

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Sivextro 200 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna potahovaná tableta obsahuje 200 mg tedizolid-fosfátu.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta (tableta).

Oválná (13,8 mm dlouhá a 7,4 mm široká) žlutá potahovaná tableta s označením „TZD“ vyraženým na vrchní straně a „200“ na straně druhé.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Sivextro je indikován k léčbě akutních bakteriálních infekcí kůže a kožních struktur (ABSSSI) u dospělých a dospívajících ve věku 12 let a starších (viz body 4.4 a 5.1).

Je nutno vzít v úvahu oficiální doporučení pro správné používání antibakteriálních látek.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Potahované tablety nebo prášek pro koncentrát pro infuzní roztok tedizolid-fosfátu se mohou používat jako úvodní léčba. Pacienty, kteří zahájí léčbu parenterální formou, lze převést na perorální formu, pokud je to klinicky indikováno.

Doporučená dávka a délka léčby

Doporučené dávkování u dospělých a dospívajících ve věku 12 let a starších je 200 mg jednou denně po dobu 6 dnů.

Bezpečnost a účinnost tedizolid-fosfátu podávaného po dobu delší než 6 dnů nebyly stanoveny (viz bod 4.4).

Vynechání dávky

V případě vynechání dávky má být dávka užita co nejdříve, a to kdykoli až do 8 hodin před další plánovanou dávkou. Pokud do další dávky zbývá méně než 8 hodin, pacient pak má počkat až do doby další plánované dávky. Pacienti nemají následující dávku zdvojnásobovat, aby nahradili vynechanou dávku.

Starší pacienti (≥ 65 let)

Úprava dávkování není nutná (viz bod 5.2). Klinické zkušenosti u pacientů ≥ 75 let jsou omezené.

Porucha funkce jater

Úprava dávkování není nutná (viz bod 5.2).

Porucha funkce ledvin

Úprava dávkování není nutná (viz bod 5.2).

Pediatriká populace

Bezpečnost a účinnost tedizolid-fosfátu u dětí do 12 let nebyly dosud stanoveny. V současnosti dostupné údaje jsou popsány v bodě 5.2, ale na jejich základě nelze učinit žádná doporučení ohledně dávkování pro děti do 12 let.

Způsob podání

Perorální podání. Potahované tablety se mohou užívat s jídlem nebo bez jídla. Doba do dosažení maximální koncentrace tedizolidu při perorálním podání nalačno je o 6 hodin kratší než při podání s jídlem s vysokým obsahem tuku a kalorií (viz bod 5.2). Vyžaduje-li se rychlý antibiotický účinek, má být zváženo intravenózní podání.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Pacienti s neutropenií

Bezpečnost a účinnost tedizolid-fosfátu u pacientů s neutropenií (počet neutrofilů <1 000 buněk/mm³) nebyly zkoumány. U zvířecího modelu infekce byla antibakteriální aktivita tedizolidu snížena při absenci granulocytů. Klinický význam tohoto nálezu není znám. Při léčbě pacientů s neutropenií a ABSSSI je třeba zvážit alternativní možnosti léčby (viz bod 5.1).

Mitochondriální dysfunkce

Tedizolid inhibuje mitochondriální proteosyntézu. V důsledku této inhibice se mohou vyskytnout nežádoucí účinky jako např. laktátová acidóza, anémie a neuropatie (optická a periferní). Tyto příhody byly pozorovány u jiného přípravku ze skupiny oxazolidinonových antibiotik při podávání po dobu přesahující dobu podávání doporučenou pro tedizolid-fosfát.

Myelosuprese

Během léčby tedizolid-fosfátem byly pozorovány trombocytopenie, snížená hladina hemoglobinu a snížený počet neutrofilů. Anémie, leukopenie a pancytopenie byly hlášeny u pacientů léčených jiným přípravkem ze skupiny oxazolidinonových antibiotik, a riziko těchto účinků podle všeho souviselo s délkou léčby.

Většina případů trombocytopenie se vyskytla při léčbě trvající déle, než je doporučená doba.

U pacientů s renální insuficiencí může existovat souvislost s trombocytopenií. Pacienti, u kterých se rozvine myelosuprese, mají být sledováni a je nutno u nich přehodnotit poměr přínosů a rizik. Pokud bude léčba pokračovat, je nutno pečlivě monitorovat krevní obraz a zavést odpovídající strategii léčby.

Periferní neuropatie a poruchy optického nervu

Periferní neuropatie, jakož i optická neuropatie někdy progredující až do ztráty zraku, byly hlášeny u pacientů léčených jiným přípravkem ze skupiny oxazolidinonových antibiotik při délce léčby přesahující délku léčby doporučenou pro tedizolid-fosfát. Neuropatie (optická a periferní) nebyla hlášena u pacientů léčených tedizolid-fosfátem po doporučenou délku léčby v trvání 6 dnů. Všechny pacienty je třeba upozornit, aby hlásili příznaky poškození zraku, jako jsou změny zrakové ostrosti, změny barevného vidění, rozmazané vidění nebo poruchy zorného pole. V těchto případech se doporučuje neprodleně vyhodnocení a v případě potřeby odeslání k očnímu lékaři.

Laktátová acidóza

Laktátová acidóza byla hlášena při používání jiného přípravku ze skupiny oxazolidinonových antibiotik. Laktátová acidóza nebyla hlášena u pacientů léčených tedizolid-fosfátem po doporučenou délku léčby v trvání 6 dnů.

Hypersenzitivní reakce

Tedizolid-fosfát je třeba podávat s opatrností u pacientů se známou hypersenzitivitou na jiné oxazolidinony, jelikož se může vyskytnout zkřížená hypersenzitivita.

Průjem vyvolaný bakteriemi *Clostridioides difficile*

Při podávání tedizolid-fosfátu byl hlášen průjem vyvolaný bakteriemi *Clostridioides difficile* (*Clostridioides difficile* associated diarrhoea – CDAD) (viz bod 4.8). Závažnost CDAD se může pohybovat od lehkého průjmu až po fatální kolitidu. Léčba antibakteriálními přípravky vyvolává změny normální flóry tlustého střeva a může umožnit přemnožení bakterií *C. difficile*.

Na CDAD se musí pomýšlet u všech pacientů, u kterých se objeví těžký průjem po používání antibiotik. Je nutno získat a vést důkladnou anamnézu, jelikož výskyt CDAD byl hlášen více než dva měsíce po podání antibakteriálních přípravků.

Při podezření na CDAD nebo při jeho potvrzení je třeba tedizolid-fosfát a pokud možno další antibakteriální přípravky, které nejsou zaměřené proti bakteriím *C. difficile*, vysadit a je třeba neprodleně zahájit náležitá léčebná opatření. Mají být zvážena příslušná podpůrná opatření, antibiotická léčba infekce bakteriemi *C. difficile* a chirurgické vyšetření. V této situaci jsou kontraindikovány léčivé přípravky inhibující peristaltiku.

Inhibice monoaminoxidázy

Tedizolid je reverzibilní, neselektivní inhibitor monoaminoxidázy (MAO) *in vitro* (viz bod 4.5).

Serotoninový syndrom

Existují spontánní hlášení serotoninového syndromu souvisejícího se současným podáváním oxazolidinonů, včetně tedizolid-fosfátu, spolu se serotonergními látkami (jako jsou antidepresiva a opioidy) (viz bod 4.5).

Při užívání tedizolidu spolu s těmito léčivy je třeba dbát zvýšené opatrnosti. Pacienti mají být pečlivě sledováni, zda se u nich neobjeví známky a příznaky serotoninového syndromu, jako jsou kognitivní dysfunkce, hyperpyrexie, hyperreflexie a poruchy koordinace. Pokud se objeví tyto známky nebo příznaky, lékař má zvážit vysazení jednoho nebo obou přípravků.

Necitlivé mikroorganismy

Předepisování tedizolid-fosfátu při absenci průkazu bakteriální infekce nebo silného podezření na ni zvyšuje riziko vzniku rezistentních bakterií.

Tedizolid zpravidla není účinný proti gramnegativním bakteriím.

Omezenost klinických údajů

Bezpečnost a účinnost tedizolid-fosfátu podávaného po dobu delší než 6 dnů nebyly stanoveny.

U ABSSSI byly druhy léčených infekcí omezeny jen na celulitidu/erysipel nebo závažné kožní abscesy a ranné infekce. Jiné druhy kožních infekcí nebyly studovány.

Existují omezené zkušenosti s tedizolid-fosfátem v léčbě pacientů se souběžnými akutními bakteriálními infekcemi kůže a kožních struktur a sekundární bakteriemií a nejsou žádné zkušenosti s léčbou ABSSSI doprovázených těžkou sepsí nebo septickým šokem.

Do kontrolovaných klinických studií nebyli zařazeni pacienti s neutropenií (počet neutrofilů $<1\ 000$ buněk/mm³) nebo těžce imunokompromitovaní pacienti.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Farmakokinetické interakce

V klinické studii porovnávací farmakokinetiku jednorázové dávky (10 mg) rosuvastatinu (substrát proteinu rezistence karcinomu prsu [BCRP]), podávané samostatně nebo v kombinaci s tedizolid-fosfátem (perorálně v dávce 200 mg jednou denně), se hodnota AUC rosuvastatinu zvýšila přibližně o 70 % a hodnota C_{max} o 55 %, pokud byl podáván současně s tedizolid-fosfátem. Perorálně podávaný tedizolid-fosfát tedy může mít za následek inhibici BCRP na intestinální úrovni. Pokud je to možné, má se během 6 dnů trvající léčby perorálně podávaným tedizolid-fosfátem zvážit přerušování souběžně podávaného léčivého přípravku, který je substrátem BCRP (například imatinib, lapatinib, methotrexát, pitavastatin, rosuvastatin, sulfasalazin a topotekan).

V klinické studii porovnávací farmakokinetiku jednorázové dávky (2 mg) midazolamu (substrát CYP3A4) podávané samostatně nebo v kombinaci s tedizolid-fosfátem (perorálně v dávce 200 mg jednou denně po dobu 10 dní) činila při současném podávání midazolamu s tedizolid-fosfátem hodnota AUC 81 % a C_{max} 83 % z hodnot naměřených při samostatném podání. Tento efekt není klinicky významný a není nutná žádná úprava dávkování současně podávaných substrátů CYP3A4 během léčby tedizolid-fosfátem.

Farmakodynamické interakce

Inhibice monoaminoxidázy

Tedizolid je reverzibilní inhibitor monoaminoxidázy (MAO) *in vitro*; porovná-li se však hodnoty IC₅₀ pro inhibici MAO-A a předpokládaná plazmatická expozice u člověka, žádné interakce se neočekávají. Byly provedeny studie lékových interakcí ke zjištění účinků 200 mg perorálně podávaného tedizolid-fosfátu v ustáleném stavu na presorické účinky pseudoefedrinu a tyraminu u zdravých dobrovolníků. U těchto zdravých dobrovolníků nebyly při podávání pseudoefedrinu pozorovány žádné významné změny krevního tlaku nebo srdečního tepu, a nebylo pozorováno žádné klinicky významné zvýšení citlivosti k tyraminu.

Možné serotonergní interakce

Potenciál serotonergních interakcí nebyl studován ani u pacientů, ani u zdravých dobrovolníků (viz bod 5.2).

Zkušenosti po uvedení na trh: při užívání tedizolidu a serotonergních látek (antidepresiv, opioidů) byly hlášeny případy pacientů se serotoninovým syndromem, který odezněl po vysazení jednoho nebo obou léků.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Údaje o podávání tedizolid-fosfátu těhotným ženám nejsou k dispozici. Studie u myši a potkanů prokázaly účinky na vývoj (viz bod 5.3). Podávání tedizolid-fosfátu v těhotenství se z preventivních důvodů nedoporučuje.

Kojení

Není známo, zda se tedizolid-fosfát nebo jeho metabolity vylučují do lidského mateřského mléka.

Tedizolid se vylučuje do mateřského mléka u potkanů (viz bod 5.3). Riziko pro kojené dítě nelze vyloučit. Na základě posouzení prospěšnosti kojení pro dítě a prospěšnosti léčby pro matku je nutno rozhodnout, zda přerušit kojení nebo ukončit/přerušit podávání tedizolid-fosfátu.

Fertilita

Účinky tedizolid-fosfátu na fertilitu u člověka nebyly studovány. Studie tedizolid-fosfátu na zvířatech nenaznačují škodlivé účinky na fertilitu (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Sivextro může mít malý vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje, jelikož může vyvolat závratě, únavu nebo méně často somnolenci (viz bod 4.8).

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Dospělí

Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky vyskytujícími se u pacientů dostávajících tedizolid-fosfát v souhrnných kontrolovaných klinických studiích fáze III (tedizolid-fosfát 200 mg jednou denně po dobu 6 dnů) byly nauzea (6,9 %), bolest hlavy (3,5 %), průjem (3,2 %) a zvracení (2,3 %), a tyto nežádoucí účinky byly zpravidla mírné až střední závažnosti.

Při porovnání pacientů dostávajících pouze tedizolid-fosfát intravenózně s pacienty, kterým byl přípravek podáván pouze perorálně, byl bezpečnostní profil podobný, s výjimkou vyššího hlášeného výskytu gastrointestinálních poruch spojených s perorálním podáním.

Pediatrická populace

Bezpečnost tedizolid-fosfátu byla hodnocena v jedné klinické studii fáze III, které se zúčastnilo 91 pediatrických pacientů (ve věku 12 až <18 let) s ABSSSI léčených přípravkem Sivextro 200 mg (podávaného) intravenózně a/nebo perorálně po dobu 6 dnů a 29 pacientů léčených komparátorem po dobu 10 dnů.

Tabulkový seznam nežádoucích účinků

Následující nežádoucí účinky byly identifikovány u dospělých léčených přípravkem Sivextro v rámci dvou komparativních pivotních studií fáze III (tabulka 1). Zvýšená hladina ALT, zvýšená hladina AST a abnormální testy jaterních funkcí byly jediné nežádoucí účinky léku hlášené v jedné komparativní studii fáze III u pacientů ve věku 12 až <18 let. Nežádoucí účinky jsou seřazeny podle preferovaného termínu a třídy orgánových systémů a podle frekvence. Frekvence jsou definovány takto: velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$); vzácné ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$); velmi vzácné ($< 1/10\ 000$); není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Tabulka 1 Nežádoucí účinky podle orgánového systému a frekvence hlášení v klinických studiích a / nebo po uvedení na trh

Třída orgánových systémů	Frekvence	Nežádoucí účinky
Infekce a infestace	<i>Méně časté:</i>	Vulvovaginální mykotická infekce, mykotické infekce, vulvovaginální kandidóza, absces, kolitida vyvolaná bakterií <i>Clostridioides difficile</i> , dermatofytóza, orální kandidóza, infekce dýchacích cest
Poruchy krve a lymfatického systému	<i>Méně časté:</i> <i>Neznámé*:</i>	Lymfadenopatie Trombocytopenie*
Poruchy imunitního systému	<i>Méně časté:</i>	Hypersenzitivita na léčivou látku

Třída orgánových systémů	Frekvence	Nežádoucí účinky
Poruchy metabolismu a výživy	<i>Méně časté:</i>	Dehydratace, nedostatečně kontrolovaný diabetes mellitus, hyperkalemie
Psychiatrické poruchy	<i>Méně časté:</i>	Insomnie, porucha spánku, úzkost, noční můry
Poruchy nervového systému	<i>Časté:</i> <i>Méně časté:</i>	Bolest hlavy, závratě Somnolence, dysgeuzie, třes, parestezie, hypestezie
Poruchy oka	<i>Méně časté:</i>	Rozmazané vidění, sklivcové zákalky
Srdeční poruchy	<i>Méně časté:</i>	Bradykardie
Cévní poruchy	<i>Méně časté:</i>	Zrudnutí, návaly horka
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	<i>Méně časté:</i>	Kašel, sucho v nose, plicní kongesce
Gastrointestinální poruchy	<i>Časté:</i> <i>Méně časté:</i>	Nauzea, průjem, zvracení Bolest břicha, zácpa, břišní diskomfort, sucho v ústech, dyspepsie, bolest v horní části břicha, flatulence, gastroezofageální refluxní choroba, hematochezie, říhání
Poruchy kůže a podkožní tkáně	<i>Časté:</i> <i>Méně časté:</i>	Generalizovaný pruritus Hyperhidróza, pruritus, vyrážka, urtikarie, alopecie, erytematózní vyrážka, generalizovaná vyrážka, akné, alergický puritus, makulopapulózní vyrážka, papulózní vyrážka, svědivá vyrážka
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	<i>Méně časté:</i>	Artralgie, svalové křeče, bolest zad, diskomfort v končetinách, bolest šije
Poruchy ledvin a močových cest	<i>Méně časté:</i>	Abnormální pach moče
Poruchy reprodukčního systému a prsu	<i>Méně časté:</i>	Vulvovaginální pruritus
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	<i>Časté:</i> <i>Méně časté:</i>	Únava Zimnice, podrážděnost, pyrexie, periferní edém
Vyšetření	<i>Méně časté:</i>	Snížená síla stisku, zvýšení hladin aminotransferáz, snížení počtu leukocytů

* Založeno na hlášeních po uvedení přípravku na trh. Jelikož jsou tyto účinky hlášeny dobrovolně z populace neurčité velikosti, není možné spolehlivě odhadnout jejich frekvenci, která je proto kategorizována jako "není známo".

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v [Dodatku V](#).

4.9 Předávkování

V případě předávkování je třeba přípravek Sivextro vysadit a podat všeobecnou podpůrnou léčbu. Hemodialýza nevede k významnému odstranění tedizolidu ze systémového oběhu. Nejvyšší jednotlivá dávka podaná v klinických studiích činila 1200 mg. Všechny nežádoucí účinky při tomto dávkování byly mírné nebo střední závažnosti.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antibakteriální léčiva pro systémovou aplikaci, jiná antibakteriální léčiva, ATC kód: J01XX11

Mechanismus účinku

Tedizolid-fosfát je oxazolidinon-fosfátové proléčivo. Antibakteriální aktivita tedizolidu je zprostředkována vazbou na 50S podjednotku bakteriálního ribozomu, což vede k inhibici proteosyntézy.

Tedizolid je účinný zejména proti grampozitivním bakteriím.

Tedizolid působí *in vitro* bakteriostaticky na enterokoky, stafylokoky a streptokoky.

Rezistence

Nejčastěji zaznamenané mutace u stafylokoků a enterokoků vedoucí k rezistenci na oxazolidinony se nacházejí v jedné nebo více kopiích genů pro 23S rRNA (G2576U a T2500A). Organismy, které jsou rezistentní na oxazolidinony následkem mutací v chromozomálních genech kódujících 23S rRNA nebo ribozomální proteiny (L3 a L4), jsou zpravidla zkříženě rezistentní k tedizolidu.

Další mechanismus rezistence je kódován genem pro rezistenci na chloramfenikol-florfenikol (*cfr*) umístěným v plazmidu a asociovaným s transpozonem; stafylokoky a enterokoky tímto získávají rezistenci na oxazolidinony, fenikoly, linkosamidy, pleuromutiliny, streptogramin A a 16členné makrolidy. Díky hydroxymethylové skupině na pozici C5 si tedizolid zachovává aktivitu proti kmenům *Staphylococcus aureus*, které exprimují gen *cfr* při absenci chromozomálních mutací.

Mechanismus účinku se liší od mechanismu účinku antibakteriálních léčivých přípravků ze skupiny neoxazolidinonových antibiotik; z tohoto důvodu není zkřížená rezistence mezi tedizolidem a jinými skupinami antibakteriálních léčivých přípravků pravděpodobná.

Antibakteriální aktivita v kombinaci s jinými antibakteriálními a antimykotickými přípravky

In vitro studie hodnotící lékové kombinace tedizolidu a amfotericinu B, aztreonamu, ceftazidimu, ceftriaxonu, ciprofloxacinu, klindamycinu, kolistinu, daptomycinu, gentamicinu, imipenemu, ketokonazolu, minocyklinu, piperacilinu, rifampicinu, terbinafinu, trimethoprim/sulfamethoxazolu a vankomycinu naznačují, že nebyla prokázána ani synergie, ani antagonismus.

Hraniční hodnoty pro testování citlivosti

Hraniční hodnoty minimální inhibiční koncentrace (MIC) stanovené Evropským výborem pro testování antimikrobiální citlivosti (EUCAST) jsou:

Organismus	Minimální inhibiční koncentrace (mg/l)	
	Citlivý ($\leq C$)	Rezistentní ($R >$)
<i>Staphylococcus</i> spp.	0,5	0,5
Beta-hemolytické streptokoky skupiny A, B, C, G	0,5	0,5
Skupina viridujících streptokoků (pouze skupina <i>Streptococcus anginosus</i>)	0,25	0,25

Farmakokinetický/farmakodynamický vztah

Modely infekcí *S. aureus* ve stehně a plicích u myši ukázaly, že farmakodynamickým parametrem nejlépe korelujícím s účinností byl poměr AUC/MIC.

V modelu infekce *S. aureus* ve stehně u myši byla antibakteriální aktivita tedizolidu snížena při absenci granulocytů. Poměr AUC/MIC potřebný k dosažení bakteriostáze u neutropenických myši činil nejméně 16násobek tohoto poměru u imunokompetentních zvířat (viz bod 4.4).

Klinická účinnost proti specifickým patogenům

V klinických studiích byla prokázána účinnost proti patogenům uvedeným u každé indikace, které byly citlivé na tedizolid *in vitro*.

Akutní bakteriální infekce kůže a kožních struktur

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

Antibakteriální aktivita proti jiným relevantním patogenům

Klinická účinnost proti následujícím patogenům nebyla stanovena, i když studie *in vitro* naznačují, že tyto patogeny budou citlivé na tedizolid za předpokladu, že nezískaly mechanismus rezistence:

- *Staphylococcus lugdunensis*

Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky udělila odklad povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem Sivextro u jedné nebo více podskupin pediatrické populace v léčbě akutních bakteriálních infekcí kůže a kožních struktur (informace o použití u pediatrické populace viz bod 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Perorálně a intravenózně podávaný tedizolid-fosfát je proléčivo, které je rychle přeměňováno fosfatázami na tedizolid, což je mikrobiologicky aktivní složka. Tento bod se týká pouze farmakokinetického profilu tedizolidu. Farmakokinetické studie byly provedeny u zdravých dobrovolníků a populační farmakokinetické analýzy byly provedeny u pacientů ze studií fáze III.

Absorpce

U tedizolidu v ustáleném stavu byly průměrné (SD) hodnoty C_{max} 2,2 (0,6) a 3,0 (0,7) mikrogramů/ml a hodnoty AUC 25,6 (8,5) a 29,2 (6,2) mikrogramů·h/ml podobné při perorálním a i.v. podání tedizolid-fosfátu, v uvedeném pořadí. Absolutní biologická dostupnost tedizolidu je vyšší než 90 %. Při perorálním podání tedizolid-fosfátu nalačno je maximálních plazmatických koncentrací tedizolidu dosaženo přibližně do 3 hodin po podání dávky.

Při podání tedizolid-fosfátu po jídle s vysokým obsahem tuku jsou maximální koncentrace (C_{max}) tedizolidu sníženy přibližně o 26 % a je jich dosaženo o 6 hodin později ve srovnání s podáním nalačno, zatímco celková expozice ($AUC_{0-\infty}$) se za podmínek nalačno a po jídle nemění.

Distribuce

Průměrná vazba tedizolidu na lidské plazmatické bílkoviny činí přibližně 70-90 %. Průměrný distribuční objem tedizolidu v ustáleném stavu u zdravých dospělých (n=8) po podání jedné intravenózní dávky 200 mg tedizolid-fosfátu se pohyboval mezi 67 a 80 l.

Biotransformace

Tedizolid-fosfát je přeměňován endogenními plazmatickými a tkáňovými fosfatázami na mikrobiologicky aktivní složku, tedizolid. Kromě tedizolidu, který představuje přibližně 95 % celkové AUC radiouhlíku v plazmě, se nevyskytují žádné jiné významné cirkulující metabolity. Při inkubaci se směsí lidských jaterních mikrozomů byl tedizolid stabilní, což naznačuje, že tedizolid není substrátem jaterních enzymů CYP450. Na biotransformaci tedizolidu se podílí několik enzymů sulfotransferáz (SULT) (SULT1A1, SULT1A2 a SULT2A1), což vede k tvorbě neaktivního a necirkulujícího sulfátového konjugátu vylučovaného ve výkalech.

Eliminace

Tedizolid je vylučován v exkretech, především v podobě necirkulujícího sulfátového konjugátu. Po jednorázovém perorálním podání tedizolid-fosfátu značeného ¹⁴C podaného nalačno byla většina přípravku vyloučena játry, přičemž 81,5 % radioaktivní dávky je vyloučeno stolicí a 18 % močí, a k většině eliminace (>85 %) dochází během 96 hodin. Méně než 3 % podané dávky tedizolid-fosfátu je vyloučeno jako aktivní tedizolid. Eliminační poločas tedizolidu je přibližně 12 hodin a intravenózní clearance činí 6-7 l/h.

Linearita/nelinearita

Tedizolid vykazoval lineární farmakokinetiku s ohledem na dávku a čas. V dávkovacím rozmezí od 200 mg do 1 200 mg pro jednorázovou perorálně podanou dávku a v dávkovacím rozmezí od 100 mg do 400 mg pro intravenózní podání se hodnoty C_{max} a AUC tedizolidu zvyšovaly přibližně úměrně dávce. Ustálených koncentrací je dosaženo do 3 dnů, což ukazuje na mírnou akumulaci léčivé látky ve výši přibližně 30 % po opakovaném perorálním nebo intravenózním podávání jedenkrát denně, jak lze předpovídat na základě poločasu činícího přibližně 12 hodin.

Zvláštní populace

Porucha funkce ledvin

Po podání jediné i.v. dávky 200 mg tedizolid-fosfátu 8 subjektům s těžkou poruchou funkce ledvin definovanou jako eGFR <30 ml/min byla hodnota C_{max} v podstatě nezměněná a hodnota $AUC_{0-\infty}$ se změnila o méně než 10 % v porovnání s 8 srovnatelnými zdravými kontrolními subjekty. Hemodialýza nevede k významnému odstranění tedizolidu ze systémového oběhu, jak vyplývá z hodnocení u subjektů v konečné fázi onemocnění ledvin (eGFR <15 ml/min). Hodnota eGFR byla vypočítána pomocí rovnice MDRD4.

Porucha funkce jater

Podání jediné perorální dávky 200 mg tedizolid-fosfátu pacientům se středně těžkou (n=8) nebo těžkou (n=8) poruchou funkce jater (Child-Pugh třída B a C) nevedlo ke změnám farmakokinetiky tedizolidu.

Starší populace (≥65 let)

Po podání jediné perorální dávky 200 mg tedizolid-fosfátu byla farmakokinetika tedizolidu u starších zdravých dobrovolníků (ve věku 65 let a starších, s alespoň 5 subjekty ve věku nejméně 75 let; n=14) srovnatelná s farmakokinetikou u mladších kontrolních subjektů (ve věku 25 až 45 let; n=14).

Pediatrická populace

Farmakokinetika tedizolidu byla hodnocena u dospívajících (ve věku 12 až 17 let; n=20) po podání jediné perorální nebo intravenózní dávky 200 mg tedizolid-fosfátu a u dospívajících (ve věku 12 až <18 let; n=91) dostávajících tedizolid-fosfát 200 mg intravenózně nebo perorálně každých 24 hodin po dobu 6 dnů. Odhadované průměrné hodnoty C_{max} a AUC_{0-24h} v ustáleném stavu pro tedizolid byly u dospívajících 3,37 µg/ml a 30,8 µg.h/ml, které byly podobné hodnotám dospělých.

Pohlaví

Vliv pohlaví na farmakokinetiku tedizolid-fosfátu byl hodnocen u zdravých mužů a žen v rámci klinických studií a v populační farmakokinetické analýze. Farmakokinetika tedizolidu u mužů a žen byla podobná.

Studie lékových interakcí

Účinky jiných léčivých látek na přípravek Sivextro

Studie *in vitro* ukázaly, že lékové interakce mezi tedizolidem a inhibitory nebo induktory izoenzymů cytochromu P450 (CYP) se neočekávají.

In vitro bylo identifikováno několik izoform sulfotransferáz (SULT) (SULT1A1, SULT1A2 a SULT2A1), které jsou schopny konjugovat tedizolid, což naznačuje, že pro clearance tedizolidu není rozhodující žádný jednotlivý izoenzym.

Účinky přípravku Sivextro na jiná léčiva

Enzymy metabolizující léky

In vitro studie s lidskými jaterními mikrozomy naznačují, že tedizolid-fosfát a tedizolid významně neinhibují metabolismus zprostředkovaný kterýmkoli z následujících izoenzymů CYP (CYP1A2, CYP2C19, CYP2A6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6 a CYP3A4). Tedizolid nemění aktivitu vybraných izoenzymů CYP, ale byla pozorována indukce CYP3A4 mRNA v hepatocytech *in vitro*.

Klinická studie srovnávající farmakokinetiku midazolamu (substrát CYP3A4) pro jednorázovou dávku (2 mg) samostatně nebo v kombinaci s tedizolid-fosfátem (dávka 200 mg jednou denně perorálně po dobu 10 dní), neprokázala klinicky významné rozdíly v C_{max} nebo AUC midazolamu. Během léčby přípravkem Sivextro není třeba žádná úprava dávkování pro souběžně podávané substráty CYP3A4.

Membránové transportéry

Možnost inhibice přenosu zkušebních substrátů důležitých transportérů pro vychytávání (OAT1, OAT3, OATP1B1, OATP1B3, OCT1 a OCT2) a eflux (P-gp a BCRP) léků tedizolidem nebo tedizolid-fosfátem byla studována *in vitro*. Nejsou očekávány klinicky relevantní interakce s těmito transportéry, s výjimkou BCRP.

V klinické studii porovnávající farmakokinetiku rosuvastatinu (substrát BCRP) pro jednorázovou dávku (10 mg) podávanou samostatně nebo v kombinaci s perorálním podáváním 200 mg tedizolid-fosfátu se zvýšila hodnota AUC rosuvastatinu přibližně o 70 % a hodnota C_{max} přibližně o 55 %, když byl rosuvastatin podáván současně s přípravkem Sivextro. Proto perorálně podávaný přípravek Sivextro může mít za následek inhibici BCRP na intestinální úrovni.

Inhibice monoaminoxidázy

Tedizolid je reverzibilní inhibitor MAO *in vitro*; na základě porovnání IC_{50} a předpokládané plazmatické expozice u člověka se však neočekává žádná interakce. Ve studiích fáze I specificky zaměřených na zkoumání možnosti této interakce nebyly zaznamenány žádné důkazy MAO-A inhibice.

Adrenergní přípravky

Byly provedeny dvě zkřížené, placebem kontrolované studie k hodnocení potenciálu 200 mg perorálně podaného tedizolid-fosfátu v ustáleném stavu pro zvýšení presorické odpovědi na pseudoefedrin a tyramin u zdravých jedinců. U pseudoefedrinu nebyly zaznamenány žádné významné změny krevního tlaku nebo srdečního tepu. Medián dávky tyraminu potřebné k vyvolání zvýšení systolického krevního tlaku o ≥ 30 mmHg oproti výchozí hodnotě před podáním dávky činil 325 mg u tedizolid-fosfátu v porovnání s 425 mg u placeba. Neočekává se, že by podávání přípravku Sivextro s potravinami bohatými na tyramin (tj. obsahujícími hladinu tyraminu přibližně 100 mg) vyvolalo presorickou odpověď.

Serotonergní přípravky

Serotonergní účinky při dávkách tedizolid-fosfátu až 30krát vyšších než ekvivalentní dávka pro člověka se nelišily od kontroly s vehikulem v myším modelu, který předpovídá mozkovou serotonergní aktivitu. Údaje týkající se interakce mezi serotonergními přípravky a tedizolid-fosfátem u pacientů jsou omezené. Subjekty užívající serotonergní přípravky včetně antidepressiv, jako jsou selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu (SSRI), tricyklická antidepressiva a agonisté serotoninových 5-hydroxytryptaminových (5-HT₁) receptorů (triptany), meperidin nebo buspiron byly ze studií fáze III vyloučeny.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Dlouhodobé studie kancerogenity u tedizolid-fosfátu nebyly provedeny.

Opakované perorální a intravenózní podávání tedizolid-fosfátu u potkanů v 1měsíčních a 3měsíčních toxikologických studiích vyvolalo na dávce a čase závislou hypocelularitu kostní dřene (myeloidní, erytroidní a megakaryocytovou), s přidruženým snížením počtu cirkulujících erytrocytů, leukocytů a trombocytů. Tyto účinky vykazovaly známky reverzibility a docházelo k nim při hladinách plazmatické expozice tedizolidu (AUC) \geq 6krát vyšších, než je plazmatická expozice spojená s terapeutickou dávkou u člověka. Jednoměsíční imunotoxikologická studie u potkanů prokázala, že opakované perorální podávání tedizolid-fosfátu významně snižuje počet slezinných B buněk a T buněk a snižuje plazmatické titry IgG. K těmto účinkům docházelo při hladinách plazmatické expozice tedizolidu (AUC) \geq 3krát vyšších, než je předpokládaná expozice v lidské plazmě spojená s terapeutickou dávkou.

Zvláštní neuropatologická studie byla provedena u pigmentovaných potkanů Long Evans, kterým byl tedizolid-fosfát podáván denně po dobu až 9 měsíců. Tato studie používala citlivé morfologické hodnocení tkáně periferního a centrálního nervového systému fixované perfuzní fixací. Po 1, 3, 6 nebo 9 měsících perorálního podávání až v dávkách, které vedly k hladinám plazmatické expozice (AUC) až 8krát vyšším než předpokládaná plazmatická expozice u člověka při perorální terapeutické dávce, nebyly s tedizolidem spojovány žádné známky neurotoxicity, zahrnující neurobehaviorální změny anebo optickou nebo periferní neuropatii.

Všechny *in vitro* (bakteriální reverzní mutace [Amesův test], test chromozomálních aberací na plicních buňkách čínské křečka [CHL]) i *in vivo* (mikronukleový test na myši kostní dřeni, neplánovaná syntéza DNA na potkaních játrech) testy genotoxicity tedizolid-fosfátu byly negativní. Testy genotoxicity byly také provedeny s tedizolidem, který je tvořen z tedizolid-fosfátu po metabolické aktivaci (*in vitro* a *in vivo*). Výsledky testů na genotoxicitu tedizolidu byly pozitivní v *in vitro* testu chromozomálních aberací na buňkách CHL, ale negativní v ostatních *in vitro* testech (Amesově testu, testu mutagenity na myším lymfomu) a v *in vivo* mikronukleovém testu na myši kostní dřeni.

Tedizolid-fosfát neměl žádné nežádoucí účinky na fertilitu nebo reprodukční výkonnost u potkaních samců, včetně spermatogeneze, při perorálních dávkách až do maximální testované dávky 50 mg/kg/den ani u dospělých potkaních samic při perorálních dávkách až do maximální testované dávky 15 mg/kg/den. Tyto hladiny dávky odpovídají \geq 5,3násobnému rozmezí expozice u samců a \geq 4,2násobnému rozmezí expozice u samic ve srovnání s plazmatickými hladinami tedizolidu AUC₀₋₂₄ při perorální terapeutické dávce u člověka.

Studie embryofetálního vývoje u myši a potkanů nepřinesly žádné důkazy teratogenního účinku při 4krát, resp. 6krát vyšších hladinách expozice, než jsou hladiny předpokládané u člověka. Embryofetální studie ukázaly, že tedizolid-fosfát vyvolává fetální vývojovou toxicitu u myši a potkanů. K účinkům na fetální vývoj vyskytujícím se u myši bez výskytu mateřské toxicity patřila snížená hmotnost plodu a zvýšený výskyt fúze žeberní chrupavky (exacerbace normální genetické predispozice ke sternálním variacím v myším kmenu CD-1) při vysoké dávce 25 mg/kg/den (4násobek odhadované hladiny expozice u člověka na základě hodnot AUC). U potkanů byla při vysoké dávce 15 mg/kg/den (6násobek odhadované expozice u člověka na základě hodnot AUC)

pozorována snížená hmotnost plodu a zvýšený výskyt kostních variací včetně snížené osifikace hrudní kosti, obratlů a lebky, a tyto účinky byly spojeny s mateřskou toxicitou (snížená tělesná hmotnost matky). Hodnoty NOAEL (No Observed Adverse Effect Level, hladina, při níž nejsou pozorovány žádné nežádoucí účinky) pro fetální toxicitu u myši (5 mg/kg/den), jakož i pro mateřskou a fetální toxicitu u potkanů (2,5 mg/kg/den) byly spojeny s plazmatickými hodnotami plochy pod křivou (AUC) u tedizolidu přibližně odpovídajícími hodnotě AUC u tedizolidu spojené s perorální terapeutickou dávkou u člověka.

Tedizolid se vylučuje do mléka kojících potkanů, a pozorované koncentrace byly podobné koncentracím v mateřské plazmě.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety

Mikrokrystalická celulóza
Mannitol
Povidon
Krospovidon
Magnesium-stearát

Potahová vrstva

Polyvinylalkohol
Oxid titaničitý (E171)
Makrogol
Mastek
Žlutý oxid železitý (E172)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky.

6.4 Zvláštní opatření pro uchování

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchování.

6.5 Druh obalu a obsah balení

6 × 1 tableta v perforovaných jednodávkových dětských bezpečnostních blistrech z hliníkové/polyethylentereftalátové (PET)/papírové fólie a průhledného filmu z polyvinylchloridu (PVC)/polyvinylidenchloridu (PVdC).

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Žádné zvláštní požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO / REGISTRAČNÍ ČÍSLA

EU/1/15/991/001

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 23. března 2015
Datum posledního prodloužení registrace: 9. ledna 2020

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Sivextro 200 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna injekční lahvička obsahuje 200 mg tedizolid-fosfátu ve formě natrium-tedizolid-fosfátu.

Po rekonstituci jeden ml obsahuje 50 mg tedizolid-fosfátu.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Prášek pro koncentrát pro infuzní roztok (prášek pro koncentrát).

Bílý až téměř bílý prášek.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Sivextro je indikován k léčbě akutních bakteriálních infekcí kůže a kožních struktur (ABSSSI) u dospělých a dospívajících ve věku 12 let a starších (viz body 4.4 a 5.1).

Je nutno vzít v úvahu oficiální doporučení pro správné používání antibakteriálních látek.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Potahované tablety nebo prášek pro koncentrát pro infuzní roztok tedizolid-fosfátu se mohou používat jako úvodní léčba. Pacienty, kteří zahájí léčbu parenterální formou, lze převést na perorální formu, pokud je to klinicky indikováno.

Doporučená dávka a délka léčby

Doporučené dávkování u dospělých a dospívajících ve věku 12 let a starších je 200 mg jednou denně po dobu 6 dnů.

Bezpečnost a účinnost tedizolid-fosfátu podávaného po dobu delší než 6 dnů nebyly stanoveny (viz bod 4.4).

Vynechání dávky

V případě vynechání dávky má být dávka pacientovi podána co nejdříve, a to kdykoli až do 8 hodin před další plánovanou dávkou. Pokud do další dávky zbývá méně než 8 hodin, lékař pak má počkat až do doby další plánované dávky. Následující dávka se nemá zdvojnásobovat, aby se nahradila vynechaná dávka.

Starší pacienti (≥65 let)

Úprava dávkování není nutná (viz bod 5.2). Klinické zkušenosti u pacientů ≥75 let jsou omezené.

Porucha funkce jater

Úprava dávkování není nutná (viz bod 5.2).

Porucha funkce ledvin

Úprava dávkování není nutná (viz bod 5.2).

Pediatriká populace

Bezpečnost a účinnost tedizolid-fosfátu u dětí do 12 let nebyly dosud stanoveny. V současnosti dostupné údaje jsou popsány v bodě 5.2, ale na jejich základě nelze učinit žádná doporučení ohledně dávkování pro děti do 12 let.

Způsob podání

Přípravek Sivextro musí být podáván intravenózní infuzí po dobu 60 minut.

Návod k rekonstituci a naředění tohoto léčivého přípravku před jeho podáním je uveden v bodě 6.6.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Pacienti s neutropenií

Bezpečnost a účinnost tedizolid-fosfátu u pacientů s neutropenií (počet neutrofilů $<1\ 000$ buněk/mm³) nebyly zkoumány. U zvířecího modelu infekce byla antibakteriální aktivita tedizolidu snížena při absenci granulocytů. Klinický význam tohoto nálezu není znám. Při léčbě pacientů s neutropenií a ABSSSI je třeba zvážit alternativní možnosti léčby (viz bod 5.1).

Mitochondriální dysfunkce

Tedizolid inhibuje mitochondriální proteosyntézu. V důsledku této inhibice se mohou vyskytnout nežádoucí účinky jako např. laktátová acidóza, anémie a neuropatie (optická a periferní). Tyto příhody byly pozorovány u jiného přípravku ze skupiny oxazolidinonových antibiotik při podávání po dobu přesahující dobu podávání doporučenou pro tedizolid-fosfát.

Myelosuprese

Během léčby tedizolid-fosfátem byly pozorovány trombocytopenie, snížená hladina hemoglobinu a snížený počet neutrofilů. Anémie, leukopenie a pancytopenie byly hlášeny u pacientů léčených jiným přípravkem ze skupiny oxazolidinonových antibiotik, a riziko těchto účinků podle všeho souviselo s délkou léčby.

Většina případů trombocytopenie se vyskytla při léčbě trvající déle, než je doporučená doba.

U pacientů s renální insuficiencí může existovat souvislost s trombocytopenií. Pacienti, u kterých se rozvine myelosuprese, mají být sledováni a je nutno u nich přehodnotit poměr přínosů a rizik. Pokud bude léčba pokračovat, je nutno pečlivě monitorovat krevní obraz a zavést odpovídající strategii léčby.

Periferní neuropatie a poruchy optického nervu

Periferní neuropatie, jakož i optická neuropatie někdy progredující až do ztráty zraku, byly hlášeny u pacientů léčených jiným přípravkem ze skupiny oxazolidinonových antibiotik při délce léčby přesahující délku léčby doporučenou pro tedizolid-fosfát. Neuropatie (optická a periferní) nebyla hlášena u pacientů léčených tedizolid-fosfátem po doporučenou délku léčby v trvání 6 dnů. Všechny pacienty je třeba upozornit, aby hlásili příznaky poškození zraku, jako jsou změny zrakové ostrosti, změny barevného vidění, rozmazané vidění nebo poruchy zorného pole. V těchto případech se doporučuje neprodleně vyhodnocení a v případě potřeby odeslání k očnímu lékaři.

Laktátová acidóza

Laktátová acidóza byla hlášena při používání jiného přípravku ze skupiny oxazolidinonových antibiotik. Laktátová acidóza nebyla hlášena u pacientů léčených tedizolid-fosfátem po doporučenou délku léčby v trvání 6 dnů.

Hypersenzitivní reakce

Tedizolid-fosfát je třeba podávat s opatrností u pacientů se známou hypersenzitivitou na jiné oxazolidinony, jelikož se může vyskytnout zkřížená hypersenzitivita.

Průjem vyvolaný bakteriemi *Clostridioides difficile*

Při podávání tedizolid-fosfátu byl hlášen průjem vyvolaný bakteriemi *Clostridioides difficile* (*Clostridioides difficile* associated diarrhoea – CDAD) (viz bod 4.8). Závažnost CDAD se může pohybovat od lehkého průjmu až po fatální kolitidu. Léčba antibakteriálními přípravky vyvolává změny normální flóry tlustého střeva a může umožnit přemnožení bakterií *C. difficile*.

Na CDAD se musí pomýšlet u všech pacientů, u kterých se objeví těžký průjem po používání antibiotik. Je nutno získat a vést důkladnou anamnézu, jelikož výskyt CDAD byl hlášen více než dva měsíce po podání antibakteriálních přípravků.

Při podezření na CDAD nebo při jeho potvrzení je třeba tedizolid-fosfát a pokud možno další antibakteriální přípravky, které nejsou zaměřené proti bakteriím *C. difficile*, vysadit a je třeba neprodleně zahájit náležitá léčebná opatření. Mají být zvážena příslušná podpůrná opatření, antibiotická léčba infekce bakteriemi *C. difficile* a chirurgické vyšetření. V této situaci jsou kontraindikovány léčivé přípravky inhibující peristaltiku.

Inhibice monoaminoxidázy

Tedizolid je reverzibilní, neselektivní inhibitor monoaminoxidázy (MAO) *in vitro* (viz bod 4.5).

Serotoninový syndrom

Existují spontánní hlášení serotoninového syndromu souvisejícího se současným podáváním oxazolidinonů, včetně tedizolid-fosfátu, spolu se serotonergními látkami (jako jsou antidepresiva a opioidy) (viz bod 4.5).

Při podávání tedizolidu spolu s těmito léčivy je třeba dbát zvýšené opatrnosti. Pacienti mají být pečlivě sledováni, zda se u nich neobjeví známky a příznaky serotoninového syndromu, jako jsou kognitivní dysfunkce, hyperpyrexie, hyperreflexie a poruchy koordinace. Pokud se objeví tyto známky nebo příznaky, lékař má zvážit vysazení jednoho nebo obou přípravků.

Necitlivé mikroorganismy

Předepisování tedizolid-fosfátu při absenci průkazu bakteriální infekce nebo silného podezření na ni zvyšuje riziko vzniku rezistentních bakterií.

Tedizolid zpravidla není účinný proti gramnegativním bakteriím.

Omezenost klinických údajů

Bezpečnost a účinnost tedizolid-fosfátu podávaného po dobu delší než 6 dnů nebyly stanoveny.

U ABSSSI byly druhy léčených infekcí omezeny jen na celulitidu/erysipel nebo závažné kožní abscesy a ranné infekce. Jiné druhy kožních infekcí nebyly studovány.

Existují omezené zkušenosti s tedizolid-fosfátem v léčbě pacientů se souběžnými akutními bakteriálními infekcemi kůže a kožních struktur a sekundární bakteriemi a nejsou žádné zkušenosti s léčbou ABSSSI doprovázených těžkou sepsí nebo septickým šokem.

Do kontrolovaných klinických studií nebyli zařazeni pacienti s neutropenií (počet neutrofilů $<1\ 000$ buněk/mm³) nebo těžce imunokompromitovaní pacienti.

Sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) v jedné injekční lahvičce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Farmakokinetické interakce

V klinické studii porovnávací farmakokinetiku jednorázové dávky (10 mg) rosuvastatinu (substrát proteinu rezistence karcinomu prsu [BCRP]), podávané samostatně nebo v kombinaci s tedizolid-fosfátem (perorálně v dávce 200 mg jednou denně), se hodnota AUC rosuvastatinu zvýšila přibližně o 70 % a hodnota C_{max} o 55 %, pokud byl podáván současně s tedizolid-fosfátem. Perorálně podávaný tedizolid-fosfát tedy může mít za následek inhibici BCRP na intestinální úrovni. Pokud je to možné, má se během 6 dnů trvající léčby perorálně podávaným tedizolid-fosfátem zvážit přerušení souběžně podávaného léčivého přípravku, který je substrátem BCRP (například imatinib, lapatinib, methotrexát, pitavastatin, rosuvastatin, sulfasalazin a topotekan).

Farmakodynamické interakce

Inhibitory monoaminoxidázy

Tedizolid je reverzibilní inhibitor monoaminoxidázy (MAO) *in vitro*; porovná-li se však hodnoty IC₅₀ pro inhibici MAO-A a předpokládaná plazmatická expozice u člověka, žádné interakce se neočekávají. Byly provedeny studie lékových interakcí ke zjištění účinků 200 mg perorálně podávaného tedizolid-fosfátu v ustáleném stavu na presorické účinky pseudoefedrinu a tyraminu u zdravých dobrovolníků. U těchto zdravých dobrovolníků nebyly při podávání pseudoefedrinu pozorovány žádné významné změny krevního tlaku nebo srdečního tepu, a nebylo pozorováno žádné klinicky významné zvýšení citlivosti k tyraminu.

Možné serotonergní interakce

Potenciál serotonergních interakcí nebyl studován ani u pacientů, ani u zdravých dobrovolníků (viz bod 5.2).

Zkušenosti po uvedení na trh: při podávání tedizolidu a serotonergních látek (antidepresiv, opioidů) byly hlášeny případy pacientů se serotoninovým syndromem, který odezněl po vysazení jednoho nebo obou léků.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Údaje o podávání tedizolid-fosfátu těhotným ženám nejsou k dispozici. Studie u myši a potkanů prokázaly účinky na vývoj (viz bod 5.3). Podávání tedizolid-fosfátu v těhotenství se z preventivních důvodů nedoporučuje.

Kojení

Není známo, zda se tedizolid-fosfát nebo jeho metabolity vylučují do lidského mateřského mléka. Tedizolid se vylučuje do mateřského mléka u potkanů (viz bod 5.3). Riziko pro kojene dítě nelze vyloučit. Na základě posouzení prospěšnosti kojení pro dítě a prospěšnosti léčby pro matku je nutno

rozhodnout, zda přerušit kojení nebo ukončit/přerušit podávání tedizolid-fosfátu.

Fertilita

Účinky tedizolid-fosfátu na fertilitu u člověka nebyly studovány. Studie tedizolid-fosfátu na zvířatech nenaznačují škodlivé účinky na fertilitu (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Sivextro může mít malý vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje, jelikož může vyvolat závratě, únavu nebo méně často somnolenci (viz bod 4.8).

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Dospělí

Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky vyskytujícími se u pacientů dostávajících tedizolid-fosfát v souhrnných kontrolovaných klinických studiích fáze III (tedizolid-fosfát 200 mg jednou denně po dobu 6 dnů) byly nauzea (6,9 %), bolest hlavy (3,5 %), průjem (3,2 %) a zvracení (2,3 %), a tyto nežádoucí účinky byly zpravidla mírné až střední závažnosti.

Při porovnání pacientů dostávajících pouze tedizolid-fosfát intravenózně s pacienty, kterým byl přípravek podáván pouze perorálně, byl bezpečnostní profil podobný, s výjimkou vyššího hlášeného výskytu gastrointestinálních poruch spojených s perorálním podáním.

Bezpečnost byla dále hodnocena v randomizované, dvojitě zaslepené multicentrické studii provedené v Číně, na Filipínách, na Tchaj-wanu a v USA, která zahrnovala celkem 292 dospělých pacientů léčených tedizolid-fosfátem v dávce 200 mg podávaným intravenózně a/nebo perorálně jednou denně po dobu 6 dnů a 297 pacientů léčených linezolidem v dávce 600 mg podávaným i.v. a/nebo perorálně každých 12 hodin po dobu 10 dnů u ABSSSI. Bezpečnostní profil v této studii byl podobný klinickým studiím fáze 3, avšak reakce v místě podání infuze (flebitida) byly hlášeny častěji (2,7 %) u pacientů léčených tedizolid-fosfátem než v kontrolní skupině léčené linezolidem (0 %), zejména u asijských pacientů. Tyto nálezy naznačují vyšší četnost reakcí spojených s infuzí (flebitida), než bylo pozorováno v předchozích klinických studiích s tedizolid-fosfátem.

Pediatrická populace

Bezpečnost tedizolid-fosfátu byla hodnocena v jedné klinické studii fáze III, které se zúčastnilo 91 pediatrických pacientů (ve věku 12 až <18 let) s ABSSSI léčených přípravkem Sivextro 200 mg (podávaného) intravenózně a/nebo perorálně po dobu 6 dnů a 29 pacientů léčených komparátorem po dobu 10 dnů.

Tabulkový seznam nežádoucích účinků

Následující nežádoucí účinky byly identifikovány v rámci dvou komparativních pivotních studií fáze III a v jedné peregistrační studii u dospělých léčených přípravkem Sivextro (tabulka 1). Zvýšená hladina ALT, zvýšená hladina AST a abnormální testy jaterních funkcí byly jediné nežádoucí účinky léku hlášené v jedné komparativní studii fáze III u pacientů ve věku 12 až <18 let. Nežádoucí účinky jsou seřazeny podle preferovaného termínu a třídy orgánových systémů a podle frekvence. Frekvence jsou definovány takto: velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$); vzácné ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$); velmi vzácné ($< 1/10\ 000$); není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Tabulka 1 Nežádoucí účinky podle orgánového systému a frekvence hlášení v klinických studiích a / nebo po uvedení na trh

Třída orgánových systémů	Frekvence	Nežádoucí účinky
Infekce a infestace	<i>Méně časté:</i>	Vulvovaginální mykotická infekce, mykotické infekce, vulvovaginální kandidóza, absces, kolitida vyvolaná bakterií <i>Clostridioides difficile</i> , dermatofytóza, orální kandidóza, infekce dýchacích cest
Poruchy krve a lymfatického systému	<i>Méně časté:</i> <i>Neznámé*:</i>	Lymfadenopatie Trombocytopenie*
Poruchy imunitního systému	<i>Méně časté:</i>	Hypersenzitivita na léčivou látku
Poruchy metabolismu a výživy	<i>Méně časté:</i>	Dehydratace, nedostatečně kontrolovaný diabetes mellitus, hyperkalemie
Psychiatrické poruchy	<i>Méně časté:</i>	Insomnie, porucha spánku, úzkost, noční můry
Poruchy nervového systému	<i>Časté:</i> <i>Méně časté:</i>	Bolest hlavy, závratě Somnolence, dysgeuzie, třes, parestezie, hypestezie
Poruchy oka	<i>Méně časté:</i>	Rozmazané vidění, sklivcové zákalky
Srdeční poruchy	<i>Méně časté:</i>	Bradykardie
Cévní poruchy	<i>Méně časté:</i>	Zrudnutí, návaly horka
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	<i>Méně časté:</i>	Kašel, sucho v nose, plicní kongesce
Gastrointestinální poruchy	<i>Časté:</i> <i>Méně časté:</i>	Nauzea, průjem, zvracení Bolest břicha, zácpa, břišní diskomfort, sucho v ústech, dyspepsie, bolest v horní části břicha, flatulence, gastroezofageální refluxní choroba, hematochezie, říhání
Poruchy kůže a podkožní tkáně	<i>Časté:</i> <i>Méně časté:</i>	Generalizovaný pruritus Hyperhidróza, pruritus, vyrážka, urtikarie, alopecie, erytematózní vyrážka, generalizovaná vyrážka, akné, alergický pruritus, makulopapulózní vyrážka, papulózní vyrážka, svědivá vyrážka
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	<i>Méně časté:</i>	Artralgie, svalové křeče, bolest zad, diskomfort v končetinách, bolest šije
Poruchy ledvin a močových cest	<i>Méně časté:</i>	Abnormální pach moče
Poruchy reprodukčního systému a prsu	<i>Méně časté:</i>	Vulvovaginální pruritus
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	<i>Časté:</i> <i>Méně časté:</i>	Únava, reakce v místě podání infuze (flebitida) Zimnice, bolest v místě podání infuze, podrážděnost, pyrexie, reakce v místě podání infuze, periferní edém
Vyšetření	<i>Méně časté:</i>	Snížená síla stisku, zvýšení hladin aminotransferáz, snížení počtu leukocytů

* Založeno na hlášeních po uvedení přípravku na trh. Jelikož jsou tyto účinky hlášeny dobrovolně z populace neurčité velikosti, není možné spolehlivě odhadnout jejich frekvenci, která je proto kategorizována jako “není známo“.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v [Dodatku V](#).

4.9 Předávkování

V případě předávkování je třeba přípravek Sivextro vysadit a podat všeobecnou podpůrnou léčbu. Hemodialýza nevede k významnému odstranění tedizolidu ze systémového oběhu. Nejvyšší jednotlivá dávka podaná v klinických studiích činila 1200 mg. Všechny nežádoucí účinky při tomto dávkování byly mírné nebo střední závažnosti.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antibakteriální léčiva pro systémovou aplikaci, jiná antibakteriální léčiva, ATC kód: J01XX11

Mechanismus účinku

Tedizolid-fosfát je oxazolidinon-fosfátové proléčivo. Antibakteriální aktivita tedizolidu je zprostředkována vazbou na 50S podjednotku bakteriálního ribozomu, což vede k inhibici proteosyntézy.

Tedizolid je účinný zejména proti grampozitivním bakteriím.

Tedizolid působí *in vitro* bakteriostaticky na enterokoky, stafylokoky a streptokoky.

Rezistence

Nejčastěji zaznamenané mutace u stafylokoků a enterokoků vedoucí k rezistenci na oxazolidinony se nacházejí v jedné nebo více kopiích genů pro 23S rRNA (G2576U a T2500A). Organismy, které jsou rezistentní na oxazolidinony následkem mutací v chromozomálních genech kódujících 23S rRNA nebo ribozomální proteiny (L3 a L4), jsou zpravidla zkříženě rezistentní k tedizolidu.

Další mechanismus rezistence je kódován genem pro rezistenci na chloramfenikol-florfenikol (*cfr*) umístěným v plazmidu a asociovaným s transpozonem; stafylokoky a enterokoky tímto získávají rezistenci na oxazolidinony, fenikoly, linkosamidy, pleuromutiliny, streptogramin A a 16členné makrolidy. Díky hydroxymethylové skupině na pozici C5 si tedizolid zachovává aktivitu proti kmenům *Staphylococcus aureus*, které exprimují gen *cfr* při absenci chromozomálních mutací.

Mechanismus účinku se liší od mechanismu účinku antibakteriálních léčivých přípravků ze skupiny neoxazolidinonových antibiotik; z tohoto důvodu není zkřížená rezistence mezi tedizolidem a jinými skupinami antibakteriálních léčivých přípravků pravděpodobná.

Antibakteriální aktivita v kombinaci s jinými antibakteriálními a antimykotickými přípravky

In vitro studie hodnotící lékové kombinace tedizolidu a amfotericinu B, aztreonamu, ceftazidimu, ceftriaxonu, ciprofloxacinu, klindamycinu, kolistinu, daptomycinu, gentamicinu, imipenemu, ketokonazolu, minocyklinu, piperacilinu, rifampicinu, terbinafinu, trimethoprim/sulfamethoxazolu a vankomycinu naznačují, že nebyla prokázána ani synergie, ani antagonismus.

Hraniční hodnoty pro testování citlivosti

Hraniční hodnoty minimální inhibiční koncentrace (MIC) stanovené Evropským výborem pro testování antimikrobiální citlivosti (EUCAST) jsou:

Organismus	Minimální inhibiční koncentrace (mg/l)	
	Citlivý ($\leq C$)	Rezistentní ($R >$)
<i>Staphylococcus</i> spp.	0,5	0,5
Beta-hemolytické streptokoky skupiny A, B, C, G	0,5	0,5
Skupina viridujících streptokoků (pouze skupina <i>Streptococcus anginosus</i>)	0,25	0,25

Farmakokinetický/farmakodynamický vztah

Modely infekcí *S. aureus* ve stehně a plicích u myši ukázaly, že farmakodynamickým parametrem nejlépe korelujícím s účinností byl poměr AUC/MIC.

V modelu infekce *S. aureus* ve stehně u myši byla antibakteriální aktivita tedizolidu snížena při absenci granulocytů. Poměr AUC/MIC potřebný k dosažení bakteriostáze u neutropenických myši činil nejméně 16násobek tohoto poměru u imunokompetentních zvířat (viz bod 4.4).

Klinická účinnost proti specifickým patogenům

V klinických studiích byla prokázána účinnost proti patogenům uvedeným u každé indikace, které byly citlivé na tedizolid *in vitro*.

Akutní bakteriální infekce kůže a kožních struktur

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

Antibakteriální aktivita proti jiným relevantním patogenům

Klinická účinnost proti následujícím patogenům nebyla stanovena, i když studie *in vitro* naznačují, že tyto patogeny budou citlivé na tedizolid za předpokladu, že nezískaly mechanismus rezistence:

- *Staphylococcus lugdunensis*

Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky udělila odklad povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem Sivextro u jedné nebo více podskupin pediatrické populace v léčbě akutních bakteriálních infekcí kůže a kožních struktur (informace o použití u pediatrické populace viz bod 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Perorálně a intravenózně podávaný tedizolid-fosfát je proléčivo, které je rychle přeměňováno fosfatázami na tedizolid, což je mikrobiologicky aktivní složka. Tento bod se týká pouze farmakokinetického profilu tedizolidu. Farmakokinetické studie byly provedeny u zdravých dobrovolníků a populační farmakokinetické analýzy byly provedeny u pacientů ze studií fáze III.

Absorpce

U tedizolidu v ustáleném stavu byly průměrné (SD) hodnoty C_{max} 2,2 (0,6) a 3,0

(0,7) mikrogramů/ml a hodnoty AUC 25,6 (8,5) a 29,2 (6,2) mikrogramů·h/ml podobné při perorálním a i.v. podání tedizolid-fosfátu, v uvedeném pořadí. Absolutní biologická dostupnost tedizolidu je vyšší než 90 %. Při perorálním podání tedizolid-fosfátu nalačno je maximálních plazmatických koncentrací tedizolidu dosaženo přibližně do 3 hodin po podání dávky.

Při podání tedizolid-fosfátu po jídle s vysokým obsahem tuku jsou maximální koncentrace (C_{max}) tedizolidu sníženy přibližně o 26 % a je jich dosaženo o 6 hodin později ve srovnání s podáním nalačno, zatímco celková expozice ($AUC_{0-\infty}$) se za podmínek nalačno a po jídle nemění.

Distribuce

Průměrná vazba tedizolidu na lidské plazmatické bílkoviny činí přibližně 70-90 %. Průměrný distribuční objem tedizolidu v ustáleném stavu u zdravých dospělých (n=8) po podání jedné intravenózní dávky 200 mg tedizolid-fosfátu se pohyboval mezi 67 a 80 l.

Biotransformace

Tedizolid-fosfát je přeměňován endogenními plazmatickými a tkáňovými fosfatázami na mikrobiologicky aktivní složku, tedizolid. Kromě tedizolidu, který představuje přibližně 95 % celkové AUC radiouhlíku v plazmě, se nevyskytují žádné jiné významné cirkulující metabolity. Při inkubaci se směsí lidských jaterních mikrozomů byl tedizolid stabilní, což naznačuje, že tedizolid není substrátem jaterních enzymů CYP450. Na biotransformaci tedizolidu se podílí několik enzymů sulfotransferáz (SULT) (SULT1A1, SULT1A2 a SULT2A1), což vede k tvorbě neaktivního a necirkulujícího sulfátového konjugátu vylučovaného ve výkalech.

Eliminace

Tedizolid je vylučován v exkretech, především v podobě necirkulujícího sulfátového konjugátu. Po jednorázovém perorálním podání tedizolid-fosfátu značeného ^{14}C podaného nalačno byla většina přípravku vyloučena játry, přičemž 81,5 % radioaktivní dávky je vyloučeno stolicí a 18 % močí, a k většině eliminace (>85 %) dochází během 96 hodin. Méně než 3 % podané dávky tedizolid-fosfátu je vyloučeno jako aktivní tedizolid. Eliminační poločas tedizolidu je přibližně 12 hodin a intravenózní clearance činí 6-7 l/h.

Linearita/nelinearita

Tedizolid vykazoval lineární farmakokinetiku s ohledem na dávku a čas. V dávkovacím rozmezí od 200 mg do 1 200 mg pro jednorázovou perorálně podanou dávku a v dávkovacím rozmezí od 100 mg do 400 mg pro intravenózní podání se hodnoty C_{max} a AUC tedizolidu zvyšovaly přibližně úměrně dávce. Ustálených koncentrací je dosaženo do 3 dnů, což ukazuje na mírnou akumulaci léčivé látky ve výši přibližně 30 % po opakovaném perorálním nebo intravenózním podávání jedenkrát denně, jak lze předpovídat na základě poločasu činícího přibližně 12 hodin.

Zvláštní populace

Porucha funkce ledvin

Po podání jediné i.v. dávky 200 mg tedizolid-fosfátu 8 subjektům s těžkou poruchou funkce ledvin definovanou jako eGFR <30 ml/min byla hodnota C_{max} v podstatě nezměněná a hodnota $AUC_{0-\infty}$ se změnila o méně než 10 % v porovnání s 8 srovnatelnými zdravými kontrolními subjekty. Hemodialýza nevede k významnému odstranění tedizolidu ze systémového oběhu, jak vyplývá z hodnocení u subjektů v konečné fázi onemocnění ledvin (eGFR <15 ml/min). Hodnota eGFR byla vypočítána pomocí rovnice MDRD4.

Porucha funkce jater

Podání jediné perorální dávky 200 mg tedizolid-fosfátu pacientům se středně těžkou (n=8) nebo těžkou (n=8) poruchou funkce jater (Child-Pugh třída B a C) nevedlo ke změnám farmakokinetiky tedizolidu.

Starší populace (≥65 let)

Po podání jediné perorální dávky 200 mg tedizolid-fosfátu byla farmakokinetika tedizolidu u starších zdravých dobrovolníků (ve věku 65 let a starších, s alespoň 5 subjekty ve věku nejméně 75 let; n=14) srovnatelná s farmakokinetikou u mladších kontrolních subjektů (ve věku 25 až 45 let; n=14).

Pediatrická populace

Farmakokinetika tedizolidu byla hodnocena u dospívajících (ve věku 12 až 17 let; n=20) po podání jediné perorální nebo intravenózní dávky 200 mg tedizolid-fosfátu a u dospívajících (ve věku 12 až <18 let; n=91) dostávajících tedizolid-fosfát 200 mg intravenózně nebo perorálně každých 24 hodin po dobu 6 dnů. Odhadované průměrné hodnoty C_{max} a AUC_{0-24h} v ustáleném stavu pro tedizolid byly u dospívajících 3,37 µg/ml a 30,8 µg.h/ml, které byly podobné hodnotám dospělých.

Pohlaví

Vliv pohlaví na farmakokinetiku tedizolid-fosfátu byl hodnocen u zdravých mužů a žen v rámci klinických studií a v populační farmakokinetické analýze. Farmakokinetika tedizolidu u mužů a žen byla podobná.

Studie lékových interakcí

Účinky jiných léčivých látek na přípravek Sivextro

Studie *in vitro* ukázaly, že lékové interakce mezi tedizolidem a inhibitory nebo induktory izoenzymů cytochromu P450 (CYP) se neočekávají.

In vitro bylo identifikováno několik izoform sulfotransferáz (SULT) (SULT1A1, SULT1A2 a SULT2A1), které jsou schopny konjugovat tedizolid, což naznačuje, že pro clearance tedizolidu není rozhodující žádný jednotlivý izoenzym.

Účinky přípravku Sivextro na jiná léčiva

Enzymy metabolizující léky

In vitro studie s lidskými jaterními mikrozomy naznačují, že tedizolid-fosfát a tedizolid významně neinhibují metabolismus zprostředkovaný kterýmkoliv z následujících izoenzymů CYP (CYP1A2, CYP2C19, CYP2A6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6 a CYP3A4). Tedizolid nemění aktivitu vybraných izoenzymů CYP, ale byla pozorována indukce CYP3A4 mRNA v hepatocytech *in vitro*.

Klinická studie srovnávající farmakokinetiku midazolamu (substrát CYP3A4) pro jednorázovou dávku (2 mg) samostatně nebo v kombinaci s tedizolid-fosfátem (dávka 200 mg jednou denně perorálně po dobu 10 dní), neprokázala klinicky významné rozdíly v C_{max} nebo AUC midazolamu. Během léčby přípravkem Sivextro není třeba žádná úprava dávkování pro souběžně podávané substráty CYP3A4.

Membránové transportéry

Možnost inhibice přenosu zkušebních substrátů důležitých transportérů pro vychytávání (OAT1, OAT3, OATP1B1, OATP1B3, OCT1 a OCT2) a eflux (P-gp a BCRP) léků tedizolidem nebo tedizolid-fosfátem byla studována *in vitro*. Nejsou očekávány klinicky relevantní interakce s těmito transportéry, s výjimkou BCRP.

V klinické studii porovnávající farmakokinetiku rosuvastatinu (substrát BCRP) pro jednorázovou dávku (10 mg) podávanou samostatně nebo v kombinaci s perorálním podáváním 200 mg tedizolid-fosfátu se zvýšila hodnota AUC rosuvastatinu přibližně o 70 % a hodnota C_{max} přibližně o 55 %, když byl rosuvastatin podáván současně s přípravkem Sivextro. Proto perorálně podávaný přípravek Sivextro může mít za následek inhibici BCRP na intestinální úrovni.

Inhibice monoaminoxidázy

Tedizolid je reverzibilní inhibitor MAO *in vitro*; na základě porovnání IC_{50} a předpokládané

plazmatické expozice u člověka se však neočekává žádná interakce. Ve studiích fáze I specificky zaměřených na zkoumání možnosti této interakce nebyly zaznamenány žádné důkazy MAO-A inhibice.

Adrenergní přípravky

Byly provedeny dvě zkřížené, placebem kontrolované studie k hodnocení potenciálu 200 mg perorálně podaného tedizolid-fosfátu v ustáleném stavu pro zvýšení presorické odpovědi na pseudoefedrin a tyramin u zdravých jedinců. U pseudoefedrinu nebyly zaznamenány žádné významné změny krevního tlaku nebo srdečního tepu. Medián dávky tyraminu potřebné k vyvolání zvýšení systolického krevního tlaku o ≥ 30 mmHg oproti výchozí hodnotě před podáním dávky činil 325 mg u tedizolid-fosfátu v porovnání s 425 mg u placeba. Neočekává se, že by podávání přípravku Sivextro s potravinami bohatými na tyramin (tj. obsahujícími hladinu tyraminu přibližně 100 mg) vyvolalo presorickou odpověď.

Serotonergní přípravky

Serotonergní účinky při dávkách tedizolid-fosfátu až 30krát vyšších než ekvivalentní dávka pro člověka se nelišily od kontroly s vehikulem v myším modelu, který předpovídá mozkovou serotonergní aktivitu. Údaje týkající se interakce mezi serotonergními přípravky a tedizolid-fosfátem u pacientů jsou omezené. Subjekty užívající serotonergní přípravky včetně antidepresiv, jako jsou selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu (SSRI), tricyklická antidepresiva a agonisté serotoninových 5-hydroxytryptaminových (5-HT₁) receptorů (triptany), meperidin nebo buspiron byly ze studií fáze III vyloučeny.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Dlouhodobé studie kancerogenity u tedizolid-fosfátu nebyly provedeny.

Opakované perorální a intravenózní podávání tedizolid-fosfátu u potkanů v 1měsíčních a 3měsíčních toxikologických studiích vyvolalo na dávce a čase závislou hypocelularitu kostní dřene (myeloidní, erytroidní a megakaryocytovou), s přidruženým snížením počtu cirkulujících erytrocytů, leukocytů a trombocytů. Tyto účinky vykazovaly známky reverzibility a docházelo k nim při hladinách plazmatické expozice tedizolidu (AUC) ≥ 6 krát vyšších, než je plazmatická expozice spojená s terapeutickou dávkou u člověka. Jednoměsíční imunotoxikologická studie u potkanů prokázala, že opakované perorální podávání tedizolid-fosfátu významně snižuje počet slezinných B buněk a T buněk a snižuje plazmatické titry IgG. K těmto účinkům docházelo při hladinách plazmatické expozice tedizolidu (AUC) ≥ 3 krát vyšších, než je předpokládaná expozice v lidské plazmě spojená s terapeutickou dávkou.

Zvláštní neuropatologická studie byla provedena u pigmentovaných potkanů Long Evans, kterým byl tedizolid-fosfát podáván denně po dobu až 9 měsíců. Tato studie používala citlivé morfologické hodnocení tkáně periferního a centrálního nervového systému fixované perfuzní fixací. Po 1, 3, 6 nebo 9 měsících perorálního podávání až v dávkách, které vedly k hladinám plazmatické expozice (AUC) až 8krát vyšším než předpokládaná plazmatická expozice u člověka při perorální terapeutické dávce, nebyly s tedizolidem spojovány žádné známky neurotoxicity, zahrnující neurobehaviorální změny anebo optickou nebo periferní neuropatii.

Všechny *in vitro* (bakteriální reverzní mutace [Amesův test], test chromozomálních aberací na plicních buňkách čínské křečka [CHL]) i *in vivo* (mikronukleový test na myši kostní dřeni, neplánovaná syntéza DNA na potkaních játrech) testy genotoxicity tedizolid-fosfátu byly negativní. Testy genotoxicity byly také provedeny s tedizolidem, který je tvořen z tedizolid-fosfátu po metabolické aktivaci (*in vitro* a *in vivo*). Výsledky testů na genotoxicitu tedizolidu byly pozitivní v *in vitro* testu chromozomálních aberací na buňkách CHL, ale negativní v ostatních *in vitro* testech (Amesově testu, testu mutagenity na myším lymfomu) a v *in vivo* mikronukleovém testu na myši kostní dřeni.

Tedizolid-fosfát neměl žádné nežádoucí účinky na fertilitu nebo reprodukční výkonnost u potkaních samců, včetně spermatogeneze, při perorálních dávkách až do maximální testované dávky

50 mg/kg/den ani u dospělých potkaních samic při perorálních dávkách až do maximální testované dávky 15 mg/kg/den. Tyto hladiny dávky odpovídají $\geq 5,3$ násobnému rozmezí expozice u samců a $\geq 4,2$ násobnému rozmezí expozice u samic ve srovnání s plazmatickými hladinami tedizolidu AUC₀₋₂₄ při perorální terapeutické dávce u člověka.

Studie embryofetálního vývoje u myší a potkanů nepřinesly žádné důkazy teratogenního účinku při 4krát, resp. 6krát vyšších hladinách expozice, než jsou hladiny předpokládané u člověka.

Embryofetální studie ukázaly, že tedizolid-fosfát vyvolává fetální vývojovou toxicitu u myší a potkanů. K účinkům na fetální vývoj vyskytujícím se u myší bez výskytu mateřské toxicity patřila snížená hmotnost plodu a zvýšený výskyt fúze žeberní chrupavky (exacerbace normální genetické predispozice ke sternálním variacím v myším kmenu CD-1) při vysoké dávce 25 mg/kg/den (4násobek odhadované hladiny expozice u člověka na základě hodnot AUC). U potkanů byla při vysoké dávce 15 mg/kg/den (6násobek odhadované expozice u člověka na základě hodnot AUC) pozorována snížená hmotnost plodu a zvýšený výskyt kostních variací včetně snížené osifikace hrudní kosti, obratlů a lebky, a tyto účinky byly spojeny s mateřskou toxicitou (snížená tělesná hmotnost matky). Hodnoty NOAEL (No Observed Adverse Effect Level, hladina, při níž nejsou pozorovány žádné nežádoucí účinky) pro fetální toxicitu u myší (5 mg/kg/den), jakož i pro mateřskou a fetální toxicitu u potkanů (2,5 mg/kg/den) byly spojeny s plazmatickými hodnotami plochy pod křivou (AUC) u tedizolidu přibližně odpovídajícími hodnotě AUC u tedizolidu spojené s perorální terapeutickou dávkou u člověka.

Tedizolid se vylučuje do mléka kojících potkanů, a pozorované koncentrace byly podobné koncentracím v mateřské plazmě.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Mannitol

Hydroxid sodný (na úpravu pH)

Kyselina chlorovodíková (na úpravu pH)

6.2 Inkompatibility

Tento léčivý přípravek nesmí být mísen s jinými léčivými přípravky s výjimkou těch, které jsou uvedeny v bodě 6.6. Sivextro není kompatibilní s žádnými roztoky obsahujícími dvojmocné kationty (např. Ca²⁺, Mg²⁺), včetně injekčního roztoku složeného roztoku mléčnanu sodného („Ringer-laktátu“) a Hartmannova roztoku.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky.

Celková doba uchovávání (od rekonstituce, přes ředění, až po podání) nesmí být delší než 24 hodin při uchovávání při pokojové teplotě nebo v chladničce (2 °C - 8 °C).

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání. Podmínky uchovávání tohoto léčivého přípravku po jeho rekonstituci a naředění jsou uvedeny v bodě 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Injekční lahvička z čirého borosilikátového tubulárního skla třídy I (10 ml) se silikonizovanou šedou zátkou z chlorobutylové pryže. K dispozici v baleních obsahujících 1 nebo 6 injekčních lahviček.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Injekční lahvičky přípravku Sivextro jsou určeny pouze k jednorázovému použití.

Přípravek se musí podávat pouze intravenózní infuzí. Nesmí být podáván jako intravenózní bolus.

Při přípravě infuzního roztoku se musí dodržovat aseptická technika. Obsah injekční lahvičky je třeba rekonstituovat se 4 ml vody pro injekci a lahvičkou se má jemně kroužit, dokud se prášek úplně nerozpustí. Je třeba se vyvarovat třepání nebo rychlým pohybům, protože by to mohlo způsobit zpěnění.

Rekonstituovaný roztok musí být před podáním dále naředěn v 250 ml 0,9% injekčního roztoku chloridu sodného. Vakem se nemá třepat. Výsledný roztok je čirý, bezbarvý nebo světle žlutý roztok, který má být podáván po dobu přibližně 1 hodiny.

Jsou k dispozici pouze omezené údaje týkající se kompatibility přípravku Sivextro s jinými intravenózními látkami, proto se do jednorázových injekčních lahviček přípravku Sivextro nemají přidávat přísady nebo jiné léčivé přípravky, ani se nemají podávat ve stejné infuzi. Pokud se používá stejná intravenózní linka pro po sobě následující infuze několika různých léčivých přípravků, je třeba linku před infuzí i po ní propláchnout 0,9% roztokem chloridu sodného.

Rekonstituovaný roztok je třeba před podáním vizuálně zkontrolovat, zda neobsahuje cizí částice. Rekonstituované roztoky obsahující viditelné částice je třeba zlikvidovat.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

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

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 23. března 2015
Datum posledního prodloužení registrace: 9. ledna 2020

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

PŘÍLOHA II

A. VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

**D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ
A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

A. VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobců odpovědných za propouštění šarží

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

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

V příbalové informaci k léčivému přípravku musí být uveden název a adresa výrobce odpovědného za propouštění dané šarže.

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

• Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR)

Požadavky pro předkládání PSUR pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

• Plán řízení rizik (RMP)

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení významného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABIČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Sivextro 200 mg potahované tablety
tedizolid-fosfát

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna potahovaná tableta obsahuje 200 mg tedizolid-fosfátu.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Potahovaná tableta
6 x 1 potahovaná tableta

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Perorální podání

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/15/991/001

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Sivextro

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH

BLISTRY

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Sivextro 200 mg tablety
tedizolid-fosfát

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

MSD

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

Sloupněte fólii, vytlačte tabletu.

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABÍČKA (INJEKČNÍ LAHVIČKA)

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Sivextro 200 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok
tedizolid-fosfát

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna injekční lahvička obsahuje 200 mg tedizolid-fosfátu ve formě natrium-tedizolid-fosfátu.
Po rekonstituci jeden ml obsahuje 50 mg tedizolid-fosfátu.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocné látky: mannitol, hydroxid sodný, kyselina chlorovodíková

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Prášek pro koncentrát pro infuzní roztok

1 injekční lahvička

6 injekčních lahviček

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Intravenózní podání po rekonstituci a naředění

Pouze pro jednorázové použití

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/15/991/002 1 injekční lahvička
EU/1/15/991/003 6 injekčních lahviček

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Nevyžaduje se - odůvodnění přijato.

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU

ŠTÍTEK INJEKČNÍ LAHVIČKY

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Sivextro 200 mg prášek pro koncentrát
tedizolid-fosfát
i.v.

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

200 mg

6. JINÉ

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro pacienta

Sivextro 200 mg potahované tablety tedizolid-fosfát

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek Sivextro a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Sivextro užívat
3. Jak se přípravek Sivextro užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Sivextro uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek Sivextro a k čemu se používá

Přípravek Sivextro je antibiotikum, které obsahuje léčivou látku tedizolid-fosfát. Patří do skupiny léků nazývaných „oxazolidinony“.

Používá se k léčbě dospělých a dospívajících ve věku 12 let a starších s infekcemi kůže a podkožní tkáně.

Působí tak, že zastavuje růst určitých bakterií, které mohou vyvolat závažné infekce.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Sivextro užívat

Neužívejte přípravek Sivextro,

- jestliže jste alergický(á) na tedizolid-fosfát nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).

Upozornění a opatření

Váš lékař rozhodne, zda je přípravek Sivextro k léčbě Vaší infekce vhodný.

Před užitím přípravku Sivextro se porad'te se svým lékařem nebo zdravotní sestrou, pokud pro Vás platí kterýkoli z následujících bodů:

- trpíte průjmem nebo jste v minulosti trpěl(a) průjmem během léčby antibiotiky (nebo až do 2 měsíců po ní).
- jste alergický(á) na jiné léky patřící do skupiny „oxazolidinonů“ (např. linezolid, cykloserin).
- máte v anamnéze krvácení nebo snadnou tvorbu modřin (což může být známkou nízkého počtu krevních destiček, malých částic podílejících se na srážení krve).
- máte problémy s ledvinami.
- užíváte určité léky na léčbu deprese známé jako tricyklická antidepresiva, SSRI (selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu), opioidy nebo IMAO (inhibitory monoaminoxidázy). Užívání těchto léčivých přípravků spolu s tedizolid-fosfátem může vést k serotoninovému syndromu, potenciálně život ohrožujícímu stavu (s příznaky jako je pocit

- dezorientace, potíže se soustředěním, vysoká teplota, zvýšené reflexy, potíže s koordinací svalových pohybů). Příklady viz „Další léčivé přípravky a Sivextro“.
- užíváte určité léky k léčbě migrény známé jako „triptany“. Příklady viz „Další léčivé přípravky a Sivextro“.

Pokud si nejste jistý(á), zda užíváte některý z těchto léků, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

Průjem

Pokud během léčby nebo po ní trpíte průjmem, obraťte se ihned na svého lékaře. Neužívejte žádné léky k léčbě průjmu, aniž byste se nejdříve poradil(a) se svým lékařem.

Rezistence k antibiotikům

Bakterie se časem mohou stát rezistentními k léčbě antibiotiky. Za této situace antibiotika nemohou zastavit růst bakterií a léčit Vaši infekci. Váš lékař rozhodne, zda Vám má být k léčbě infekce přípravek Sivextro podán.

Možné nežádoucí účinky

Určité nežádoucí účinky byly pozorovány u přípravku Sivextro nebo jiného přípravku ze skupiny oxazolidinonových antibiotik při podávání po dobu přesahující dobu podávání doporučenou pro přípravek Sivextro. Pokud se u Vás během užívání přípravku Sivextro vyskytne kterýkoli z následujících problémů, sdělte to ihned svému lékaři:

- nízký počet bílých krvinek
- anémie (nízký počet červených krvinek)
- krvácení nebo snadná tvorba podlitin
- ztráta citlivosti v rukou nebo chodidlech (jako např. znecitlivění, mravenčení/píchání nebo prudké bolesti)
- jakékoli problémy se zrakem, jako např. rozmazané vidění, změny barevného vidění, potíže s rozlišováním detailů, nebo pokud u Vás dojde k omezení zorného pole.

Děti

Tento přípravek se nemá podávat dětem mladším 12 let, jelikož u této populace nebyl dostatečně studován.

Další léčivé přípravky a Sivextro

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat. Je zvláště důležité, abyste informoval(a) svého lékaře, jestliže také užíváte:

- amitriptylin, citalopram, klomipramin, dosulepin, doxepin, fluoxetin, fluvoxamin, imipramin, isokarboxazid, lofepramin, moklobemid, paroxetin, fenelzin, selegilin, sertralin, duloxetin a venlafaxin (používané k léčbě deprese). Existuje riziko, že tedizolid-fosfát a některé léky, včetně výše uvedených, se mohou navzájem ovlivňovat a mohou způsobit nežádoucí účinky jako jsou změny krevního tlaku nebo tělesné teploty.
- sumatriptan, zolmitriptan (používané k léčbě migrény)
- opioidy (jako je fentanyl)
- imatinib, lapatinib (používané k léčbě zhoubných nádorových onemocnění)
- methotrexát [používaný k léčbě zhoubných nádorových onemocnění, revmatoidní artritidy (zánětu kloubů) nebo lupénky]
- sulfasalazin (používaný k léčbě zánětlivých onemocnění střev)
- topotekan (používaný k léčbě zhoubných nádorových onemocnění)
- statiny, jako jsou pitavastatin, rosuvastatin (používané na snížení hladiny cholesterolu v krvi)

Přípravek Sivextro může mít vliv na účinky těchto léků. Váš lékař Vám podá podrobnější vysvětlení.

Těhotenství a kojení

Pokud jste těhotná nebo kojíte, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poradte se se svým lékařem nebo lékárníkem dříve, než začnete tento přípravek užívat.

Není známo, zda se přípravek Sivextro vylučuje do lidského mateřského mléka. Poradte se se svým lékařem dříve, než začnete kojit své dítě.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Neřídte dopravní prostředky ani neobsluhujte stroje, pokud máte po použití tohoto léku závratě nebo se cítíte unavený(á).

3. Jak se přípravek Sivextro používá

Vždy užívejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře nebo lékárníka. Pokud si nejste jistý(á), poradte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

Doporučená dávka přípravku je jedna 200mg tableta jednou denně po dobu 6 dnů. Tablety se polykají celé a lze je užívat s jídlem a pitím nebo bez nich.

Pokud se do 6 dnů nebudete cítit lépe nebo pokud se Vám přitíží, poradte se s lékařem.

Jestliže jste užil(a) více přípravku Sivextro, než jste měl(a)

Jestliže jste užil(a) více tablet, než jste měl(a), obraťte se co nejdříve na svého lékaře, lékárníka nebo pohotovostní oddělení nejbližší nemocnice a vezměte si Váš lék s sebou.

Jestliže jste zapomněl(a) užít přípravek Sivextro

Jestliže jste zapomněl(a) užít dávku přípravku, užijte ji co nejdříve, a to kdykoli až do 8 hodin před další plánovanou dávkou. Pokud do další dávky zbývá méně než 8 hodin, pak počkejte až do doby další plánované dávky. Nezdvojnásobujte následující dávku, abyste nahradil(a) vynechanou dávku. Máte-li jakékoli pochybnosti, poradte se se svým lékárníkem.

Je třeba užít všech 6 tablet a dokončit tak celou léčbu, i když jste vynechal(a) dávku.

Jestliže jste přestal(a) užívat přípravek Sivextro

Přestanete-li přípravek Sivextro užívat bez rady se svým lékařem, Vaše příznaky se mohou zhoršit. Poradte se svým lékařem nebo lékárníkem dříve, než přestanete přípravek užívat.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Pokud během léčby nebo po ní trpíte průjmem, **obraťte se ihned na svého lékaře.**

Další nežádoucí účinky mohou zahrnovat:

Časté nežádoucí účinky (mohou postihnout až 1 osobu z 10)

- Pocit na zvracení
- Zvracení
- Bolest hlavy
- Svědění po celém těle
- Únava
- Závrať

Méně časté nežádoucí účinky (mohou postihnout až 1 osobu ze 100)

- Plísňové infekce kůže, úst a pochvy (orální/vaginální kandidóza)
- Svědění (včetně svědění vyvolaného alergickou reakcí), vypadávání vlasů, akné, červená

- a/nebo svědivá vyrážka nebo kopřivka, nadměrné pocení
- Snížení nebo ztráta citlivosti kůže, pocit mravenčení/píchání kůže
- Návaly horka nebo zarudnutí/zčervenání v obličeji, na krku nebo horní části hrudníku
- Absces (hnisem naplněný útvar)
- Poševní infekce, zánět nebo svědění
- Úzkost, podrážděnost, třes nebo chvění
- Infekce dýchacích cest (vedlejších nosních dutin, hrdla a dýchacích cest)
- Sucho v nose, plicní městnání, kašel
- Spavost, abnormální spánkový rytmus, potíže se spánkem, noční můry (nepříjemné/rušivé sny)
- Sucho v ústech, zácpa, zažívací potíže, bolest/nepříjemný pocit v břiše, říhání, pocity na zvracení, jasně červená krev ve stolici
- Refluxní choroba jícnu (pálení žáhy, bolest nebo obtíže při polykání v důsledku návratu kyselého obsahu žaludku), plynatost/větry
- Bolest kloubů, svalové křeče, bolest zad, bolest šíje, bolest/nepříjemné pocity v končetinách, snížená síla stisku
- Rozmazané vidění, „mušky“ (drobné tvary, které jako by se vznášely v zorném poli)
- Zduřelé nebo zvětšené mízní uzliny
- Alergická reakce
- Dehydratace
- Špatně kontrolovaná cukrovka
- Abnormální vnímání chuti
- Pomalý srdeční tep
- Horečka
- Otoky kotníků a/nebo chodidel
- Abnormální pach moči, abnormální výsledky krevních testů

Frekvence není známo (z dostupných údajů nelze určit)

- Krvácení nebo snadná tvorba modřin (kvůli nízkému počtu krevních destiček, malých částic podílejících se na srážení krve)

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím [národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek Sivextro uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabičce nebo blistru za „EXP“. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Sivextro obsahuje

- Léčivou látkou je tedizolid-fosfát. Jedna potahovaná tableta obsahuje 200 mg tedizolid-fosfátu.
- Dalšími složkami jsou mikrokryсталická celulóza, mannitol, povidon, kroskropidon a magnesium-stearát v jádru tablety. Potahová vrstva tablety obsahuje polyvinylalkohol, oxid titaničitý (E171), makrogol, mastek a žlutý oxid železitý (E172).

Jak přípravek Sivextro vypadá a co obsahuje toto balení

Přípravek Sivextro je oválná, žlutá potahovaná tableta s vyraženým „TZD“ na jedné straně a „200“ na straně druhé.

Je k dispozici v balení 6 × 1 tableta v perforovaných jednodávkových blistrech.

Držitel rozhodnutí o registraci a výrobce

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

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

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

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health)
Limited
Tel: +353 (0)1 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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

MSD Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0)9 804 650
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

Tato příbalová informace byla naposledy revidována

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

Příbalová informace: informace pro pacienta

Sivextro 200 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok tedizolid-fosfát

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek dostávat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo zdravotní sestry.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek Sivextro a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než Vám bude přípravek Sivextro podán
3. Jak Vám bude přípravek Sivextro podáván
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Sivextro uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek Sivextro a k čemu se používá

Přípravek Sivextro je antibiotikum, které obsahuje léčivou látku tedizolid-fosfát. Patří do skupiny léků nazývaných „oxazolidinony“.

Používá se k léčbě dospělých a dospívajících ve věku 12 let a starších s infekcemi kůže a podkožní tkáně.

Působí tak, že zastavuje růst určitých bakterií, které mohou vyvolat závažné infekce.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než Vám bude přípravek Sivextro podán

Nepoužívejte přípravek Sivextro:

- jestliže jste alergický(á) na tedizolid-fosfát nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).

Upozornění a opatření

Váš lékař rozhodne, zda je přípravek Sivextro k léčbě Vaší infekce vhodný.

Před podáním přípravku Sivextro se poradte se svým lékařem nebo zdravotní sestrou, pokud pro Vás platí kterýkoli z následujících bodů:

- trpíte průjmem nebo jste v minulosti trpěl(a) průjmem během léčby antibiotiky (nebo až do 2 měsíců po ní).
- jste alergický(á) na jiné léky patřící do skupiny „oxazolidinonů“ (např. linezolid, cykloserin).
- máte v anamnéze krvácení nebo snadnou tvorbu modřin (což může být známkou nízkého počtu krevních destiček, malých částic podílejících se na srážení krve).
- máte problémy s ledvinami.
- užíváte určité léky na léčbu deprese známé jako tricyklická antidepresiva, SSRI (selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu), opioidy nebo IMAO (inhibitory monoaminoxidázy). Užívání těchto léčivých přípravků spolu s tedizolid-fosfátem může vést k serotoninovému syndromu, potenciálně život ohrožujícímu stavu (s příznaky jako je pocit dezorientace, potíže se soustředěním, vysoká teplota, zvýšené reflexy, potíže s koordinací svalových pohybů). Příklady viz „Další léčivé přípravky a Sivextro“.

- užíváte určité léky k léčbě migrény známé jako „triptany“. Příklady viz „Další léčivé přípravky a Sivextro“.

Pokud si nejste jistý(á), zda užíváte některý z těchto léků, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

Průjem

Pokud během léčby nebo po ní trpíte průjmem, obraťte se ihned na svého lékaře. Neužívejte žádné léky k léčbě průjmu, aniž byste se nejdříve poradil(a) se svým lékařem.

Rezistence k antibiotikům

Bakterie se časem mohou stát rezistentními k léčbě antibiotiky. Za této situace antibiotika nemohou zastavit růst bakterií a léčit Vaši infekci. Váš lékař rozhodne, zda Vám má být k léčbě infekce přípravek Sivextro podán.

Možné nežádoucí účinky

Určité nežádoucí účinky byly pozorovány u přípravku Sivextro nebo jiného přípravku ze skupiny oxazolidinonových antibiotik při podávání po dobu přesahující dobu podávání doporučenou pro přípravek Sivextro. Pokud se u Vás během užívání přípravku Sivextro vyskytne kterýkoli z následujících problémů, sdělte to ihned svému lékaři:

- nízký počet bílých krvinek
- anémie (nízký počet červených krvinek)
- krvácení nebo snadná tvorba podlitin
- ztráta citlivosti v rukou nebo chodidlech (jako např. znecitlivění, mravenčení/píchání nebo prudké bolesti)
- jakékoli problémy se zrakem, jako např. rozmazané vidění, změny barevného vidění, potíže s rozlišováním detailu, nebo pokud u Vás dojde k omezení zorného pole.

Děti

Tento přípravek se nemá podávat dětem mladším 12 let, jelikož u této populace nebyl dostatečně studován.

Další léčivé přípravky a Sivextro

Informujte svého lékaře nebo zdravotní sestru o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat. Je zvláště důležité, abyste informoval(a) svého lékaře, jestliže také užíváte:

- amitriptylin, citalopram, klomipramin, dosulepin, doxepin, fluoxetin, fluvoxamin, imipramin, isokarboxazid, lofepramin, moklobemid, paroxetin, fenelzin, selegilin, sertralin, duloxetin a venlafaxin (užívané k léčbě deprese). Existuje riziko, že tedizolid-fosfát a některé léky, včetně výše uvedených, se mohou navzájem ovlivňovat a mohou způsobit nežádoucí účinky jako jsou změny krevního tlaku nebo tělesné teploty.
- sumatriptan, zolmitriptan (užívané k léčbě migrény)
- opioidy (jako je fentanyl)

Těhotenství a kojení

Pokud jste těhotná nebo kojíte, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem nebo zdravotní sestrou dříve, než začnete tento přípravek používat.

Není známo, zda se přípravek Sivextro vylučuje do lidského mateřského mléka. Poradte se se svým lékařem dříve, než začnete kojit své dítě.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Neříďte dopravní prostředky ani neobsluhujte stroje, pokud máte po použití tohoto léku závratě nebo se cítíte unavený(á).

Sivextro obsahuje sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol sodíku (23 mg) v jedné injekční lahvičce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

3. Jak Vám bude přípravek Sivextro podáván

Přípravek Sivextro Vám bude podáván zdravotní sestrou nebo lékařem.

Bude Vám podáván kapačkou přímo do žíly (intravenózně) po dobu přibližně 1 hodiny.

Budete dostávat jednu 200mg infuzi přípravku Sivextro jednou denně po dobu 6 dnů. Pokud se do 6 dnů nebudete cítit lépe nebo pokud se Vám přitíží, poraďte se s lékařem.

Jestliže Vám bylo podáno více přípravku Sivextro, než mělo být

Okamžitě informujte svého lékaře nebo zdravotní sestru, pokud máte obavy, že Vám bylo možná podáno příliš mnoho přípravku Sivextro.

Jestliže jste vynechal(a) dávku přípravku Sivextro

Okamžitě informujte svého lékaře nebo zdravotní sestru, pokud máte obavy, že jste možná vynechal(a) dávku.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo zdravotní sestry.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Pokud během léčby nebo po ní trpíte průjmem, **obrat' se ihned na svého lékaře.**

Další nežádoucí účinky mohou zahrnovat:

Časté nežádoucí účinky (mohou postihnout až 1 osobu z 10)

- Pocit na zvracení
- Zvracení
- Bolest hlavy
- Svědění po celém těle
- Únava
- Závrať
- Bolest nebo otok v místě infuze.

Méně časté nežádoucí účinky (mohou postihnout až 1 osobu ze 100)

- Plísňové infekce kůže, úst a pochvy (orální/vaginální kandidóza)
- Svědění (včetně svědění vyvolaného alergickou reakcí), vypadávání vlasů, akné, červená a/nebo svědivá vyrážka nebo kopřivka, nadměrné pocení
- Snížení nebo ztráta citlivosti kůže, pocit mravenčení/píchání kůže
- Návaly horka nebo zarudnutí/zčervenání v obličeji, na krku nebo horní části hrudníku
- Absces (hnisem naplněný útvar)
- Poševní infekce, zánět nebo svědění
- Úzkost, podrážděnost, třes nebo chvění
- Infekce dýchacích cest (vedlejších nosních dutin, hrdla a dýchacích cest)
- Sucho v nose, plicní městnání, kašel
- Spavost, abnormální spánkový rytmus, potíže se spánkem, noční můry (nepříjemné/rušivé sny)
- Sucho v ústech, zácpa, zažívací potíže, bolest/nepříjemný pocit v břiše, říhání, pocity na zvracení, jasně červená krev ve stolici
- Refluxní choroba jícnu (pálení žáhy, bolest nebo obtíže při polykání v důsledku návratu

- kyselého obsahu žaludku), plynatost/větry
- Bolest kloubů, svalové křeče, bolest zad, bolest šíje, bolest/nepříjemné pocity v končetinách, snížená síla stisku
- Rozmazané vidění, „mušky“ (drobné tvary, které jako by se vznášely v zorném poli)
- Zduřelé nebo zvětšené mízní uzliny
- Alergická reakce
- Dehydratace
- Špatně kontrolovaná cukrovka
- Abnormální vnímání chuti
- Pomalý srdeční tep
- Horečka
- Otoky kotníků a/nebo chodidel
- Abnormální pach moči, abnormální výsledky krevních testů
- Reakce na infuzi (zimnice, chvění či třesavka při horečce, bolest svalů, otok obličeje, slabost, mdloby, dušnost, svírání na hrudi a angina pectoris)

Frekvence není známo (z dostupných údajů nelze určit)

- Krvácení nebo snadná tvorba modřin (kvůli nízkému počtu krevních destiček, malých částic podílejících se na srážení krve)

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#)**. Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek Sivextro uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na štítku injekční lahvičky za „EXP“. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchování.

Nepoužívejte tento přípravek, pokud si všimnete jakýchkoli částic nebo pokud je roztok zakalený.

Po otevření musí být tento přípravek použit ihned. Není-li použit ihned, rekonstituovaný a zředěný roztok je třeba uchovávat při pokojové teplotě nebo v chladničce při teplotě 2 °C – 8 °C a má být podán do 24 hodin od rekonstituce.

Veškerý nepoužitý přípravek nebo odpad, včetně materiálů použitých k rekonstituci, naředění a podání, musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Sivextro obsahuje

- Léčivou látkou je tedizolid-fosfát. Jedna injekční lahvička s práškem obsahuje 200 mg tedizolid-fosfátu ve formě natrium-tedizolid-fosfátu.
- Dalšími složkami jsou mannitol, hydroxid sodný (na úpravu pH) a kyselina chlorovodíková (na úpravu pH).

Jak přípravek Sivextro vypadá a co obsahuje toto balení

Přípravek Sivextro je bílý až téměř bílý prášek pro koncentrát pro infuzní roztok ve skleněné injekční lahvičce. Prášek bude rekonstituován v injekční lahvičce za použití 4 ml vody pro injekci. Rekonstituovaný roztok bude v nemocnici odebrán z injekční lahvičky a přidán do infuzního vaku obsahujícího 0,9% roztok chloridu sodného.

Přípravek je k dispozici v baleních obsahujících 1 nebo 6 injekčních lahviček.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

Držitel rozhodnutí o registraci

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

Výrobce

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

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health)
Limited
Tel: +353 (0)1 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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

MSD Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0)9 804 650
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

Tato příbalová informace byla naposledy revidována

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

--

Následující informace jsou určeny pouze pro zdravotnické pracovníky:

Důležité: Před předepsáním přípravku si prosím přečtěte souhrn údajů o přípravku (SmPC).

Pacienty, kteří zahájí léčbu parenterální formou, lze převést na perorální formu, pokud je to klinicky indikováno.

Přípravek Sivextro musí být rekonstituován vodou pro injekci a poté naředěn v 250 ml 0,9% roztoku chloridu sodného pro infuzi.

Jsou k dispozici pouze omezené údaje týkající se kompatibility přípravku Sivextro s jinými intravenózními látkami, proto se do jednodávkových injekčních lahviček přípravku Sivextro nemají přidávat přísady nebo jiné léčivé přípravky, ani se nemají podávat ve stejné infuzi. Pokud se používá stejná intravenózní linka pro po sobě následující infuze několika různých léčivých přípravků, je třeba linku před infuzí i po ní propláchnout 0,9% roztokem chloridu sodného. Nepoužívejte injekční složený roztok natrium-laktátu („Ringer-laktátu“) nebo Hartmannův roztok.

Rekonstituce

Při přípravě infuzního roztoku se musí dodržovat aseptická technika. Obsah injekční lahvičky rekonstruuje 4 ml vody pro injekci a lahvičkou jemně kružíte, dokud se prášek úplně nerozpustí. Vyvarujte se třepání nebo rychlých pohybů, protože by to mohlo způsobit zpěnění.

Naředění

Rekonstituovaný roztok musí být před podáním dále naředěn v 250 ml 0,9% roztoku chloridu sodného. Vakem netřeptejte. Výsledný roztok je čirý, bezbarvý nebo světle žlutý roztok.

Infuze

Rekonstituovaný roztok je třeba před podáním vizuálně zkontrolovat, zda neobsahuje cizí částice. Rekonstituované roztoky obsahující viditelné částice je třeba zlikvidovat.

Přípravek Sivextro se podává intravenózně po dobu přibližně 1 hodiny.

Rekonstituovaný roztok se musí podávat pouze intravenózní infuzí. Nesmí být podáván jako intravenózní bolus. Přípravek Sivextro nesmí být mísen s jinými léčivými přípravky.

Jedna injekční lahvička je určena pouze k jednorázovému použití.

PŘÍLOHA IV
VĚDECKÉ ZÁVĚRY A ZDŮVODNĚNÍ ZMĚNY V REGISTRACI

Vědecké závěry

S ohledem na hodnotící zprávu výboru PRAC týkající se pravidelně aktualizované zprávy (PSUR) pro tedizolid-fosfát dospěl výbor PRAC k těmto vědeckým závěrům:

Vzhledem k dostupným údajům o serotoninovém syndromu z literatury a ze spontánních hlášení, včetně některých případů s blízkou časovou souvislostí, pozitivní de-challenge a/nebo re-challenge a s ohledem na pravděpodobný mechanismus účinku, považuje výbor PRAC kauzální souvislost mezi tedizolid-fosfátem a serotoninovým syndromem za přinejmenším opodstatněně možnou. Výbor PRAC došel k závěru, že informace o přípravku týkající se přípravků obsahujících tedizolid-fosfát mají být odpovídajícím způsobem doplněny.

Po přezkoumání doporučení výboru PRAC výbor CHMP souhlasí s jeho celkovými závěry a zdůvodněním.

Zdůvodnění změny v registraci

Na základě vědeckých závěrů týkajících se tedizolid-fosfátu výbor CHMP zastává stanovisko, že poměr přínosů a rizik léčivého přípravku obsahujícího tedizolid-fosfát zůstává nezměněný, a to pod podmínkou, že v informacích o přípravku budou provedeny navrhované změny.

Výbor CHMP doporučuje změnu v registraci.