabbel il-farmakokinetika ta' doża waħda (2 mg) ta' midazolam (suġrat ta' CYP3A4) waħdu jew flimkien ma' tedizolid phosphate (doża ta' 200 mg darba kuljum mill-ħalq għal 10 ijiem), ma wera l-ebda differenza ta' sinifikat kliniku fis- C_{max} jew l-AUC ta' midazolam. Mhux meħtieġ aġġustament fid-doża ta' suġrati ta' CYP3A4 mogħtija waqt trattament b'Sivextro.

Trasportaturi tal-membrana

Il-potenzjal għal tedizolid jew tedizolid phosphate li jinibixxu t-trasport ta' suġrati użati biex jidentifikaw teħid mill-ġdid importanti tal-mediċina (OAT1, OAT3, OATP1B1, OATP1B3, OCT1, u OCT2) u trasportaturi tal-effluss (P-gp u BCRP) kien ittestjat *in vitro*. Ma huma mistennija li jseħħu l-ebda interazzjonijiet rilevanti b'mod kliniku b'dawn it-trasportaturi, bl-eċċezzjoni ta' BCRP.

Fi studju kliniku li qabbel il-farmakokinetika ta' doża waħda (10 mg) ta' rosuvastatin (suġrat ta' BCRP) waħdu jew flimkien ma' għoti mill-ħalq ta' tedizolid phosphate 200 mg, l-AUC u s- C_{max} ta' rosuvastatin, żiedu b'madwar 70% u 55%, rispettivament, meta ngħata flimkien ma' Sivextro. Għalhekk, Sivextro li jingħata mill-ħalq jista' jwassal għal inibizzjoni ta' BCRP fil-livell tal-musrana.

Inibizzjoni ta' monoamine oxidase

Tedizolid huwa inibitur reversibbli ta' MAO *in vitro*; madankollu, ma hija mistennija l-ebda interazzjoni meta jitqabblu l- IC_{50} u l-espożizzjonijiet mistennija fil-plażma fil-bniedem. Ma kienet osservata ebda evidenza ta' MAO-A fl-istudji ta' Fażi 1 speċifikament imfassla biex jinvestigaw il-potenzjal għal din l-interazzjoni.

Sustanzi adrenerġiċi

Twettqu żewġ studji crossover ikkontrollati bi placebo biex jiġi vvalutat il-potenzjal ta' 200 mg tedizolid phosphate orali fi stat fiss li jsaħħaħ ir-risponsi ta' żieda fil-pressjoni permezz ta' tagħfis tal-kanali tad-demmi ta' pseudoephedrine u tyramine f'individwi f'saħħithom. L-ebda bidla sinifikanti fil-pressjoni tad-demmi jew fir-rata tat-taħbit tal-qalb ma ġiet osservata b'pseudoephedrine. Id-doża medjana ta' tyramine meħtieġa li tikkawża żieda fil-pressjoni tad-demmi sistolika ta' ≥ 30 mmHg mill-linja bażi qabel id-doża kienet 325 mg b'tedizolid phosphate meta mqabbla ma' 425 mg bi placebo. L-għoti ta' Sivextro ma' ikel b'ħafna tyramine (jiġifieri, li fih livelli ta' tyramine ta' madwar 100 mg) mhuwix mistenni li jgħallu rispons ta' żieda fil-pressjoni permezz ta' tagħfis tal-kanali tad-demmi.

Sustanzi serotonerġiċi

L-effetti serotonerġiċi b'doži ta' tedizolid phosphate sa 30 darba aktar mid-doża ekwivalenti tal-bniedem ma kinux differenti mill-kontroll bis-sustanza li fiha tingarr is-sustanza attiva f'mudell ta' ġurdien li jbassar l-attività serotonerġika tal-moħħ. Hemm data limitata f'pazjenti dwar l-interazzjoni bejn is-sustanzi serotonerġiċi u tedizolid phosphate. Fi studji ta' Fażi 3, l-individwi li jieħdu sustanzi serotonerġiċi inkluż antidepressanti bħal inibituri selettivi tat-teħid mill-ġdid ta' serotonin (SSRIs), antidepressanti triċikliċi, u agonisti tar-riċettur ta' 5-hydroxytryptamine (5-HT1) ta' serotonin (triptani), meperidine, jew buspirone ġew esklużi.

5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà

Ma twettqux studji fit-tul dwar il-karċinoġenità b'tedizolid phosphate.

Dożaġġ ripetut orali u ġol-vina ta' tedizolid phosphate fi studji tossikoloġiċi ta' xahar u 3-xhur fil-firien ipprođu ew ipoċellularità tal-mudullun tal-ġhadam (ċelluli mijelojdi, eritrojdi, u megakarjoċiti) li kienet tiddependi fuq id-doża u ż-żmien, bi tnaqqis assoċjat fl-RBCs, WBCs u plejtlits li jiċċirkolaw. Dawn l-effetti wrew evidenza ta' reversibbiltà u sehhew f'livelli ta' espożizzjoni għal tedizolid fil-plażma (AUC) ≥ 6 -darbiet aktar mill-espożizzjoni fil-plażma assoċjata mad-doża terapewtika tal-bniedem. Fi studju immunotossikoloġiku ta' xahar fil-firien, dożaġġ orali ripetut ta' tedizolid phosphate ntweraw li jnaqqas b'mod sinifikanti iċ-ċelluli B u ċ-ċelluli T tal-milsa u li jnaqqas it-titers IgG fil-plażma. Dawn l-effetti sehhew f'livelli ta' espożizzjoni għal tedizolid fil-plażma (AUC) ≥ 3 darbiet aktar mill-espożizzjoni mistennija fil-plażma tal-bniedem assoċjata mad-doża terapewtika.

Fi studji fuq firien li għadhom qed jikbru, ma ġie osservat l-ebda organu ta' tossiċità fil-mira speċifiku jew uniku meta mqabbel ma' daww diġà identifikati fl-istudji ta' tossiċità minn doża orali ripetuta f'firien adulti. Madankollu, l-esponiment fil-livell tal-ebda effett avvers osservat (NOAEL - no observed adverse effect level) (abbażi ta' AUC_{0-24h}) tal-istudju ta' tossiċità f'firien li għadhom qed jikbru kien darbtejn inqas meta mqabbel mal-esponiment fl-istudju ta' 28 jum f'firien adulti. Skont dan, il-livelli ta' esponiment tal-plażma fl-istudju ta' tossiċità f'firien li għadhom qed jikbru kienu simili għal daww f'pazjenti pedjatriċi bid-doża terapewtika tal-bniedem.

Studju newropatoloġiku speċjali twettaq f'firien Long Evans ippigmentati mogħtija tedizolid phosphate kuljum sa 9 xhur. Dan l-istudju uża evalwazzjoni morfoloġika sensittiva ta' tessut periferali u tas-sistema nervuża ċentrali ppreservat permezz ta' perfużjoni. Ma kien hemm l-ebda evidenza ta' newrotossiċità, inkluż il-bidliet fl-imġiba newroloġika jew in-newropatija ottika jew periferali, assoċjata ma' tedizolid wara l-1, 3, 6 jew 9 xhur ta' għoti orali sa dożi b'livelli ta' espożizzjoni fil-plażma (AUC) sa 8-darbiet akbar mill-espożizzjoni mistennija fil-plażma tal-bniedem fid-doża terapewtika orali.

Tedizolid phosphate kien negattiv għal ġenotossiċità fl-assaġġi *in vitro* kollha (mutazzjoni batterjali maqluba [Ames], aberrazzjoni kromosomali taċ-ċelluli tal-pulmun tal-ħamster Ċiniż [CHL - *Chinese hamster lung*]) u fit-testijiet *in vivo* kollha (mikronukleu tal-mudullun tal-ġhadam tal-ġurdien, sintesi tad-DNA mhux skedata tal-fwied tal-firien). Tedizolid, iġġenerat minn tedizolid phosphate wara attivazzjoni metabolika (*in vitro* u *in vivo*), kien ittestjat ukoll għal ġenotossiċità. Tedizolid kien pożittiv f'assaġġ tal-aberrazzjoni kromosomali taċ-ċellula ta' CHL *in vitro*, iżda negattiv għal ġenotossiċità f'assaġġi oħrajn *in vitro* (Ames, mutageniċità tal-limfoma tal-ġrieden) u *in vivo* f'assaġġ tal-mikronukleu tal-mudullun tal-ġhadam tal-ġurdien.

Tedizolid phosphate ma kellu l-ebda effett avvers fuq il-fertilità jew fuq il-prestazzjoni riproduttiva ta' firien irġiel, inkluż l-ispermatogeneżi, f'dożi orali sal-akbar doża ttestjata ta' 50 mg/kg/jum, jew firien nisa adulti f'dożi orali sal-akbar doża ttestjata ta' 15 mg/kg/jum. Dawn il-livelli ta' dożi huma ekwivalenti għal margini ta' espożizzjoni ta' ≥ 5.3 darbiet għall-irġiel u ≥ 4.2 darbiet għan-nisa meta mqabbla mal-livelli tal-AUC_{0-24h} ta' tedizolid fil-plażma bid-doża terapewtika orali tal-bniedem.

Studji tal-iżvilupp tal-embriju u tal-fetu fil-ġrieden u l-firien ma wrew l-ebda evidenza ta' effett teratoġeniku f'livelli ta' espożizzjoni ta' 4-darbiet u 6-darbiet aktar, rispettivament, minn daww mistennija fil-bniedem. Fi studji tal-embriju u tal-fetu, tedizolid phosphate ntweraw li jipproduċi tossiċitajiet fl-iżvilupp tal-fetu fil-ġrieden u l-firien. Effetti fl-iżvilupp tal-fetu li jseħħu fil-ġrieden fin-nuqqas ta' tossiċità tal-omm inkluż tnaqqis fil-piżijiet tal-fetu u żieda fl-inċidenza ta' fużjoni tal-qarquċa kostali (tahrax tal-predisposizzjoni ġenetika normali għal varjazzjonijiet sternali fir-razza CD-1 tal-ġrieden) bid-doża għolja ta' 25 mg/kg/jum (4-darbiet il-livell ta' espożizzjoni tal-bniedem ibbażat fuq l-AUCs). Fil-firien, tnaqqis fil-piż tal-fetu u żieda fil-varjazzjonijiet skeletriċi inkluż tnaqqis fl-ossifikazzjoni tal-isternabrae, il-vertebri, u l-kranju kienu osservati fid-doża għolja ta' 15 mg/kg/jum (6-darbiet l-espożizzjoni tal-bniedem ibbażata fuq l-AUCs) u kienu assoċjati ma' tossiċità tal-omm (tnaqqis fil-piżijiet tal-ġisem tal-omm). In-NOAELs għal tossiċità tal-fetu fil-ġrieden (5 mg/kg/jum) kif ukoll tossiċità tal-omm u tal-fetu fil-firien (2.5 mg/kg/jum) kienu assoċjati ma'

valuri tal-erġa taħt il-kurva (AUC) tal-plażma ta' tedizolid bejn wieħed u ieħor ekwivalenti għall-valur tal-AUC ta' tedizolid assoċjat mad-doża orali terapewtika tal-bniedem.

Tedizolid jiġi eliminat fil-ħalib tal-firien li jkunu qegħdin ireddegħu u l-koncentrazzjonijiet osservati kienu simili għal dawk fil-plażma tal-omm.

6. TAGĦRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Qalba tal-pillola

Microcrystalline cellulose
Mannitol
Povidone
Crospovidone
Magnesium stearate

Kisja tar-rita

Polyvinyl alcohol
Titanium dioxide (E171)
Macrogol
Talc
Yellow iron oxide (E172)

6.2 Inkompatibbiltajiet

Mhux applikabbli.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

3 snin.

6.4 Prekawzzjonijiet speċjali għall-ħażna

Dan il-prodott mediċinali m'għandux bżonn ħażna speċjali.

6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih

6 × 1 pilloli f'fojl tal-aluminju/Polyethylene Terephthalate (PET)/Karta u f'folji ta' doża waħda li ma jistgħux jifihom it-tfal perforati trasparenti tal-polyvinyl chloride (PVC)/polyvinylidene chloride (PVdC).

6.6 Prekawzzjonijiet speċjali għar-rimi

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-ligijiet lokali.

7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
L-Olanda

8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/15/991/001

9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 23 ta' Marzu 2015

Data tal-aħħar tiġdid: 9 ta' Jannar 2020

10. DATA TA' REVIZJONI TAT-TEST

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <https://www.ema.europa.eu>.

1. ISEM IL-PRODOTT MEDICINALI

Sivextro 200 mg trab għal konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull kunjett fih disodium tedizolid phosphate li jikkorrispondi għal 200 mg tedizolid phosphate.

Wara r-rikostituzzjoni, kull mL fih 50 mg tedizolid phosphate.

Għal-lista shiħa ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Trab għal konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni (trab għal konċentrat).

Trab abjad għal offwajt.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Sivextro trab għal konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni huwa indikat għat-trattament ta' infezzjonijiet batterjali akuti tal-ġilda u fl-istruttura tal-ġilda (ABSSSI - *acute bacterial skin and skin structure infections*) mit-twelid (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.1).

Il-gwida uffiċjali dwar l-użu xieraq ta' sustanzi antibatterji għandha tiġi kkunsidrata.

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

Pożoloġija

Adulti, kif ukoll adolexxenti u tfal li jiżnu mill-inqas 35 kg

Id-dożaġġ rakkomandat ta' tedizolid phosphate huwa 200 mg darba kuljum għal 6 ijiem.

Tedizolid phosphate pilloli jew trab għal konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni jistgħu jintużaw bħala terapija inizjali. Il-pazjenti li jibdew trattament bil-formulazzjoni parenterali jistgħu jinqalbu għall-preżentazzjoni orali meta dan ikun indikat klinikament.

Adolexxenti u tfal li jiżnu inqas minn 35 kg

Id-dożaġġ ġol-vina rakkomandat ta' tedizolid phosphate huwa ppreżentat fit-Tabella 1. F'dawn il-pazjenti, tedizolid phosphate jingħata darbtejn kuljum għal 6 ijiem, bħala infużjoni ġol-vina li tingħata f'temp ta' siegħa.

Tabella 1: Dożaġġ ġol-vina ta' tedizolid phosphate għal pazjenti pedjatriċi li jiżnu inqas minn 35 kg

Medda tal-Piż (kg)	Dożaġġ	Frekwenza
1 sa inqas minn 3	6 mg	Darbtejn kuljum
3 sa inqas minn 6	12 mg	Darbtejn kuljum
6 sa inqas minn 10	20 mg	Darbtejn kuljum
10 sa inqas minn 14	30 mg	Darbtejn kuljum
14 sa inqas minn 20	40 mg	Darbtejn kuljum
20 sa inqas minn 35	60 mg	Darbtejn kuljum

Jekk doża tinqabeż, din għandha tingħata lill-pazjent malajr kemm jista' jkun fi kwalunkwe hin sa 8 sigħat qabel id-doża skedata li jmiss. Jekk ikun fadal inqas minn 8 sigħat qabel id-doża li jmiss, allura t-tabib għandu jistenna sad-doża skedata li jmiss. M'għandhiex tingħata doża doppja biex tagħmel tajjeb għad-doża li tkun inqabżet.

Popolazzjonijiet speċjali

Anzjani (≥65 sena)

Ma huwa meħtieġ l-ebda aġġustament għad-doża (ara sezzjoni 5.2). L-esperjenza klinika f'pazjenti ≥75 sena hija limitata.

Indeboliment epatiku

Ma huwa meħtieġ l-ebda aġġustament għad-doża (ara sezzjoni 5.2).

Indeboliment renali

Ma huwa meħtieġ l-ebda aġġustament għad-doża (ara sezzjoni 5.2).

Popolazzjoni pedjatrika

Tedizolid phosphate huwa disponibbli bħala pilloli ta' 200 mg għall-adolezzenti u t-tfal li jiżnu mill-inqas 35 kg.

Metodu ta' kif għandu jingħata

Sivextro għandu jingħata b'infużjoni ġol-vina għal perjodu ta' 60 minuta.

Għal istruzzjonijiet fuq ir-rikostituzzjoni u d-dilwizzjoni tal-prodott mediċinali qabel jingħata, ara sezzjoni 6.6.

4.3 Kontraindikazzjonijiet

Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għal kwalunkwe sustanza mhux attiva elenkata fis-sezzjoni 6.1.

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzzjonijiet għall-użu

Pazjenti b'newtropsenja

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' tedizolid phosphate f'pazjenti b'newtropsenja (għadd ta' newtrofili $< 1\,000$ ċelluli/mm³) ma ġewx investigati. F'mudell ta' infezzjoni ta' annimal, l-attività antibatterika ta' tedizolid tnaqqset fin-nuqqas ta' granulociti. Ir-relevanza klinika ta' din l-osservazzjoni mhijiex magħrufa. Għandhom jiġu kkunsidrati terapiji alternattivi waqt it-trattament ta' pazjenti b'newtropsenja u b'ABSSSI (ara sezzjoni 5.1).

Disfunzjoni mitokondrijali

Tedizolid jinibixxi s-sintezi tal-proteini mitokondrijali. B'riżultat ta' din l-inibizzjoni jista' jkun hemm reazzjonijiet avversi bħal aċidożi lattika, anemija u newropatija (ottika u periferali). Dawn l-avvenimenti ġew osservati b'membri ieħor tal-klassi ta' oxazolidinone meta jingħata għal perjodu itwal minn dak rakkomandat għal tedizolid phosphate.

Majelosoppressjoni

Matul trattament b'tedizolid phosphate, ġew osservati tromboċitopenija, tnaqqis fl-emoglobina u tnaqqis fin-newtrofili. Anemija, lewkopenja u panċitopenja ġew irrapportati f'pazjenti ittrattati b'membri ieħor tal-klassi ta' oxazolidinone u r-riskju ta' dawn l-effetti deher li kien relatat mat-tul tat-trattament.

Il-parti l-kbira tal-każijiet ta' tromboċitopenija seħħew bi trattament li dam aktar mit-tul ta' żmien rakkomandat. Jista' jkun hemm rabta ma' tromboċitopenija f'pazjenti b'insuffiċjenza tal-kliewi. Pazjenti li jiżviluppaw majelosoppressjoni għandhom jiġu mmonitorjati u l-benefiċċju u r-riskju għandhom jiġu evalwati mill-ġdid. Jekk it-trattament jtkompla, għandhom jiġu implimentati monitoraġġ mill-qrib tal-għadd tad-demem u strategiji ta' mmanigġjar xieraq.

Newropatija periferali u disturbi fin-nervituri ottiċi

Newropatija periferali, kif ukoll newropatija ottika li xi drabi jwasslu għal telf tal-vista, ġew irrapportati f'pazjenti ttrattati b'membri ieħor tal-klassi ta' oxazolidinone b'tul ta' trattament li jaqbeż dak rakkomandat għal tedizolid phosphate. Newropatija (ottika u periferali) ma ġietx irrapportata f'pazjenti ttrattati b'tedizolid phosphate għat-tul ta' żmien ta' trattament rakkomandat ta' 6 ijiem. Il-pazjenti kollha għandhom jingħataw parir biex jirrapportaw sintomi ta' indeboliment fil-vista, bħal bidliet fl-akutezza viżiva, bidliet fil-mod kif wiehed jara l-kuluri, vista mċajpra, jew difett fil-kamp viżiv. F'każijiet bħal dawn, hija rakkomandata evalwazzjoni fil-pront b'referenza għal oftalmologu, kif ikun meħtieġ.

Aċidożi lattika

Aċidożi lattika ġiet irrapportata bl-użu ta' membri ieħor tal-klassi ta' oxazolidinone. Aċidożi lattika ma ġietx irrapportata f'pazjenti ttrattati b'tedizolid phosphate għall-perjodu ta' żmien ta' trattament rakkomandat ta' 6 ijiem.

Reazzjonijiet ta' sensitività eċċessiva

Tedizolid phosphate għandu jingħata b'attenzjoni f'pazjenti li huma magħrufin li għandhom sensitività eċċessiva għal oxazolidinones oħrajn peress li jista' jkun hemm sensitività eċċessiva inkroċjata.

Dijarea assoċjata ma' *Clostridioides difficile*

Dijarea assoċjata ma' *Clostridioides difficile* (CDAD - *Clostridium difficile* associated diarrhoea) ġiet irrapportata għal tedizolid phosphate (ara sezzjoni 4.8). CDAD tista' tvarja fil-gravità tagħha minn dijarea hafifa għal kolite fatali. It-trattament b'sustanzi antibatterici jbidel il-flora normali tal-kolon u jista' jippermetti tkabbir żejjed ta' *C. difficile*.

CDAD għandha tiġi kkunsidrata fil-pazjenti kollha li jkollhom dijarea severa wara użu ta' antibijotici. Hija meħtieġa storja medika b'attenzjoni peress li CDAD ġiet irrapportata li sseħħ fuq xahrejn wara l-ghoti ta' sustanzi antibatterici.

Jekk CDAD hija suspettata jew ikkonfermata, tedizolid phosphate u, jekk ikun possibbli, sustanzi antibatterici oħrajn mhux immirati kontra *C. difficile* għandhom jitwaqqfu u għandhom jinbdew miżuri terapewtiċi xierqa minnufih. Miżuri ta' appoġġ xierqa, trattament antibijotiku ta' *C. difficile*, u evalwazzjoni kirurgika għandhom jiġu kkunsidrati. Prodotti mediċinali li jinibixxu l-peristalsi huma

kontraindikati f'din is-sitwazzjoni.

Inibizzjoni ta' monoamine oxidase

Tedizolid huwa inibitur reversibbli, mhux selettiv ta' monoamine oxidase (MAO) *in vitro* (ara sezzjoni 4.5).

Sindrome ta' serotonin

Ġew irrapportati rapporti spontanji ta' sindrome ta' serotonin assoċjati mal-ġhoti flimkien ta' oxazolidinones, inkluż tedizolid phosphate, flimkien mas-sustanzi serotonergici (bħal antidepressanti u opjojdi) (ara sezzjoni 4.5).

Għandu jkun hemm kawtela meta tedizolid jintuza ma' dawn il-prodotti mediċinali. Il-pazjenti għandhom jiġu osservati mill-qrib għal sinjali u sintomi tas-sindrome ta' serotonin bħal disfunzjoni konjittiva, deni għoli, iperriflessija u nuqqas ta' koordinazzjoni. Jekk isehhu sinjali jew sintomi, it-tobba għandhom jikkunsidraw li jwaqqfu waħda mis-sustanzi jew it-tnejn li huma.

Mikroorganizmi mhux suxxettibbli

L-ġhoti ta' tedizolid phosphate fin-nuqqas ta' infezzjoni batterika ppruvata jew issuspettata sew iżid ir-riskju tal-iżvilupp ta' batterji rezistenti għall-mediċini.

Tedizolid ġeneralment mhuwiex attiv kontra batterji tat-tip Gram-negattivi.

Limitazzjonijiet tad-data klinika

F'ABSSSI, it-tipi ta' infezzjonijiet ittrattati kienu ristretti għal ċellulite/irsipli jew axxessi kutanji maġġuri, u infezzjonijiet fil-feriti biss. Tipi oħrajn ta' infezzjonijiet tal-ġilda ma ġewx studjati.

Hemm esperjenza limitata b'tedizolid phosphate fit-trattament ta' pazjenti b'infezzjonijiet batterjali akuti tal-ġilda u tal-istruttura tal-ġilda konkomittanti u b'batterimja sekondarja u ebda esperjenza fit-trattament ta' ABSSSI b'sepsi gravi jew xokk settiku.

Studji klinici kkontrollati ma nkludewx pazjenti b'newtopenija (għadd ta' newtrofil $< 1\,000$ ċellula/mm³) jew pazjenti immunokompromessi severament.

Sodium

Dan il-prodott mediċinali fih anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull kunjett, jiġifieri essenzjalment 'hieles mis-sodium'.

4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali ohra u forom ohra ta' interazzjoni

Interazzjonijiet farmakokinetici

Fi studju kliniku li qabbel il-farmakokinetika ta' doża waħda (10 mg) ta' rosuvastatin (sustrat tal-Proteina ta' Reżistenza tal-Kanċer tas-Sider [BCRP - *Breast Cancer Resistant Protein*]) waħdu jew f'kombinazzjoni ma' tedizolid phosphate (doża orali ta' 200 mg darba kuljum), l-AUC u s-C_{max} ta' rosuvastatin żdiedu b'madwar 70% u 55%, rispettivament, meta ingħata flimkien ma' tedizolid phosphate. Għalhekk, tedizolid phosphate mogħti mill-ħalq jista' jwassal għal inibizzjoni ta' BCRP fil-livell intestinali. Jekk possibbli, waqt is-6 ijiem ta' trattament b'tedizolid phosphate mill-ħalq, għandu jiġi kkunsidrat interruzzjoni tal-prodott mediċinali sustrati ta' BCRP mogħti fl-istess ħin (bħal imatinib, lapatinib, methotrexate, pitavastatin, rosuvastatin, sulfasalazine, u topotecan).

Interazzjonijiet farmakodinamiċi

Inibizzjoni ta' monoamine oxidase

Tedizolid huwa inibitur reversibbli ta' monoamine oxidase (MAO) *in vitro*; madankollu, ma hija mistennija l-ebda interazzjoni meta wieħed iqabbel l-IC₅₀ għall-inibizzjoni ta' MAO-A u l-espożizzjonijiet fil-plażma mistennija fil-bniedem. Studji tal-interazzjonijiet tal-medicina, biex jiġu determinati l-effetti ta' 200 mg tedizolid phosphate orali fl-istat fiss fuq l-effetti ta' żieda fil-pressjoni permezz ta' tagħfis tal-kanali tad-demem ta' pseudoephedrine u tyramine, twettqu f'voluntiera f'saħħithom. Ma ġew osservati l-ebda bidliet sinifikanti fil-pressjoni tad-demem jew fir-rata tat-taħbit tal-qalb b'pseudoephedrine fil-voluntiera f'saħħithom, u ma ġiet osservata l-ebda żieda klinikament rilevanti fis-sensittività għal tyramine.

Interazzjonijiet serotonerġiċi potenzjali

Il-potenzjal għal interazzjonijiet serotonerġiċi ma ġiex studjat la fuq pazjenti u lanqas fuq voluntiera f'saħħithom (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.2).

L-esperjenza ta' wara t-tqegħid fis-suq: kien hemm rapporti ta' pazjenti li esperjenzaw is-sindrome ta' serotonin waqt li kienu qegħdin jiehdu tedizolid u sustanzi serotonerġiċi (antidipressanti, opjojdi) li għadda meta waqqfu waħda mill-medicini jew it-tnejn li huma.

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Tqala

M'hemmx *data* dwar l-użu ta' tedizolid phosphate f'nisa tqal. Studji fil-ġrieden u l-firien urew effetti fuq l-iżvilupp (ara sezzjoni 5.3). Bħala prekawzjoni huwa preferribbli li jiġi evitat l-użu ta' tedizolid phosphate waqt it-tqala.

Treddigh

Mhux magħruf jekk tedizolid phosphate jew il-metaboliti tiegħu jiġux eliminati mill-ħalib tas-sider tal-bniedem. Tedizolid hu eliminat fil-ħalib tas-sider tal-firien (ara sezzjoni 5.3). Riskju għat-tarbija li qiegħda titredda' ma jistax jiġi eskluż. Għandha tittiehed deċiżjoni jekk il-mara twaqqafx it-treddigh jew twaqqafx it-trattament b'tedizolid phosphate, wara li jiġi kkunsidrat il-benefiċċju ta' treddigh għat-tarbija u l-benefiċċju tat-trattament għall-mara.

Fertilità

L-effett ta' tedizolid phosphate fuq il-fertilità fil-bnedmin ma ġiex studjat. Studji f'animali b'tedizolid phosphate ma jurux effetti ħżiena fir-rigward tal-fertilità (ara sezzjoni 5.3).

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Sivextro jista' jkollu effett żgħir fuq il-hila biex issuq u thaddem magni peress li jista' jikkawża sturdament, għeja jew, b'mod mhux komuni, nġhas (ara sezzjoni 4.8).

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil tas-sigurtà

Adulti

Ir-reazzjonijiet avversi rrapportati l-aktar ta' spiss li jseħħu f'pazjenti li jingħataw tedizolid phosphate f'gabra ta' studji kliniċi kkontrollati ta' Fażi 3 (tedizolid phosphate 200 mg darba kuljum għal 6 ijiem) kienu nawsja (6.9%), uġiġh ta' ras (3.5%), dijarea (3.2%) u rimettar (2.3%), u ġeneralment kienu ħfief sa moderati fis-severità tagħhom.

Il-profil tas-sigurtà kien simili meta tqabblu pazjenti li ngħataw tedizolid phosphate ġol-vina biss ma'

pazjenti li ngħatalhom mill-halq biss, hlief għal rapport ta' rata oghla ta' disturbi gastrointestinali assoċjati ma' għoti mill-halq.

Is-sigurtà kienet evalwata b'mod addizzjonali fi studju arbitrarju, b'hafna ċentri fejn la l-investigaturi u lanqas l-individwi ma kienu jafu liema sustanza qed tintuża li sar fiċ-Ċina, fil-Filippini, fit-Tajwan, u fl-Istati Uniti, li kien jinkludi totali ta' 292 pazjent adult ittrattati b'tedizolid phosphate 200 mg mogħti IV u/jew mill-halq darba kuljum għal 6 ijiem, u 297 pazjent ittrattati b'linezolid 600 mg mogħti IV u/jew mill-halq kull 12-il siegħa għal 10 ijiem għal ABSSSI. Il-profil ta' sigurtà f'dan l-istudju kien jixbah lill-provi kliniċi ta' Fażi 3; madankollu, reazzjonijiet fil-post tal-infużjoni (flebite) ġew irrappurtati b'mod aktar frekwenti (2.7%) f'individwi trattati b'tedizolid phosphate milli fil-grupp ta' kontroll ta' linezolid (0%), b'mod partikolari fost pazjenti Asjatiċi. Dawn is-sejbiet jissuġġerixxu frekwenza oghla ta' reazzjonijiet marbuta mal-infużjoni (flebite) minn dak li kien osservat fi studji kliniċi preċedenti b'tedizolid phosphate.

Lista tabulata ta' reazzjonijiet avversi

Ir-reazzjonijiet avversi li ġejjin ġew identifikati f'żewġ studji komparattivi piviali ta' Fażi 3 u studju wiehed wara l-awtorizzazzjoni f'adulti trattati b'Sivextro (Tabella 2). Żieda fl-ALT, żieda fl-AST u riżultati mhux normali ta' testijiet tal-funzjoni tal-fwied kienu l-uniċi reazzjonijiet avversi għall-medicina rrappurtati fi studju wiehed komparattiv ta' Fażi 3 f'pazjenti b'età minn 12 sa < 18-il sena. Ir-reazzjonijiet avversi huma kklassifikati skont it-terminu ppreferut u al-Klassi tas-Sistemi u tal-Organ, u skont il-frekwenza. Il-frekwenzi huma ddefiniti bħala: komuni (≥ 1/10); komuni (≥ 1/100 sa < 1/10); mhux komuni (≥ 1/1 000 sa < 1/100); rari (≥ 1/10 000 sa < 1/1 000); rari ħafna (< 1/10 000); mhux magħrufa (ma tistax tittejjer stima mid-data disponibbli).

Tabella 2: Reazzjonijiet avversi skont is-sistemi tal-ġisem u l-frekwenza rrappurtati fi provi kliniċi u/jew mill-użu ta' wara t-tqegħid fis-suq

Klassi tas-sistemi u tal-organi	Frekwenza	Reazzjonijiet avversi
Infezzjonijiet u infestazzjonijiet	<i>Mhux komuni:</i>	Infezzjoni mikotika vulvovaginali, infezzjoni fungali, kandidjaži vulvovaginali, axxessi, kolite kkawżata minn <i>Clostridioides difficile</i> , dermatofitozi, kandidjaži orali, infezzjoni fl-apparat respiratorju
Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika	<i>Mhux komuni:</i> <i>Mhux magħrufa*:</i>	Limfadenopatija Tromboċitopenija*
Disturbi fis-sistema immuni	<i>Mhux komuni:</i>	Sensittività eċċessiva għall-medicina
Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni	<i>Mhux komuni:</i>	Deidratazzjoni, kontroll inadegwat ta' dijabete mellitus, iperkalemija
Disturbi psikjatriċi	<i>Mhux komuni:</i>	Insomnija, disturb fl-irqad, ansjetà, inkubi
Disturbi fis-sistema nervuża	<i>Komuni:</i> <i>Mhux komuni:</i>	Ugħigħ ta' ras, sturdament Hedla ta' ngħas, disgewżja, roġħda, paraestesija, ipoestesija
Disturbi fl-għajnejn	<i>Mhux komuni</i>	Vista mċajpra, partikuli fil-wieċ tal-vitriju li jidhru bħala tikek u ħjut fil-vista
Disturbi fil-qalb	<i>Mhux komuni</i>	Bradikardija
Disturbi vaskulari	<i>Mhux komuni:</i>	Fwawar, fwawar ta' shana
Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali	<i>Mhux komuni:</i>	Sogħla, imnieher xott, kongestjoni pulmonari

Klassi tas-sistemi u tal-organi	Frekwenza	Reazzjonijiet avversi
Disturbi gastrointestinali	<i>Common:</i> <i>Mhux</i> <i>komuni:</i>	Nawsja, dijarea, rimettar Ugħigh fl-addome, stitikezza, skumdità fl-addome, ħalq xott, dispepsja, ugħigh fin-naħa ta' fuq tal-addome, gass, marda ta' rifuks gastroesofagali, ematokeżja, tqalligh
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda	<i>Komuni:</i> <i>Mhux</i> <i>komuni:</i>	Ħakk mifruż Għaraq eċċessiv, ħakk, raxx, urtikarja, alopeċja, raxx eritematuż, raxx mifruż, akne, ħakk allergiku, raxx makulopapulari, raxx papulari, raxx bil-ħakk
Disturbi muskuloskelettriċi u tat-tessuti konnettivi	<i>Mhux</i> <i>komuni:</i>	Artralġja, spażmi fil-muskoli, ugħigh fid-dahar, skumdità fir-riglejn u fid-dirghajn, ugħigh fl-ġhonq
Disturbi fil-kliwi u fis-sistema urinarija	<i>Mhux</i> <i>komuni:</i>	Riħa mhux normali tal-awrina
Disturbi fis-sistema riproduttiva u fis-sider	<i>Mhux</i> <i>komuni:</i>	Ħakk vulvovaginali
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata	<i>Komuni:</i> <i>Mhux</i> <i>komuni:</i>	Għeja, reazzjonijiet fis-sit tal-infużjoni (flebite) Tkexx ta' bard, ugħigh fis-sit tal-infużjoni, irritabilità, deni, reazzjoni relatata mal-infużjoni, edima periferali
Investigazzjonijiet	<i>Mhux</i> <i>komuni:</i>	Tnaqqis fil-forza tal-qabda, żieda fit-transaminases, tnaqqis fl-ġhadd ta' ċelluli bojod tad-demem

* Abbażi ta' rapporti ta' wara t-tqegħid fis-suq. Peress li dawn ir-reazzjonijiet kienu rrapportati b'mod volontarju minn popolazzjoni ta' daqs mhux ċert, mhuwiex possibbli li tiġi stmata b'mod affidabbli l-frekwenza tagħhom li għalhekk hija kkategorizzata bħala mhux magħrufa.

* Abbażi ta' rapporti wara t-tqegħid fis-suq. Minhabba li dawn ir-reazzjonijiet kienu rrapportati b'mod volontarju minn daqs mhux ċert ta' popolazzjoni, mhuwiex possibbli li tistma' b'mod affidabbli l-frekwenza tagħhom li għalhekk hija kkategorizzata bħala mhux magħrufa.

Popolazzjoni pedjatrika

Fi studji ta' pazjenti pedjatriċi mit-twelid sa taħt < 18-il sena, il-profil tas-sigurtà ta' tedizolid phosphate kien ġeneralment simili għall-profil osservat fl-adulti.

L-iktar reazzjonijiet avversi komuni li seħħew fil-pazjenti pedjatriċi sa < 18-il sena li rċewew tedizolid phosphate fil-provi kliniċi ABSSI kienu n-nawsja (1.1%), ir-rimettar (1.1%), u l-flebite (1.1%).

Is-sigurtà ta' tedizolid phosphate fl-adolesxenti ġiet evalwata fi prova klinika waħda ta' Fażi 3, li kienet tinkludi 91 pazjent pedjatriku (b'età minn 12 sa < 18-il sena) b'ABSSI trattati b'Sivextro 200 mg IV u/jew orali għal 6 ijiem u 29 pazjent trattati b'sustanzi ta' paragun għal 10 ijiem.

Is-sigurtà ta' tedizolid phosphate (gol-vini u/jew orali) kienet evalwata wkoll f'2 provi kliniċi li kienu jinkludu dożaġġ multipli ta' 83 tifel u tifla sa < 12-il sena. Dawn kienu jinkludu 44 tifel u tifla mill-età ta' 6 snin sa taħt it-12-il sena li rċewew medja ta' 9 ijiem ta' dożaġġ (medda 1-12-il jum), 16-il tifel u tifla mill-età ta' sentejn sa < 6 snin li rċewew medja ta' 9 ijiem ta' dożaġġ (medda 2-14-il jum), 15-il tifel u tifla bl-età ta' 28 jum sa < sentejn li rċewew medja ta' 10 ijiem ta' dożaġġ (medda 6-11-il jum), u 8 trabi tat-twelid sa < 28 jum (4 li twieldu wara terminu shiħ u 4 li twieldu qabel iż-żmien) li rċewew medja ta' 3 ijiem ta' dożaġġ (medda ta' 3 ijiem).

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rrapportati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imnizzla f' [Appendiċi V](#).

4.9 Doża eċċessiva

F'każ ta' doża eċċessiva, Sivextro għandu jitwaqqaf u għandha tinghata trattament ġenerali ta' appoġġ. Emodijalisi ma tirriżultax fit-tneħħija sinifikanti ta' tedizolid miċ-ċirkolazzjoni sistemika. L-ogħla doża waħda mogħtija fl-istudji kliniċi kienet ta' 1 200 mg. Ir-reazzjonijiet avversi kollha kienu ġeneralment minn hġief sa moderati fis-severità tagħhom.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: Antibatteriči għal użu sistemiku, antibatteriči oħra, Kodiċi ATC: J01XX11

Mekkaniżmu ta' azzjoni

Tedizolid phosphate huwa promediċina tal-fosfat ta' oxazolidinone. L-attività antibatterika ta' tedizolid hija medjata bit-twaħħil mas-subunità 50S tar-ribosoma batterjali li tirriżulta f'inibizzjoni tas-sintesi tal-proteina.

Tedizolid huwa primarjament attiv kontra batterji Gram pożittivi.

Tedizolid huwa batterjostatiku kontra enterokokki, staphylokokki, u streptokokki *in vitro*.

Reżistenza

Il-mutazzjonijiet osservati l-aktar komuni fi staphylokokki u enterokokki li jirriżultaw f'reżistenza għal oxazolidinone huma f'kopja waħda jew aktar tal-ġeni 23S rRNA (G2576U u T2500A). L-organizmi reżistenti għal oxazolidinones permezz ta' mutazzjonijiet fil-ġeni kromosomali li jispeċifikaw il-kowd ta' 23S rRNA jew il-proteini tar-ribosoma (L3 u L4) ġeneralment għandhom reżistentza inkroċjata għal tedizolid.

Mekkaniżmu ta' reżistenza ieħor huwa kowd speċifikat minn ġene ta' reżistenza għal chloramphenicol-florfenicol (*cfr* - chloramphenicol-florfenicol resistance) li jingarr mill-plasmid u huwa assoċjat ma' transposon, li jikkonferixxi reżistenza fi staphylokokki u enterokokki għal oxazolidinones, phenicols, lincosamides, pleuromutilins, streptogramini A u makrolidi b'16-il membru. Minhabba grupp ta' hydroxymethyl fil-pożizzjoni C5, tedizolid iżomm attività kontra razez ta' *Staphylococcus aureus* li jesprimu l-ġene *cfr* fin-nuqqas ta' mutazzjonijiet kromosomali.

Il-mekkaniżmu ta' azzjoni huwa differenti minn dak ta' prodotti mediċinali antibatteriči tal-klassi non-oxazolidinone; għalhekk, reżistenza inkroċjata bejn tedizolid u klassijiet oħra ta' prodotti mediċinali antibatteriči hija improbabbli.

Attività antibatterika flimkien ma' sustanzi antibatteriči u antifungali oħrajn

Studji *in vitro* ta' tahlita mediċinali b'tedizolid u amphotericin B, aztreonam, ceftazidime, ceftriaxone, ciprofloxacin, clindamycin, colistin, daptomycin, gentamicin, imipenem, ketoconazole, minocycline, piperacillin, rifampicin, terbinafine, trimethoprim/sulfamethoxazole, u vancomycin, jindikaw li la ntweriet sinerġija u lanqas intwera antagoniżmu.

Valuri kritiċi għall-ittestjar tas-suxxettibbiltà

Kriterji interpretattivi għall-ittestjar tas-suxxettibbiltà fl-MIC (konċentrazzjoni minima inibitorja) ġew stabbiliti mill-Kumitat Ewropew dwar it-Testijiet tas-Suxxettibbiltà Antimikrobika (EUCAST) għal tedizolid u huma elenkati hawn: https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints_en.xlsx

Relazzjoni farmakokinetika/farmakodinamika

Il-proporzjon ta' AUC/MIC kien il-parametru farmakodinamiku muri li jikkorrelata l-aħjar mal-effikaċja fil-mudelli ta' infezzjoni *S. aureus* tal-koxxa u l-pulmun tal-ġrieden.

F'mudell ta' infezzjoni ta' koxxa ta' ġurdien ta' *S. aureus*, l-attività antibatterika ta' tedizolid tnaqqset fin-nuqqas ta' granulociti. Il-proporzjon tal-AUC/MIC biex tinkiseb batterjostasi fil-ġrieden newtropeni kien mill-inqas 16-il darba dak f'annimali immunokompetenti (ara sezzjoni 4.4).

Effikaċja klinika kontra patoġeni speċifiċi

Intweriet effikaċja fi studji kliniċi kontra l-patoġeni elenkati taħt kull indikazzjoni li kienu suxxettibbli għal tedizolid *in vitro*.

Infezzjonijiet batteriċi akuti fil-ġilda u fl-istruttura tal-ġilda

- *Staphylococcus aureus*
- *Streptococcus pyogenes*
- *Streptococcus agalactiae*
- Grupp *Streptococcus anginosus* (fosthom *S. anginosus*, *S. intermedius* u *S. constellatus*)

Attività antibatterjali kontra patoġeni rilevanti oħrajn

Effikaċja klinika ma ġietx stabbilita kontra l-patoġeni li ġejjin, għalkemm studji *in vitro* jissuggerixxu li jkunu suxxettibbli għal tedizolid fin-nuqqas ta' mekkaniżmi ta' reżistenza miksuba:

- *Staphylococcus lugdunensis*

Popolazzjoni pedjatrika

L-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini ddiferiet l-obbligu li jiġu ppreżentati riżultati tal-istudji b'Sivextro f'wieħed jew iktar kategoriji tal-popolazzjoni pedjatrika fit-trattament ta' infezzjonijiet batterjali akuti tal-ġilda u fl-istruttura tal-ġilda (ara sezzjoni 4.2 għal informazzjoni dwar l-użu pedjatriku).

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Tedizolid phosphate orali jew ġol-vina huwa promediċina li tiġi kkonvertita malajr permezz ta' phosphatases għal tedizolid, il-parti mikrobijoloġikament attiva. F'din is-sezzjoni qiegħed jiġi diskuss biss il-profil farmakokinetiku ta' tedizolid. Studji farmakokinetiċi twettqu f'voluntiera f'saħħithom u analizzjiet farmakokinetiċi tal-popolazzjoni twettqu f'pazjenti minn studji ta' Fażi 3.

Assorbiment

Fi stat fiss, il-medja tal-valuri tas- C_{max} (SD) ta' tedizolid ta' 2.2 (0.6) u 3.0 (0.7) mkg/mL u l-valuri tal-AUC ta' 25.6 (8.5) u 29.2 (6.2) mkg siegħa/mL kienu simili bl-għoti orali jew ġol-vina ta' tedizolid phosphate, rispettivament. Il-bijodisponibbiltà assoluta ta' tedizolid hija aktar minn 90%. L-oġġla konċentrazzjonijiet fil-plażma ta' tedizolid jintlaħqu madwar 3 sigħat wara d-dożaġġ wara l-għoti orali ta' tedizolid phosphate f'kundizzjonijiet ta' sawm.

L-oġġla konċentrazzjonijiet (C_{max}) ta' tedizolid jitnaqqsu b'madwar 26% u mdewma b'6 sigħat meta tedizolid phosphate jingħata wara ikla b'ħafna xaham, meta mqabbla ma' stat ta' sawm, filwaqt li l-espożizzjoni totali ($AUC_{0-\infty}$) tibqa' l-istess bejn stat ta' sawm u wara l-ikel.

Distribuzzjoni

It-twaħħil medju ta' tedizolid mal-proteini tal-plażma tal-bniedem huwa madwar 70-90%. Il-medja tal-volum ta' distribuzzjoni ta' tedizolid fl-istat fiss f'adulti f'saħħithom (n=8) wara doża ġol-vina waħda ta' tedizolid phosphate 200 mg varja minn 67 sa 80 L.

Bijotrasformazzjoni

Tedizolid phosphate huwa kkonvertit minn plazma endoġena u phosphatases tat-tessuti għall-parti mikrobijologikament attiva, tedizolid. Minbarra tedizolid, li jammonta għal madwar 95% tal-AUC tal-karbonju radjuattiv totali fil-plażma, m'hemm ebda metabolit sinifikanti ieħor li jiċċirkola. Meta ġie inkubat ma' ġabra ta' mikrosomi tal-fwied tal-bniedem, tedizolid kien stabbli, u dan jissuggerixxi li tedizolid mhux substrat għall-enzimi epatiċi CYP450. Diversi enzimi ta' sulfotransferase (SULT) (SULT1A1, SULT1A2, u SULT2A1) huma involuti fil-bijotrasformazzjoni ta' tedizolid, biex jiffurmaw konjugat ta' sulphate inattiv u li ma jiċċirkolax misjub fl-eskreta.

Eliminazzjoni

Tedizolid huwa eliminat fl-eskreta, primarjament bħala konjugat ta' sulphate li ma jiċċirkolax. Wara għoti orali wiehed ta' tedizolid phosphate ttikkettat b'¹⁴C f'kundizzjonijiet ta' sawm, il-maġġoranza tal-eliminazzjoni seħħet fil-fwied b'81.5% tad-doża radjoattiva rkuprata fl-ippurgar u bi 18% fl-awrina, bil-biċċa l-kbira tal-eliminazzjoni (> 85%) sseħħ fi żmien 96 siegħa. Inqas minn 3% tad-doża mogħtija ta' tedizolid phosphate tiġi eliminata bħala tedizolid attiv. Il-half life tal-eliminazzjoni ta' tedizolid hija madwar 12-il siegħa u l-eliminazzjoni mill-vina hija 6-7 L/siegħa.

Linearità/nuqqas ta' linearità

Tedizolid wera farmakokinetika lineari fir-rigward tad-doża u l-hin. Is-C_{max} u l-AUC ta' tedizolid żdiedu bejn wiehed u ieħor proporzjonalment għad-doża f'medda ta' doża orali unika ta' 200 mg sa 1 200 mg u fil-medda kollha tad-doża ġol-vina ta' 100 mg sa 400 mg. Konċentrazzjonijiet fi stat fiss jintlaħqu fi żmien 3 ijiem u jindikaw akkumulu modest tas-sustanza attiva ta' madwar 30% wara għoti orali jew ġol-vina multipli darba kuljum kif imbassar minn half-life ta' madwar 12-il siegħa.

Popolazzjonijiet speċjali

Indeboliment renali

Wara għoti ta' doża waħda ġol-vina ta' 200 mg ta' tedizolid phosphate lil 8 individwi b'indeboliment renali sever iddefinit bħala eGFR < 30 mL/min, is-C_{max} baqa' bażikament mhux mibdul u l-AUC_{0-∞} inbidel b'inqas minn 10% meta mqabbel ma' 8 kontrolli ta' individwi f'saħħithom korrispondenti. Emodijalisi ma tirriżultax fi tneħħija sinifikanti ta' tedizolid miċ-ċirkolazzjoni sistemika, kif ivvalutat f'individwi b'marda renali fl-aħħar stadju (eGFR < 15 mL/min). L-eGFR kien ikkalkolat permezz tal-ekwazzjoni MDRD4.

Indeboliment epatiku

Wara għoti ta' doża orali waħda ta' 200 mg ta' tedizolid phosphate, il-farmakokinetika ta' tedizolid ma tinbidilx f'pazjenti b'indeboliment moderat (n=8) jew sever (n=8) tal-fwied (Child-Pugh Klassi B u C).

Popolazzjoni anzjana (≥ 65 sena)

Il-farmakokinetika ta' tedizolid f'voluntiera anzjani f'saħħithom (li għandhom 65 sena u aktar, b'tal-inqas 5 individwi li għandhom tal-inqas 75 sena; n=14) kienet paragunabbli ma' individwi iżgħar bħala kontroll (25 sa 45 sena; n=14) wara għoti ta' doża orali waħda ta' tedizolid phosphate 200 mg.

Popolazzjoni pedjatrika

Il-farmakokinetika ta' tedizolid ġiet evalwata f'adolesxenti (12 sa 17-il sena; n=20) wara l-għoti ta' doża waħda orali jew ġol-vina ta' tedizolid phosphate 200 mg u f'adolesxenti (12 sa < 18-il sena; n=91) li kienu qed jirċievu tedizolid phosphate 200 mg ġol-vina jew mill-ħalq kull 24 siegħa għal 6 ijiem. Is-C_{max} u l-AUC_{0-24 siegħa} medji stmata fi stat fiss għal tedizolid fl-adolesxenti kienu 3.37 µg/mL u 30.8 µg·siegħa/mL li kienu simili għal dawk fl-adulti.

Il-parametri farmakokinetiċi medji ta' tedizolid wara dożaġġi multipli ta' tedizolid phosphate bħala infużjoni tal-IV u bħala pillola orali għal pazjenti pedjatriċi < 12-il sena huma muriġa fit-Tabella 3. Meta mqabbel ma' pazjenti adulti li rċevew 200 mg ta' tedizolid phosphate darba kuljum, esponimenti għal tedizolid fi stat fiss (AUC_{0-24h} u C_{max}) kienu oghla f'pazjenti pedjatriċi ta' < 12-il sena li rċevew dożaġġ rakkomandat ta' tedizolid phosphate.

Tabella 3: Stimi tal-parametru farmokokinetiku tal-popolazzjoni li tiehu tedizolid fi stat fiss previsti bil-Medja Ġeometrika (%CV) f'pazjenti pedjatriċi mit-twelid^a sa inqas minn 12-il sena

Piż (kg)	Kors tad-Dożaġġ	Doża Totali ta' Kuljum	Imnejn Tinghata	AUC_{0-24h} (mcg·h/mL) fi Stat Fiss ^b	C_{max} (mcg/mL) fi Stat Fiss
1 sa inqas minn 3 (N = 14)	6 mg Darbtejn kuljum	12 mg	IV	28.41 (48.25)	2.22 (34.36)
3 sa inqas minn 6 (N = 13)	12 mg Darbtejn kuljum	24 mg	IV	26.40 (34.38)	2.40 (20.71)
6 sa inqas minn 10 (N = 13)	20 mg Darbtejn kuljum	40 mg	IV	22.54 (43.87)	2.22 (20.37)
10 sa inqas minn 14 (N = 17)	30 mg Darbtejn kuljum	60 mg	IV	27.61 (32.14)	2.68 (19.57)
14 sa inqas minn 20 (N = 25)	40 mg Darbtejn kuljum	80 mg	IV	28.44 (22.09)	2.74 (12.95)
20 sa inqas minn 35 (N = 42)	60 mg Darbtejn kuljum	120 mg	IV	31.84 (30.43)	2.64 (22.06)
Mill-inqas 35 (N = 16)	200 mg Darba kuljum	200 mg	IV	38.70 (32.00)	5.02 (15.73)
			Orali (pillola)	36.96 (32.00)	3.21 (21.16)

AUC , erja taħt il-kurva tal-konċentrazzjoni u ż-żmien; C_{max} , konċentrazzjoni massima; %CV, koeffiċjent tal-varjazzjoni.

^a Tinkludi trabi tat-twelid li jkunu twieldu fl-età ġestazzjonali ta' mill-inqas 26 ġimgha.

^b $AUC_{0-24h} = 2 \times AUC_{0-12h}$ għal dożaġġ ta' darbtejn kuljum.

Sess tal-persuna

L-impatt tal-ġeneru sesswali fuq il-farmakokinetika ta' tedizolid phosphate kien evalwat f'irġiel u f'nisa f'saħħithom fi studji kliniċi u f'analizi tal-farmakokinetika tal-popolazzjoni. Il-farmakokinetika ta' tedizolid kienet simili bejn l-irġiel u n-nisa.

Studji ta' interazzjoni tal-prodott mediċinali

L-Effetti ta' mediċini ohra fuq Sivextro

Studji *in vitro* urew li mhumiex antiċipati interazzjonijiet bejn il-mediċini bejn tedizolid u inibituri jew indutturi tal-isoenzimi taċ-ċitokrom P450 (CYP).

Gew identifikati isoformi multipli (SULT1A1, SULT1A2, u SULT2A1) ta' sulfotransferase (SULT) *in vitro* li huma kapaċi jikkonjugaw tedizolid li jissuggerixxi li l-ebda isoenzima waħedha ma hija kruċjali għat-tneħħija ta' tedizolid.

L-Effetti ta' Sivextro fuq mediċini oħra

Enzimi li jimmetabolizzaw il-mediċina

Studju *in vitro* f' mikrosomi tal-fwied tal-bniedem jindikaw li tedizolid phosphate u tedizolid mhumie x inibituri sostanzjali tal-metaboliżmu medjat minn xi waħda mill-isoenzimi ta' CYP li għejjin (CYP1A2, CYP2C19, CYP2A6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6, u CYP3A4). Tedizolid ma bidilx l-attività ta' isoenzimi magħżula ta' CYP, iżda kienet osservata induzzjoni tal-mRNA ta' CYP3A4 *in vitro* f'epatociti.

Studju kliniku li qabbel il-farmakokinetika ta' doża waħda (2 mg) ta' midazolam (sustrat ta' CYP3A4) waħdu jew flimkien ma' tedizolid phosphate (doża ta' 200 mg darba kuljum mill-halq għal 10 ijiem), ma wera l-ebda differenza ta' sinifikat kliniku fis- C_{max} jew l-AUC ta' midazolam. Mhux meħtieġ aġġustament fid-doża ta' substrati ta' CYP3A4 mogħtija waqt trattament b'Sivextro.

Trasportaturi tal-membrana

Il-potenzjal għal tedizolid jew tedizolid phosphate li jinibixxu t-trasport ta' substrati użati biex jidentifikaw teħid mill-ġdid importanti tal-mediċina (OAT1, OAT3, OATP1B1, OATP1B3, OCT1, u OCT2) u trasportaturi tal-effluss (P-gp u BCRP) kien ittestjat *in vitro*. Ma huma mistennija li jseħħu l-ebda interazzjonijiet rilevanti b'mod kliniku b'dawn it-trasportaturi, bl-eċċezzjoni ta' BCRP.

Fi studju kliniku li qabbel il-farmakokinetika ta' doża waħda (10 mg) ta' rosuvastatin (sustrat ta' BCRP) waħdu jew flimkien ma' għoti mill-halq ta' tedizolid phosphate 200 mg, l-AUC u s- C_{max} ta' rosuvastatin, żiedu b'madwar 70% u 55%, rispettivament, meta ngħata flimkien ma' Sivextro (ara sezzjoni 4.5). Għalhekk, Sivextro li jingħata mill-halq jista' jwassal għal inibizzjoni ta' BCRP fil-livell tal-musrana.

Inibizzjoni ta' monoamine oxidase

Tedizolid huwa inibitur reversibbli ta' MAO *in vitro*; madankollu, ma hija mistennija l-ebda interazzjoni meta jitqabblu l- IC_{50} u l-espożizzjonijiet mistennija fil-plażma fil-bniedem. Ma kienet osservata l-ebda evidenza ta' inibizzjoni ta' MAO-A fl-istudji ta' Fażi 1 imfassla speċifikament biex jinvestigaw il-potenzjal għal din l-interazzjoni.

Sustanzi adrenerġiċi

Twettqu żewġ studji crossover ikkontrollati bi placebo biex jiġi vvalutat il-potenzjal ta' 200 mg tedizolid phosphate orali fi stat fiss li jsaħħaħ ir-risponsi ta' żieda fil-pressjoni permezz ta' tagħfis tal-kanali tad-demmi ta' pseudoephedrine u tyramine f'individwi f'saħħithom. L-ebda bidla sinifikanti fil-pressjoni tad-demmi jew fir-rata tat-taħbit tal-qalb ma giet osservata b'pseudoephedrine. Id-doża medjana ta' tyramine meħtieġa li tikkawża żieda fil-pressjoni tad-demmi sistolika ta' ≥ 30 mmHg mill-linja bażi qabel id-doża kienet 325 mg b'tedizolid phosphate meta mqabbla ma' 425 mg bi placebo. L-għoti ta' Sivextro ma' ikel b'hafna tyramine (jiġifieri, li fih livelli ta' tyramine ta' madwar 100 mg) mhuwix mistenni li jgħalluq rispons ta' żieda fil-pressjoni permezz ta' tagħfis tal-kanali tad-demmi.

Sustanzi serotonerġiċi

L-effetti serotonerġiċi b'doži ta' tedizolid phosphate sa 30 darba aktar mid-doża ekwivalenti tal-bniedem ma kinux differenti mill-kontroll bis-sustanza li fiha tingarr is-sustanza attiva f'mudell ta' ġurdien li jpassar l-attività serotonerġika tal-moħħ. Hemm *data* limitata f'pazjenti dwar l-interazzjoni bejn is-sustanzi serotonerġiċi u tedizolid phosphate. Fi studji ta' Fażi 3, l-individwi li jieħdu sustanzi serotonerġiċi inkluż antidepressanti bħal inibituri selettivi tat-teħid mill-ġdid ta' serotonin (SSRIs), antidepressanti triċikliċi, u agonisti tar-riċettur ta' 5-hydroxytryptamine (5-HT1) ta' serotonin (triptani), meperidine, jew buspirone ġew esklużi.

5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà

Ma twettqux studji fit-tul dwar il-karċinoġenità b'tedizolid phosphate.

Dożaġġ ripetut orali u ġol-vina ta' tedizolid phosphate fi studji tossikoloġiċi ta' xahar u 3-xhur fil-firien ipprođu ew ipoċellularità tal-mudullun tal-ġhadam (ċelluli mijelojdi, eritrojdi, u megakarjoċiti) li kienet tiddependi fuq id-doża u ż-żmien, bi tnaqqis assoċjat fl-RBCs, WBCs u plejtlits li jiċċirkolaw. Dawn l-effetti wrew evidenza ta' reversibbiltà u sehhew f'livelli ta' espożizzjoni għal tedizolid fil-plażma (AUC) ≥ 6 -darbiet aktar mill-espożizzjoni fil-plażma assoċjata mad-doża terapewtika tal-bniedem. Fi studju immunotossikoloġiku ta' xahar fil-firien, dożaġġ orali ripetut ta' tedizolid phosphate ntweraw li jnaqqas b'mod sinifikanti iċ-ċelluli B u ċ-ċelluli T tal-milsa u li jnaqqas it-titers IgG fil-plażma. Dawn l-effetti sehhew f'livelli ta' espożizzjoni għal tedizolid fil-plażma (AUC) ≥ 3 darbiet aktar mill-espożizzjoni mistennija fil-plażma tal-bniedem assoċjata mad-doża terapewtika.

Fi studji fuq firien li għadhom qed jikbru, ma ġie osservat l-ebda organu ta' tossiċità fil-mira speċifiku jew uniku meta mqabbel ma' dawk diġà identifikati fl-istudji ta' tossiċità minn doża orali ripetuta f'firien adulti. Madankollu, l-esponiment fil-livell tal-ebda effett avvers osservat (NOAEL - no observed adverse effect level) (abbażi ta' AUC_{0-24h}) tal-istudju ta' tossiċità f'firien li għadhom qed jikbru kien darbtejn inqas meta mqabbel mal-esponiment fl-istudju ta' 28 jum f'firien adulti. Skont dan, il-livelli ta' esponiment tal-plażma fl-istudju ta' tossiċità f'firien li għadhom qed jikbru kienu simili għal dawk f'pazjenti pedjatriċi bid-doża terapewtika tal-bniedem.

Studju newropatoloġiku speċjali twettaq f'firien Long Evans ippigmentati mogħtija tedizolid phosphate kuljum sa 9 xhur. Dan l-istudju uża evalwazzjoni morfoloġika sensittiva ta' tessut periferali u tas-sistema nervuża ċentrali ppreservat permezz ta' perfużjoni. Ma kien hemm l-ebda evidenza ta' newrotossiċità, inkluż il-bidliet fl-imġiba newroloġika jew in-newropatija ottika jew periferali, assoċjata ma' tedizolid wara l-1, 3, 6 jew 9 xhur ta' għoti orali sa doži b'livelli ta' espożizzjoni fil-plażma (AUC) sa 8-darbiet akbar mill-espożizzjoni mistennija fil-plażma tal-bniedem fid-doża terapewtika orali.

Tedizolid phosphate kien negattiv għal ġenotossiċità fl-assaġġi *in vitro* kollha (mutazzjoni batterjali maqluba [Ames], aberrazzjoni kromosomali taċ-ċelluli tal-pulmun tal-ħamster Ċiniż [CHL - *Chinese hamster lung*]) u fit-testijiet *in vivo* kollha (mikronukleu tal-mudullun tal-ġhadam tal-ġurdien, sintesi tad-DNA mhux skedata tal-fwied tal-firien). Tedizolid, iġġenerat minn tedizolid phosphate wara attivazzjoni metabolika (*in vitro* u *in vivo*), kien ittestjat ukoll għal ġenotossiċità. Tedizolid kien pożittiv f'assaġġ tal-aberrazzjoni kromosomali taċ-ċellula ta' CHL *in vitro*, iżda negattiv għal ġenotossiċità f'assaġġi oħrajn *in vitro* (Ames, mutageniċità tal-limfoma tal-ġrieden) u *in vivo* f'assaġġ tal-mikronukleu tal-mudullun tal-ġhadam tal-ġurdien.

Tedizolid phosphate ma kellu l-ebda effett avvers fuq il-fertilità jew fuq il-prestazzjoni riproduttiva ta' firien irġiel, inkluż l-ispermatogenezi, f'doži orali sal-akbar doża ttestjata ta' 50 mg/kg/jum, jew firien nisa adulti f'doži orali sal-akbar doża ttestjata ta' 15 mg/kg/jum. Dawn il-livelli ta' doži huma ekwivalenti għal margini ta' espożizzjoni ta' ≥ 5.3 darbiet għall-irġiel u ≥ 4.2 darbiet għan-nisa meta mqabbla mal-livelli tal-AUC_{0-24h} ta' tedizolid fil-plażma bid-doża terapewtika orali tal-bniedem.

Studji tal-iżvilupp tal-embriju u tal-fetu fil-ġrieden u l-firien ma wrew l-ebda evidenza ta' effetti teratoġeniku f'livelli ta' espożizzjoni ta' 4-darbiet u 6-darbiet aktar, rispettivament, minn dawk mistennija fil-bniedem. Fi studji tal-embriju u tal-fetu, tedizolid phosphate ntweraw li jipproduċi tossiċitajiet fl-iżvilupp tal-fetu fil-ġrieden u l-firien. Effetti fl-iżvilupp tal-fetu li jsehhu fil-ġrieden fin-nuqqas ta' tossiċità tal-omm inkluż tnaqqis fil-piżijiet tal-fetu u żieda fl-inċidenza ta' fużjoni tal-qarquċa kostali (taħrix tal-predisposizzjoni ġenetika normali għal varjazzjonijiet sternali fir-razza CD-1 tal-ġrieden) bid-doża għolja ta' 25 mg/kg/jum (4-darbiet il-livell ta' espożizzjoni tal-bniedem ibbażat fuq l-AUCs). Fil-firien, tnaqqis fil-piż tal-fetu u żieda fil-varjazzjonijiet skelettriċi inkluż tnaqqis fl-ossifikazzjoni tal-isternabrae, il-vertebri, u l-kranju kienu osservati fid-doża għolja ta' 15 mg/kg/jum (6-darbiet l-espożizzjoni tal-bniedem ibbażata fuq l-AUCs) u kienu assoċjati ma' tossiċità tal-omm (tnaqqis fil-piżijiet tal-ġisem tal-omm). In-NOAELs għal tossiċità tal-fetu fil-ġrieden (5 mg/kg/jum) kif ukoll tossiċità tal-omm u tal-fetu fil-firien (2.5 mg/kg/jum) kienu assoċjati ma' valuri tal-erja taħt il-kurva (AUC) tal-plażma ta' tedizolid bejn wieħed u ieħor ekwivalenti għall-valur tal-AUC ta' tedizolid assoċjat mad-doża orali terapewtika tal-bniedem.

Tedizolid jiġi eliminat fil-ħalib tal-firien li jkunu qegħdin iredgħu u l-koncentrazzjonijiet osservati kienu simili għal dawk fil-plażma tal-omm.

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Mannitol

Sodium hydroxide (għall-aġġustament tal-pH)

Hydrochloric acid (għall-aġġustament tal-pH)

6.2 Inkompatibbiltajiet

Dan il-prodott mediċinali m'għandux jithallat ma' prodotti mediċinali oħrajn ħlief dawk imsemmija f'sezzjoni 6.6. Sivextro huwa inkompatibbli ma' kwalunkwe soluzzjoni li fiha katjoni divalent (eż., Ca^{2+} , Mg^{2+}), inkluż l-Injezzjoni ta' Lactated Ringer u s-Soluzzjoni ta' Hartmann.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

3 snin.

Il-ħin kombinat tal-ħażna (mir-rikostituzzjoni sad-dilwizzjoni sal-ghoti) m'għandux jaqbeż l-24 siegħa meta jinħażen f'temperatura ambjentali jew fi friġġ (2°C - 8°C).

6.4 Prekawzzjonijiet speċjali għall-ħażna

Dan il-prodott mediċinali m'għandux bżonn ħażna speċjali. Għall-kondizzjonijiet ta' ħażna wara r-rikostituzzjoni u d-dilwizzjoni tal-prodott mediċinali, ara sezzjoni 6.3.

6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih

Kunnett tal-ħġieġ tat-Tip I (10 mL) ċar tal-borosilicate forma ta' tubu b'tapp tal-gomma chlorobutyl griż silikonizzat. Disponibbli f'pakketti ta' kunnett 1 u 6 kunjetti.

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu fis-suq.

6.6 Prekawzzjonijiet speċjali għar-rimi u għal immaniġġar ieħor

Il-kunjetti ta' Sivextro għandhom jintużaw darba biss.

Għandu jingħata bħala infużjoni ġol-vina biss. Ma għandux jingħata bħala bolus ġol-vina.

Għandha tiġi segwita teknika asettika fil-preparazzjoni tas-soluzzjoni għall-infużjoni. Il-kontenut tal-kunjett għandu jiġi rikostitwit b'4 mL ta' ilma għall-injezzjonijiet, u għandu jithallat bil-mod sakemm it-trab jinħall kompletament. M'għandekx thawdu jew iċċaqalqu bil-qawwi peress li dan jista' jikkawża raġġwa.

Għall-ghoti, is-soluzzjoni rikostitwita għandha tkompli tiġi ddilwita aktar b'soluzzjoni ta' 0.9% sodium chloride għall-injezzjoni kif deskritt hawn isfel. Il-borża ma għandhiex tithawwad. Is-soluzzjoni li tinkiseb hija soluzzjoni ċara bla kulur jew safra ċara u għandha tingħata fuq medda ta' madwar siegħa.

Hija disponibbli biss *data* limitata dwar il-kompatibbiltà ta' Sivextro ma' sustanzi għal ġol-vina oħrajn, għalhekk addittivi jew prodotti mediċinali oħrajn ma għandhomx jiżdiedu mal-kunjetti għal użu ta' darba ta' Sivextro jew jiġu infużi simultanjament. Jekk jintuża l-istess pajp irqiq ġol-vina għal

infużjoni ta' diversi prodotti mediċinali differenti wara xulxin, il-pajp għandu jitlahlaħ b'0.9% sodium chloride qabel u wara l-infużjoni.

Is-soluzzjoni rikostitwita għandha tiġi eżaminata viżwalment għal materjal f'sura ta' frak qabel ma tinghata. Soluzzjonijiet rikostitwiti li fihom frak viżibbli għandhom jintremew.

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.

Preparazzjoni tad-dożi

Għall-preparazzjoni tad-doża ta' 200 mg ta' Sivextro għal infużjoni darba kuljum (adulti, kif ukoll adolexxenti u tfal li jiżnu ≥ 35 kg):

1. Igħbed 4 mL tas-soluzzjoni rikostitwita mill-kunjett billi tuża siringa u żidha mal-borża tal-infużjoni li jkun fiha 250 mL ta' sodium chloride 0.9% għall-injezzjoni.
2. Infuża l-borża kollha f'temp ta' siegħa.

Għall-preparazzjoni ta' dozi bbażati fuq il-piż għal infużjoni darbtejn kuljum (għal adolexxenti u tfal li jiżnu < 35 kg):

1. Ipprepara s-soluzzjoni ewlenija (100 mL ta' 0.8 mg/mL ta' tedizolid phosphate):
Igħbed 1.6 mL tas-soluzzjoni rikostitwita mill-kunjett billi tuża siringa u żidha mal-borża tal-infużjoni li jkun fiha 98.4 mL ta' sodium chloride 0.9% għall-injezzjoni.
2. Kif tipprepara l-volum meħtieġ ta' soluzzjoni ewlenija għall-infużjoni:
 - a. Iddetermina l-ammont xieraq ta' Sivextro f'mg billi tikkonsulta t-tabella ta' dożaġġ ta' hawn taħt.
 - b. Ittrasferixxi l-volum xieraq ta' soluzzjoni ewlenija f'borża tal-infużjoni ta' daqs adatt jew f'siringa tal-infużjoni. Jista' jkun neċessarju li tqarreb sal-eqreb marka ta' gradwazzjoni ta' siringa ta' daqs adatt għal volumi iżgħar.

Tabella 1. Preparazzjoni ta' Sivextro għall-infużjoni għal pazjenti pedjatriċi li għandhom piż tal-ġisem ta' < 35 kg mill-100 mL ta' soluzzjoni ewlenija ta' 0.8 mg/mL ta' tedizolid phosphate

Piż tal-Ġisem (kg)	Ammont (mg) ta' Sivextro għal kull doża (mogħti darbtejn kuljum)	Volum (mL) ta' soluzzjoni ewlenija li għandu jinghata lill-pazjent
1 sa inqas minn 3	6	7.5
3 sa inqas minn 6	12	15
6 sa inqas minn 10	20	25
10 sa inqas minn 14	30	37.5
14 sa inqas minn 20	40	50
20 sa inqas minn 35	60	75

- c. Infuża f'temp ta' siegħa permezz ta' infużjoni jew pompa tas-siringa
- d. Dan il-proċess huwa ripetut għat-tieni doża tal-jum

Nota: Iż-żewġ dozi għandhom jintużaw fiż-żmien meħtieġ tal-ħażna (ara sezzjoni 6.3)

7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGHID FIS-SUQ

Merck Sharp & Dohme B.V.
 Waarderweg 39
 2031 BN Haarlem
 L-Olanda

8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/15/991/002

EU/1/15/991/003

9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 23 ta' Marzu 2015

Data tal-aħħar tiġdid: 9 ta' Jannar 2020

10. DATA TA' REVIZJONI TAT-TEST

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <https://www.ema.europa.eu>.

ANNESS II

- A. MANIFATTURI RESPONSABBLI GHALL-ĦRUĠ TAL-
LOTT**
- B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD
IL-PROVVISTA U L-UŻU**
- C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-
AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**
- D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-
RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFETTIV TAL-PRODOTT
MEDIĊINALI**

A. MANIFATTURI RESPONSABBLI GĦALL-ĦRUĠ TAL-LOTT

Isem u indirizz tal-manifatturi responsabbli għall-ħruġ tal-lott

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
L-Olanda

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

Fuq il-fuljett ta' tagħrif tal-prodott mediċinali għandu jkun hemm l-isem u l-indirizz tal-manifattur responsabbli għall-ħruġ tal-lott ikkonċernat.

B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU

Prodott mediċinali li jingħata bir-riċetta tat-tabib.

C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OĦRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ

• Rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà (PSURs)

Ir-rekwiżiti biex jiġu pprezentati PSURs għal dan il-prodott mediċinali huma mnizzla fil-lista tad-dati ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u kwalunkwe aġġornament sussegwenti ppubblikat fuq il-portal elettroniku Ewropew tal-mediċini.

D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFIKAĊI TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

• Pjan tal-ġestjoni tar-riskju (RMP)

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq (MAH) għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi meħtieġa ta' farmakoviġilanza dettaljati fl-RMP maqbul ipprezentat fil-Modulu 1.8.2 tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP aġġornat għandu jiġi pprezentat:

- Meta l-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini titlob din l-informazzjoni;
- Kull meta s-sistema tal-ġestjoni tar-riskju tiġi modifikata speċjalment minhabba li tasal informazzjoni ġdida li tista' twassal għal bidla sinifikanti fil-profil bejn il-benefiċċju u r-riskju jew minhabba li jintlaħaq għan importanti (farmakoviġilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji).

ANNESS III

TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF

A. TIKKETAR

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA TA' BARRA

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Sivextro 200 mg pilloli miksijin b'rita
tedizolid phosphate

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull pillola miksija b'rita fiha 200 mg tedizolid phosphate.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Pillola miksija b'rita
6 x 1 pilloli miksijin b'rita

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

Għal użu orali.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ
--

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
L-Olanda

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ
--

EU/1/15/991/001

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

Prodott mediċinali li jingħata bir-riċetta tat-tabib.

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Sivextro

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI
FOLJI

1. ISEM IL-PRODOTT MEDICINALI

Sivextro 200 mg pilloli
tedizolid phosphate

2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

MSD

3. DATA TA' SKADENZA

JIS

4. NUMRU TAL-LOTT

Lott

5. OHRAJN

Qaxxar, imbagħad imbotta

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**KARTUNA TA' BARRA (KUNJETT)****1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Sivextro 200 mg trab għal konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni
tedizolid phosphate

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull kunjett fih disodium tedizolid phosphate li jikkorrispondi għal 200 mg tedizolid phosphate.
Wara r-rikostituzzjoni, kull mL fih 50 mg tedizolid phosphate.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Eċċipjenti: mannitol, sodium hydroxide, hydrochloric acid

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Trab għal konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni
kunjett 1
6 kunjetti

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

Użu ġol-vina wara rikostituzzjoni u dilwizzjoni.
Sabiex jintuża darba biss

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**8. DATA TA' SKADENZA**

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
L-Olanda

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/15/991/002 kunjett 1
EU/1/15/991/003 6 kunjetti

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

Prodott mediċinali li jingħata bir-riċetta tat-tabib.

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Il-ġustifikazzjoni biex ma jkunx inkluz il-Braille hija aċċettata.

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluz.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTI Ż-ŻGHAR EWLENIN
TIKKETTA TAL-KUNJETT

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA

Sivextro 200 mg trab għal konċentrat
tedizolid phosphate
IV

2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

3. DATA TA' SKADENZA

JIS

4. NUMRU TAL-LOTT

Lott

5. IL-KONTENUT SKONT IL-PIŻ, VOLUM, JEW PARTI INDIVIDWALI

200 mg

6. OHRAJN

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Fuljett ta' tagħrif: Informazzjoni għall-pazjent

Sivextro 200 mg pilloli miksijin b'rita tedizolid phosphate

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tiehu din il-medicina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.
- Din il-medicina giet mogħtija lilek biss. M'għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara anke jekk għandhom l-istess sinjali ta' mard bħal tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett

1. X'inhum Sivextro u għalxiex jintuza
2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Sivextro
3. Kif għandek tiehu Sivextro
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħżen Sivextro
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhum Sivextro u għalxiex jintuza

Sivextro huwa antibijotiku li fih is-sustanza attiva tedizolid phosphate. Huwa jifforma parti minn grupp ta' medicini msejha "oxazolidinones".

Sivextro hija pillola għall-adulti, kif ukoll għal adolexxenti u tfal li jiżnu mill-inqas 35 kg b'infekzjonijiet fil-ġilda u fit-tessuti ta' taht il-ġilda.

Sivextro jaħdem billi jwaqqaf it-tkabbir ta' ċerti batterji li jistgħu jikkawżaw infezzjonijiet serji.

2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Sivextro

Tihux Sivextro

- jekk inti allergiku għal tedizolid phosphate jew għal xi sustanza oħra ta' din il-medicina (imnizzla fis-sezzjoni 6).

Twissijiet u prekawzjonijiet

It-tabib tiegħek ser ikun iddeċieda jekk Sivextro huwiex xieraq biex jittratta l-infezzjoni tiegħek.

Kellem lit-tabib jew lill-infermier tiegħek qabel tiehu Sivextro jekk xi waħda mill-kundizzjonijiet li ġejjin japplikaw għalik:

- qed tbat minn dijarea, jew batejt minn dijarea waqt (jew sa xahrejn wara) li kont qed tiehu antibijotiċi fil-passat.
- inti allergiku/a għal medicini oħrajn li jagħmlu parti mill-grupp "oxazolidinones" (eż. linezolid, cycloserine).
- għandek storja ta' ħruġ ta' demm jew titbengel faċilment (li jistgħu jkunu sinjal ta' numru baxx ta' plejtlits, iċ-ċelluli żgħar involuti fit-tagħqid tad-demm tiegħek).
- għandek problemi fil-kliewi.
- qed tiehu ċerti medicini għat-trattament tad-depressjoni, magħrufin bħala triċikliċi, SSRIs (inibituri selettivi tat-tehid mill-ġdid ta' serotonin), opjojdi jew MAOIs (inibituri ta' monoamine oxidase). L-użu ta' dawn il-medicini flimkien ma' tedizolid phosphate jista' jwassal għas-sindrome ta' serotonin, kundizzjoni li potenzjalment tista' tkun ta' periklu għall-ħajja (b'sintomi

bħal sens ta' diżorjentament, diffikultà biex tikkonċentra, temperatura għolja, riflessi miżjuda, diffikultà biex tikkordina l-movimenti tal-muskoli). Ara Mediċini oħra u Sivextro għal eżempji.

- qed tiehu ċerti mediċini użati għat-trattament tal-emigranja magħrufin bħala “triptans” Ara Mediċini oħra u Sivextro għal eżempji.

Staqsì lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek jekk m'intix ċert jekk intix tiehu xi waħda minn dawn il-mediċini.

Dijarea

Ikkuntattja lit-tabib tiegħek minnufih jekk tbatì minn dijarea waqt jew wara t-trattament tiegħek. Tihux xi mediċini biex tittratta d-dijarea tiegħek mingħajr ma l-ewwel tiċċekkja mat-tabib tiegħek.

Reżistenza għall-antibijotiċi

Maz-żmien il-batterji jistgħu jsiru reżistenti għat-trattament b'antibijotiċi. Dan huwa meta l-antibijotiċi ma jistgħux iwaqqfu t-tkabbir tal-batterji u jitrattaw l-infezzjoni tiegħek. It-tabib tiegħek se jiddeċiedi jekk għandekx tingħata Sivextro biex tittratta l-infezzjoni tiegħek.

Effetti sekondarji possibbli

Ċerti effetti sekondarji ġew osservati b'Sivextro jew membru ieħor tal-klassi ta' oxazolidinone meta jingħata fuq perjodu li jaqbeż dak rakkomandat għal Sivextro. Għid lit-tabib tiegħek minnufih jekk tbatì minn xi wiehed minn dawn waqt li tkun qed tiehu Sivextro:

- għadd baxx ta' ċelluli tad-demem bojod
- anemija (għadd baxx ta' ċelluli tad-demem ħomor)
- joħroġ id-demem jew titbengel faċilment
- telf ta' sensittività f'idejk jew f'saqajk (bħal titrix, tneħħim/tingiż, jew ugiġh qawwi)
- xi problemi fil-vista tiegħek bħal vista mċajpra, tibdil fil-mod kif tara l-kuluri, diffikultà biex tara d-dettall jew jekk il-kamp viżiv tiegħek isir ristrett.

Tfal

Il-pilloli Sivextro 200 mg huma intenzjonati għall-adolesxenti u t-tfal li jiżnu mill-inqas 35 kg. Għal adolesxenti u tfal li jiżnu inqas minn 35 kg, huwa disponibbli tedizolid phosphate trab għal konċentrat għal soluzzjoni għall-infuzjoni.

Mediċini oħra u Sivextro

Għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek jekk qed tiehu, ħadt dan l-aħħar jew tista' tiehu xi mediċini oħra. Huwa speċjalment importanti li tgħid lit-tabib tiegħek jekk qed tiehu wkoll:

- amitriptyline, citalopram, clomipramine, dosulepin, doxepin, fluoxetine, fluvoxamine, imipramine, isocarboxazid, lofepramine, moclobemide, paroxetine, phenelzine, selegiline, sertraline, duloxetine u venlafaxine (użati għat-trattament tad-depressjoni). Hemm riskju li tedizolid phosphate jista' jinteraġixxi ma' ċerti mediċini, inklużi dawg imsemmija, biex jikkawża effetti sekondarji bħal bidla fil-pressjoni tad-demem jew fit-temperatura.
- sumatriptan, zolmitriptan (użati għat-trattament tal-emigranja)
- opjojdi (bħal fentanyl)
- imatinib, lapatinib (jintużaw għat-trattament tal-kanċer)
- methotrexate (jintuża għat-trattament tal-kanċer, artrite reumatojde jew psorjasi)
- sulfasalazine (jintuża għat-trattament ta' mard infjammatorju fil-musrana)
- topotecan (jintuża għat-trattament tal-kanċer)
- statins bħal pitavastatin, rosuvastatin (jintużaw biex ibaxxu l-kolesterol fid-demem)

Sivextro jista' jinterferixxi mal-effetti ta' dawn il-mediċini. It-tabib tiegħek se jispjegalek aktar.

Tqala u treddigh

Jekk inti tqila jew qed tredda, taħseb li tista' tkun tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija, itlob il-parit tat-tabib jew tal-ispizjar tiegħek qabel tiehu din il-mediċina.

Mhux magħruf jekk Sivextro jgħaddix fil-ħalib tas-sider tal-bniedem. Staqsi lit-tabib tiegħek għal parir qabel ma tredda' lit-tarbija tiegħek.

Sewqan u thaddim ta' magni

M'għandekx issuq jew thaddem magni jekk thossok stordut/a jew għajjen/a wara li tieħu din il-medicina.

3. Kif għandek tieħu Sivextro

Dejjem għandek tieħu din il-medicina skont il-parir eżatt tat-tabib jew l-ispizjar tiegħek. Iċċekkja mat-tabib jew mal-ispizjar tiegħek jekk ikollok xi dubju.

Id-doża rakkomandata hija pillola waħda ta' 200 mg darba kuljum għal 6 ijiem. Il-pilloli jinbelghu shaħ u jistgħu jittieħdu kemm mal-ikel jew xorb kif ukoll mingħajr ikel jew xorb. Kellem tabib jekk ma thossokx aħjar, jew jekk tmur għall-aġar wara 6 ijiem.

Jekk tieħu Sivextro aktar milli suppost

Ikkuntattja lit-tabib, lill-ispizjar jew lid-dipartiment tal-emergenza tal-eqreb spjar malajr kemm jista' jkun jekk tieħu aktar pilloli milli suppost tieħu, u hu l-medicina tiegħek miegħek.

Jekk tinsa tieħu Sivextro

Jekk tinsa tieħu l-medicina tiegħek, hu d-doża malajr kemm jista' jkun fi kwalunkwe ħin sa 8 sigħat qabel id-doża skedata li jkun imiss. Jekk ikun fadal inqas minn 8 sigħat qabel id-doża li jmiss, allura stenna d-doża skedata li jmiss. M'għandekx tieħu doża doppja biex tpatti għal kull doża li tkun insejt tieħu. Jekk ikollok xi dubju, ikkuntattja lill-ispizjar għal parir.

Għandek tieħu s-6 pilloli kollha biex ittemm il-kors ta' trattament tiegħek, anki jekk tkun qbiżt doża.

Jekk tieqaf tieħu Sivextro

Jekk tieqaf tieħu Sivextro mingħajr il-parir tat-tabib tiegħek, is-sintomi tiegħek jistgħu jaggravaw. Kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek qabel tieqaf tieħu l-medicina tiegħek.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-medicina, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.

4. Effetti sekondarji possibbli

Bħal kull medicina oħra, din il-medicina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd.

Kellem lit-tabib tiegħek mill-ewwel jekk issofri minn dijarea waqt jew wara t-trattament tiegħek.

Effetti sekondarji oħra jistgħu jinkludu:

Effetti sekondarji komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 10)

- Nawsja
- Rimettar
- Uġiġħ ta' ras
- Hakk madwar il-ġisem kollu
- Gheja
- Sturdament

Effetti sekondarji mhux komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 100)

- Infezzjonijiet fungali tal-ġilda, il-ħalq u l-vaġina (traxx orali/vaġinali)
- Hakk (inkluzi hakk minhabba reazzjoni allergika), telf ta' xagħar, akne, raxx jew ħorriqija ħamra u/jew bil-ħakk, jew tegħreq b'mod eċċessiv
- Tnaqqis jew telf ta' sensitività tal-ġilda, sensazzjoni ta' tnefnim/tingiż fil-ġilda

- Fwawar ta' shana jew hmura fil-wieċ, l-ghonq jew fil-parti ta' fuq tas-sider
- Axxess (boċċa minfuha, mimlija bil-materja)
- Infezzjoni, infjammazzjoni jew ħakk fil-vagina
- Ansjeta, irritabbiltà, tregħid jew tertir
- Infezzjoni fil-passaġġ respiratorju (sinus, griżmejn u sider)
- Nixfa fl-imnieher, kongestjoni fis-sider, sogħla
- Ngħas, mod ta' rqaq mhux normali, diffikultà biex torqod, inkubi (ħolm mhux pjaċevoli/tad-dwejjaq)
- Ħalq xott, stitikezza, indigestjoni, uġiġħ/skumdità fiż-żaqq (addome), tqalligħ, skossi mingħajr rimettar, demm aħmar qawwi fl-ippurgar
- Marda ta' rifluss tal-aċidu (ħruq ta' stonku, uġiġħ jew diffikultà biex tibra'), gass
- Uġiġħ fil-ġogi, spażmi fil-muskoli, uġiġħ fid-dahar, uġiġħ fl-ghonq, uġiġħ/skumdità fid-dirghajn/riglejn, tnaqqis fil-forza tal-qabda
- Vista mċajpra, "floaters" (forom żgħar għaddejjin fil-kamp viziv)
- Nodi limfatiċi minfuħin jew imkabbra
- Reazzjoni allergika
- Deidratazzjoni
- Kontroll ħażin tad-dijabete
- Sens anormali tat-togħma
- Tahbit tal-qalb bil-mod
- Deni
- Nefha fl-għekiesi u/jew is-saqajn
- Awrina li tinxtamm mhux normali, testijiet tad-demmi mhux normali

Frekwenza mhux magħrufa (ma tistax tittiehed stima tal-frekwenza mid-*data* disponibbli)

- Ħruq ta' demm jew titbenġel faċilment (minhabba numru baxx ta' plejtlits fid-demmi, iċ-ċelluli żgħar involuti fit-tagħqid tad-demmi tiegħek)

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellek lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarji possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla f'[Appendiċi V](#). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

5. Kif taħzen Sivextro

Żomm din il-medicina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Tużax din il-medicina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq it-tikketta tal-kartuna jew tal-folja wara "JIS". Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.

Dan il-prodott medicinali m'għandux bżonn ħażna speċjali

Tarmix medicini mal-ilma tad-dranaġġ jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispizjar tiegħek dwar kif għandek tarmi medicini li m'għadekx tuża. Dawn il-miżuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

X'fih Sivextro

- Is-sustanza attiva hi tedizolid phosphate. Kull pillola miksiya b'rita fiha 200 mg ta' tedizolid phosphate.
- Is-sustanzi mhux attivi l-oħra huma microcrystalline cellulose, mannitol, povidone, crospovidone u magnesium stearate fi ħdan il-qalba tal-pillola. Il-kisja tar-rita tal-pillola fiha

polyvinyl alcohol, titanium dioxide (E171), macrogol, talc u iron isfar (E172).

Kif jidher Sivextro u l-kontenut tal-pakkett

Sivextro huwa pillola ovali, miksija b'rita safra mmarkata b'‘TZD’ fuq naħa waħda u b'‘200’ fuq in-naħa l-oħra.

Huwa disponibbli bħala 6 pilloli× 1 f'folji mtaqqbin b'doži waħdiet.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq u Manifattur

Merck Sharp & Dohme B.V.

Waarderweg 39

2031 BN Haarlem

L-Olanda

Għal kull tagħrif dwar din il-medicina, jekk jogħġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq:

België/Belgique/Belgien

MSD Belgium

Tél/Tel: +32(0)27766211

dpoc_belux@msd.com

Lietuva

UAB Merck Sharp & Dohme

Tel. +370 5 2780 247

dpoc_lithuania@msd.com

България

Мерк Шарп и Доум България ЕООД

Тел.: +359 2 819 3737

info-msdbg@merck.com

Luxembourg/Luxemburg

MSD Belgium

Tél/Tel: +32(0)27766211

dpoc_belux@msd.com

Česká republika

Merck Sharp & Dohme s.r.o.

Tel.: +420 233 010 111

dpoc_czechslovak@merck.com

Magyarország

MSD Pharma Hungary Kft.

Tel.: +36 1 888 53 00

hungary_msd@merck.com

Danmark

MSD Danmark ApS

Tlf.: +45 4482 4000

dkmail@msd.com

Malta

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited

Tel: 8007 4433 (+356 99917558)

malta_info@merck.com

Deutschland

MSD Sharp & Dohme GmbH

Tel.: +49 (0) 89 20 300 4500

medinfo@msd.de

Nederland

Merck Sharp & Dohme B.V.

Tel: 0800 9999000 (+31 23 5153153)

medicalinfo.nl@merck.com

Eesti

Merck Sharp & Dohme OÜ

Tel: +372 614 4200

dpoc.estonia@msd.com

Norge

MSD (Norge) AS

Tlf: +47 32 20 73 00

medinfo.norway@msd.com

Ελλάδα

MSD Α.Φ.Ε.Ε.

Τηλ: +30 210 98 97 300

dpoc_greece@merck.com

Österreich

Merck Sharp & Dohme Ges.m.b.H.

Tel: +43 (0) 1 26 044

dpoc_austria@merck.com

España

Merck Sharp & Dohme de España, S.A.

Tel: +34 91 321 06 00

msd_info@msd.com

Polska

MSD Polska Sp. z o.o.

Tel.: +48 22 549 51 00

msdpolska@merck.com

France

MSD France

Tél: + 33 (0) 1 80 46 40 40

Hrvatska

Merck Sharp & Dohme d.o.o.

Tel: + 385 1 6611 333

croatia_info@merck.com

Ireland

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health) Limited

Tel: +353 (0)1 2998700

medinfo_ireland@msd.com

Ísland

Vistor ehf.

Sími: + 354 535 7000

Italia

MSD Italia S.r.l.

Tel: 800 23 99 89 (+39 06 361911)

dpoc.italy@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 67025300

dpoc.latvia@msd.com

Portugal

Merck Sharp & Dohme, Lda

Tel: +351 21 4465700

inform_pt@merck.com

România

Merck Sharp & Dohme Romania S.R.L.

Tel: +40 21 529 29 00

msdromania@merck.com

Slovenija

Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila d.o.o.

Tel: +386 1 5204 201

msd.slovenia@merck.com

Slovenská republika

Merck Sharp & Dohme, s. r. o.

Tel.: +421 2 58282010

dpoc_czechslovak@merck.com

Suomi/Finland

MSD Finland Oy

Puh/Tel: +358 (0) 9 804650

info@msd.fi

Sverige

Merck Sharp & Dohme (Sweden) AB

Tel: +46 77 5700488

medicinskinfo@msd.com

United Kingdom (Northern Ireland)

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health) Limited

Tel: +353 (0)1 2998700

medinfoNI@msd.com

Dan il-fuljett kien rivedut l-aħħar f' {XX/SSSS}.

Informazzjoni ddettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini: <https://www.ema.europa.eu>.

Fuljett ta' tagħrif: Informazzjoni għall-pazjent

Sivextro 200 mg trab għal konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni tedizolid phosphate

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tirċievi din il-medicina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib jew l-infermier tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellew lit-tabib jew lill-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett

1. X'inhum Sivextro u għalxiex jintuża.
2. X'għandek tkun taf qabel ma tingħata Sivextro
3. Kif ser tingħata Sivextro
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħżen Sivextro
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhum Sivextro u għalxiex jintuża

Sivextro huwa antibijotiku li fih is-sustanza attiva tedizolid phosphate. Huwa jifforma parti minn grupp ta' medicini msejja "oxazolidinones."

Sivextro jintuża fil-gruppi kollha tal-età biex jittratta infezzjonijiet fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda.

Sivextro jaħdem billi jwaqqaf it-tkabbir ta' ċerti batterji li jistgħu jikkawżaw infezzjonijiet serji.

2. X'għandek tkun taf qabel ma tingħata Sivextro

Tużax Sivextro:

- jekk inti allergiku għal tedizolid phosphate jew għal xi sustanza oħra ta' din il-medicina (imnizzla fis-sezzjoni 6).

Twissijiet u prekawzjonijiet

It-tabib tiegħek se jkun iddeċieda jekk Sivextro huwiex adattat biex jittratta l-infezzjoni tiegħek.

Kellew lit-tabib jew lill-infermier tiegħek qabel ma tingħata Sivextro jekk xi waħda minn dawn li ġejjin tapplika għalik:

- qed tbat minn dijarea, jew batejt minn dijarea waqt (jew sa xahrejn wara) li kont qed tiġi ttrattat b'antibijotiċi fil-passat.
- inti allergiku/a għal medicini oħrajn li jagħmlu parti mill-grupp "oxazolidinones" (eż. linezolid, cycloserine).
- għandek storja ta' ħruġ ta' demm jew titbenġel faċilment (li jistgħu jkunu sinjal ta' numru baxx ta' plejtlits, iċ-ċelluli żgħar involuti fit-tagħqid tad-demm tiegħek).
- għandek problemi fil-kliewi.
- qed tiehu ċerti medicini għat-trattament tad-depressjoni, magħrufin bħala triċikliċi, SSRIs (inibituri selettivi tat-tehid mill-ġdid ta' serotonin), opjojdi jew MAOIs (inibituri ta' monoamine oxidase). L-użu ta' dawn il-medicini flimkien ma' tedizolid phosphate jista' jwassal għas-sindrome ta' serotonin, kundizzjoni li potenzjalment tista' tkun ta' periklu għall-ħajja (b'sintomi bħal sens ta' diżorjentament, diffikultà biex tikkonċentra, temperatura għolja, riflessi miżjudi, diffikultà biex tikkordina l-movimenti tal-muskoli). Ara Medicini oħra u Sivextro għal

- eżempji.
- qed tiehu ċerti mediċini użati għat-trattament tal-emigranja magħrufin bħala “triptans”. Ara Mediċini oħra u Sivextro għal eżempji.

Staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek jekk m'intix ċert jekk intix tiehu xi waħda minn dawn il-mediċini.

Dijarea

Ikkuntattja lit-tabib tiegħek minnufih jekk tbat minn dijarea waqt jew wara t-trattament tiegħek. Tihux xi mediċini biex tittratta d-dijarea tiegħek mingħajr ma l-ewwel tiċċekkja mat-tabib tiegħek.

Reżistenza għall-antibijotiċi

Maz-żmien, il-batterji jistgħu jsiru reżistenti għat-trattament b'antibijotiċi. Dan huwa meta l-antibijotiċi ma jistgħux iwaqqfu t-tkabbir tal-batterji u jitrattaw l-infezzjoni tiegħek. It-tabib tiegħek jiddeċiedi jekk għandekx tingħata Sivextro biex tittratta l-infezzjoni tiegħek.

Effetti sekondarji possibbli

Ċerti effetti sekondarji ġew osservati b'Sivextro jew membru ieħor tal-klassi oxazolidinone meta jingħata fuq perjodu li jaqbeż dak rakkomandat għal Sivextro. Għid lit-tabib tiegħek minnufih jekk tbat minn xi wieħed minn dawn waqt li tkun qed tiehu Sivextro:

- għadd baxx ta' ċelluli tad-demem bojod
- anemija (għadd baxx ta' ċelluli tad-demem ħomor)
- johroġ id-demem jew titbengel faċilment
- telf ta' sensittività f'idejk jew f'saqajk (bħal titrix, tnemnim/tingiż, jew uġiġh qawwi)
- xi problemi fil-vista tiegħek bħal vista m'ajpra, tibdil fil-mod kif tara l-kuluri, diffikultà biex tara d-dettall jew jekk il-kamp viżiv tiegħek isir ristrett.

Tfal

Din il-mediċina hija disponibbli bħala pilloli ta' 200 mg għall-adolesxenti u t-tfal li jiżnu mill-inqas 35 kg.

Mediċini oħra u Sivextro

Għid lit-tabib jew lill-infermier tiegħek jekk qiegħed tiehu, haadt dan l-aħħar jew tista' tiehu xi mediċini oħra. Huwa speċjalment importanti li tgħid lit-tabib tiegħek jekk qed tiehu wkoll:

- amitriptyline, citalopram, clomipramine, dosulepin, doxepin, fluoxetine, fluvoxamine, imipramine, isocarboxazid, lofepramine, moclobemide, paroxetine, phenelzine, selegiline, sertraline, duloxetine u venlafaxine (użati għat-trattament tad-depressjoni). Hemm riskju li tedizolid phosphate jista' jinteraġixxi ma' ċerti mediċini, inklużi daww imsemmija, biex jikkawża effetti sekondarji bħal bidla fil-pressjoni tad-demem jew fit-temperatura.
- sumatriptan, zolmitriptan (użati għat-trattament tal-emigranja)
- opjojdi (bħal fentanyl)

Tqala u treddigh

Jekk inti tqila jew qed tredda', taħseb li tista' tkun tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija, itlob il-parir tat-tabib jew tal-infermier tiegħek qabel tuża din il-mediċina.

Mhux magħruf jekk Sivextro jgħaddix fil-ħalib tas-sider tal-bniedem. Staqsi lit-tabib tiegħek għal parir qabel ma tredda' lit-tarbija tiegħek.

Sewqan u thaddim ta' magni

M'għandekx issuq jew thaddem magni jekk thossok stordut/a jew għajjen/a wara li tiehu din il-mediċina.

Sivextro fih sodium

Din il-mediċina fiha anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull kunjett, jiġifieri essenzjalment 'hielsa mis-sodium'.

3. Kif ser tinghata Sivextro

Sivextro ser jinghatalek minn infermier jew tabib.

Ser jinghatalek permezz ta' dripp direttament għol-vina fuq medda ta' madwar siegħa.

Adulti, kif ukoll adolexxenti u tfal li jiżnu mill-inqas 35 kg

Ser tinghata infużjoni waħda ta' 200 mg ta' Sivextro darba kuljum għal 6 ijiem.

Adoloxxenti u tfal li jiżnu inqas minn 35 kg

Sivextro jinghata darbtejn kuljum għal 6 ijiem. Id-doża tkun ibbażata fuq il-piż tal-ġisem.

Kellem tabib jekk ma tħossokx aħjar, jew jekk tmur għall-aġar wara 6 ijiem.

Jekk tinghata Sivextro aktar milli suppost

Għid lit-tabib jew lill-infermier tiegħek immedjatement jekk tinsab imħasseb/imħassba li stajt inghatajt wisq Sivextro.

Jekk taqbez doża ta' Sivextro

Għid lit-tabib jew lill-infermier tiegħek immedjatement jekk tinsab imħasseb/imħassba li jaf insejt tiegħu doża.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-medicina, staqsi lit-tabib jew lill-infermier tiegħek.

4. Effetti sekondarji possibbli

Bħal kull medicina oħra, din il-medicina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd.

Kellem lit-tabib tiegħek mill-ewwel jekk issofri minn dijarea waqt jew wara t-trattament tiegħek.

Effetti sekondarji oħra jistgħu jinkludu:

Effetti sekondarji komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 10)

- Nawsja
- Rimettar
- Uġiġħ ta' ras
- Hakk madwar il-ġisem kollu
- Gheja
- Sturdament
- Uġiġħ jew nefha fil-post tal-infużjoni.

Effetti sekondarji mhux komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 100)

- Infezzjonijiet fungali tal-ġilda, il-ħalq u l-vaġina (traxx orali/vaġinali)
- Hakk (inkluż hakk minħabba reazzjoni allergika), telf ta' xagħar, akne, raxx jew ħorriqija ħamra u/jew bil-hakk, jew tegħreq b'mod eċċessiv
- Tnaqqis jew telf ta' sensitività tal-ġilda, sensazzjoni ta' tnefnim/tingiż fil-ġilda
- Fwawar ta' shana jew ħmura fil-wiċċ, l-għonq jew fil-parti ta' fuq tas-sider
- Axxess (boċċa minfuħa, mimlija bil-materja)
- Infezzjoni, infjammazzjoni jew ħakk fil-vaġina
- Ansjetà, irritabbiltà, tregħid jew tertir
- Infezzjoni fil-passaġġ respiratorju (sinus, griżmejn u sider)
- Nixfa fl-imnieher, kongestjoni fis-sider, sogħla
- Ngħas, mod ta' rqad mhux normali, diffikultà biex torqod, inkubi (ħolm mhux pjaċevoli/tad-

dwejjjaq)

- Halq xott, stitikezza, indigestjoni, uġiġh/skumdità fiż-żaqq (addome), tqalligħ, skossi mingħajr rimettar, demm aħmar qawwi fl-ippurgar
- Marda ta' rifluss tal-aċidu (ħruq ta' stonku, uġiġh jew diffikultà biex tibra'), gass
- Uġiġh fil-ġogi, spażmi fil-muskoli, uġiġh fid-dahar, uġiġh fl-ghonq, uġiġh/skumdità fid-dirġajn/riglejn, tnaqqis fil-forza tal-qabda
- Vista mċajpra, "floaters" (forom żgħar għaddejjin fil-kamp viżiv)
- Nodi limfatiċi minfuħin jew imkabbra
- Reazzjoni allergika
- Deidratazzjoni
- Kontroll hażin tad-dijabete
- Sens anormali tat-toġhma
- Tahbit tal-qalb bil-mod
- Deni
- Nefha fl-għekiesi u/jew is-saqajn
- Awrina li jkollha riha mhux tas-soltu, testijiet tad-demm anormali
- Reazzjonijiet għall-infużjoni (tertir, roġha jew tregħid bid-deni, uġiġh fil-muskoli, nefha tal-wiċċ, dgħjufija, hażin hażin, qtugħ ta' nifs, għafis fis-sider u angina pectoris).

Frekwenza mhux magħrufa (ma tistax tittiehed stima tal-frekwenza mid-*data* disponibbli)

- Ħruġ ta' demm jew titbengel faċilment (minħabba numru baxx ta' plejtlits fid-demm, iċ-ċelluli żgħar involuti fit-tagħqid tad-demm tiegħek)

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib jew lill-ispjżar tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla f' [Appendiċi V](#). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

5. Kif taħzen Sivextro

Żomm din il-medicina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Tużax din il-medicina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq it-tikketta tal-kunjett wara "JIS". Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.

Din il-medicina m'għandhiex bżonn hażna speċjali.

Tużax din il-medicina jekk tinnota xi frak fis-soluzzjoni jew jekk is-soluzzjoni mhijiex ċara.

Ladarba tinfetaħ din il-medicina għandha tintuża minnufih. Jekk le, is-soluzzjoni rikostitwita u ddilwita għandha tinhażen f'temperatura ambjentali jew fi friġġ f'temperatura ta' 2 °C sa 8 °C, u tingħata fi żmien 24 siegħa wara r-rikostituzzjoni.

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott, inkluz materjal użat għar-rikostituzzjoni, id-dilwizzjoni u l-ġhoti, għandu jintrema skont kif jitolbu l-liġijiet lokali.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni ohra

X'fih Sivextro

- Is-sustanza attiva hi tedizolid phosphate. Kull kunjett ta' trab fih disodium tedizolid phosphate li huwa ugwali għal 200 mg ta' tedizolid phosphate.
- Is-sustanzi mhux attivi l-oħra huma mannitol, sodium hydroxide (għall-aġġustament tal-pH) u

hydrochloric acid (għall-aġġustament tal-pH).

Kif jidher Sivextro u l-kontenut tal-pakkett

Sivextro huwa trab abjad jagħti fl-offwajt, għal konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni f'kunjett tal-ħġieġ. It-trab jiġi rikostitwit fil-kunjett b'4 mL ta' ilma għall-injezzjonijiet. Is-soluzzjoni rikostitwita tingħibed mill-kunjett u tiżdied ma' borża tal-infużjoni ta' 0.9% sodium chloride ġewwa l-isptar.

Huwa disponibbli f'pakketti li fihom kunjett wieħed jew 6 kunjetti.

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkun fis-suq.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
L-Olanda

Manifattur

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

Għal kull tagħrif dwar din il-medicina, jekk jogħġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

UAB Merck Sharp & Dohme
Tel. +370 5 2780 247
dpoc_lithuania@msd.com

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

MSD Pharma Hungary Kft.
Tel.: +361 888 5300
hungary_msd@merck.com

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

MSD Sharp & Dohme GmbH
Tel.: +49 (0) 89 20 300 4500
medinfo@msd.de

Nederland

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

Eesti

Merck Sharp & Dohme OÜ
Tel: +372 614 4200
dpoc.estonia@msd.com

Norge

MSD (Norge) AS
Tlf: +47 32 20 73 00
medinfo.norway@msd.com

Ελλάδα

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

España

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

Ísland

Vistor ehf.
 Sími: + 354 535 7000

Italia

MSD Italia S.r.l.
 Tel: 800 23 99 89 (+39 06 361911)
 dpoc.italy@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 67025300
 dpoc.latvia@msd.com

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Dan il-fuljett kien rivedut l-aħħar f' {XX/SSSS}.

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini: <https://www.ema.europa.eu>.

It-tagħrif li jmiss qed jinghata għall-professjonisti tal-kura tas-saħħa biss:

Importanti: Jekk jogħġbok irreferi għas-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott (SmPC- *Summary of Product Characteristics*) qabel tordnah b'riċetta.

Il-pazjenti li jib dew trattament bil-formulazzjoni parenterali jistgħu jinqalbu għall-preżentazzjoni orali meta indikat klinikament.

Sivextro għandu jiġi rikostitwit bl-ilma għall-injezzjonijiet u sussegwentement għandu jiġi dilwit b'250 mL ta' 0.9% ta' sodium chloride għall-infużjoni.

Hija disponibbli biss *data* limitata dwar il-kompatibbiltà ta' Sivextro ma' sustanzi għal ġol-vina oħrajn, għalhekk addittivi jew prodotti mediċinali oħrajn ma għandhomx jiżdiedu mal-kunjetti għal użu ta' darba ta' Sivextro jew jiġu infużi simultanjament. Jekk jintuża l-istess pajp irqiq ġol-vina għal infużjoni ta' diversi prodotti mediċinali differenti wara xulxin, il-pajp irqiq għandu jitlaħlaħ b'0.9% ta' sodium chloride qabel u wara l-infużjoni. Tużax Injezzjoni ta' Lactated Ringer jew Soluzzjoni ta' Hartmann.

Rikostituzzjoni

Għandha tiġi segwita teknika asettika meta tiġi ppreparata s-soluzzjoni għall-infużjoni. Irrikostitwixxi l-kontenut tal-kunjett b'4 mL ta' ilma għall-injezzjonijiet, u hawwad bil-mod sakemm it-trab jinħall kompletament. M'għandekx thawdu jew iċċaqalqu b'mod qawwi minhabba li dan jista' jikkawża ragħwa.

Dilwizzjoni

Għall-ġhoti, is-soluzzjoni rikostitwita għandha tithallat aktar b'0.9% sodium chloride. Thawwadx il-borża. Is-soluzzjoni li tinkiseb hija soluzzjoni ċara, bla kulur jew safra ċara.

Infużjoni

Is-soluzzjoni rikostitwita għandha tiġi eżaminata viżwalment għal materjal f'sura ta' frak qabel ma tingħata. Soluzzjonijiet rikostitwiti li fihom frak viżibbli għandhom jintremew.

Sivextro jingħata ġol-vina fuq medda ta' madwar siegħa.

Is-soluzzjoni rikostitwita għandha tingħata bħala infużjoni ġol-vina biss. Ma għandux jingħata bħala bolus ġol-vina. Sivextro ma għandux jiġi hallat ma' prodotti mediċinali oħra.

Kull kunjett jintuża darba waħda biss.

Preparazzjoni tad-dożi

Għall-preparazzjoni tad-doża ta' 200 mg ta' Sivextro għal infużjoni darba kuljum (adulti, kif ukoll adolexxenti u tfal li jiżnu ≥ 35 kg):

1. Igbed 4 mL tas-soluzzjoni rikostitwita mill-kunjett billi tuża siringa u żidha mal-borża tal-infużjoni li jkun fiha 250 mL ta' sodium chloride 0.9% għall-injezzjoni.
2. Infuża l-borża kollha f'temp ta' siegħa.

Għall-preparazzjoni ta' doži bbażati fuq il-piż għal infużjoni darbtejn kuljum (għal adolexxenti u tfal li jiżnu < 35 kg):

1. Ipprepara s-soluzzjoni ewlenija (100 mL ta' 0.8 mg/mL ta' tedizolid phosphate):
Igbed 1.6 mL tas-soluzzjoni rikostitwita mill-kunjett billi tuża siringa u żidha mal-borża tal-infużjoni li jkun fiha 98.4 mL ta' sodium chloride 0.9% għall-injezzjoni.
2. Kif tipprepara l-volum meħtieġ ta' soluzzjoni ewlenija għall-infużjoni:
 - a. Iddetermina l-ammont xieraq ta' Sivextro f'mg billi tikkonsulta t-tabella ta' dożaġġ ta' hawn taħt.
 - b. Ittrasferixxi l-volum xieraq ta' soluzzjoni ewlenija f'borża tal-infużjoni ta' daqs adatt jew f'siringa tal-infużjoni. Jista' jkun neċessarju li tqarreb sal-eqreb marka ta' gradwazzjoni ta' siringa ta' daqs adatt għal volumi iżgħar.

Tabella 1. Preparazzjoni ta' Sivextro għall-infużjoni għal pazjenti pedjatriċi li għandhom piż tal-ġisem ta' < 35 kg mill-100 mL ta' soluzzjoni ewlenija ta' 0.8 mg/mL ta' tedizolid phosphate

Piż tal-Ġisem (kg)	Ammont (mg) ta' Sivextro għal kull doża (mogħti darbtejn kuljum)	Volum (mL) ta' soluzzjoni ewlenija li għandu jingħata lill-pazjent
1 sa inqas minn 3	6	7.5
3 sa inqas minn 6	12	15
6 sa inqas minn 10	20	25
10 sa inqas minn 14	30	37.5
14 sa inqas minn 20	40	50
20 sa inqas minn 35	60	75

- c. Infuża f'temp ta' siegħa permezz ta' infużjoni jew pompa tas-siringa
- d. Dan il-proċess huwa ripetut għat-tieni doża tal-jum

Nota: Iż-żewġ dożi għandhom jintużaw fiż-żmien meħtieġ tal-ħażna (ara sezzjoni 6.3 tas-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott).