

**PRILOGA I**

**POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA**

## **1. IME ZDRAVILA**

Sivextro 200 mg filmsko obložene tablete

## **2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA**

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 200 mg tedizolid fosfata.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

## **3. FARMACEVTSKA OBLIKA**

filmsko obložena tableta (tableta)

Ovalne (13,8 mm dolge in 7,4 mm široke) rumene filmsko obložene tablete z vtisnjenima oznakama "TZD" na eni in "200" na drugi strani.

## **4. KLINIČNI PODATKI**

### **4.1 Terapevtske indikacije**

Zdravilo Sivextro je indicirano za zdravljenje akutnih bakterijskih okužb kože in mehkih tkiv (ABSSSI - acute bacterial skin and skin structure infections) pri odraslih in mladostnikih, starih 12 let in več (glejte poglavji 4.4 in 5.1).

Upoštevati je treba uradne smernice za ustrezno uporabo protibakterijskih učinkovin.

### **4.2 Odmerjanje in način uporabe**

#### Odmerjanje

Tedizolid fosfat v obliki filmsko obloženih tablet ali praška za koncentrat za raztopino za infundiranje se lahko uporabi za začetno zdravljenje. Bolniki, ki so začeli zdravljenje s parenteralno obliko zdravila, lahko preidejo na peroralno obliko, ko je to klinično indicirano.

#### *Priporočeni odmerki in trajanje zdravljenja*

Priporočeni odmerek za odrasle in mladostnike, stare 12 let in več, je 200 mg enkrat dnevno 6 dni.

Varnost in učinkovitost tedizolid fosfata pri uporabi, daljši od 6 dni, nista bili dokazani (glejte poglavje 4.4).

#### *Izpuščeni odmerki*

Če bolnik izpusti odmerek, ga mora vzeti čim prej, in sicer kadar koli do 8 ur pred naslednjim načrtovanim odmerkom. Če je do naslednjega odmerka manj kot 8 ur, mora počakati do naslednjega načrtovanega odmerka. Bolnik ne sme vzeti dvojnega odmerka, da bi nadomestil izpuščeni odmerek.

#### *Starejši (≥ 65 let)*

Prilagoditev odmerka ni potrebna (glejte poglavje 5.2). Kliničnih izkušenj pri bolnikih, starih 75 let ali več, je malo.

#### *Okvara jeter*

Prilagoditev odmerka ni potrebna (glejte poglavje 5.2).

### *Okvara ledvic*

Prilagoditev odmerka ni potrebna (glejte poglavje 5.2).

### *Pediatrična populacija*

Varnost in učinkovitost tedizolid fosfata pri otrocih, starih manj kot 12 let, še nista bili dokazani. Trenutno razpoložljivi podatki so opisani v poglavju 5.2, vendar priporočil o odmerjanju za otroke, stare manj kot 12 let, ni mogoče dati.

### Način uporabe

Za peroralno uporabo. Filmsko obložene tablete se lahko jemljejo s hrano ali brez nje. Čas do najvišje koncentracije tedizolida pri peroralni uporabi na tešče je za 6 ur krajši kot pri zaužitju z visokokaloričnim obrokom z visoko vsebnostjo maščob (glejte poglavje 5.2). Če je potreben hiter antibiotski učinek, je treba razmisliti o intravenski aplikaciji.

## **4.3 Kontraindikacije**

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

## **4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi**

### Bolniki z nevtropenijo

Varnost in učinkovitost tedizolid fosfata pri bolnikih z nevtropenijo (število nevtrofilcev  $< 1.000$  celic/mm<sup>3</sup>) nista raziskani. Pri živalskem modelu okužbe se je protibakterijsko delovanje tedizolida v odsotnosti granulocitov zmanjšalo. Klinični pomen te ugotovitve ni znan. Pri bolnikih z nevtropenijo ter akutnimi bakterijskimi okužbami kože in mehkih tkiv je treba razmisliti o drugih možnostih zdravljenja (glejte poglavje 5.1).

### Moteno delovanje mitohondrijev

Tedizolid zavira sintezo mitohondrijskih beljakovin. Posledica tega zaviranja je lahko pojav neželenih učinkov, kot so laktacidoza, anemija in nevropatija (optična in periferna). Te učinke so opazili pri uporabi drugega zdravila iz skupine oksazolidinonov, ko so ga uporabljali dlje, kot je priporočeno za tedizolid fosfat.

### Mielosupresija

Med zdravljenjem s tedizolid fosfatom so opazili trombocitopenijo, znižano raven hemoglobina in zmanjšano število nevtrofilcev. O anemiji, levkopeniji in pancitopeniji so poročali pri bolnikih, ki so se zdravili z drugim zdravilom iz skupine oksazolidinonov. Videti je, da je bilo tveganje za pojav teh učinkov povezano s trajanjem zdravljenja.

Večina primerov trombocitopenije se je pojavila med zdravljenjem, ki je trajalo dlje od priporočenega. Pri bolnikih z insuficienco ledvic lahko obstaja povezava s trombocitopenijo. Bolnike, pri katerih se pojavi mielosupresija, je treba spremljati in ponovno oceniti razmerje med koristjo in tveganjem. Če se zdravljenje nadaljuje, je treba uvesti natančno spremljanje krvne slike in ustrezne strategije vodenja.

### Periferna nevropatija in motnje očesnega živca

Med zdravljenjem z drugim zdravilom iz skupine oksazolidinonov v daljšem obdobju od priporočenega za tedizolid fosfat so poročali o periferni nevropatiji kot tudi o nevropatiji očesnega živca, ki je nekajkrat napredovala v izgubo vida. O nevropatiji (optični in periferni) niso poročali pri bolnikih, ki so se zdravili s tedizolid fosfatom v priporočenem obdobju 6 dni. Vsem bolnikom je treba svetovati, da morajo zdravnika obvestiti o motnjah vida, kot so spremembe v ostrini vida, spremembe barvnega zaznavanja, zamegljen vid ali okvara vidnega polja. V teh primerih se priporoča takojšnja ocena stanja in po potrebi napotitev k oftalmologu.

## Laktacidoza

O laktacidozi so poročali pri uporabi drugega zdravila iz skupine oksazolidinonov. O laktacidozi niso poročali pri bolnikih, ki so se zdravili s tedizolid fosfatom v priporočenem obdobju 6 dni.

## Preobčutljivostne reakcije

Tedizolid fosfat je treba uporabljati previdno pri bolnikih z znano preobčutljivostjo na druge oksazolidinone, saj lahko pride do navzkrižne preobčutljivosti.

## Diareja, povezana z bakterijo *Clostridioides difficile*

Pri uporabi tedizolid fosfata so poročali o pojavu diareje, povezane z bakterijo *Clostridioides difficile* (CDAD – *Clostridioides difficile* associated diarrhoea) (glejte poglavje 4.8). Resnost CDAD lahko sega od blage diareje do kolitisa s smrtnim izidom. Zdravljenje s protibakterijskimi učinkovinami spremeni normalno floro debelega črevesa in lahko omogoči čezmerno razraščanje *C. difficile*.

Možnost pojava CDAD je treba upoštevati pri vseh bolnikih, pri katerih po uporabi antibiotikov nastopi huda diareja. Potrebna je natančna anamneza, saj so o pojavu CDAD poročali v obdobju več kot dveh mesecev po uporabi antibiotikov.

V primeru suma ali potrditve CDAD je treba prekiniti uporabo tedizolid fosfata in če je mogoče drugih antibiotikov, ki niso usmerjeni proti *C. difficile*, ter nemudoma uvesti ustrezne terapevtske ukrepe. Razmisliti je treba tudi o ustreznih podpornih ukrepih, zdravljenju okužbe s *C. difficile* z antibiotiki in kirurški oceni. Zdravila, ki zavirajo peristaltiko, so v teh okoliščinah kontraindicirana.

## Zaviranje monoaminooksidaze

Tedizolid je reverzibilen, neselektiven zaviralec monoaminooksidaze (MAO) *in vitro* (glejte poglavje 4.5).

## Serotoninski sindrom

Prejeta so bila spontana poročila o serotoninskem sindromu, povezanem s sočasno uporabo drugega zdravila iz skupine oksazolidinonov s serotoninergičnimi zdravili (glejte poglavje 4.5).

Kliničnih izkušenj 3. faze ni na voljo pri bolnikih, ki se sočasno zdravijo s tedizolid fosfatom in serotoninergičnimi zdravili, kot so selektivni zaviralci ponovnega privzema serotonina [SSRI], zaviralci ponovnega privzema serotonina in noradrenalina (SNRI), triciklični antidepresivi, zaviralci MAO, triptani in druga zdravila, ki lahko delujejo adrenergično ali serotoninergično.

## Neobčutljivi mikroorganizmi

Predpisovanje tedizolid fosfata brez dokazane bakterijske okužbe ali utemeljenega suma nanjo poveča tveganje za razvoj bakterij, odpornih na zdravila.

Tedizolid običajno ne deluje proti gramnegativnim bakterijam.

## Pomanjkanje kliničnih podatkov

Varnost in učinkovitost tedizolid fosfata pri uporabi, daljši od 6 dni, nista bili dokazani.

Pri akutnih bakterijskih okužbah kože in mehkih tkiv so bile zdravljene vrste okužb omejene samo na celulitis/šen ali večje kožne abscese in okužbe ran. Drugih vrst kožnih okužb niso preučevali.

S tedizolid fosfatom je malo izkušenj pri zdravljenju bolnikov s sočasnimi akutnimi bakterijskimi okužbami kože in mehkih tkiv ter sekundarno bakteriemijo ter nobenih izkušenj pri zdravljenju

akutnih bakterijskih okužb kože in mehkih tkiv s hudo sepso ali septičnim šokom.

V nadzorovane klinične študije niso bili vključeni bolniki z nevtropenijo (število nevtrofilcev < 1.000 celic/mm<sup>3</sup>) ali zelo oslabljenim imunskim sistemom.

#### **4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij**

##### Farmakokinetične interakcije

V klinični študiji, v kateri so primerjali farmakokinetiko enkratnih odmerkov (10 mg) rosuvastatina (substrat proteina odpornosti pri raku dojke [BCRP – *Breast Cancer Resistance Protein*]) samega ali v kombinaciji s tedizolid fosfatom (200 mg peroralni odmerek enkrat dnevno), sta se, v primeru sočasne uporabe s tedizolid fosfatom, AUC in C<sub>max</sub> rosuvastatina zvišala; AUC za približno 70 % in C<sub>max</sub> za približno 55 %. Pri peroralni uporabi tedizolid fosfata lahko zato pride do zaviranja BCRP na črevesni ravni. Če je mogoče, je treba tekom šest-dnevnega zdravljenja s peroralno obliko tedizolid fosfata razmisliti o prekinitvi sočasne uporabe zdravila, ki je substrat BCRP (kot so imatinib, lapatinib, metotreksat, pitavastatin, rosuvastatin, sulfasalazin in topotekan).

V klinični študiji, v kateri so primerjali farmakokinetiko enkratnih odmerkov (2 mg) midazolama (substrat CYP3A4) samega ali v kombinaciji s tedizolid fosfatom (200-mg peroralni odmerek enkrat dnevno 10 dni), sta, v primeru sočasne uporabe s tedizolid fosfatom, AUC in C<sub>max</sub> midazolama znašala 81 % oziroma 83 % vrednosti AUC in C<sub>max</sub> v primeru uporabe samega midazolama. Ta učinek ni klinično pomemben in zato med zdravljenjem s tedizolid fosfatom prilagoditev odmerkov sočasno uporabljenih substratov CYP3A4 ni potrebna.

##### Farmakodinamične interakcije

###### *Zaviranje monoaminooksidaze*

Tedizolid je reverzibilen zaviralec monoaminooksidaze (MAO) *in vitro*, vendar ni pričakovati medsebojnega delovanja, če primerjamo vrednost IC<sub>50</sub> za zaviranje MAO-A in pričakovano plazemsko izpostavljenost pri ljudeh. Študije medsebojnega delovanja zdravil za določitev učinkov 200 mg peroralnih odmerkov tedizolid fosfata v stanju dinamičnega ravnovesja na presorne učinke psevdoefedrina in tiramina so bile opravljene pri zdravih prostovoljcih. Opazili niso ne pomembnih sprememb krvnega tlaka ali srčnega utripa pri uporabi psevdoefedrina pri zdravih prostovoljcih ne klinično pomembnega povečanja občutljivosti za tiramin.

###### *Možne serotoninergične interakcije*

Verjetnosti za serotoninergično medsebojno delovanje niso preučevali niti pri bolnikih niti pri zdravih prostovoljcih (glejte poglavje 5.2).

#### **4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje**

##### Nosečnost

Podatkov o uporabi tedizolid fosfata pri nosečnicah ni. Študije na miših in podganah so pokazale učinke na razvoj (glejte poglavje 5.3). Iz previdnostnih razlogov se je med nosečnostjo uporabi tedizolid fosfata bolje izogibati.

##### Dojenje

Ni znano, ali se tedizolid fosfat in njegovi presnovki izločajo v materino mleko. Tedizolid se pri podganah izloča v mleko (glejte poglavje 5.3). Tveganja za dojenega otroka ni mogoče izključiti. Odločiti se je treba med prenehanjem dojenja in prenehanjem/prekinitvijo zdravljenja s tedizolid fosfatom, pri čemer je treba pretehtati prednosti dojenja za otroka in prednosti zdravljenja za mater.

##### Plodnost

Učinkov tedizolid fosfata na plodnost pri ljudeh niso raziskovali. Študije na živalih s tedizolid fosfatom niso pokazale škodljivih učinkov na plodnost (glejte poglavje 5.3).

#### 4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo Sivextro ima lahko blag vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev, saj lahko povzroči omotico, utrujenost ali, občasno, zaspanost (glejte poglavje 4.8).

#### 4.8 Neželeni učinki

##### Povzetek varnostnega profila

##### *Odrasli*

Najpogosteje poročani neželeni učinki v združenih nadzorovanih kliničnih študijah 3. faze pri bolnikih, ki so prejeli tedizolid fosfat (200 mg tedizolid fosfata enkrat dnevno 6 dni), so bili navzea (6,9 %), glavobol (3,5 %), diareja (3,2 %) in bruhanje (2,3%) ter so bili večinoma blagi do zmerni.

Varnostni profil je bil podoben pri bolnikih, ki so tedizolid fosfat prejeli kot samostojno zdravljenje intravensko, in tistih, ki so zdravilo prejeli kot samostojno zdravljenje peroralno. Edina razlika je bila pogostejše poročanje o gastrointestinalnih motnjah, povezanih s peroralno uporabo.

##### *Pediatrična populacija*

Varnost tedizolid fosfata so ocenili v enem kliničnem preskušanju 3. faze, ki je vključevalo 91 pediatričnih bolnikov (starih od 12 do <18 let) z ABSSSI, zdravljenih z zdravilom Sivextro 200 mg intravensko in/ali peroralno 6 dni, in 29 bolnikov, zdravljenih s primerjalnimi zdravili 10 dni.

##### Seznam neželenih učinkov

V dveh primerjalnih ključnih študijah 3. faze z zdravilom Sivextro so pri odraslih ugotovili naslednje neželene učinke (preglednica 1). Edini neželeni učinki zdravila, o katerih so poročali v eni primerjalni študiji 3. faze pri bolnikih, starih od 12 do <18 let, so bili zvišana alanin-aminotransferaza (ALT), zvišana aspartat-aminotransferaza (AST) in nenormalne vrednosti testov jetrne funkcije. Neželeni učinki so razvrščeni po priporočenih izrazih, organskih sistemih in pogostnosti. Pogostnosti neželenih učinkov so opredeljene kot: zelo pogosti ( $\geq 1/10$ ), pogosti ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), občasni ( $\geq 1/1.000$  do  $< 1/100$ ), redki ( $\geq 1/10.000$  do  $< 1/1.000$ ), zelo redki ( $< 1/10.000$ ) in neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

**Preglednica 1 Neželeni učinki, o katerih so poročali v kliničnih preskušanjih in/ali po odobritvi dovoljenja za promet z zdravilom, navedeni po organskih sistemih in pogostnosti**

Organski sistem	Pogostnost	Neželeni učinki
Infekcijske in parazitske bolezni	<i>Občasni:</i>	vulvovaginalna glivična okužba, glivična okužba, vulvovaginalna kandidiaza, absces, kolitis zaradi okužbe s <i>Clostridioides difficile</i> , dermatofitija, oralna kandidiaza, okužba dihal
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	<i>Občasni:</i> <i>Neznana pogostnost*:</i>	limfadenopatija trombocitopenija*
Bolezni imunskega sistema	<i>Občasni:</i>	preobčutljivost za zdravilo
Presnovne in prehranske motnje	<i>Občasni:</i>	dehidracija, neurejena sladkorna bolezen, hiperkaliemija
Psihiatrične motnje	<i>Občasni:</i>	nespečnost, motnje spanja, anksioznost, nočne more
Bolezni živčevja	<i>Pogosti:</i> <i>Občasni:</i>	glavobol, omotica zaspanost, disgevizija, tremor, parestezija, hipestezija
Očesne bolezni	<i>Občasni:</i>	zamegljen vid, motnjave v steklovini
Srčne bolezni	<i>Občasni:</i>	bradikardija

<b>Organski sistem</b>	<b>Pogostnost</b>	<b>Neželeni učinki</b>
Žilne bolezni	<i>Občasni:</i>	zardevanje, vročinski oblivi
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	<i>Občasni:</i>	kašelj, suhost nosne sluznice, pljučna kongestija
Bolezni prebavil	<i>Pogosti:</i> <i>Občasni:</i>	navzea, diareja, bruhanje bolečina v trebuhu, zaprtost, neprijeten občutek v trebuhu, suha usta, dispepsija, bolečina v zgornjem delu trebuha, flatulenca, gastroezofagealna refluksna bolezen, hematohezijska, siljenje na bruhanje
Bolezni kože in podkožja	<i>Pogosti:</i> <i>Občasni:</i>	generalizirani pruritus hiperhidroza, pruritus, izpuščaj, koprivnica, alopecija, eritematozni izpuščaj, generalizirani izpuščaj, akne, alergijski pruritus, makulopapulozni izpuščaj, papulozni izpuščaj, srbeč izpuščaj
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	<i>Občasni:</i>	artralgijska, mišični krči, bolečina v hrbtu, neprijeten občutek v okončinah, bolečine v vratu
Bolezni sečil	<i>Občasni:</i>	nenormalen vonj urina
Motnje reprodukcije in dojk	<i>Občasni:</i>	vulvovaginalni pruritus
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	<i>Pogosti:</i> <i>Občasni:</i>	utrujenost mraženje, razdražljivost, pireksija, periferni edemi
Preiskave	<i>Občasni:</i>	šibkejši prijem, zvišane ravni transaminaz, zmanjšanje števila belih krvnih celic

\* Na podlagi poročil iz obdobja po odobritvi dovoljenja za promet z zdravilom. Ker gre za učinke, prijavljene prostovoljno iz populacije, katere velikost je negotova, ni mogoče zanesljivo oceniti njihove pogostnosti; ta je zaradi tega opredeljena kot neznana.

#### Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

## **4.9 Preveliko odmerjanje**

V primeru prevelikega odmerjanja je treba uporabo zdravila Sivextro prekiniti in bolniku nuditi splošno podporno zdravljenje. Hemodializa ne odstrani pomembne količine tedizolida iz sistemskega obtoka. Največji enkratni odmerek v kliničnih študijah je bil 1.200 mg. Vsi neželeni učinki pri tem odmerku so bili blagi do zmerni.

## **5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodinamične lastnosti**

Farmakoterapevtska skupina: Zdravila za sistemsko zdravljenje bakterijskih infekcij, druge protimikrobne učinkovine, oznaka ATC: J01XX11

#### Mehanizem delovanja

Tedizolid fosfat je oksazolidinonsko fosfatno predzdravilo. Protibakterijsko delovanje tedizolida poteka preko vezave na podenoto 50S bakterijskega ribosoma, kar zavre sintezo beljakovin.

Tedizolid deluje primarno proti grampozitivnim bakterijam.

*In vitro* je tedizolid bakteriostatičen proti enterokokom, stafilokokom in streptokokom.

## Odpornost

Najpogostejše opažene mutacije pri stafilokokih in enterokokih, ki povzročajo odpornost na oksazolidinone, so v eni ali več kopijah genov 23S rRNA (G2576U in T2500A). Organizmi, ki so odporni na oksazolidinon zaradi mutacij v kromosomskih genih, ki kodirajo 23S rRNA ali ribosomske beljakovine (L3 in L4), so običajno navzkrižno odporni na tedizolid.

Drugi mehanizem odpornosti temelji na genu za odpornost na kloramfenikol/florfenikol (*cfr*), ki ga prenašajo plazmidi in je povezan s transpozoni. Ta gen omogoča stafilokokom in enterokokom odpornost na oksazolidinone, fenikole, linkozamide, plevromutiline, streptogramine A in 16-členske makrolide. Zaradi hidroksimetilne skupine v položaju C5 je pri tedizolidu ohranjena aktivnost proti sevom *Staphylococcus aureus*, ki izražajo gen *cfr* v odsotnosti kromosomskih mutacij.

Mehanizem delovanja tedizolida je drugačen kot pri drugih antibiotikih, ki ne spadajo v skupino oksazolidinonov. Verjetnost navzkrižne odpornosti med tedizolidom in drugimi skupinami protibakterijskih zdravil je zato majhna.

## Protibakterijsko delovanje v kombinaciji z drugimi antibiotiki in antimikotiki

Študije kombinacij zdravil *in vitro*, opravljene s tedizolidom in amfotericinom B, aztreonamom, ceftazidimom, ceftriaksonom, ciprofloksacinom, klindamicinom, kolistinom, daptomicinom, gentamicinom, imipenemom, ketokonazolom, minociklinom, piperacilinom, rifampicinom, terbinafinom, trimetoprimom/sulfametoksazolom ter vankomicinom, niso pokazale niti sinergije niti antagonizma.

## Mejne vrednosti za testiranje občutljivosti

Mejne vrednosti minimalnih inhibitornih koncentracij (MIK), ki jih je določil Evropski odbor za testiranje občutljivosti za protimikrobna zdravila (EUCAST – *European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing*), so:

Organizmi	Minimalne inhibitorne koncentracije (mg/l)	
	Občutljivi ( $\leq S$ )	Odporni ( $R >$ )
<i>Staphylococcus</i> spp.	0,5	0,5
Betahemolitični streptokoki skupin A, B, C, G	0,5	0,5
Streptokoki skupine Viridans (samo skupina <i>Streptococcus anginosus</i> )	0,25	0,25

## Farmakokinetično/farmakodinamično razmerje

Razmerje AUC/MIK je farmakodinamični parameter, ki najbolje korelira z učinkovitostjo pri mišjih modelih okužbe stegna in pljuč z bakterijo *S. aureus*.

Pri mišjem modelu okužbe stegna z bakterijo *S. aureus* se je protibakterijsko delovanje tedizolida zmanjšalo v odsotnosti granulocitov. Razmerje AUC/MIK za dosego bakteriostaze pri nevtropeničnih miših je bilo za vsaj 16-krat večje kot pri imunokompetentnih živalih (glejte poglavje 4.4).

## Klinična učinkovitost proti specifičnim patogenom

V kliničnih študijah je bila dokazana učinkovitost proti patogenom, ki so naštetih pri posamezni indikaciji in so bili *in vitro* občutljivi za tedizolid.



## Akutne bakterijske okužbe kože in mehkih tkiv

- *Staphylococcus aureus*
- *Streptococcus pyogenes*
- *Streptococcus agalactiae*
- Skupina *Streptococcus anginosus* (vključuje *S. anginosus*, *S. intermedius* in *S. constellatus*)

### Protibakterijska aktivnost proti drugim pomembnim patogenom

Klinična učinkovitost proti naslednjim patogenom ni bila dokazana, čeprav študije *in vitro* nakazujejo, da so občutljivi za tedizolid, če nimajo pridobljenih mehanizmov odpornosti:

- *Staphylococcus lugdunensis*

### Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila je začasno odložila zahtevo za predložitev rezultatov študij z zdravilom Sivextro za eno ali več podskupin pediatrične populacije, zdravljenih zaradi akutnih bakterijskih okužb kože in mehkih tkiv (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

## 5.2 Farmakokinetične lastnosti

Peroralni in intravenski tedizolid fosfat je predzdravilo, ki ga fosfataze hitro pretvorijo v mikrobiološko aktivni tedizolid. V tem poglavju je opisan samo farmakokinetični profil tedizolida. Farmakokinetične študije so bile izvedene pri zdravih prostovoljcih, populacijske farmakokinetične analize pa pri bolnikih iz študij 3. faze.

### Absorpcija

V stanju dinamičnega ravnovesja so bile povprečne vrednosti  $C_{max}$  tedizolida (SD) pri peroralnem in intravenskem odmerjanju tedizolid fosfata podobne: povprečne vrednosti  $C_{max}$  so bile 2,2 (0,6) oziroma 3,0 (0,7)  $\mu\text{g/ml}$  in vrednosti AUC 25,6 (8,5) oziroma 29,2 (6,2)  $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ . Absolutna biološka uporabnost tedizolida je več kot 90 %. Najvišje koncentracije tedizolida v plazmi so dosežene v približno 3 urah po peroralnem odmerjanju tedizolid fosfata na tešče.

V primerjavi z odmerjanjem na tešče se najvišje koncentracije ( $C_{max}$ ) tedizolida znižajo za približno 26 % in zakasni za 6 ur, če se tedizolid fosfat zaužije po mastnem obroku, medtem ko pri skupni izpostavljenosti ( $AUC_{0-\infty}$ ) ni razlike med teščim stanjem in stanjem po obroku.

### Porazdelitev

Povprečna vezava tedizolida na plazemske beljakovine pri človeku sega od približno 70 do 90 %. Povprečni volumen porazdelitve tedizolida v stanju dinamičnega ravnovesja po enkratnem 200 mg intravenskem odmerku tedizolid fosfata pri zdravih odraslih ( $n = 8$ ) je bil v razponu od 67 do 80 l.

### Biotransformacija

Endogene fosfataze v plazmi in tkivih pretvorijo tedizolid fosfat v mikrobiološko aktivni tedizolid. Poleg tedizolida, ki predstavlja približno 95 % vrednosti AUC vsega radioaktivnega ogljika v plazmi, v obtoku ni drugih pomembnih presnovkov. Pri inkubaciji z združenimi človeškimi jetrnimi mikrosomi je bil tedizolid stabilen, kar nakazuje, da tedizolid ni substrat za jetrne encime citokroma CYP450. V biotransformacijo tedizolida je vključenih več encimov sulfotransferaz (SULT1A1, SULT1A2 in SULT2A1). Pri tem nastane neaktiven sulfatni konjugat, ki je prisoten v izločkih, ne pa v obtoku.

## Izločanje

Tedizolid se izloča s telesnimi izločki, zlasti v obliki sulfatnega konjugata, ki ni prisoten v obtoku. Po enkratnem peroralnem odmerku s <sup>14</sup>C-označenega tedizolid fosfata na tešče se je večina odmerka izločila skozi jetra. 81,5 % radioaktivnega odmerka se je izločilo v blatu in 18 % v urinu. Večina odmerka (> 85 %) se je izločila v 96 urah. Manj kot 3 % uporabljenega odmerka tedizolid fosfata se izloči v obliki aktivnega tedizolida. Razpolovni čas izločanja tedizolida je približno 12 ur, očistek po intravenskem odmerku pa je 6-7 l/h.

## Linearnost/nelinearnost

Tedizolid kaže linearno farmakokinetiko glede na odmerke in čas. Vrednosti  $C_{max}$  in AUC tedizolida naraščata približno sorazmerno z odmerkom v razponu enkratnih peroralnih odmerkov od 200 mg do 1.200 mg in v razponu intravenskih odmerkov od 100 mg do 400 mg. Koncentracije v stanju dinamičnega ravnovesja so dosežene v 3 dneh in nakazujejo zmerno, približno 30 % kopičenje učinkovine po večkratnem enkrat dnevnem odmerjanju ali intravenski aplikaciji, kar ustreza pričakovanjem glede na razpolovni čas, ki je približno 12 ur.

## Posebne skupine bolnikov

### *Okvara ledvic*

Po aplikaciji enkratnega 200 mg intravenskega odmerka tedizolid fosfata 8 preiskovancem s hudo okvaro ledvic, opredeljeno kot eGFR < 30 ml/min, se vrednost  $C_{max}$  v bistvu ni spremenila, vrednost  $AUC_{0-\infty}$  pa se je spremenila za manj kot 10 % v primerjavi z 8 odgovarjajočimi zdravimi preiskovanci iz kontrolne skupine. Hemodializa ne odstrani pomembne količine tedizolida iz sistemskega krvnega obtoka, kar so ocenili pri preiskovancih s končno odpovedjo ledvic (eGFR < 15 ml/min). Vrednost eGFR je bila izračunana z uporabo enačbe MDRD4.

### *Okvara jeter*

Po zaužitju enkratnega 200 mg peroralnega odmerka tedizolid fosfata se farmakokinetika tedizolida pri bolnikih z zmerno (n = 8) ali hudo (n = 8) okvaro jeter (razred B in C po Child-Pughu) ne spremeni.

### *Starejša populacija (≥ 65 let)*

Po zaužitju enkratnega 200 mg peroralnega odmerka tedizolid fosfata je bila farmakokinetika tedizolida pri starejših zdravih prostovoljcih (starih 65 let in več, med katerimi je bilo najmanj 5 preiskovancev starih vsaj 75 let, n = 14) primerljiva kot pri mlajših preiskovancih iz kontrolne skupine (od 25 do 45 let, n = 14).

### *Pediatrična populacija*

Farmakokinetiko tedizolida so ocenili pri mladostnikih (od 12 do 17 let, n = 20) po uporabi enkratnega 200 mg peroralnega ali intravenskega odmerka tedizolid fosfata in pri mladostnikih (od 12 do <18 let, n = 91), ki so prejeli tedizolid fosfat v odmerku 200 mg intravensko ali peroralno vsakih 24 ur v obdobju 6 dni. Ocenjeni povprečni vrednosti  $C_{max}$  in  $AUC_{0-24h}$  tedizolida v stanju dinamičnega ravnovesja pri mladostnikih sta bili 3,37 µg/ml in 30,8 µg·h/ml in sta bili podobni kot pri odraslih.

### *Spol*

Vpliv spola na farmakokinetiko tedizolid fosfata so ocenili pri zdravih moških in ženskah v kliničnih študijah in populacijskih farmakokinetičnih analizah. Farmakokinetika tedizolida je bila pri moških in ženskah podobna.

### *Študije medsebojnega delovanja zdravil*

## Vplivi drugih zdravil na zdravilo Sivextro

Študije *in vitro* so pokazale, da medsebojnega delovanja tedizolida in zaviralcev ali induktorjev izoencimov citokroma P450 (CYP) ni pričakovati.

*In vitro* so opredelili več izooblik sulfotransferaze (SULT) (SULT1A1, SULT1A2 in SULT2A1), ki so sposobne konjugacije tedizolida, kar nakazuje, da za očistek tedizolida ni ključen noben posamezen izoencim.

### Vplivi zdravila Sivextro na druga zdravila

#### *Encimi, ki presnavljajo zdravilo*

Študije *in vitro* na človeških jetrnih mikrosomih kažejo, da tedizolid fosfat in tedizolid bistveno ne zavirata presnove preko katerega koli od naslednjih izoencimov CYP (CYP1A2, CYP2C19, CYP2A6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6 in CYP3A4). Tedizolid ni spremenil aktivnosti izbranih izoencimov CYP, vendar so *in vitro* opazili indukcijo CYP3A4 mRNA v hepatocitih.

Klinična študija, v kateri so primerjali farmakokinetiko enkratnih odmerkov (2 mg) midazolama (substrat CYP3A4) samega ali v kombinaciji s tedizolid fosfatom (200-mg peroralni odmerek enkrat dnevno 10 dni), ni pokazala klinično pomembne razlike v  $C_{max}$  ali AUC midazolama. Prilagoditev odmerkov sočasno uporabljenih substratov CYP3A4 med zdravljenjem z zdravilom Sivextro ni potrebna.

#### *Membranski prenašalci*

*In vitro* so testirali potencial tedizolida ali tedizolid fosfata za zaviranje transporta preiskovanih substratov pomembnih prenašalcev za privzem zdravil (OAT1, OAT3, OATP1B1, OATP1B3, OCT1 in OCT2) in efluksnih prenašalcev (P-gp in BCRP). Pri teh prenašalcih, razen pri prenašalcu BCRP, klinično pomembnega medsebojnega delovanja ni pričakovati.

V klinični študiji, v kateri so primerjali farmakokinetiko enkratnih odmerkov (10 mg) rosuvastatina (substrat BCRP) samega ali v kombinaciji s peroralno obliko tedizolid fosfata v odmerku 200 mg, sta se, v primeru sočasne uporabe z zdravilom Sivextro, AUC in  $C_{max}$  rosuvastatina zvišala; AUC za približno 70 % in  $C_{max}$  za približno 55 %. Pri peroralni uporabi zdravila Sivextro lahko zato pride do zaviranja BCRP na črevesni ravni.

#### *Zaviranje monoaminooksidaze*

Tedizolid je reverzibilni zaviralec monoaminooksidaze (MAO) *in vitro*, vendar ni pričakovati medsebojnega delovanja, če primerjamo vrednost  $IC_{50}$  in pričakovano plazemsko izpostavljenost pri ljudeh. V študijah 1. faze, posebej zasnovanih za raziskavo možnosti tega medsebojnega delovanja, niso opazili dokazov o zaviranju MAO-A.

#### *Adrenergične učinkovine*

Opravili so dve s placebom nadzorovani navzkrižni študiji za oceno potenciala 200 mg peroralnega odmerka tedizolid fosfata, da v stanju dinamičnega ravnovesja poveča presorne odzive na psevdoefedrin in tiramin pri zdravih posameznikih. Pri psevdoefedrinu niso opazili pomembnih sprememb krvnega tlaka ali srčnega utripa. Mediani odmerek tiramina, potreben za povzročitev zvišanja sistoličnega krvnega tlaka za  $\geq 30$  mmHg glede na izhodiščno vrednost pred odmerkom, je bil pri tedizolid fosfatu 325 mg in pri placebo 425 mg. Pri uporabi zdravila Sivextro sočasno s tiraminom bogatimi živili (tj. vsebnost tiramina približno 100 mg) sprožitve presornega odziva ni mogoče pričakovati.

#### *Serotoninergične učinkovine*

Pri mišjem modelu, ki napoveduje serotoninergično delovanje v možganih, se pri odmerkih tedizolid fosfata, do 30-krat večjih od enakovrednega odmerka pri ljudeh, serotoninergični učinki niso razlikovali od kontrole z vehiklom. Podatkov o medsebojnem delovanju serotoninergičnih zdravil in tedizolid fosfata pri bolnikih je malo. Preiskovanci, ki so jemali serotoninergična zdravila, vključno z antidepresivi, kot so selektivni zaviralci ponovnega privzema serotonina (SSRI) in triciklični antidepresivi, ter agoniste serotoninskih receptorjev 5-hidroksitriptamina (5-HT<sub>1</sub>) (triptane), meperidin ali buspiron, so bili iz študij 3. faze izključeni.

### **5.3 Predklinični podatki o varnosti**

Dolgotrajne študije kancerogenosti s tedizolid fosfatom niso bile opravljene.

Ponavljajoče se peroralno in intravensko odmerjanje tedizolid fosfata pri podganah v 1-in 3-mesečni toksikološki študiji je povzročilo od odmerka in časa odvisno hipocelularnost kostnega mozga (mieloidne, eritroidne in megakariocitne celice), ki jo je spremljalo zmanjšanje števila eritrocitov, levkocitov in trombocitov v obtoku. Ti učinki so kazali znake reverzibilnosti in so se pojavili pri plazemski izpostavljenosti tedizolidu (AUC), ki je bila  $\geq 6$ -krat večja od plazemske izpostavljenosti, povezane s terapevtskim odmerkom pri človeku. Enomesečna imunotoksikološka študija na podganah je pokazala, da ponavljajoči peroralni odmerki tedizolid fosfata pomembno zmanjšajo vranične celice B in celice T ter zmanjšajo plazemske titre IgG. Ti učinki so se pojavili pri plazemski izpostavljenosti tedizolidu (AUC), ki je bila  $\geq 3$ -krat večja od pričakovane plazemske izpostavljenosti, povezane s terapevtskim odmerkom pri človeku.

Pri pigmentiranih podganah vrste Long Evans so opravili posebno nevropatološko študijo, v kateri so živali do 9 mesecev dnevno prejemale tedizolid fosfat. V tej študiji so uporabili občutljivo morfološko oceno tkiv perifernega in centralnega živčevja, fiksiranih s perfuzijo. Po 1, 3, 6 ali 9 mesecih peroralnega odmerjanja, tudi s tako velikimi odmerki, da je bila plazemska izpostavljenost (AUC) do 8-krat večja od pričakovane plazemske izpostavljenosti pri človeku po peroralnem terapevtskem odmerku, niso s tedizolidom povezali nobenih znakov nevrotoksičnosti, vključno z nevrovedenjskimi spremembami in optično ali periferno nevropatijo.

Tedizolid fosfat ni izkazal genotoksičnosti v nobenem preskusu *in vitro* (bakterijske povratne mutacije [Ames], kromosomske aberacije v pljučnih celicah kitajskega hrčka) in v nobenem preskusu *in vivo* (mikrojedra v mišjem kostnem mozgu, nenačrtovana sinteza DNK v podganjih jetrnih celicah). Tedizolid, ki nastane iz tedizolid fosfata po aktivaciji presnove (*in vitro* in *in vivo*), je bil preskušen tudi glede genotoksičnosti. Medtem ko je bil v preskusu *in vitro* s kromosomskimi aberacijami v pljučnih celicah kitajskega hrčka rezultat pozitiven, je bil negativen za genotoksičnost v drugih preskusih *in vitro* (Ames, mutagenost v mišjem limfomu) in v preskusu z mikrojedri v mišjem kostnem mozgu *in vivo*.

Tedizolid fosfat ni imel škodljivih učinkov na plodnost ali sposobnost razmnoževanja podganjih samcev, niti na spermatogenezo, pri peroralnih odmerkih do največjega preskušane odmerka 50 mg/kg/dan, ali odraslih podganjih samic pri peroralnih odmerkih do največjega preskušane odmerka 15 mg/kg/dan. Te velikosti odmerkov ustrezajo robu izpostavljenosti, ki je pri moških  $\geq 5,3$ -krat in pri ženskah  $\geq 4,2$ -krat večji v primerjavi s plazemskimi vrednostmi AUC<sub>0-24</sub> tedizolida pri peroralnem terapevtskem odmerku pri človeku.

Študije razvoja zarodka/plodu pri miših in podganah niso pokazale znakov teratogenega delovanja pri izpostavljenosti, ki je bila 4- oziroma 6-krat večja od pričakovane stopnje izpostavljenosti pri človeku. V študijah na zarodkih in plodovih je imel tedizolid fosfat škodljive učinke na razvoj plodu pri miših in podganah. Med učinki na razvoj plodu, ki so se pojavljali pri miših v odsotnosti toksičnosti za mater, sta zmanjšana masa plodu in povečana pojavnost fuzije rebrnega hrustanca (poslabšanje normalne genetske nagnjenosti k variacijam prsnice pri mišjem sevu CD-1) pri velikem odmerku 25 mg/kg/dan (4-kratnik ocenjene ravni izpostavljenosti pri človeku, ki temelji na vrednostih AUC). Pri podganah so pri velikem odmerku 15 mg/kg/dan (6-kratnik ocenjene ravni izpostavljenosti pri človeku, ki temelji na vrednostih AUC) opazili zmanjšano maso plodu in povečane variacije skeleta, vključno z zmanjšano okostenelostjo prsnice, vretenc in lobanje. Ti učinki so bili povezani s toksičnostjo za mater (zmanjšana telesna masa matere). Ravni, pri katerih ni bilo opaznih neželenih učinkov (NOAEL – *no observed adverse effect levels*) za toksičnost za plod pri miših (5 mg/kg/dan) ter toksičnost za mater in plod pri podganah (2,5 mg/kg/dan), so bile povezane z vrednostmi površine pod krivuljo plazemske koncentracije (AUC) tedizolida, ki so bile približno enakovredne vrednostim AUC tedizolida pri uporabi peroralnega terapevtskega odmerka pri človeku.

Pri doječih podganah se tedizolid izloča v mleko v koncentracijah, podobnih koncentracijam v plazmi mater.

## **6. FARMACEVTSKI PODATKI**

### **6.1 Seznam pomožnih snovi**

#### Jedro tablete

mikrokristalna celuloza  
manitol  
povidon  
krospovidon  
magnezijev stearat

#### Filmska obloga

polivinilalkohol  
titanov dioksid (E171)  
makrogol  
smukec  
rumeni železov oksid (E172)

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Navedba smiselno ni potrebna.

### **6.3 Rok uporabnosti**

3 leta

### **6.4 Posebna navodila za shranjevanje**

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

### **6.5 Vrsta ovojnine in vsebina**

6 x 1 tableta v perforiranih za otroke varnih deljivih pretisnih omotih s posameznimi odmerki iz aluminijaste/polietilen tereftalatne (PET)/papirne folije in prosojne folije iz polivinilklorida (PVC)/polivinilidenklorida (PVdC).

### **6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje**

Ni posebnih zahtev.

## **7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

## **8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

EU/1/15/991/001

**9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Datum prve odobritve: 23. marec 2015

Datum zadnjega podaljšanja: 9. januar 2020

**10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila <http://www.ema.europa.eu>.

## 1. IME ZDRAVILA

Sivextro 200 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje

## 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena viala vsebuje dinatrijev tedizolid fosfat, kolikor ga ustreza 200 mg tedizolid fosfata.

Po rekonstituciji en ml vsebuje 50 mg tedizolid fosfata.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

## 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje (prašek za koncentrat)

bel do skoraj bel prašek

## 4. KLINIČNI PODATKI

### 4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Sivextro je indicirano za zdravljenje akutnih bakterijskih okužb kože in mehkih tkiv (ABSSSI - *acute bacterial skin and skin structure infections*) pri odraslih in mladostnikih, starih 12 let in več (glejte poglavji 4.4 in 5.1).

Upoštevati je treba uradne smernice za ustrezno uporabo protibakterijskih učinkovin.

### 4.2 Odmerjanje in način uporabe

#### Odmerjanje

Tedizolid fosfat v obliki filmsko obloženih tablet ali praška za koncentrat za raztopino za infundiranje se lahko uporabi za začetno zdravljenje. Bolniki, ki so začeli zdravljenje s parenteralno obliko zdravila, lahko preidejo na peroralno obliko, ko je to klinično indicirano.

#### *Priporočeni odmerki in trajanje zdravljenja*

Priporočeni odmerek za odrasle in mladostnike, stare 12 let in več, je 200 mg enkrat dnevno 6 dni.

Varnost in učinkovitost tedizolid fosfata pri uporabi, daljši od 6 dni, nista bili dokazani (glejte poglavje 4.4).

#### *Izpuščeni odmerki*

Če bolnik izpusti odmerek, ga mora prejeti čim prej, in sicer kadar koli do 8 ur pred naslednjim načrtovanim odmerkom. Če je do naslednjega odmerka manj kot 8 ur, mora zdravnik počakati do naslednjega načrtovanega odmerka. Bolnik ne sme prejeti dvojnega odmerka, da bi nadomestil izpuščeni odmerek.

#### *Starejši (≥ 65 let)*

Prilagoditev odmerka ni potrebna (glejte poglavje 5.2). Kliničnih izkušenj pri bolnikih, starih 75 let ali več, je malo.

#### *Okvara jeter*

Prilagoditev odmerka ni potrebna (glejte poglavje 5.2).

### *Okvara ledvic*

Prilagoditev odmerka ni potrebna (glejte poglavje 5.2).

### *Pediatrična populacija*

Varnost in učinkovitost tedizolid fosfata pri otrocih, starih manj kot 12 let, še nista bili dokazani. Trenutno razpoložljivi podatki so opisani v poglavju 5.2, vendar priporočil o odmerjanju za otroke, stare manj kot 12 let, ni mogoče dati.

### Način uporabe

Zdravilo Sivextro je treba aplicirati v intravenski infuziji v 60 minutah.

Za navodila glede rekonstitucije in redčenja zdravila pred dajanjem glejte poglavje 6.6.

## **4.3 Kontraindikacije**

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

## **4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi**

### Bolniki z nevtropenijo

Varnost in učinkovitost tedizolid fosfata pri bolnikih z nevtropenijo (število nevtrofilcev  $< 1.000 \text{ celic/mm}^3$ ) nista raziskani. Pri živalskem modelu okužbe se je protibakterijsko delovanje tedizolida v odsotnosti granulocitov zmanjšalo. Klinični pomen te ugotovitve ni znan. Pri bolnikih z nevtropenijo ter akutnimi bakterijskimi okužbami kože in mehkih tkiv je treba razmisliti o drugih možnostih zdravljenja (glejte poglavje 5.1).

### Moteno delovanje mitohondrijev

Tedizolid zavira sintezo mitohondrijskih beljakovin. Posledica tega zaviranja je lahko pojav neželenih učinkov, kot so laktacidoza, anemija in nevropatija (optična in periferna). Te učinke so opazili pri uporabi drugega zdravila iz skupine oksazolidinonov, ko so ga uporabljali dlje, kot je priporočeno za tedizolid fosfat.

### Mielosupresija

Med zdravljenjem s tedizolid fosfatom so opazili trombocitopenijo, znižano raven hemoglobina in zmanjšano število nevtrofilcev. O anemiji, levkopeniji in pancitopeniji so poročali pri bolnikih, ki so se zdravili z drugim zdravilom iz skupine oksazolidinonov. Videti je, da je bilo tveganje za pojav teh učinkov povezano s trajanjem zdravljenja.

Večina primerov trombocitopenije se je pojavila med zdravljenjem, ki je trajalo dlje od priporočenega. Pri bolnikih z insuficienco ledvic lahko obstaja povezava s trombocitopenijo. Bolnike, pri katerih se pojavi mielosupresija, je treba spremljati in ponovno oceniti razmerje med koristjo in tveganjem. Če se zdravljenje nadaljuje, je treba uvesti natančno spremljanje krvne slike in ustrezne strategije vodenja.

### Periferna nevropatija in motnje očesnega živca

Med zdravljenjem z drugim zdravilom iz skupine oksazolidinonov v daljšem obdobju od priporočenega za tedizolid fosfat so poročali o periferni nevropatiji kot tudi o nevropatiji očesnega živca, ki je nekajkrat napredovala v izgubo vida. O nevropatiji (optični in periferni) niso poročali pri bolnikih, ki so se zdravili s tedizolid fosfatom v priporočenem obdobju 6 dni. Vsem bolnikom je treba svetovati, da morajo zdravnika obvestiti o motnjah vida, kot so spremembe v ostrini vida, spremembe barvnega zaznavanja, zamegljen vid ali okvara vidnega polja. V teh primerih se priporoča takojšnja ocena stanja in po potrebi napotitev k oftalmologu.



## Laktacidoza

O laktacidozi so poročali pri uporabi drugega zdravila iz skupine oksazolidinonov. O laktacidozi niso poročali pri bolnikih, ki so se zdravili s tedizolid fosfatom v priporočenem obdobju 6 dni.

## Preobčutljivostne reakcije

Tedizolid fosfat je treba uporabljati previdno pri bolnikih z znano preobčutljivostjo na druge oksazolidinone, saj lahko pride do navzkrižne preobčutljivosti.

## Diareja, povezana z bakterijo *Clostridioides difficile*

Pri uporabi tedizolid fosfata so poročali o pojavu diareje, povezane z bakterijo *Clostridioides difficile* (CDAD – *Clostridioides difficile associated diarrhoea*) (glejte poglavje 4.8). Resnost CDAD lahko sega od blage diareje do kolitisa s smrtnim izidom. Zdravljenje s protibakterijskimi učinkovinami spremeni normalno floro debelega črevesa in lahko omogoči čezmerno razraščanje *C. difficile*.

Možnost pojava CDAD je treba upoštevati pri vseh bolnikih, pri katerih po uporabi antibiotikov nastopi huda diareja. Potrebna je natančna anamneza, saj so o pojavu CDAD poročali v obdobju več kot dveh mesecev po uporabi antibiotikov.

V primeru suma ali potrditve CDAD je treba prekiniti uporabo tedizolid fosfata in če je mogoče drugih antibiotikov, ki niso usmerjeni proti *C. difficile*, ter nemudoma uvesti ustrezne terapevtske ukrepe. Razmisliti je treba tudi o ustreznih podpornih ukrepih, zdravljenju okužbe s *C. difficile* z antibiotiki in kirurški oceni. Zdravila, ki zavirajo peristaltiko, so v teh okoliščinah kontraindicirana.

## Zaviranje monoaminooksidaze

Tedizolid je reverzibilen, neselektiven zaviralec monoaminooksidaze (MAO) *in vitro* (glejte poglavje 4.5).

## Serotoninski sindrom

Prejeta so bila spontana poročila o serotoninskem sindromu, povezanem s sočasno uporabo drugega zdravila iz skupine oksazolidinonov s serotoninergičnimi zdravili (glejte poglavje 4.5).

Kliničnih izkušenj 3. faze ni na voljo pri bolnikih, ki se sočasno zdravijo s tedizolid fosfatom in serotoninergičnimi zdravili, kot so selektivni zaviralci ponovnega privzema serotonina [SSRI], zaviralci ponovnega privzema serotonina in noradrenalina (SNRI), triciklični antidepresivi, zaviralci MAO, triptani in druga zdravila, ki lahko delujejo adrenergično ali serotoninergično.

## Neobčutljivi mikroorganizmi

Predpisovanje tedizolid fosfata brez dokazane bakterijske okužbe ali utemeljenega suma nanjo poveča tveganje za razvoj bakterij, odpornih na zdravila.

Tedizolid običajno ne deluje proti gramnegativnim bakterijam.

## Pomanjkanje kliničnih podatkov

Varnost in učinkovitost tedizolid fosfata pri uporabi, daljši od 6 dni, nista bili dokazani.

Pri akutnih bakterijskih okužbah kože in mehkih tkiv so bile zdravljene vrste okužb omejene samo na celulitis/šen ali večje kožne abscese in okužbe ran. Drugih vrst kožnih okužb niso preučevali.

S tedizolid fosfatom je malo izkušenj pri zdravljenju bolnikov s sočasnimi akutnimi bakterijskimi okužbami kože in mehkih tkiv ter sekundarno bakteriemijo ter nobenih izkušenj pri zdravljenju

akutnih bakterijskih okužb kože in mehkih tkiv s hudo sepsom ali septičnim šokom.

V nadzorovane klinične študije niso bili vključeni bolniki z nevtropenijo (število nevtrofilcev  $< 1.000$  celic/mm<sup>3</sup>) ali zelo oslabiljenim imunskim sistemom.

### Natrij

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na vialo, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

## **4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij**

### Farmakokinetične interakcije

V klinični študiji, v kateri so primerjali farmakokinetiko enkratnih odmerkov (10 mg) rosuvastatina (substrat proteina odpornosti pri raku dojke [BCRP – *Breast Cancer Resistance Protein*]) samega ali v kombinaciji s tedizolid fosfatom (200-mg peroralni odmerek enkrat dnevno), sta se, v primeru sočasne uporabe s tedizolid fosfatom, AUC in C<sub>max</sub> rosuvastatina zvišala; AUC za približno 70 % in C<sub>max</sub> za približno 55 %. Pri peroralni uporabi tedizolid fosfata lahko zato pride do zaviranja BCRP na črevesni ravni. Če je mogoče, je treba tekom šest-dnevnega zdravljenja s peroralno obliko tedizolid fosfata razmisliti o prekinitvi sočasne uporabe zdravila, ki je substrat BCRP (kot so imatinib, lapatinib, metotreksat, pitavastatin, rosuvastatin, sulfasalazin in topotekan).

### Farmakodinamične interakcije

#### *Zaviranje monoaminooksidaze*

Tedizolid je reverzibilen zaviralec monoaminooksidaze (MAO) *in vitro*, vendar ni pričakovati medsebojnega delovanja, če primerjamo vrednost IC<sub>50</sub> za zaviranje MAO-A in pričakovano plazemsko izpostavljenost pri ljudeh. Študije medsebojnega delovanja zdravil za določitev učinkov 200 mg peroralnih odmerkov tedizolid fosfata v stanju dinamičnega ravnovesja na presorne učinke psevdoefedrina in tiramina so bile opravljene pri zdravih prostovoljcih. Opazili niso ne pomembnih sprememb krvnega tlaka ali srčnega utripa pri uporabi psevdoefedrina pri zdravih prostovoljcih ne klinično pomembnega povečanja občutljivosti za tiramin.

#### *Možne serotoninergične interakcije*

Verjetnosti za serotoninergično medsebojno delovanje niso preučevali niti pri bolnikih niti pri zdravih prostovoljcih (glejte poglavje 5.2).

## **4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje**

### Nosečnost

Podatkov o uporabi tedizolid fosfata pri nosečnicah ni. Študije na miših in podganah so pokazale učinke na razvoj (glejte poglavje 5.3). Iz previdnostnih razlogov se je med nosečnostjo uporabi tedizolid fosfata bolje izogibati.

### Dojenje

Ni znano, ali se tedizolid fosfat in njegovi presnovki izločajo v materino mleko. Tedizolid se pri podganah izloča v mleko (glejte poglavje 5.3). Tveganja za dojenega otroka ni mogoče izključiti. Odločiti se je treba med prenehanjem dojenja in prenehanjem/prekinitvijo zdravljenja s tedizolid fosfatom, pri čemer je treba pretehtati prednosti dojenja za otroka in prednosti zdravljenja za mater.

### Plodnost

Učinkov tedizolid fosfata na plodnost pri ljudeh niso raziskovali. Študije na živalih s tedizolid fosfatom niso pokazale škodljivih učinkov na plodnost (glejte poglavje 5.3).

#### 4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo Sivextro ima lahko blag vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev, saj lahko povzroči omotico, utrujenost ali, občasno, zaspanost (glejte poglavje 4.8).

#### 4.8 Neželeni učinki

##### Povzetek varnostnega profila

##### *Odrasli*

Najpogosteje poročani neželeni učinki v združenih nadzorovanih kliničnih študijah 3. faze pri bolnikih, ki so prejeli tedizolid fosfat (200 mg tedizolid fosfata enkrat dnevno 6 dni), so bili navzea (6,9 %), glavobol (3,5 %), diareja (3,2 %) in bruhanje (2,3%) ter so bili večinoma blagi do zmerni.

Varnostni profil je bil podoben pri bolnikih, ki so tedizolid fosfat prejeli kot samostojno zdravljenje intravensko, in tistih, ki so zdravilo prejeli kot samostojno zdravljenje peroralno. Edina razlika je bila pogostejše poročanje o gastrointestinalnih motnjah, povezanih s peroralno uporabo.

Varnost je bila dodatno ocenjena v randomizirani, dvojno slepi, multicentrični študiji, ki je bila izvedena na Kitajskem, Filipinih, Tajvanu in v ZDA. Študija je vključevala skupno 292 odraslih bolnikov, zdravljenih z 200 mg tedizolid fosfata intravensko in/ali peroralno enkrat dnevno 6 dni, in 297 bolnikov, zdravljenih s 600 mg linezolida intravensko in/ali peroralno vsakih 12 ur 10 dni, za zdravljenje akutnih bakterijskih okužb kože in mehkih tkiv. Varnostni profil v študiji je bil podoben kot v kliničnih preskušanjih 3. faze, vendar je bila reakcija na mestu infundiranja (flebitis) poročana pogosteje pri bolnikih, zdravljenih s tedizolid fosfatom (2,7 %), kot pri bolnikih, zdravljenih z linezolidom (0 %), še posebej pri bolnikih azijskega porekla. Te ugotovitve kažejo na večjo pogostnost pojava reakcije na mestu infundiranja (flebitis), kot je bila opažena v prejšnjih kliničnih študijah s tedizolid fosfatom.

##### *Pediatrična populacija*

Varnost tedizolid fosfata so ocenili v enem kliničnem preskušanju 3. faze, ki je vključevalo 91 pediatričnih bolnikov (starih od 12 do <18 let) z ABSSSI, zdravljenih z zdravilom Sivextro 200 mg intravensko in/ali peroralno 6 dni, in 29 bolnikov, zdravljenih s primerjalnimi zdravili 10 dni.

##### Seznam neželenih učinkov

V dveh primerjalnih ključnih študijah 3. faze in eni študiji po pridobitvi dovoljenja za promet z zdravilom Sivextro so pri odraslih ugotovili naslednje neželene učinke (preglednica 1). Edini neželeni učinki zdravila, o katerih so poročali v eni primerjalni študiji 3. faze pri bolnikih, starih od 12 do <18 let, so bili zvišana alanin-aminotransferaza (ALT), zvišana aspartat-aminotransferaza (AST) in nenormalne vrednosti testov jetrne funkcije. Neželeni učinki so razvrščeni po priporočenih izrazih, organskih sistemih in pogostnosti. Pogostnosti neželenih učinkov so opredeljene kot: zelo pogosti ( $\geq 1/10$ ), pogosti ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), občasni ( $\geq 1/1.000$  do  $< 1/100$ ), redki ( $\geq 1/10.000$  do  $< 1/1.000$ ), zelo redki ( $< 1/10.000$ ) in neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

**Preglednica 1 Neželeni učinki, o katerih so poročali v kliničnih preskušanjih in/ali po odobritvi dovoljenja za promet z zdravilom, navedeni po organskih sistemih in pogostnosti**

Organski sistem	Pogostnost	Neželeni učinki
Infekcijske in parazitske bolezni	<i>Občasni:</i>	vulvovaginalna glivična okužba, glivična okužba, vulvovaginalna kandidiaza, absces, kolitis zaradi okužbe s <i>Clostridioides difficile</i> , dermatofitija, oralna kandidiaza, okužba dihal
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	<i>Občasni:</i> <i>Neznana pogostnost*:</i>	limfadenopatija trombocitopenija*
Bolezni imunskega sistema	<i>Občasni:</i>	preobčutljivost za zdravilo
Presnovne in prehranske motnje	<i>Občasni:</i>	dehidracija, neurejena sladkorna bolezen, hiperkaliemija
Psihiatrične motnje	<i>Občasni:</i>	nespečnost, motnje spanja, anksioznost, nočne more
Bolezni živčevja	<i>Pogosti:</i> <i>Občasni:</i>	glavobol, omotica zaspanost, disgevizija, tremor, parestezija, hipestezija
Očesne bolezni	<i>Občasni:</i>	zamegljen vid, motnjave v steklovini
Srčne bolezni	<i>Občasni:</i>	bradikardija
Žilne bolezni	<i>Občasni:</i>	zardevanje, vročinski oblivi
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	<i>Občasni:</i>	kašelj, suhost nosne sluznice, pljučna kongestija
Bolezni prebavil	<i>Pogosti:</i> <i>Občasni:</i>	navzea, diareja, bruhanje bolečina v trebuhu, zaprtost, neprijeten občutek v trebuhu, suha usta, dispepsija, bolečina v zgornjem delu trebuha, flatulenca, gastroezofagealna refluksna bolezen, hematohezija, siljenje na bruhanje
Bolezni kože in podkožja	<i>Pogosti:</i> <i>Občasni:</i>	generalizirani pruritus hiperhidroza, pruritus, izpuščaj, koprivnica, alopecija, eritematozni izpuščaj, generalizirani izpuščaj, akne, alergijski pruritus, makulopapulozni izpuščaj, papulozni izpuščaj, srbeč izpuščaj
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	<i>Občasni:</i>	artralgija, mišični krči, bolečina v hrbtu, neprijeten občutek v okončinah, bolečine v vratu
Bolezni sečil	<i>Občasni:</i>	nenormalen vonj urina
Motnje reprodukcije in dojk	<i>Občasni:</i>	vulvovaginalni pruritus
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	<i>Pogosti:</i> <i>Občasni:</i>	utrujenost, reakcija na mestu infundiranja (flebitis) mraženje, bolečina na mestu infundiranja, razdražljivost, pireksija, z infuzijo povezana reakcija, periferni edemi
Preiskave	<i>Občasni:</i>	šibkejši prijem, zvišane ravni transaminaz, zmanjšanje števila belih krvnih celic

\* Na podlagi poročil iz obdobja po odobritvi dovoljenja za promet z zdravilom. Ker gre za učinke, prijavljene prostovoljno iz populacije, katere velikost je negotova, ni mogoče zanesljivo oceniti njihove pogostnosti; ta je zaradi tega opredeljena kot neznana.

#### Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v **Prilogi V**.

#### **4.9 Preveliko odmerjanje**

V primeru prevelikega odmerjanja je treba uporabo zdravila Sivextro prekiniti in bolniku nuditi splošno podporno zdravljenje. Hemodializa ne odstrani pomembne količine tedizolida iz sistemskega

obtoka. Največji enkratni odmerek v kliničnih študijah je bil 1.200 mg. Vsi neželeni učinki pri tem odmerku so bili blagi do zmerni.

## 5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

### 5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Zdravila za sistemsko zdravljenje bakterijskih infekcij, druge protimikrobne učinkovine, oznaka ATC: J01XX11

#### Mehanizem delovanja

Tedizolid fosfat je oksazolidinonsko fosfatno predzdravilo. Protibakterijsko delovanje tedizolida poteka preko vezave na podenoto 50S bakterijskega ribosoma, kar zavre sintezo beljakovin.

Tedizolid deluje primarno proti grampozitivnim bakterijam.

*In vitro* je tedizolid bakteriostatičen proti enterokokom, stafilokokom in streptokokom.

#### Odpornost

Najpogosteje opažene mutacije pri stafilokokih in enterokokih, ki povzročajo odpornost na oksazolidinone, so v eni ali več kopijah genov 23S rRNA (G2576U in T2500A). Organizmi, ki so odporni na oksazolidinon zaradi mutacij v kromosomskih genih, ki kodirajo 23S rRNA ali ribosomske beljakovine (L3 in L4), so običajno navzkrižno odporni na tedizolid.

Drugi mehanizem odpornosti temelji na genu za odpornost na kloramfenikol/lorfenikol (*cfr*), ki ga prenašajo plazmidi in je povezan s transpozoni. Ta gen omogoča stafilokokom in enterokokom odpornost na oksazolidinone, fenikole, linkozamide, plevromutiline, streptogramine A in 16-členske makrolide. Zaradi hidroksimetilne skupine v položaju C5 je pri tedizolidu ohranjena aktivnost proti sevom *Staphylococcus aureus*, ki izražajo gen *cfr* v odsotnosti kromosomskih mutacij.

Mehanizem delovanja tedizolida je drugačen kot pri drugih antibiotikih, ki ne spadajo v skupino oksazolidinonov. Verjetnost navzkrižne odpornosti med tedizolidom in drugimi skupinami protibakterijskih zdravil je zato majhna.

#### Protibakterijsko delovanje v kombinaciji z drugimi antibiotiki in antimikotiki

Študije kombinacij zdravil *in vitro*, opravljene s tedizolidom in amfotericinom B, aztreonamom, ceftazidimom, ceftriaksonom, ciprofloksacinom, klindamicinom, kolistinom, daptomicinom, gentamicinom, imipenemom, ketokonazolom, minociklinom, piperacilinom, rifampicinom, terbinafinom, trimetoprimom/sulfametoksazolom ter vankomicinom, niso pokazale niti sinergije niti antagonizma.

#### Mejne vrednosti za testiranje občutljivosti

Mejne vrednosti minimalnih inhibitornih koncentracij (MIK), ki jih je določil Evropski odbor za testiranje občutljivosti za protimikrobna zdravila (EUCAST – *European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing*), so:

Organizmi	Minimalne inhibitorne koncentracije (mg/l)	
	Občutljivi (≤ S)	Odporni (R >)

<i>Staphylococcus</i> spp.	0,5	0,5
Betahemolitični streptokoki skupin A, B, C, G	0,5	0,5
Streptokoki skupine Viridans (samo skupina <i>Streptococcus anginosus</i> )	0,25	0,25

#### Farmakokinetično/farmakodinamično razmerje

Razmerje AUC/MIK je farmakodinamični parameter, ki najbolje korelira z učinkovitostjo pri mišjih modelih okužbe stegna in pljuč z bakterijo *S. aureus*.

Pri mišjem modelu okužbe stegna z bakterijo *S. aureus* se je protibakterijsko delovanje tedizolida zmanjšalo v odsotnosti granulocitov. Razmerje AUC/MIK za dosego bakteriostaze pri nevtropeničnih miših je bilo za vsaj 16-krat večje kot pri imunokompetentnih živalih (glejte poglavje 4.4).

#### Klinična učinkovitost proti specifičnim patogenom

V kliničnih študijah je bila dokazana učinkovitost proti patogenom, ki so naštetih pri posamezni indikaciji in so bili *in vitro* občutljivi za tedizolid.

#### **Akutne bakterijske okužbe kože in mehkih tkiv**

- *Staphylococcus aureus*
- *Streptococcus pyogenes*
- *Streptococcus agalactiae*
- Skupina *Streptococcus anginosus* (vključuje *S. anginosus*, *S. intermedius* in *S. constellatus*)

#### Protibakterijska aktivnost proti drugim pomembnim patogenom

Klinična učinkovitost proti naslednjim patogenom ni bila dokazana, čeprav študije *in vitro* nakazujejo, da so občutljivi za tedizolid, če nimajo pridobljenih mehanizmov odpornosti:

- *Staphylococcus lugdunensis*

#### Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila je začasno odložila zahtevo za predložitev rezultatov študij z zdravilom Sivextro za eno ali več podskupin pediatrične populacije, zdravljenih zaradi akutnih bakterijskih okužb kože in mehkih tkiv (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

## **5.2 Farmakokinetične lastnosti**

Peroralni in intravenski tedizolid fosfat je predzdravilo, ki ga fosfataze hitro pretvorijo v mikrobiološko aktivni tedizolid. V tem poglavju je opisan samo farmakokinetični profil tedizolida. Farmakokinetične študije so bile izvedene pri zdravih prostovoljcih, populacijske farmakokinetične analize pa pri bolnikih iz študij 3. faze.

#### Absorpcija

V stanju dinamičnega ravnovesja so bile povprečne vrednosti  $C_{max}$  tedizolida (SD) pri peroralnem in intravenskem odmerjanju tedizolid fosfata podobne: povprečne vrednosti  $C_{max}$  so bile 2,2 (0,6) oziroma 3,0 (0,7)  $\mu\text{g/ml}$  in vrednosti AUC 25,6 (8,5) oziroma 29,2 (6,2)  $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ . Absolutna biološka uporabnost tedizolida je več kot 90 %. Najvišje koncentracije tedizolida v plazmi so dosežene v približno 3 urah po peroralnem odmerjanju tedizolid fosfata na tešče.

V primerjavi z odmerjanjem na tešče se najvišje koncentracije ( $C_{\max}$ ) tedizolida znižajo za približno 26 % in zakasnijo za 6 ur, če se tedizolid fosfat zaužije po mastnem obroku, medtem ko pri skupni izpostavljenosti ( $AUC_{0-\infty}$ ) ni razlike med teščim stanjem in stanjem po obroku.

### Porazdelitev

Povprečna vezava tedizolida na plazemske beljakovine pri človeku sega od približno 70 do 90 %. Povprečni volumen porazdelitve tedizolida v stanju dinamičnega ravnovesja po enkratnem 200 mg intravenskem odmerku tedizolid fosfata pri zdravih odraslih ( $n = 8$ ) je bil v razponu od 67 do 80 l.

### Biotransformacija

Endogene fosfataze v plazmi in tkivih pretvorijo tedizolid fosfat v mikrobiološko aktivni tedizolid. Poleg tedizolida, ki predstavlja približno 95 % vrednosti AUC vsega radioaktivnega ogljika v plazmi, v obtoku ni drugih pomembnih presnovkov. Pri inkubaciji z združenimi človeškimi jetrnimi mikrosomi je bil tedizolid stabilen, kar nakazuje, da tedizolid ni substrat za jetrne encime citokroma CYP450. V biotransformacijo tedizolida je vključenih več encimov sulfotransferaz (SULT1A1, SULT1A2 in SULT2A1). Pri tem nastane neaktiven sulfatni konjugat, ki je prisoten v izločkih, ne pa v obtoku.

### Izločanje

Tedizolid se izloča s telesnimi izločki, zlasti v obliki sulfatnega konjugata, ki ni prisoten v obtoku. Po enkratnem peroralnem odmerku s  $^{14}\text{C}$ -označenega tedizolid fosfata na tešče se je večina odmerka izločila skozi jetra. 81,5 % radioaktivnega odmerka se je izločilo v blatu in 18 % v urinu. Večina odmerka (> 85 %) se je izločila v 96 urah. Manj kot 3 % uporabljenega odmerka tedizolid fosfata se izloči v obliki aktivnega tedizolida. Razpolovni čas izločanja tedizolida je približno 12 ur, očistek po intravenskem odmerku pa je 6-7 l/h.

### Linearnost/nelinearnost

Tedizolid kaže linearno farmakokinetiko glede na odmerek in čas. Vrednosti  $C_{\max}$  in AUC tedizolida naraščata približno sorazmerno z odmerkom v razponu enkratnih peroralnih odmerkov od 200 mg do 1.200 mg in v razponu intravenskih odmerkov od 100 mg do 400 mg. Koncentracije v stanju dinamičnega ravnovesja so dosežene v 3 dneh in nakazujejo zmerno, približno 30 % kopičenje učinkovine po večkratnem enkrat dnevnem odmerjanju ali intravenski aplikaciji, kar ustreza pričakovanjem glede na razpolovni čas, ki je približno 12 ur.

### Posebne skupine bolnikov

#### *Okvara ledvic*

Po aplikaciji enkratnega 200 mg intravenskega odmerka tedizolid fosfata 8 preiskovancem s hudo okvaro ledvic, opredeljeno kot  $e\text{GFR} < 30 \text{ ml/min}$ , se vrednost  $C_{\max}$  v bistvu ni spremenila, vrednost  $AUC_{0-\infty}$  pa se je spremenila za manj kot 10 % v primerjavi z 8 odgovarjajočimi zdravimi preiskovanci iz kontrolne skupine. Hemodializa ne odstrani pomembne količine tedizolida iz sistemskega krvnega obtoka, kar so ocenili pri preiskovancih s končno odpovedjo ledvic ( $e\text{GFR} < 15 \text{ ml/min}$ ). Vrednost  $e\text{GFR}$  je bila izračunana z uporabo enačbe MDRD4.

#### *Okvara jeter*

Po zaužitju enkratnega 200 mg peroralnega odmerka tedizolid fosfata se farmakokinetika tedizolida pri bolnikih z zmerno ( $n = 8$ ) ali hudo ( $n = 8$ ) okvaro jeter (razred B in C po Child-Pughu) ne spremeni.

#### *Starejša populacija ( $\geq 65$ let)*

Po zaužitju enkratnega 200 mg peroralnega odmerka tedizolid fosfata je bila farmakokinetika tedizolida pri starejših zdravih prostovoljcih (starih 65 let in več, med katerimi je bilo najmanj 5 preiskovancev starih vsaj 75 let,  $n = 14$ ) primerljiva kot pri mlajših preiskovancih iz kontrolne

skupine (od 25 do 45 let, n = 14).

#### *Pediatrična populacija*

Farmakokinetiko tedizolida so ocenili pri mladostnikih (od 12 do 17 let, n = 20) po uporabi enkratnega 200 mg peroralnega ali intravenskega odmerka tedizolid fosfata in pri mladostnikih (od 12 do <18 let, n = 91), ki so prejeli tedizolid fosfat v odmerku 200 mg intravensko ali peroralno vsakih 24 ur v obdobju 6 dni. Ocenjeni povprečni vrednosti  $C_{max}$  in  $AUC_{0-24h}$  tedizolida v stanju dinamičnega ravnovesja pri mladostnikih sta bili 3,37  $\mu\text{g/ml}$  in 30,8  $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$  in sta bili podobni kot pri odraslih.

#### *Spol*

Vpliv spola na farmakokinetiko tedizolid fosfata so ocenili pri zdravih moških in ženskah v kliničnih študijah in populacijskih farmakokinetičnih analizah. Farmakokinetika tedizolida je bila pri moških in ženskah podobna.

#### *Študije medsebojnega delovanja zdravil*

##### Vplivi drugih zdravil na zdravilo Sivextro

Študije *in vitro* so pokazale, da medsebojnega delovanja tedizolida in zaviralcev ali induktorjev izoencimov citokroma P450 (CYP) ni pričakovati.

*In vitro* so opredelili več izooblik sulfotransferaze (SULT) (SULT1A1, SULT1A2 in SULT2A1), ki so sposobne konjugacije tedizolida, kar nakazuje, da za očistek tedizolida ni ključen noben posamezen izoencim.

##### Vplivi zdravila Sivextro na druga zdravila

#### *Encimi, ki presnavljajo zdravilo*

Študije *in vitro* na človeških jetrnih mikrosomih kažejo, da tedizolid fosfat in tedizolid bistveno ne zavirata presnove preko katerega koli od naslednjih izoencimov CYP (CYP1A2, CYP2C19, CYP2A6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6 in CYP3A4). Tedizolid ni spremenil aktivnosti izbranih izoencimov CYP, vendar so *in vitro* opazili indukcijo CYP3A4 mRNA v hepatocitih.

Klinična študija, v kateri so primerjali farmakokinetiko enkratnih odmerkov (2 mg) midazolama (substrat CYP3A4) samega ali v kombinaciji s tedizolid fosfatom (200-mg peroralni odmerek enkrat dnevno 10 dni), ni pokazala klinično pomembne razlike v  $C_{max}$  ali AUC midazolama. Prilagoditev odmerkov sočasno uporabljenih substratov CYP3A4 med zdravljenjem z zdravilom Sivextro ni potrebna.

#### *Membranski prenašalci*

*In vitro* so testirali potencial tedizolida ali tedizolid fosfata za zaviranje transporta preiskovanih substratov pomembnih prenašalcev za privzem zdravil (OAT1, OAT3, OATP1B1, OATP1B3, OCT1 in OCT2) in efluksnih prenašalcev (P-gp in BCRP). Pri teh prenašalcih klinično pomembnega medsebojnega delovanja, pri uporabi parenteralne oblike zdravila, ni pričakovati.

V klinični študiji, v kateri so primerjali farmakokinetiko enkratnih odmerkov (10 mg) rosuvastatina (substrat BCRP) samega ali v kombinaciji s peroralno obliko tedizolid fosfata v odmerku 200 mg, sta se, v primeru sočasne uporabe z zdravilom Sivextro, AUC in  $C_{max}$  rosuvastatina zvišala; AUC za približno 70 % in  $C_{max}$  za približno 55 %. Pri peroralni uporabi zdravila Sivextro lahko zato pride do zaviranja BCRP na črevesni ravni.

#### *Zaviranje monoaminooksidaze*

Tedizolid je reverzibilni zaviralec monoaminooksidaze (MAO) *in vitro*, vendar ni pričakovati medsebojnega delovanja, če primerjamo vrednost  $IC_{50}$  in pričakovano plazemsko izpostavljenost pri ljudeh. V študijah 1. faze, posebej zasnovanih za raziskavo možnosti tega medsebojnega delovanja, niso opazili dokazov o zaviranju MAO-A.



### *Adrenergične učinkovine*

Opravili so dve s placebom nadzorovani navzkrižni študiji za oceno potenciala 200 mg peroralnega odmerka tedizolid fosfata, da v stanju dinamičnega ravnovesja poveča presorne odzive na psevdofedrin in tiramin pri zdravih posameznikih. Pri psevdofedrinu niso opazili pomembnih sprememb krvnega tlaka ali srčnega utripa. Mediani odmerek tiramina, potreben za povzročitev zvišanja sistoličnega krvnega tlaka za  $\geq 30$  mmHg glede na izhodiščno vrednost pred odmerkom, je bil pri tedizolid fosfatu 325 mg in pri placebu 425 mg. Pri uporabi zdravila Sivextro sočasno s tiraminom bogatimi živili (tj. vsebnost tiramina približno 100 mg) sprožitve presornega odziva ni mogoče pričakovati.

### *Serotoninergične učinkovine*

Pri mišjem modelu, ki napoveduje serotoninergično delovanje v možganih, se pri odmerkih tedizolid fosfata, do 30-krat večjih od enakovrednega odmerka pri ljudeh, serotoninergični učinki niso razlikovali od kontrole z vehiklom. Podatkov o medsebojnem delovanju serotoninergičnih zdravil in tedizolid fosfata pri bolnikih je malo. Preiskovanci, ki so jemali serotoninergična zdravila, vključno z antidepresivi, kot so selektivni zaviralci ponovnega privzema serotonina (SSRI) in triciklični antidepresivi, ter agoniste serotoninskih receptorjev 5-hidroksitriptamina (5-HT<sub>1</sub>) (triptane), meperidin ali buspiron, so bili iz študij 3. faze izključeni.

## **5.3 Predklinični podatki o varnosti**

Dolgotrajne študije kancerogenosti s tedizolid fosfatom niso bile opravljene.

Ponavljajoče se peroralno in intravensko odmerjanje tedizolid fosfata pri podganah v 1-in 3-mesečni toksikološki študiji je povzročilo od odmerka in časa odvisno hipocelularnost kostnega mozga (mieloidne, eritroidne in megakariocitne celice), ki jo je spremljalo zmanjšanje števila eritrocitov, levkocitov in trombocitov v obtoku. Ti učinki so kazali znake reverzibilnosti in so se pojavili pri plazemski izpostavljenosti tedizolidu (AUC), ki je bila  $\geq 6$ -krat večja od plazemske izpostavljenosti, povezane s terapevtskim odmerkom pri človeku. Enomesečna imunotoksikološka študija na podganah je pokazala, da ponavljajoči peroralni odmerki tedizolid fosfata pomembno zmanjšajo vranične celice B in celice T ter zmanjšajo plazemske titre IgG. Ti učinki so se pojavili pri plazemski izpostavljenosti tedizolidu (AUC), ki je bila  $\geq 3$ -krat večja od pričakovane plazemske izpostavljenosti, povezane s terapevtskim odmerkom pri človeku.

Pri pigmentiranih podganah vrste Long Evans so opravili posebno nevropatološko študijo, v kateri so živali do 9 mesecev dnevno prejemale tedizolid fosfat. V tej študiji so uporabili občutljivo morfološko oceno tkiv perifernega in centralnega živčevja, fiksiranih s perfuzijo. Po 1, 3, 6 ali 9 mesecih peroralnega odmerjanja, tudi s tako velikimi odmerki, da je bila plazemska izpostavljenost (AUC) do 8-krat večja od pričakovane plazemske izpostavljenosti pri človeku po peroralnem terapevtskem odmerku, niso s tedizolidom povezali nobenih znakov nevrotoksičnosti, vključno z nevrovedenjskimi spremembami in optično ali periferno nevropatijo.

Tedizolid fosfat ni izkazal genotoksičnosti v nobenem preskusu *in vitro* (bakterijske povratne mutacije [Ames], kromosomske aberacije v pljučnih celicah kitajskega hrčka) in v nobenem preskusu *in vivo* (mikrojedra v mišjem kostnem mozgu, nenačrtovana sinteza DNK v podganjih jetrnih celicah). Tedizolid, ki nastane iz tedizolid fosfata po aktivaciji presnove (*in vitro* in *in vivo*), je bil preskušen tudi glede genotoksičnosti. Medtem ko je bil v preskusu *in vitro* s kromosomskimi aberacijami v pljučnih celicah kitajskega hrčka rezultat pozitiven, je bil negativen za genotoksičnost v drugih preskusih *in vitro* (Ames, mutagenost v mišjem limfomu) in v preskusu z mikrojedri v mišjem kostnem mozgu *in vivo*.

Tedizolid fosfat ni imel škodljivih učinkov na plodnost ali sposobnost razmnoževanja podganjih samcev, niti na spermatogenezo, pri peroralnih odmerkih do največjega preskušane odmerka 50 mg/kg/dan, ali odraslih podganjih samic pri peroralnih odmerkih do največjega preskušane odmerka 15 mg/kg/dan. Te velikosti odmerkov ustrezajo robu izpostavljenosti, ki je pri moških  $\geq 5,3$ -krat in pri ženskah  $\geq 4,2$ -krat večji v primerjavi s plazemskimi vrednostmi AUC<sub>0-24</sub> tedizolida pri peroralnem terapevtskem odmerku pri človeku.

Študije razvoja zarodka/plodu pri miših in podganah niso pokazale znakov teratogenega delovanja pri izpostavljenosti, ki je bila 4- oziroma 6-krat večja od pričakovane stopnje izpostavljenosti pri človeku. V študijah na zarodkih in plodovih je imel tedizolid fosfat škodljive učinke na razvoj plodu pri miših in podganah. Med učinki na razvoj plodu, ki so se pojavljali pri miših v odsotnosti toksičnosti za mater, sta zmanjšana masa plodu in povečana pojavnost fuzije rebrnega hrustanca (poslabšanje normalne genetske nagnjenosti k variacijam prsnice pri mišjem sevu CD-1) pri velikem odmerku 25 mg/kg/dan (4-kratnik ocenjene ravni izpostavljenosti pri človeku, ki temelji na vrednostih AUC). Pri podganah so pri velikem odmerku 15 mg/kg/dan (6-kratnik ocenjene ravni izpostavljenosti pri človeku, ki temelji na vrednostih AUC) opazili zmanjšano maso plodu in povečane variacije skeleta, vključno z zmanjšano okostenelostjo prsnice, vretenc in lobanje. Ti učinki so bili povezani s toksičnostjo za mater (zmanjšana telesna masa matere). Ravni, pri katerih ni bilo opaznih neželenih učinkov (NOAEL – *no observed adverse effect levels*) za toksičnost za plod pri miših (5 mg/kg/dan) ter toksičnost za mater in plod pri podganah (2,5 mg/kg/dan), so bile povezane z vrednostmi površine pod krivuljo plazemske koncentracije (AUC) tedizolida, ki so bile približno enakovredne vrednostim AUC tedizolida pri uporabi peroralnega terapevtskega odmerka pri človeku.

Pri doječih podganah se tedizolid izloča v mleko v koncentracijah, podobnih koncentracijam v plazmi mater.

## **6. FARMACEVTSKI PODATKI**

### **6.1 Seznam pomožnih snovi**

manitol  
natrijev hidroksid (za uravnavanje pH)  
klorovodikova kislina (za uravnavanje pH)

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Zdravila se ne sme mešati z drugimi zdravili, razen s tistimi, ki so navedena v poglavju 6.6. Zdravilo Sivextro je inkompatibilno z vsemi raztopinami, ki vsebujejo dvovalentne katione (npr.  $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{Mg}^{2+}$ ), vključno z raztopino Ringerjevega laktata za injiciranje in Hartmannovo raztopino.

### **6.3 Rok uporabnosti**

3 leta

Skupen čas shranjevanja (od rekonstitucije do redčenja do uporabe) ne sme presežati 24 ur, če je shranjeno ali pri sobni temperaturi ali v hladilniku (2 °C - 8 °C).

### **6.4 Posebna navodila za shranjevanje**

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila. Za pogoje shranjevanja po rekonstituciji in redčenju zdravila glejte poglavje 6.3.

### **6.5 Vrsta ovojnine in vsebina**

10 ml viala iz prozornega borosilikatnega cevastega stekla tipa I s sivim klorobutil silikoniziranim gumijastim zamaškom. Na voljo v pakiranjih po 1 viala in 6 vial.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

### **6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom**

Viale z zdravilom Sivextro so samo za enkratno uporabo.

Zdravilo se sme aplicirati samo z intravensko infuzijo. Ne sme se dajati v obliki intravenskega bolusa.

Pri pripravi raztopine za infundiranje je treba uporabiti aseptično tehniko. Vsebino vial je treba rekonstituirati s 4 ml vode za injekcije in vialo nežno obračati, dokler se prašek popolnoma ne raztopi. Tresenju ali hitrim gibom se je treba izogibati, ker lahko povzročijo penjenje.

Za uporabo pri bolniku je treba rekonstituirano raztopino dodatno razredčiti v 250 ml 0,9-odstotne raztopine natrijevega klorida za injiciranje. Vrečke se ne sme stresati. Nastala raztopina je bistra, brezbarvna ali svetlo rumena in se mora aplicirati približno 1 uro.

Ker je podatkov o kompatibilnosti zdravila Sivextro z drugimi intravenskimi učinkovinami malo, se vialam zdravila Sivextro za enkratno uporabo ne sme dodati aditivov ali drugih zdravil in se jih ne sme infundirati sočasno. Če se za zaporedno infundiranje več različnih zdravil uporabi ista intravenska linija, je treba pred infuzijo in po njej linijo sprati z 0,9-odstotno raztopino natrijevega klorida.

Rekonstituirano raztopino je treba pred uporabo pregledati in se prepričati, da ne vsebuje nobenih delcev. Rekonstituirane raztopine, ki vsebujejo vidne delce, je treba zavreči.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

## **7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

## **8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

## **9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Datum prve odobritve: 23. marec 2015  
Datum zadnjega podaljšanja: 9. januar 2020

## **10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila  
<http://www.ema.europa.eu>.

## **PRILOGA II**

- A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

## **A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ**

Ime in naslov proizvajalcev, odgovornih za sproščanje serij

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

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

V natisnjem navodilu za uporabo zdravila morata biti navedena ime in naslov proizvajalca, odgovornega za sprostitev zadevne serije.

## **B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

## **C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

### **• Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)**

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

## **D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

### **• Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

**PRILOGA III**  
**OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO**

## **A. OZNAČEVANJE**

**PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**

**ZUNANJA ŠKATLA**

**1. IME ZDRAVILA**

Sivextro 200 mg filmsko obložene tablete  
tedizolid fosfat

**2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN**

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 200 mg tedizolid fosfata.

**3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**

**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

filmsko obložene tablete  
6 x 1 filmsko obložena tableta

**5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA**

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

peroralna uporaba

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN  
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

**7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**

**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**



**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

**12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET**

EU/1/15/991/001

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

**15. NAVODILA ZA UPORABO**

**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Sivextro

**17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA**

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

**18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**

PC  
SN  
NN

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI  
DVOJNEM TRAKU**

**PRETISNI OMOTI**

**1. IME ZDRAVILA**

Sivextro 200 mg tablete  
tedizolid fosfat

**2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

MSD

**3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**4. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**5. DRUGI PODATKI**

Odlepите in nato potisnite

**PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI****ZUNANJA ŠKATLA (VIALA)****1. IME ZDRAVILA**

Sivextro 200 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje  
tedizolid fosfat

**2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN**

Ena viala vsebuje dinatrijev tedizolid fosfat, kolikor ga ustreza 200 mg tedizolid fosfata.  
Po rekonstituciji en ml vsebuje 50 mg tedizolid fosfata.

**3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**

Pomožne snovi: manitol, natrijev hidroksid, klorovodikova kislina

**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje

1 viala

6 vial

**5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA**

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

**za intravensko uporabo po rekonstituciji in redčenju**  
samo za enkratno uporabo

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN  
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

**7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA****8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

**12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET**

EU/1/15/991/002 1 viala  
EU/1/15/991/003 6 vial

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

**15. NAVODILA ZA UPORABO**

**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna.

**17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA**

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

**18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**

PC  
SN  
NN

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH**

**NALEPKA NA VIALI**

**1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE**

Sivextro 200 mg prašek za koncentrat  
tedizolid fosfat  
i.v.

**2. POSTOPEK UPORABE**

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

**3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**4. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT**

200 mg

**6. DRUGI PODATKI**

## **B. NAVODILO ZA UPORABO**

## Navodilo za uporabo

### Sivextro 200 mg filmsko obložene tablete tedizolid fosfat

#### **Pred začetkom jemanja zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!**

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

#### **Kaj vsebuje navodilo**

1. Kaj je zdravilo Sivextro in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Sivextro
3. Kako jemati zdravilo Sivextro
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Sivextro
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

#### **1. Kaj je zdravilo Sivextro in za kaj ga uporabljamo**

Zdravilo Sivextro je antibiotik, ki vsebuje učinkovino tedizolid fosfat. Spada v skupino zdravil, ki jih imenujemo "oksazolidinoni".

Uporablja se za zdravljenje odraslih in mladostnikov, starih 12 let in več, z okužbami kože in mehkih tkiv.

Deluje tako, da zaustavi razraščanje določenih bakterij, ki lahko povzročijo hude okužbe.

#### **2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Sivextro**

##### **Ne jemljite zdravila Sivextro**

- če ste alergični na tedizolid fosfat ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).

##### **Opozorila in previdnostni ukrepi**

Zdravnik bo presodil, ali je zdravilo Sivextro primerno za zdravljenje vaše okužbe.

Pred začetkom jemanja zdravila Sivextro se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro, če kar koli od naštetega velja za vas:

- če imate drisko ali ste v preteklosti imeli drisko med jemanjem antibiotikov (ali do 2 meseca po jemanju);
- če ste alergični na druga zdravila, ki spadajo v skupino "oksazolidinonov" (npr. linezolid, cikloserin);
- če ste v preteklosti imeli krvavitve ali nagnjenost k podplutbam (to je lahko znak nizkega števila krvnih ploščic (trombocitov) - majhnih celic, ki sodelujejo pri strjevanju krvi);
- če imate težave z ledvicami;
- če jemljete zdravila za zdravljenje depresije, ki se imenujejo triciklični antidepresivi, antidepresivi vrste SSRI (selektivni zaviralci ponovnega privzema serotonina) ali zaviralci MAO (zaviralci monoaminooksidaze), za primere glejte Druga zdravila in zdravilo Sivextro;

- če jemljete zdravila proti migreni, ki se imenujejo "triptani," za primere glejte Druga zdravila in zdravilo Sivextro.

Če niste prepričani, ali jemljete katero od naštetih zdravil, vprašajte zdravnika ali farmacevta.

### Driska

Če med zdravljenjem ali po njem dobite drisko, o tem nemudoma obvestite zdravnika. Ne vzemite nobenega zdravila za zdravljenje driske, ne da bi se prej posvetovali z zdravnikom.

### Odpornost na antibiotike

Bakterije lahko sčasoma postanejo odporne na zdravljenje z antibiotiki. Takrat antibiotiki ne morejo ustaviti razraščanja bakterij in pozdraviti okužbe. Zdravnik bo presodil, ali je zdravilo Sivextro primerno za zdravljenje vaše okužbe.

### Možni neželeni učinki

Pri zdravilu Sivextro ali drugem zdravilu iz skupine oksazolidinonov, ko so ga uporabljali v daljšem časovnem obdobju od priporočenega za zdravilo Sivextro, so opazili nekatere neželene učinke. Takoj povejte zdravniku, če imate med jemanjem zdravila Sivextro kaj od naslednjega:

- majhno število belih krvnih celic,
- anemijo (majhno število rdečih krvnih celic),
- nagnjenost h krvavitvam ali podplutbam,
- izgubo občutljivosti v dlaneh ali stopalih (kot so otrplost, zbadanje/mravljiničenje ali ostre bolečine),
- kakršne koli težave z vidom, kot so zamegljen vid, spremembe barvnega vida, težave pri videnju podrobnosti ali če se vaše vidno polje zmanjša.

### **Otroci**

To zdravilo se ne sme uporabljati pri otrocih, starih manj kot 12 let, ker pri tej populaciji ni bilo dovolj raziskano.

### **Druga zdravila in zdravilo Sivextro**

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo. Še zlasti je pomembno, da zdravniku poveste, če jemljete:

- amitriptilin, citalopram, klomipramin, dosulepin, doksepin, fluoksetin, fluvoksamin, imipramin, izokarboksazid, lofepramin, moklobemid, paroksetin, fenelzin, selegilin in sertralin (za zdravljenje depresije)
- sumatriptan, zolmitriptan (za zdravljenje migrene)
- imatinib, lapatinib (za zdravljenje raka)
- metotreksat (za zdravljenje raka, revmatoidnega artrisa ali psoriaze)
- sulfasalazin (za zdravljenje vnetnih črevesnih bolezni)
- topotekan (za zdravljenje raka)
- statine, kot sta pitavastatin, rosuvastatin (za zniževanje ravni holesterola v krvi).

Zdravilo Sivextro lahko moti učinke teh zdravil. Zdravnik vam bo razložil več o tem.

### **Nosečnost in dojenje**

Če ste noseči ali dojite, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom, preden vzamete to zdravilo.

Ni znano, ali zdravilo Sivextro prehaja v materino mleko. Preden začnete dojiti, se posvetujte z zdravnikom.

### **Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev**

Ne vozite in ne uporabljajte strojev, če ste po uporabi tega zdravila omotični ali utrujeni.



### 3. Kako jemati zdravilo Sivextro

Pri jemanju tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika ali farmacevta. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Priporočeni odmerek je ena 200 mg tableta enkrat dnevno 6 dni. Tablete je treba pogoltniti cele. Lahko se jemljejo sočasno s hrano in pijačo ali brez njiju.

Če se v 6 dneh znaki vaše bolezni ne izboljšajo ali se še poslabšajo, se posvetujte z zdravnikom.

#### Če ste vzeli večji odmerek zdravila Sivextro, kot bi smeli

Če ste vzeli več tablet, kot bi smeli, čim prej obiščite zdravnika, farmacevta ali nezgodni oddelek najbližje bolnišnice in vzemite zdravilo s seboj.

#### Če ste pozabili vzeti zdravilo Sivextro

Če ste pozabili vzeti odmerek, ga vzemite čim prej, in sicer kadar koli do najmanj 8 ur pred naslednjim načrtovanim odmerkom. Če je do naslednjega odmerka manj kot 8 ur, počakajte do naslednjega načrtovanega odmerka. Ne vzemite dvojnega odmerka, če ste pozabili vzeti prejšnji odmerek. Če ste v dvomih, se posvetujte s farmacevtom.

Tudi če ste izpustili odmerek, morate vzeti vseh 6 tablet, da dokončate zdravljenje.

#### Če ste prenehali jemati zdravilo Sivextro

Če ste prenehali jemati zdravilo Sivextro, čeprav vam tega ni svetoval zdravnik, se vaši simptomi lahko poslabšajo. Preden prenehate jemati zdravilo, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

### 4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Če med zdravljenjem ali po njem dobite drisko, **o tem nemudoma obvestite zdravnika.**

#### Med drugimi neželenimi učinki so:

Pogosti neželeni učinki (pojavi se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov)

- slabost s siljenjem na bruhanje
- bruhanje
- glavobol
- srbenje po celem telesu
- utrujenost
- omotica

Občasni neželeni učinki (pojavi se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov)

- glivične okužbe kože, ust in nožnice (ustne/vaginalne "gobice")
- srbenje (vključno s srbenjem zaradi alergijske reakcije), izpadanje las, akne, rdeč in/ali srbeč izpuščaj ali koprivnica, prekomerno znojenje
- zmanjšanje ali izguba občutljivosti kože, mravljinčenje/zbadajoč občutek na koži
- vročinski oblivi ali zardevanje/rdečica na obrazu, vratu ali zgornjem delu prsnega koša
- absces (otečena zatrdlina, napolnjena z gnojem)
- okužba, vnetje ali srbenje nožnice
- tesnoba, razdražljivost, tresenje ali drgetanje
- okužba dihal (sinusov, grla in prsnega koša)
- suhost nosne sluznice, nabiranje sluzi v pljučih, kašelj
- zaspanost, nenormalen vzorec spanja, težave s spanjem, nočne more (neprijetne/moteče sanje)
- suha usta, zaprtost, prebavne motnje, bolečine/neprijeten občutek v trebuhu, siljenje na

- bruhanje, sprožanje refleksa bruhanja, svetlo rdeča kri v blatu
- bolezen refluxa kisline (zgaga, bolečine ali težave pri požiranju), napenjanje/vetrovi
- bolečine v sklepih, mišični krči, bolečine v hrbtu, bolečine v vratu, bolečine/neprijeten občutek v okončinah, zmanjšanje moči prijema
- zamegljen vid, "motnjave" v očesu (majhne oblike, ki lebdijo v vidnem polju)
- zatečene ali povečane bezgavke
- alergijska reakcija
- dehidracija
- slabo urejena sladkorna bolezen
- nenormalno okušanje
- počasno bitje srca
- zvišana telesna temperatura
- zatečeni gležnji in/ali stopala
- nenormalen vonj urina, nenormalni izvidi krvnih preiskav

Neznana pogostnost (pogostnosti ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)

- nagnjenost h krvavitvam ali podplutbam (zaradi nizkega števila krvnih ploščic, majhnih celic, ki sodelujejo pri strjevanju krvi).

### **Poročanje o neželenih učinkih**

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na [nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

## **5. Shranjevanje zdravila Sivextro**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli, pretisnem omotu ali nalepki poleg oznake "EXP". Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

## **6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije**

### **Kaj vsebuje zdravilo Sivextro**

- Učinkovina je tedizolid fosfat. Ena filmsko obložena tableta vsebuje 200 mg tedizolid fosfata.
- Druge sestavine zdravila so mikrokristalna celuloza, manitol, povidon, krospovidon in magnezijev stearat v jedru tablete. Filmska obloga tablete vsebuje polivinilalkohol, titanov dioksid (E171), makrogol, smukec in rumeni železov oksid (E172).

### **Izgled zdravila Sivextro in vsebina pakiranja**

Zdravilo Sivextro je v obliki ovalnih, rumenih filmsko obloženih tablet z vtisnjenima oznakama "TZD" na eni in "200" na drugi strani.

Na voljo je v perforiranih deljivih pretisnih omotih s posameznimi odmerki, ki vsebujejo 6 x 1 tableto.

**Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom in proizvajalec**

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

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

**België/Belgique/Belgien**

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

**България**

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

**Česká republika**

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

**Danmark**

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

**Deutschland**

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

**Eesti**

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

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

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

**Lietuva**

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

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Magyarország**

MSD Pharma Hungary Kft.  
Tel.: +36 1 888 5300  
hungary\_msd@merck.com

**Malta**

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

**Nederland**

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

**Norge**

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

**Österreich**

Merck Sharp & Dohme Ges.m.b.H.  
Tel: +43 (0) 1 26 044  
dpoc\_austria@merck.com

**Polska**

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

**Portugal**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: + 354 535 7000

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija  
Tel: +371 67364224  
msd\_lv@merck.com

**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)9 804 650  
info@msd.fi

**Sverige**

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

**United Kingdom (Northern Ireland)**

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

**Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne**

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila:  
<http://www.ema.europa.eu>.

## Navodilo za uporabo

### Sivextro 200 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje tedizolid fosfat

**Pred začetkom uporabe zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!**

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

#### Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Sivextro in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste prejeli zdravilo Sivextro
3. Kako boste prejeli zdravilo Sivextro
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Sivextro
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

#### 1. Kaj je zdravilo Sivextro in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo Sivextro je antibiotik, ki vsebuje učinkovino tedizolid fosfat. Spada v skupino zdravil, ki jih imenujemo "oksazolidinoni".

Uporablja se za zdravljenje odraslih in mladostnikov, starih 12 let in več, z okužbami kože in mehkih tkiv.

Deluje tako, da zaustavi razraščanje določenih bakterij, ki lahko povzročijo hude okužbe.

#### 2. Kaj morate vedeti, preden boste prejeli zdravilo Sivextro

##### Ne uporabljajte zdravila Sivextro:

- če ste alergični na tedizolid fosfat ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).

##### Opozorila in previdnostni ukrepi

Zdravnik bo presodil, ali je zdravilo Sivextro primerno za zdravljenje vaše okužbe.

Preden prejmete zdravilo Sivextro se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro, če kar koli od naštetega velja za vas:

- če imate drisko ali ste v preteklosti imeli drisko med uporabo antibiotikov (ali do 2 meseca po uporabi);
- če ste alergični na druga zdravila, ki spadajo v skupino "oksazolidinonov" (npr. linezolid, cikloserin);
- če ste v preteklosti imeli krvavitve ali nagnjenost k podplutbam (to je lahko znak nizkega števila krvnih ploščic (trombocitov) - majhnih celic, ki sodelujejo pri strjevanju krvi);
- če imate težave z ledvicami;
- če jemljete zdravila za zdravljenje depresije, ki se imenujejo triciklični antidepresivi, antidepresivi vrste SSRI (selektivni zaviralci ponovnega privzema serotonina) ali zaviralci MAO (zaviralci monoaminooksidaze), za primere glejte Druga zdravila in zdravilo Sivextro;
- če jemljete zdravila proti migreni, ki se imenujejo "triptani," za primere glejte Druga zdravila in zdravilo Sivextro.

Če niste prepričani, ali jemljete katero od naštetih zdravil, vprašajte zdravnika ali farmacevta.

#### Driska

Če med zdravljenjem ali po njem dobite drisko, o tem nemudoma obvestite zdravnika. Ne vzemite nobenega zdravila za zdravljenje driske, ne da bi se prej posvetovali z zdravnikom.

#### Odpornost na antibiotike

Bakterije lahko sčasoma postanejo odporne na zdravljenje z antibiotiki. Takrat antibiotiki ne morejo ustaviti razraščanja bakterij in pozdraviti okužbe. Zdravnik bo presodil, ali je zdravilo Sivextro primerno za zdravljenje vaše okužbe.

#### Možni neželeni učinki

Pri zdravilu Sivextro ali drugem zdravilu iz skupine oksazolidononov, ko so ga uporabljali v daljšem časovnem obdobju od priporočenega za zdravilo Sivextro, so opazili nekatere neželene učinke. Takoj povejte zdravniku, če imate med jemanjem zdravila Sivextro kaj od naslednjega:

- majhno število belih krvnih celic,
- anemijo (majhno število rdečih krvnih celic),
- nagnjenost h krvavitvam ali podplutbam,
- izgubo občutljivosti v dlaneh ali stopalih (kot so otrplost, zbadanje/mravljnčenje ali ostre bolečine),
- kakršne koli težave z vidom, kot so zamegljen vid, spremembe barvnega vida, težave pri videnju podrobnosti ali če se vaše vidno polje zmanjša.

#### **Otroci**

To zdravilo se ne sme uporabljati pri otrocih, starih manj kot 12 let, ker pri tej populaciji ni bilo dovolj raziskano.

#### **Druga zdravila in zdravilo Sivextro**

Obvestite zdravnika ali medicinsko sestro, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo. Še zlasti je pomembno, da zdravniku poveste, če jemljete:

- amitriptilin, citalopram, klomipramin, dosulepin, doksepin, fluoksetin, fluvoksamin, imipramin, izokarboksazid, lofepramin, moklobemid, paroksetin, fenelzin, selegilin in sertralin (za zdravljenje depresije)
- sumatriptan, zolmitriptan (za zdravljenje migrene)

#### **Nosečnost in dojenje**

Če ste noseči ali dojite, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro, preden prejmete to zdravilo.

Ni znano, ali zdravilo Sivextro prehaja v materino mleko. Preden začnete dojiti, se posvetujte z zdravnikom.

#### **Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev**

Ne vozite in ne uporabljajte strojev, če ste po uporabi tega zdravila omotični ali utrujeni.

#### **Zdravilo Sivextro vsebuje natrij**

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol natrija (23 mg) na vialo, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

### **3. Kako boste prejeli zdravilo Sivextro**

Zdravilo Sivextro vam bosta dala medicinska sestra ali zdravnik.

Zdravilo boste prejeli v obliki infuzije v veno (intravensko), ki bo trajala približno 1 uro.

Eno infuzijo z 200 mg odmerkom zdravila Sivextro boste enkrat dnevno prejeli 6 dni.

Če se v 6 dneh znaki vaše bolezni ne izboljšajo ali se poslabšajo, se posvetujte z zdravnikom.

#### **Če ste prejeli večji odmerek zdravila Sivextro, kot bi smeli**

Če vas skrbi, da ste morda prejeli preveč zdravila Sivextro, se takoj posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro.

#### **Če niste prejeli odmerka zdravila Sivextro**

Če vas skrbi, da niste prejeli odmerka zdravila, se takoj posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro.

## **4. Možni neželeni učinki**

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Če med zdravljenjem ali po njem dobite drisko, **o tem nemudoma obvestite zdravnika.**

#### **Med drugimi neželenimi učinki so:**

Pogosti neželeni učinki (pojavi se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov)

- slabost s siljenjem na bruhanje
- bruhanje
- glavobol
- srbenje po celem telesu
- utrujenost
- omotica
- bolečina ali oteklina na mestu infundiranja

Občasni neželeni učinki (pojavi se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov)

- glivične okužbe kože, ust in nožnice (ustne/vaginalne "gobice")
- srbenje (vključno s srbenjem zaradi alergijske reakcije), izpadanje las, akne, rdeč in/ali srbeč izpuščaj ali koprivnica, prekomerno znojenje
- zmanjšanje ali izguba občutljivosti kože, mravljinčenje/zbadajoč občutek na koži
- vročinski oblivi ali zardevanje/rdečica na obrazu, vratu ali zgornjem delu prsnega koša
- absces (otečena zatrdlina, napolnjena z gnojem)
- okužba, vnetje ali srbenje nožnice
- tesnoba, razdražljivost, tresenje ali drgetanje
- okužba dihal (sinusov, grla in prsnega koša)
- suhost nosne sluznice, nabiranje sluzi v pljučih, kašelj
- zaspanost, nenormalen vzorec spanja, težave s spanjem, nočne more (neprijetne/moteče sanje)
- suha usta, zaprtost, prebavne motnje, bolečine/neprijeten občutek v trebuhu, siljenje na bruhanje, sprožanje refleksa bruhanja, svetlo rdeča kri v blatu
- bolezen refluxa kisline (zgaga, bolečine ali težave pri požiranju), napenjanje/vetrovi
- bolečine v sklepih, mišični krči, bolečine v hrbtu, bolečine v vratu, bolečine/neprijeten občutek v okončinah, zmanjšanje moči prijema
- zamegljen vid, "motnjave" v očesu (majhne oblike, ki lebdijo v vidnem polju)
- zatečene ali povečane bezgavke
- alergijska reakcija
- dehidracija
- slabo urejena sladkorna bolezen
- nenormalno okušanje
- počasno bitje srca
- zvišana telesna temperatura
- zatečeni gležnji in/ali stopala
- nenormalen vonj urina, nenormalni izvidi krvnih preiskav

- reakcije na infuzijo (mrazenje, tresenje ali drgetanje z zvišano telesno temperaturo, bolečine v mišicah, zatečen obraz, šibkost, omedlevica, zasoplost, tiščanje v prsih in angina pectoris)

Neznana pogostnost (pogostnosti ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)

- nagnjenost h krvavitvam ali podplutbam (zaradi nizkega števila krvnih ploščic, majhnih celic, ki sodelujejo pri strjevanju krvi).

### **Poročanje o neželenih učinkih**

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na [nacionalni center za poročanje](#), ki je naveden v [Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

## **5. Shranjevanje zdravila Sivextro**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na nalepki viala poleg oznake "EXP". Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

Ne uporabljajte tega zdravila, če v raztopini opazite kakršne koli delce ali če je motna.

Ko je zdravilo odprto, ga je treba uporabiti takoj. Če se ne uporabi takoj, se mora rekonstituirana in razredčena raztopina hraniti pri sobni temperaturi ali v hladilniku pri temperaturi od 2 °C do 8 °C ter uporabiti v 24 urah po rekonstituciji.

Neuporabljenega zdravila ali odpadni material, vključno z materiali, ki se uporabljajo za rekonstitucijo, redčenje in dajanje, zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

## **6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije**

### **Kaj vsebuje zdravilo Sivextro**

- Učinkovina je tedizolid fosfat. Ena viala praška vsebuje dinatrijev tedizolid fosfat, ki ustreza 200 mg tedizolid fosfata.
- Druge sestavine zdravila so manitol, natrijev hidroksid (za uravnavanje pH) in klorovodikova kislina (za uravnavanje pH).

### **Izgled zdravila Sivextro in vsebina pakiranja**

Zdravilo Sivextro je bel do skoraj bel prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje v stekleni viali. Prašek se rekonstituirava v viali s 4 ml vode za injekcije. V bolnišnici se pripravljena raztopina odvzame iz viala in doda v infuzijsko vrečko z 0,9 % raztopino natrijevega klorida.

Zdravilo je na voljo v pakiranjih, ki vsebujejo po 1- ali 6-vial.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

### **Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom**

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



**Proizvajalec**

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

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

**België/Belgique/Belgien**

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

**България**

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

**Česká republika**

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

**Danmark**

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

**Deutschland**

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

**Eesti**

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

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

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

**Lietuva**

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

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Magyarország**

MSD Pharma Hungary Kft.  
Tel.: +36 1 888 5300  
hungary\_msd@merck.com

**Malta**

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

**Nederland**

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

**Norge**

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

**Österreich**

Merck Sharp & Dohme Ges.m.b.H.  
Tel: +43 (0) 1 26 044  
dpoc\_austria@merck.com

**Polska**

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

**Portugal**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: + 354 535 7000

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija  
Tel: +371 67364224  
msd\_lv@merck.com

**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)9 804 650  
info@msd.fi

**Sverige**

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

**United Kingdom (Northern Ireland)**

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

**Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne**

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila:  
<http://www.ema.europa.eu>.

-----  
Naslednje informacije so namenjene samo zdravstvenemu osebju:

Pomembno: pred predpisovanjem prosimo preberite povzetek glavnih značilnosti zdravila (SmPC).

Bolniki, ki so začeli zdravljenje s parenteralno obliko zdravila, lahko preidejo na peroralno obliko, kadar je to klinično indicirano.

Zdravilo Sivextro je treba rekonstituirati z vodo za injekcije in nato razredčiti v 250 ml 0,9-odstotne raztopine natrijevega klorida za injiciranje.

Ker je podatkov o kompatibilnosti zdravila Sivextro z drugimi intravenskimi učinkovinami malo, se vialam zdravila Sivextro za enkratno uporabo ne sme dodati aditivov ali drugih zdravil in se jih ne sme infundirati sočasno. Če se za zaporedno infundiranje več različnih zdravil uporabi ista intravenska linija, je treba pred infuzijo in po njej linijo sprati z 0,9-odstotno raztopino natrijevega klorida. Ne uporabljajte raztopine Ringerjevega laktata za injiciranje ali Hartmannove raztopine.

**Rekonstitucija**

Pri pripravi raztopine za infundiranje je treba uporabiti aseptično tehniko. Vsebino vial rekonstituirajte s 4 ml vode za injekcije in vialo nežno obračajte, dokler se prašek popolnoma ne raztopi. Tresaenju ali hitrim gibom se je treba izogibati, ker lahko povzročijo penjenje.

### *Redčenje*

Za uporabo pri bolniku je treba rekonstituirano raztopino dodatno razredčiti v 250 ml 0,9-odstotne raztopine natrijevega klorida. Infuzijske vrečke ne stresajte. Pripravljena raztopina je bistra in brezbarvna ali svetlo rumena.

### *Infundiranje*

Rekonstituirano raztopino je treba pred uporabo pregledati in se prepričati, da ne vsebuje nobenih delcev. Rekonstituirane raztopine, ki vsebujejo vidne delce, je treba zavreči.

Zdravilo Sivextro se aplicira intravensko približno eno uro.

Rekonstituirana raztopina se sme aplicirati samo z intravensko infuzijo. Ne sme se dajati v obliki intravenskega bolusa. Zdravilo Sivextro se ne sme mešati z drugimi zdravili.

Vsaka viala je samo za enkratno uporabo.