

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι
ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Sivextro 200 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 200 mg φωσφορικής τεδιζολίδης.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο (δισκίο).

Οβάλ (13,8 mm μήκος επί 7,4 mm πλάτος) κίτρινου χρώματος επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο που φέρει εγχάραξη «TZD» στην πρόσθια πλευρά και «200» στην οπίσθια πλευρά.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Sivextro ενδείκνυται για τη θεραπεία οξέων βακτηριακών λοιμώξεων δέρματος και δερματικών δομών (ABSSSI) σε ενήλικες και εφήβους ηλικίας 12 ετών και άνω (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.1).

Θα πρέπει να δοθεί ιδιαίτερη προσοχή σε επίσημες οδηγίες σχετικά με την κατάλληλη χρήση των αντιβακτηριακών παραγόντων.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Δοσολογία

Η φωσφορική τεδιζολίδη ως επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία ή κόνις για πυκνό σκεύασμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως αρχική θεραπεία. Οι ασθενείς που ξεκινούν θεραπεία με την παρεντερική μορφή μπορούν να μεταπηδήσουν σε εκείνη που χορηγείται από το στόμα όταν ενδείκνυται κλινικώς.

Συνιστώμενη δόση και διάρκεια

Η συνιστώμενη δοσολογία για ενήλικες και εφήβους ηλικίας 12 ετών και άνω είναι 200 mg μια φορά ημερησίως για 6 ημέρες.

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της φωσφορικής τεδιζολίδης όταν χορηγείται για χρονικά διαστήματα μεγαλύτερα των 6 ημερών δεν έχουν τεκμηριωθεί (βλ. παράγραφο 4.4).

Δόση που παραλείφθηκε

Εάν παραλειφθεί μια δόση, θα πρέπει να ληφθεί το συντομότερο δυνατόν οποιαδήποτε στιγμή έως 8 ώρες πριν από την επόμενη προγραμματισμένη δόση. Εάν απομένουν λιγότερο από 8 ώρες πριν την επόμενη δόση, τότε ο ασθενής θα πρέπει να περιμένει μέχρι την επόμενη προγραμματισμένη δόση. Οι ασθενείς δεν πρέπει να πάρουν διπλή δόση προκειμένου να αναπληρώσουν τη δόση που παρέλειψαν.

Ηλικιωμένοι (≥65 ετών)

Δεν απαιτείται ρύθμιση της δοσολογίας (βλ. παράγραφο 5.2). Η κλινική εμπειρία σε ασθενείς ηλικίας ≥75 ετών είναι περιορισμένη.

Ηπατική δυσλειτουργία

Δεν απαιτείται ρύθμιση της δοσολογίας (βλ. παράγραφο 5.2).

Νεφρική δυσλειτουργία

Δεν απαιτείται ρύθμιση της δοσολογίας (βλ. παράγραφο 5.2).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της φωσφορικής τεδιζολίδης σε παιδιά ηλικίας κάτω των 12 ετών δεν έχει έχουν ακόμα τεκμηριωθεί. Τα παρόντα διαθέσιμα δεδομένα περιγράφονται στην παράγραφο 5.2 αλλά δεν μπορεί να γίνει σύσταση για τη δοσολογία σε παιδιά ηλικίας κάτω των 12 ετών.

Τρόπος χορήγησης

Για από στόματος χρήση. Τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία μπορούν να λαμβάνονται με ή χωρίς τροφή. Ο χρόνος μέχρι τη μέγιστη συγκέντρωση της τεδιζολίδης με από του στόματος χορήγηση υπό συνθήκες νηστείας είναι 6 ώρες ταχύτερος από ό,τι όταν χορηγείται μαζί με γεύμα υψηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά και υψηλής θερμιδικής αξίας (βλ. παράγραφο 5.2). Εάν χρειάζεται ταχεία αντιβιοτική δράση, θα πρέπει να μελετάται η ενδοφλέβια χορήγηση.

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαίσθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Ασθενείς με ουδετεροπενία

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της φωσφορικής τεδιζολίδης σε ασθενείς με ουδετεροπενία (αριθμός ουδετερόφιλων <1.000 κύτταρα/ mm^3) δεν έχουν διερευνηθεί. Σε μοντέλο πειραματοζώων για τη λοίμωξη, η αντιβακτηριακή δράση της τεδιζολίδης μειώθηκε ελλείψει κοκκιοκυττάρων. Η κλινική σχέση αυτών των ευρημάτων είναι άγνωστη. Εναλλακτικές θεραπείες θα πρέπει να μελετώνται κατά την αντιμετώπιση ασθενών με ουδετεροπενία και ABSSEI (βλ. παράγραφο 5.1).

Μιτοχονδριακή δυσλειτουργία

Η τεδιζολίδη αναστέλλει τη μιτοχονδριακή πρωτεϊνοσύνθεση. Ανεπιθύμητες ενέργειες όπως γαλακτική οξέωση, αναιμία και νευροπάθεια (οπτική και περιφερική) ενδέχεται να παρουσιαστούν ως αποτέλεσμα αυτής της αναστολής. Αυτές οι ενέργειες έχουν παρατηρηθεί με κάποιο άλλο μέλος της κατηγορίας των οξαζολιδινονών όταν χορηγήθηκε για χρονικό διάστημα που υπερβαίνει το συνιστώμενο για τη φωσφορική τεδιζολίδη.

Μυελοκαταστολή

Θρομβοπενία, μειωμένη αιμοσφαιρίνη και μειωμένος αριθμός ουδετερόφιλων έχουν παρατηρηθεί κατά τη διάρκεια της θεραπείας με φωσφορική τεδιζολίδη. Αναιμία, λευκοπενία και πανκυτοπενία έχουν αναφερθεί σε ασθενείς οι οποίοι έλαβαν θεραπεία με κάποιο άλλο μέλος της κατηγορίας των οξαζολιδινονών και οι κίνδυνος αυτών των ενεργειών φάνηκε ότι σχετίζεται με τη διάρκεια της θεραπείας.

Οι περισσότερες περιπτώσεις θρομβοπενίας εμφανίστηκαν με θεραπεία που διήρκεσε περισσότερο από την συνιστώμενη διάρκεια. Μπορεί να υπάρχει μια συσχέτιση με την θρομβοπενία σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια. Οι ασθενείς που αναπτύσσουν μυελοκαταστολή θα πρέπει να παρακολουθούνται και το όφελος-κίνδυνος να επανεκτιμάται. Εάν η θεραπεία συνεχιστεί, θα πρέπει να εφαρμόζεται στενή παρακολούθηση των αιματολογικών μετρήσεων καθώς και κατάλληλες στρατηγικές διαχείρισης.

Περιφερική νευροπάθεια και διαταραχές του οπτικού νεύρου

Περιφερική νευροπάθεια, καθώς και οπτική νευροπάθεια που ορισμένες φορές εξελίσσεται σε απώλεια της όρασης, έχουν αναφερθεί σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με κάποιο άλλο μέλος της κατηγορίας των οξαζολιδινονών, με τη διάρκεια της θεραπείας να υπερβαίνει εκείνη που συνιστάται για τη φωσφορική τεδιζολίδη. Νευροπάθεια (οπτική και περιφερική) δεν έχει αναφερθεί σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με φωσφορική τεδιζολίδη στη συνιστώμενη διάρκεια θεραπείας των 6 ημερών. Όλοι οι ασθενείς θα πρέπει να συμβουλευονται να αναφέρουν συμπτώματα δυσλειτουργίας της όρασης, όπως αλλαγές στην οπτική οξύτητα, αλλαγές στην έγχρωμη όραση, θαμπή όραση, ή έλλειμμα στα οπτικά πεδία. Σε τέτοιες περιπτώσεις, συνιστάται άμεση αξιολόγηση με παραπομπή σε οφθαλμίατρο εάν απαιτείται.

Γαλακτική οξέωση

Γαλακτική οξέωση έχει αναφερθεί με τη χρήση κάποιου άλλου μέλους της κατηγορίας των οξαζολιδινονών. Γαλακτική οξέωση δεν έχει αναφερθεί σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με φωσφορική τεδιζολίδη στη συνιστώμενη διάρκεια θεραπείας των 6 ημερών.

Αντιδράσεις υπερευαισθησίας

Η φωσφορική τεδιζολίδη θα πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε ασθενείς που είναι γνωστό ότι έχουν υπερευαισθησία σε άλλες οξαζολιδινόνες καθώς ενδέχεται να παρουσιαστεί διασταυρούμενη υπερευαισθησία.

Διάρροια που σχετίζεται με το *Clostridioides difficile*

Διάρροια που σχετίζεται με το *Clostridioides difficile* (CDAD) έχει αναφερθεί για τη φωσφορική τεδιζολίδη (βλ. παράγραφο 4.8). Η CDAD μπορεί να ποικίλλει σε βαρύτητα από ήπια διάρροια έως θανατηφόρο κολίτιδα. Η θεραπεία με αντιβακτηριακούς παράγοντες μεταβάλλει τη φυσιολογική χλωρίδα του παχέος εντέρου και ενδέχεται να επιτρέψει υπερανάπτυξη του *C. difficile*.

Η CDAD πρέπει να εξετάζεται σε όλους τους ασθενείς που παρουσιάζουν βαριά διάρροια έπειτα από χρήση αντιβιοτικών. Η προσεκτική λήψη ιατρικού ιστορικού είναι απαραίτητη καθώς η CDAD έχει αναφερθεί ότι συμβαίνει σε διάστημα δύο μηνών μετά τη χορήγηση των αντιβακτηριακών παραγόντων.

Εάν υπάρχουν υπόνοιες ή έχει επιβεβαιωθεί CDAD, θα πρέπει να διακόπτεται η χρήση φωσφορικής τεδιζολίδης και, εάν είναι δυνατόν, άλλων αντιβακτηριακών παραγόντων που δεν βάζουν κατά του *C. difficile* και θα πρέπει να ξεκινά αμέσως η λήψη επαρκών θεραπευτικών μέτρων. Κατάλληλα υποστηρικτικά μέτρα, θεραπεία με αντιβιοτικά για το *C. difficile*, και χειρουργική αξιολόγηση θα πρέπει να εξετάζονται. Φαρμακευτικά προϊόντα που αναστέλλουν τον περισταλτισμό αντενδείκνυνται σε αυτή την περίπτωση.

Αναστολή της μονοαμινοξειδάσης

Η τεδιζολίδη είναι ένας αναστρέψιμος, μη εκλεκτικός αναστολέας της μονοαμινοξειδάσης (MAO) *in vitro* (βλ. παράγραφο 4.5).

Σύνδρομο σεροτονίνης

Αυθόρμητες αναφορές συνδρόμου σεροτονίνης που σχετίζονται με τη συγχορήγηση οξαζολιδινών, συμπεριλαμβανομένης της φωσφορικής τεδιζολίδης, μαζί με σεροτονινεργικούς παράγοντες (όπως αντικαταθλιπτικά και οπιοειδή) έχουν αναφερθεί (βλ. παράγραφο 4.5).

Θα πρέπει να δίνεται προσοχή όταν η τεδιζολίδη χρησιμοποιείται μαζί με αυτά τα φαρμακευτικά προϊόντα. Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά για σημεία και συμπτώματα του συνδρόμου σεροτονίνης, όπως γνωσιακή δυσλειτουργία, υπερπυρεξία, υπεραντανακλαστικότητα και έλλειψη συντονισμού. Εάν εμφανιστούν σημεία ή συμπτώματα, οι γιατροί θα πρέπει να εξετάσουν το ενδεχόμενο διακοπής ενός ή και των δύο φαρμάκων.

Μη-ευαίσθητοι μικροοργανισμοί

Η συνταγογράφηση φωσφορικής τεδιζολίδης απουσία μιας αποδεδειγμένης ή σοβαρά πιθανολογούμενης βακτηριακής λοίμωξης αυξάνει τον κίνδυνο ανάπτυξης βακτηρίων ανθεκτικών στο φάρμακο.

Η τεδιζολίδη είναι γενικά μη δραστική κατά Gram-αρνητικών βακτηρίων.

Περιορισμοί των κλινικών δεδομένων

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της φωσφορικής τεδιζολίδης όταν χορηγείται για χρονικά διαστήματα μεγαλύτερα των 6 ημερών δεν έχουν τεκμηριωθεί.

Σε ABSSSI, οι τύποι λοιμώξεων που έλαβαν θεραπεία περιορίστηκαν σε κυτταρίτιδα/ερυσίπελας ή μείζονα δερματικά αποστήματα και λοιμώξεις τραυμάτων μόνο. Δεν έχουν μελετηθεί άλλοι τύποι δερματικών λοιμώξεων.

Υπάρχει περιορισμένη εμπειρία με τη φωσφορική τεδιζολίδη στη θεραπεία ασθενών με ταυτόχρονες οξείες βακτηριακές λοιμώξεις δέρματος και δερματικών δομών και δευτεροπαθή βακτηριαίμια και δεν υπάρχει εμπειρία στη θεραπεία ABSSSI με βαριά σήψη ή σηπτικό σοκ.

Ελεγχόμενες κλινικές μελέτες δεν περιλάμβαναν ασθενείς με ουδετεροπενία (αριθμός ουδετερόφιλων <1.000 κύτταρα/mm³) ή βαριά ανοσοκατεσταλμένους ασθενείς.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Φαρμακοκινητικές αλληλεπιδράσεις

Σε μία κλινική μελέτη σύγκρισης της φαρμακοκινητικής της εφάπαξ δόσης (10 mg) ροσουβαστατίνης (υπόστρωμα της Πρωτεΐνης Αντίστασης Καρκίνου του Μαστού [BCRP]) μόνο ή της ροσουβαστατίνης σε συνδυασμό με φωσφορική τεδιζολίδη (δόση 200 mg από του στόματος, άπαξ ημερησίως), η AUC και η C_{max} της ροσουβαστατίνης αυξήθηκαν κατά προσέγγιση 70 % και 55 %, αντιστοίχως, όταν συγχορηγήθηκε με φωσφορική τεδιζολίδη. Επομένως, η από του στόματος χορηγούμενη φωσφορική τεδιζολίδη μπορεί να οδηγήσει σε αναστολή της BCRP στο εντερικό επίπεδο. Εάν είναι δυνατόν, θα πρέπει να εξετάζεται προσωρινή διακοπή του συγχορηγούμενου φαρμακευτικού προϊόντος υποστρώματος της BCRP (όπως η ιματινίμπη, η λαπατινίμπη, η μεθοτρεξάτη, η πιταβαστίνη, η ροσουβαστατίνη, η σουλφασαλαζίνη και η τοποτεκάνη) κατά τη διάρκεια των 6 ημερών θεραπείας με από του στόματος φωσφορική τεδιζολίδη.

Σε μία κλινική μελέτη σύγκρισης της φαρμακοκινητικής εφάπαξ δόσης (2 mg) μιδαζολάμης (υπόστρωμα του CYP3A4) μόνο ή σε συνδυασμό με φωσφορική τεδιζολίδη (200 mg από του στόματος άπαξ ημερησίως για 10 ημέρες), η AUC και η C_{max} της μιδαζολάμης όταν συγχορηγήθηκε με φωσφορική τεδιζολίδη ήταν το 81% και 83% της AUC και της C_{max} όταν χορηγήθηκε μόνη της, αντίστοιχα. Αυτή η επίδραση δεν είναι κλινικά σημαντική και δεν απαιτείται αναπροσαρμογή της δόσης για υποστρώματα του CYP3A4 κατά τη διάρκεια θεραπείας με φωσφορική τεδιζολίδη.

Φαρμακοδυναμικές αλληλεπιδράσεις

Αναστολή της μονοαμινοξειδάσης

Η τεδιζολίδη είναι ένας αναστρέψιμος αναστολέας της μονοαμινοξειδάσης (MAO) *in vitro*, ωστόσο δεν αναμένεται καμία αλληλεπίδραση όταν συγκρίνεται η IC₅₀ για αναστολή της MAO-A και οι αναμενόμενες εκθέσεις στο πλάσμα στον άνθρωπο. Διεξάχθηκαν μελέτες αλληλεπιδράσεων φαρμάκων σε υγιείς εθελοντές προκειμένου να καθοριστούν οι επιδράσεις από του στόματος χορηγούμενων 200 mg φωσφορικής τεδιζολίδης σε σταθερή κατάσταση στις αυξητικές επιδράσεις της ψευδοεφεδρίνης και της τυραμίνης στην αρτηριακή πίεση. Δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές αλλαγές στην αρτηριακή πίεση ή στον καρδιακό ρυθμό με την ψευδοεφεδρίνη σε υγιείς εθελοντές, και δεν παρατηρήθηκε καμία κλινικά σχετική αύξηση στην ευαισθησία στην τυραμίνη.

Ενδεχόμενες σεροτονινεργικές αλληλεπιδράσεις

Το ενδεχόμενο σεροτονινεργικών αλληλεπιδράσεων δεν έχει μελετηθεί ούτε σε ασθενείς ούτε σε υγιείς εθελοντές (βλ. παράγραφο 5.2).

Εμπειρία μετά την κυκλοφορία: υπήρξαν αναφορές ασθενών που εμφάνισαν σύνδρομο σεροτονίνης ενώ λάμβαναν τεδιζολίδη και σεροτονινεργικούς παράγοντες (αντικαταθλιπτικά, οπιοειδή), το οποίο υποχώρησε με τη διακοπή του ενός ή και των δύο φαρμάκων.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Κύηση

Δεν διατίθενται δεδομένα σχετικά με τη χρήση της φωσφορικής τεδιζολίδης σε έγκυες γυναίκες. Μελέτες σε μύες και επίμυες έδειξαν επιδράσεις στην ανάπτυξη (βλ. παράγραφο 5.3). Σαν προληπτικό μέτρο, είναι προτιμότερο να αποφεύγεται η χρήση της φωσφορικής τεδιζολίδης κατά τη διάρκεια της κύησης.

Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό εάν η φωσφορική τεδιζολίδη ή οι μεταβολίτες της απεκκρίνονται στο ανθρώπινο γάλα. Η τεδιζολίδη απεκκρίνεται στο μητρικό γάλα επίμυων (βλ. παράγραφο 5.3). Ο κίνδυνος στο θηλάζον βρέφος δεν μπορεί να αποκλειστεί. Πρέπει να αποφασιστεί εάν θα διακοπεί ο θηλασμός ή θα διακοπεί/ θα αποφευχθεί η θεραπεία με φωσφορική τεδιζολίδη, λαμβάνοντας υπόψη το όφελος του θηλασμού για το παιδί και το όφελος της θεραπείας για την γυναίκα.

Γονιμότητα

Οι επιδράσεις της φωσφορικής τεδιζολίδης στη γονιμότητα των ανθρώπων δεν έχουν μελετηθεί. Μελέτες σε ζώα με φωσφορική τεδιζολίδη δεν κατέδειξαν επικίνδυνες επιπτώσεις στη γονιμότητα (βλ. παράγραφο 5.3).

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Το Sinvextro ενδέχεται να έχει μικρή επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων καθώς ενδέχεται να προκαλέσει ζάλη, κόπωση ή, όχι συχνά, υπνηλία (βλ. παράγραφο 4.8).

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Περίληψη του προφίλ ασφάλειας

Ενήλικες

Οι πιο συχνά αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες που παρουσιάστηκαν σε ασθενείς οι οποίοι έλαβαν φωσφορική τεδιζολίδη στις ομαδοποιημένες ελεγχόμενες κλινικές μελέτες Φάσης 3 (φωσφορική τεδιζολίδη 200 mg μία φορά ημερησίως για 6 ημέρες) ήταν η ναυτία (6,9%), η κεφαλαλγία (3,5%), η διάρροια (3,2%) και ο έμετος (2,3%), και ήταν γενικά ήπιες έως μέτριες σε

βαρύτητα.

Το προφίλ ασφαλείας ήταν παρόμοιο όταν συγκρίθηκαν ασθενείς που λάμβαναν φωσφορική τεδιζολίδη ενδοφλεβίως μόνο με ασθενείς που έλαβαν μόνο από του στόματος χορήγηση, εκτός από ένα υψηλότερο αναφερόμενο ποσοστό γαστρεντερικών διαταραχών που σχετίζονταν με την από του στόματος χορήγηση.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια της φωσφορικής τεδιζολίδης αξιολογήθηκε σε μία κλινική δοκιμή Φάσης 3, η οποία περιελάμβανε 91 παιδιατρικούς ασθενείς (ηλικίας 12 έως <18 ετών) με ABSSSI που έλαβαν ενδοφλέβια ή/και από του στόματος Sivextro 200 mg για 6 ημέρες και 29 ασθενείς που έλαβαν αγωγή με παράγοντες σύγκρισης για 10 ημέρες.

Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα

Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν αναγνωριστεί σε δύο συγκριτικές βασικές μελέτες Φάσης 3 σε ενήλικες που έλαβαν θεραπεία με το Sivextro (Πίνακας 1). Αυξημένες τιμές ALT, αυξημένες τιμές AST και μη φυσιολογικές εξετάσεις ηπατικής λειτουργίας ήταν οι μόνες ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν σε μία συγκριτική μελέτη Φάσης 3 σε ασθενείς ηλικίας 12 έως <18 ετών. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες ταξινομούνται κατά τον προτιμώμενο όρο και την κατηγορία /οργανικό σύστημα, και κατά συχνότητα. Οι συχνότητες ορίζονται ως: πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$), πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$), μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

Πίνακας 1 **Ανεπιθύμητες ενέργειες κατά οργανικό σύστημα και συχνότητα που αναφέρθηκαν σε κλινικές δοκιμές ή/και τη χρήση μετά την κυκλοφορία**

| Κατηγορία οργανικό σύστημα | Συχνότητα | Ανεπιθύμητες ενέργειες |
|--------------------------------------------------------------------------|-----------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Λοιμώξεις και παρασιτώσεις | Όχι συχνές: | Αιδοιοκολπική μυκητίαση, μυκητιασική λοίμωξη, αιδοιοκολπική καντιντίαση, απόστημα, κολίτιδα από <i>Clostridioides difficile</i> , δερματοφύτωση, καντιντίαση του στόματος, λοίμωξη του αναπνευστικού συστήματος |
| Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος | Όχι συχνές: Μη γνωστές*: | Λεμφαδενοπάθεια Θρομβοπενία* |
| Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος | Όχι συχνές: | Υπερευαισθησία σε φάρμακο |
| Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης | Όχι συχνές: | Αφυδάτωση, σακχαρώδης διαβήτης ανεπαρκής ρύθμιση, υπερκαλιαιμία |
| Ψυχιατρικές διαταραχές | Όχι συχνές: | Αϋπνία, διαταραχή ύπνου, άγχος, εφιάλτης |
| Διαταραχές του νευρικού συστήματος | Συχνές: Όχι συχνές: | Κεφαλαλγία, ζάλη Υπνηλία, δυσγευσία, τρόμος, παραισθησία, υπαισθησία |
| Οφθαλμικές διαταραχές | Όχι συχνές: | Όραση θαμπή, εξιδρώματα του υαλώδους σώματος |
| Καρδιακές διαταραχές | Όχι συχνές: | Βραδυκαρδία |
| Αγγειακές διαταραχές | Όχι συχνές: | Έξαψη, έξαψη |
| Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου | Όχι συχνές: | Βήχας, ξηρότητα ρινικού βλενογόννου, πνευμονική συμφόρηση |

| Κατηγορία οργανικό σύστημα | Συχνότητα | Ανεπιθύμητες ενέργειες |
|------------------------------------------------------------------|--------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Διαταραχές του γαστρεντερικού | <i>Συχνές:</i> <i>Όχι συχνές:</i> | Ναυτία, διάρροια, έμετος Κοιλιακό άλγος, δυσκοιλιότητα, κοιλιακή δυσφορία, ξηροστομία, δυσπεψία, άλγος άνω κοιλιακής χώρας, μετεωρισμός, γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση, αιματοχεσία, ακούσια προσπάθεια για έμετο |
| Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού | <i>Συχνές:</i> <i>Όχι συχνές:</i> | Κνησμός γενικευμένος Υπεριδρωσία, κνησμός, εξάνθημα, κνίδωση, αλωπεκία, εξάνθημα ερυθρηματώδες, εξάνθημα γενικευμένο, ακμή, αλλεργικός κνησμός, εξάνθημα κηλιδοβλατιδώδες, εξάνθημα βλατιδώδες, εξάνθημα κνηστώδες |
| Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού | <i>Όχι συχνές:</i> | Αρθραλγία, μυϊκοί σπασμοί, οσφυαλγία, δυσφορία άκρου, αυχεναλγία |
| Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών | <i>Όχι συχνές:</i> | Μη φυσιολογική οσμή ούρων |
| Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού | <i>Όχι συχνές:</i> | Αιδοιοκολπικός κνησμός |
| Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης | <i>Συχνές:</i> <i>Όχι συχνές:</i> | Κόπωση Ρίγη, ευερεθιστότητα, πυρεξία, περιφερικό οίδημα |
| Παρακλινικές εξετάσεις | <i>Όχι συχνές:</i> | Μειωμένη δύναμη λαβής, αυξημένες τρανσαμινάσες, μειωμένος αριθμός λευκοκυττάρων |

* Με βάση αναφορές μετά την κυκλοφορία. Εφόσον οι ενέργειες αυτές αναφέρονται εθελοντικά από πληθυσμό αβέβαιου μεγέθους, δεν είναι δυνατόν να εκτιμηθεί η συχνότητα τους με αξιοπιστία η οποία ως εκ τούτου κατηγοριοποιείται ως μη γνωστή.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

4.9 Υπερδοσολογία

Σε περίπτωση υπερδοσολογίας, το Sivextro θα πρέπει να διακόπτεται και να χορηγείται γενική υποστηρικτική θεραπεία. Η αιμοκάθαρση δεν καταλήγει σε σημαντική απομάκρυνση της τεδιζολίδης από τη συστηματική κυκλοφορία. Η υψηλότερη μεμονωμένη δόση που χορηγήθηκε σε κλινικές μελέτες ήταν 1.200 mg. Όλες οι ανεπιθύμητες ενέργειες σε αυτό το επίπεδο δόσης ήταν ήπιες ή μέτριες σε βαρύτητα.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Αντιβακτηριακά για συστηματική χρήση, άλλα αντιβακτηριακά κωδικός ATC: J01XX11

Μηχανισμός δράσης

Η φωσφορική τεδιζολίδη είναι ένα προφάρμακο της φωσφορικής οξαζολιδινόνης. Η αντιβακτηριακή δράση της τεδιζολίδης μεσολαβείται από σύνδεση στην υπομονάδα 50S του βακτηριακού ριβοσώματος καταλήγοντας σε αναστολή της πρωτεϊνοσύνθεσης.

Η τεδιζολίδη είναι κυρίως ενεργή έναντι Gram-θετικών βακτηρίων.

Η τεδιζολίδη είναι βακτηριοστατική έναντι εντεροκόκκων, σταφυλοκόκκων, και στρεπτοκόκκων *in vitro*.

Αντοχή

Οι πιο συχνά παρατηρούμενες μεταλλάξεις σε σταφυλόκοκκους και εντερόκοκκους που καταλήγουν σε αντοχή στην οξαζολιδινόνη είναι σε ένα ή περισσότερα αντίγραφα των γονιδίων 23S rRNA (G2576U και T2500A). Οι οργανισμοί που είναι ανθεκτικοί στις οξαζολιδινόνες μέσω μεταλλάξεων σε χρωμοσωμικά γονίδια που κωδικοποιούν το 23S rRNA ή ριβοσωμικές πρωτεΐνες (L3 και L4) παρουσιάζουν γενικά διασταυρούμενη αντοχή στην τεδιζολίδη.

Ένας δεύτερος μηχανισμός αντοχής κωδικοποιείται από ένα πλασμιδιακό και σχετιζόμενο με το μεταθετόνιο γονίδιο αντοχής σε χλωραμφενικόλη-φλορφαινικόλη (*cfr*), παρέχοντας αντοχή σε σταφυλόκοκκους και εντερόκοκκους σε οξαζολιδινόνες, φενικόλες, λινκοσαμίδες, πλευρομουτιλίνες, στρεπτογραμίνη A και 16 μελή μακρολίδια. Λόγω μιας υδροξυμεθυλομάδας στη θέση C5, η τεδιζολίδη διατηρεί δράση έναντι στελεχών του *Staphylococcus aureus* που εκφράζουν το γονίδιο *cfr* απουσία χρωμοσωμικών μεταλλάξεων.

Ο μηχανισμός δράσης είναι διαφορετικός από εκείνο αντιβακτηριακών προϊόντων κατηγορίας μη-οξαζολιδινονών, επομένως η διασταυρούμενη αντοχή μεταξύ της τεδιζολίδης και άλλων κατηγοριών αντιβακτηριακών φαρμακευτικών προϊόντων είναι απίθανη.

Αντιβακτηριακή δράση σε συνδυασμό με άλλους αντιβακτηριακούς και αντιμυκητιασικούς παράγοντες

In vitro μελέτες συνδυασμού φαρμάκων με τεδιζολίδη και αμφοτερικίνη B, αζτρεονάμη, κεφταζιδετίμη, κεφτριαξόνη, σιπροφλοξασίνη, κλινδαμυκίνη, κολιστίνη, δαπτομυκίνη, γενταμυκίνη, ιμιπενέμη, κετοκοναζόλη, μινοκυκλίνη, πιπερακιλίνη, ριφαμπικίνη, τερβιναφίνη, τριμεθοπρίμη/σουλφαμεθοξαζόλη, και βανκομυκίνη υποδεικνύουν ότι έχει καταδειχτεί ούτε συνέργεια ούτε ανταγωνισμός.

Όρια δοκιμασίας ευαισθησίας

Τα όρια στις ελάχιστες ανασταλτικές συγκεντρώσεις (MIC) που καθορίζονται από την Ευρωπαϊκή επιτροπή δοκιμασίας της ευαισθησίας σε αντιμικροβιακούς παράγοντες (EUCAST) είναι:

| Οργανισμοί | Ελάχιστες ανασταλτικές συγκεντρώσεις (mg/l) | |
|--------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------|-----------------|
| | Ευαίσθητοι (≤S) | Ανθεκτικοί (R>) |
| Είδη σταφυλόκοκκου | 0,5 | 0,5 |
| B-αιμολυτικοί στρεπτόκοκκοι, ομάδες A,B,C,G | 0,5 | 0,5 |
| Στρεπτόκοκκοι ομάδας Viridans (ομάδα Streptococcus anginosus μόνο) | 0,25 | 0,25 |

Φαρμακοκινητική/φαρμακοδυναμική σχέση

Η αναλογία AUC/MIC ήταν η φαρμακοδυναμική παράμετρος που έδειξε ότι συσχετίζεται καλύτερα

με την αποτελεσματικότητα σε μοντέλα λοίμωξης με *S. aureus* σε μηρό και πνεύμονα μυ.

Σε ένα μοντέλο λοίμωξης με *S. aureus* σε μηρό μυ, η αντιβακτηριακή δράση της τεδιζολίδης μειώθηκε ελλείψει κοκκιοκυττάρων. Η αναλογία AUC/MIC για την επίτευξη βακτηριόστασης σε ουδετεροπενικούς μύες ήταν τουλάχιστον 16 φορές μεγαλύτερη από εκείνη σε ανοσοϊκανά ζώα (βλ. παράγραφο 4.4).

Κλινική αποτελεσματικότητα έναντι ειδικών παθογόνων

Η αποτελεσματικότητα έχει καταδειχτεί σε κλινικές μελέτες έναντι των παθογόνων που αναγράφονται κάτω από κάθε ένδειξη ότι ήταν ευαίσθητα στην τεδιζολίδη *in vitro*.

Οξείες βακτηριακές λοιμώξεις δέρματος και δερματικών δομών

- *Staphylococcus aureus*
- *Streptococcus pyogenes*
- *Streptococcus agalactiae*
- Ομάδα *streptococcus anginosus* (συμπεριλαμβάνοντας *S. anginosus*, *S. intermedius* και *S. constellatus*)

Αντιβακτηριακή δράση έναντι άλλων σχετικών παθογόνων

Η κλινική αποτελεσματικότητα δεν έχει τεκμηριωθεί έναντι των ακόλουθων παθογόνων παρόλο που *in vitro* μελέτες υποδηλώνουν ότι θα ήταν ευαίσθητοι στην τεδιζολίδη απουσία επίκτητων μηχανισμών αντοχής:

- *Staphylococcus lugdunensis*

Παιδιατρικός πληθυσμός

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει αναβολή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με το Sivextro σε μία ή περισσότερες υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού στη θεραπεία οξέων βακτηριακών λοιμώξεων δέρματος και δερματικών δομών (βλέπε παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση).

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Η από του στόματος και η ενδοφλέβια φωσφορική τεδιζολίδη είναι ένα προφάρμακο που μετατρέπεται ταχέως από φωσφατάσες σε τεδιζολίδη, το μικροβιολογικώς δραστικό τμήμα. Μόνο το φαρμακοκινητικό προφίλ της τεδιζολίδης συζητείται σε αυτή την παράγραφο. Φαρμακοκινητικές μελέτες διεξάχθηκαν σε υγιείς εθελοντές και φαρμακοκινητικές αναλύσεις πληθυσμού διεξάχθηκαν σε ασθενείς από μελέτες Φάσης 3.

Απορρόφηση

Σε σταθερή κατάσταση, οι μέσες (T.A.) C_{max} τιμές τεδιζολίδης των 2,2 (0,6) και 3,0 (0,7) mcg/ml και οι τιμές AUC των 25,6 (8,5) και 29,2 (6,2) mcg·h/ml ήταν παρόμοιες με από του στόματος και ενδοφλέβια χορήγηση φωσφορικής τεδιζολίδης, αντίστοιχα. Η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα της τεδιζολίδης είναι πάνω από 90%. Οι μέγιστες συγκεντρώσεις της τεδιζολίδης στο πλάσμα επιτυγχάνονται περίπου 3 ώρες μετά τη χορήγηση από του στόματος δόσης φωσφορικής τεδιζολίδης υπό συνθήκες νηστείας.

Οι μέγιστες συγκεντρώσεις (C_{max}) τεδιζολίδης μειώνονται κατά περίπου 26% και καθυστερούν κατά 6 ώρες όταν η φωσφορική τεδιζολίδη χορηγείται μετά από γεύμα υψηλό σε λιπαρά σε σχέση με τη νηστεία, ενώ η συνολική έκθεση ($AUC_{0-\infty}$) είναι αμετάβλητη μεταξύ συνθηκών νηστείας και τροφοληψίας.

Κατανομή

Η μέση σύνδεση της τεδιζολίδης σε πρωτεΐνες του ανθρώπινου πλάσματος είναι περίπου 70-90%. Ο μέσος όγκος κατανομής της τεδιζολίδης σε σταθεροποιημένη κατάσταση σε υγιείς ενήλικες (n=8) έπειτα από μία ενδοφλέβια δόση φωσφορικής τεδιζολίδης 200 mg κυμαίνεται από 67 έως 80 l.

Βιομετασχηματισμός

Η φωσφορική τεδιζολίδα μετατρέπεται από ενδογενείς φωσφατάσες πλάσματος και ιστών στο μικροβιολογικά δραστικό τμήμα, την τεδιζολίδα. Εκτός της τεδιζολίδης, η οποία είναι υπεύθυνη για περίπου το 95% του ολικού ραδιενεργού άνθρακα AUC στο πλάσμα, δεν υπάρχουν άλλοι σημαντικοί μεταβολίτες στην κυκλοφορία. Όταν επιάζεται με μείγμα μικροσωμάτων ανθρώπινου ήπατος, η τεδιζολίδα ήταν σταθερή υποδηλώνοντας ότι η τεδιζολίδα δεν είναι υπόστρωμα για ηπατικά ένζυμα CYP450. Πολλαπλά ένζυμα σουλφοτρανσφερασών (SULT) (SULT1A1, SULT1A2, και SULT2A1) εμπλέκονται στο βιομετασχηματισμό της τεδιζολίδης, για να σχηματίσουν ένα ανενεργό και μη-κυκλοφορούν θειικό συζυγές που βρίσκεται στα απεκκρίματα.

Αποβολή

Η τεδιζολίδα αποβάλλεται στα απεκκρίματα, κυρίως ως μη-κυκλοφορούν θειικό συζυγές. Έπειτα από μεμονωμένη από του στόματος χορήγηση της ¹⁴C-επισημασμένης φωσφορικής τεδιζολίδης υπό συνθήκες νηστείας, η πλειονότητα της αποβολής συμβαίνει μέσω του ήπατος με το 81,5% της ραδιενεργής δόσης να ανακτάται στα κόπρανα και το 18% στα ούρα, με το μεγαλύτερο μέρος της αποβολής (> 85%) να συμβαίνει εντός 96 ωρών. Λιγότερο από το 3% της χορηγούμενης δόσης της φωσφορικής τεδιζολίδης απεκκρίνεται ως ενεργή τεδιζολίδα. Ο χρόνος ημιζωής για την αποβολή της τεδιζολίδης είναι περίπου 12 ώρες και η ενδοφλέβια κάθαρση είναι 6-7 l/h.

Γραμμικότητα/μη γραμμικότητα

Η τεδιζολίδα κατέδειξε γραμμική φαρμακοκινητική όσον αφορά τη δόση και το χρόνο. Η C_{max} και η AUC της τεδιζολίδης αυξήθηκε περίπου αναλογικά με τη δόση εντός του εύρους μεμονωμένης από του στόματος δόσης των 200 mg έως 1.200 mg και σε ολόκληρο το εύρος ενδοφλέβιας δόσης των 100 mg έως 400 mg. Οι συγκεντρώσεις σε σταθερή κατάσταση επιτυγχάνονται εντός 3 ημερών και υποδεικνύουν λιγότερη συσσώρευση της δραστικής ουσίας κατά περίπου 30% έπειτα από πολλαπλές μια φορά ημερησίως από του στόματος ή ενδοφλέβιες χορηγήσεις όπως προβλέπεται από το χρόνο ημιζωής των 12 περίπου ωρών.

Ειδικοί πληθυσμοί

Νεφρική δυσλειτουργία

Έπειτα από ενδοφλέβια χορήγηση μιας δόσης 200 mg φωσφορικής τεδιζολίδης σε 8 άτομα με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία που ορίζεται ως eGFR < 30 ml/min, η C_{max} ήταν κατά βάση αμετάβλητη και η AUC_{0-∞} μεταβλήθηκε κατά λιγότερο από 10% σε σύγκριση με 8 συμβατούς ελέγχους υγιών ατόμων. Η αιμοκάθαρση δεν καταλήγει σε σημαντική απομάκρυνση της φωσφορικής τεδιζολίδης από τη συστηματική κυκλοφορία, όπως αξιολογήθηκε σε άτομα με νεφρική νόσο τελικού σταδίου (eGFR < 15 mL/min). Ο eGFR υπολογίστηκε χρησιμοποιώντας την εξίσωση MDRD4.

Ηπατική δυσλειτουργία

Έπειτα από χορήγηση μιας από του στόματος δόσης 200 mg φωσφορικής τεδιζολίδης, η φαρμακοκινητική της τεδιζολίδης δεν μεταβλήθηκε σε ασθενείς με μέτρια (n=8) ή βαριά (n=8) ηπατική δυσλειτουργία (Child-Pugh Τάξη B και C).

Ηλικιωμένος πληθυσμός (≥65 ετών)

Η φαρμακοκινητική της τεδιζολίδης σε ηλικιωμένους υγιείς εθελοντές (ηλικίας 65 ετών και άνω, με τουλάχιστον 5 άτομα σε ηλικία τουλάχιστον 75 ετών, n=14) ήταν συγκρίσιμη με νεότερα άτομα ελέγχου (ηλικίας 25 έως 45 ετών, n=14) έπειτα από χορήγηση μιας από του στόματος δόσης 200 mg φωσφορικής τεδιζολίδης.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η φαρμακοκινητική της τεδιζολίδης αξιολογήθηκε σε εφήβους (ηλικίας 12 έως 17 ετών, n=20) έπειτα από χορήγηση μιας από του στόματος ή ενδοφλέβιας δόσης 200 mg φωσφορικής τεδιζολίδης και σε εφήβους (12 έως <18 ετών, n=91) που έλαβαν φωσφορική τεδιζολίδα 200 mg IV ή από του στόματος κάθε 24 ώρες για 6 ημέρες. Η εκτιμώμενη μέση C_{max} και AUC_{0-24h} σε σταθεροποιημένη κατάσταση για τεδιζολίδα σε εφήβους ήταν 3,37 μg/mL και 30,8 μg·h/mL η οποία ήταν παρόμοια με αυτή των ενηλίκων.

Φύλο

Η επίδραση του φύλου στην φαρμακοκινητική της φωσφορικής τεδιζολίδης αξιολογήθηκε σε υγιείς άνδρες και γυναίκες σε κλινικές μελέτες και σε μια πληθυσμιακή φαρμακοκινητική ανάλυση. Η φαρμακοκινητική της φωσφορικής τεδιζολίδης ήταν παρόμοια σε άνδρες και γυναίκες.

Μελέτες αλληλεπιδράσεων φαρμάκων

Επιδράσεις άλλων φαρμάκων στο Sivextro

In vitro μελέτες έχουν δείξει ότι αλληλεπιδράσεις φαρμάκων μεταξύ τεδιζολίδης και αναστολέων ή επαγωγέων ισοενζύμων του κυτοχρώματος P450 (CYP) δεν είναι αναμενόμενες.

Πολλαπλές ισομορφές σουλφοτρανσφερασών (SULT) (SULT1A1, SULT1A2 και SULT2A1) αναγνωρίστηκαν *in vitro* ότι είναι ικανές για σύζευξη με την τεδιζολίδα, γεγονός που υποδηλώνει ότι κανένα μεμονωμένο ισοένζυμο δεν είναι ζωτικής σημασίας για την κάθαρση της τεδιζολίδης.

Επιδράσεις του Sivextro σε άλλα φάρμακα

Ένζυμα που μεταβολίζουν φάρμακα

In vitro μελέτες σε μικροσώματα ανθρώπινου ήπατος υποδεικνύουν ότι η φωσφορική τεδιζολίδα και η τεδιζολίδα δεν αναστέλλουν σημαντικά το μεταβολισμό μεσολαβούμενο από οποιαδήποτε από τα ακόλουθα ισοένζυμα CYP (CYP1A2, CYP2C19, CYP2A6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6, και CYP3A4). Η τεδιζολίδα δεν μετέβαλε τη δράση επιλεγμένων CYP ισοενζύμων, αλλά επαγωγή του CYP3A4 mRNA παρατηρήθηκε *in vitro* σε ηπατοκύτταρα.

Μία κλινική μελέτη που συνέκρινε τη φαρμακοκινητική της εφάπαξ δόσης (2 mg) της μιδαζολάμης (υπόστρωμα CYP3A4) μόνο ή σε συνδυασμό με φωσφορική τεδιζολίδα (από στόματος δόση 200 mg άπαξ ημερησίως για 10 ημέρες), δεν κατέδειξε κλινικά σημαντική διαφορά στη C_{max} ή την AUC της μιδαζολάμης. Δεν απαιτείται αναπροσαρμογή της δόσης για συγχορήγηση με υποστρώματα του CYP3A4 κατά τη διάρκεια θεραπείας με Sivextro.

Μεταφορείς μεμβράνης

Το ενδεχόμενο η τεδιζολίδα ή η φωσφορική τεδιζολίδα να αναστείλει τη μεταφορά δοκιμαστικών υποστρωμάτων σημαντικής πρόσληψης φαρμάκου (OAT1, OAT3, OATP1B1, OATP1B3, OCT1, και OCT2) και μεταφορέων εκροής (P-gp και BCRP) εξετάστηκε *in vitro*. Δεν αναμένεται να συμβούν κλινικά σημαντικές αλληλεπιδράσεις με αυτούς τους μεταφορείς, με την εξαίρεση της BCRP.

Σε μία κλινική μελέτη που συνέκρινε τη φαρμακοκινητική της εφάπαξ δόσης (10 mg) ροσουβαστατίνης (υπόστρωμα της Πρωτεΐνης Αντίστασης Καρκίνου του Μαστού [BCRP]) μόνο ή σε συνδυασμό με από στόματος χορήγηση φωσφορικής τεδιζολίδης 200 mg, η AUC και η C_{max} της ροσουβαστατίνης αυξήθηκαν περίπου 70 % και 55 %, αντίστοιχα, όταν συγχορηγείται με Sivextro. Ως εκ τούτου, το χορηγούμενο από του στόματος Sivextro μπορεί να οδηγήσει σε αναστολή της BCRP στο εντερικό επίπεδο.

Αναστολή της μονοαμινοξειδάσης

Η τεδιζολίδα είναι ένας αναστρέψιμος αναστολέας της MAO *in vitro*, ωστόσο δεν αναμένεται καμία αλληλεπίδραση όταν συγκρίνεται η IC_{50} A και οι αναμενόμενες εκθέσεις στο αίμα στον άνθρωπο. Καμία απόδειξη για αναστολή της MAO-A δεν παρατηρήθηκε σε μελέτες Φάσης 1 οι οποίες σχεδιάστηκαν ειδικά για τη διερεύνηση του ενδεχομένου αυτής της αλληλεπίδρασης.

Αδρενεργικοί παράγοντες

Δύο ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο διασταυρούμενες μελέτες διεξάχθηκαν προκειμένου να αξιολογηθεί το ενδεχόμενο 200 mg από του στόματος φωσφορικής τεδιζολίδης σε σταθερή κατάσταση να ενισχύσουν αυξητικές αντιδράσεις της ψευδοεφεδρίνης και της τυραμίνης στην αρτηριακή πίεση σε υγιή άτομα. Καμία σημαντική αλλαγή στην αρτηριακή πίεση ή στον καρδιακό ρυθμό δεν παρατηρήθηκε με την ψευδοεφεδρίνη. Η διάμεση δόση τυραμίνης που χρειάστηκε για να προκληθεί αύξηση στη συστολική αρτηριακή πίεση ≥ 30 mmHg από τη βασική γραμμή προ της χορήγησης δόσης ήταν 325 mg με τη φωσφορική τεδιζολιδη σε σύγκριση με 425 mg με το εικονικό φάρμακο. Χορήγηση του Sivextro με τροφές πλούσιες σε τυραμίνη (δηλ. που περιέχουν επίπεδα τυραμίνης περίπου 100 mg) δεν αναμένεται να προκαλέσει αυξητική αντίδραση στην αρτηριακή πίεση.

Σεροτονινεργικοί παράγοντες

Οι σεροτονεργικές επιδράσεις σε δόσεις φωσφορικής τεδιζολίδης έως 30 φορές πάνω από την αντίστοιχη ανθρώπινη δόση δεν διέφεραν από τον έλεγχο φορέα σε ένα μοντέλο ποντικού που προβλέπει τη σεροτονινεργική δράση του εγκεφάλου. Υπάρχουν περιορισμένα δεδομένα σε ασθενείς σχετικά με την αλληλεπίδραση μεταξύ σεροτονινεργικών παραγόντων και της φωσφορικής τεδιζολίδης. Σε μελέτες Φάσης 3, αποκλείστηκαν άτομα που έπαιρναν σεροτονινεργικούς παράγοντες συμπεριλαμβανομένων των αντικαταθλιπτικών όπως εκλεκτικοί αναστολείς επαναπρόσληψης της σεροτονίνης (ΕΑΕΣ), τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά, και αγωνιστές των υποδοχέων σεροτονίνης 5-υδροξυτρυπταμίνης (5-HT₁) (τριπτάνες), μεπεριδίνη, ή βουσπιρόνη.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Δεν έχουν διεξαχθεί μακροπρόθεσμες μελέτες καρκινογένεσης με φωσφορική τεδιζολιδη.

Επαναλαμβανόμενες χορηγήσεις από το στόμα και ενδοφλεβίως δόσεων φωσφορικής τεδιζολίδης σε επίμυες σε τοξικολογικές μελέτες διάρκειας 1-μηνός και 3-μηνών προκάλεσαν δόσοεξαρτώμενη και χρονοεξαρτώμενη υποκυτταροβρίθεια του μυελού των οστών (μυελοειδή, ερυθροειδή, και μεγακαρυοκύτταρα), με σχετιζόμενη μείωση στα RBC, WBC και στα αιμοπετάλια που κυκλοφορούν. Αυτές οι επιδράσεις παρουσίασαν αποδείξεις αναστρεψιμότητας και παρουσιάστηκαν σε επίπεδα έκθεσης του πλάσματος στην τεδιζολιδη (AUC) ≥ 6 -φορές μεγαλύτερα από την έκθεση του πλάσματος που σχετίζεται με την ανθρώπινη θεραπευτική δόση. Σε μια ανοσοτοξικολογική μελέτη διάρκειας 1 μηνός σε μύες, η επαναλαμβανόμενη χορήγηση από του στόματος δόσεων φωσφορικής τεδιζολίδης έδειξε ότι μειώνονται σημαντικά τα σπληνικά Β-κύτταρα και Τ-κύτταρα και μειώνονται οι τίτλοι IgG στο πλάσμα. Αυτές οι επιδράσεις παρουσιάστηκαν σε επίπεδα έκθεσης του πλάσματος στην τεδιζολιδη (AUC) ≥ 3 -φορές μεγαλύτερα από την αναμενόμενη έκθεση του ανθρώπινου πλάσματος που σχετίζεται με τη θεραπευτική δόση.

Μια ειδική νευροπαθολογική μελέτη διεξάχθηκε σε έγχρωμους επίμυες Long Evans στους οποίους χορηγήθηκε φωσφορική τεδιζολιδη ημερησίως για έως 9 μήνες. Αυτή η μελέτη χρησιμοποίησε ευαίσθητη μορφολογική αξιολόγηση μονιμοποιημένων με έγχυση ιστών του περιφερικού και του κεντρικού νευρικού συστήματος. Καμία απόδειξη νευροτοξικότητας, συμπεριλαμβανομένων των νευροσυμπεριφορικών αλλαγών ή της οπτικής ή περιφερικής νευροπάθειας, δεν σχετίστηκε με την τεδιζολιδη μετά από 1, 3, 6 ή 9 μήνες από του στόματος χορήγησης έως δόσεις με επίπεδα έκθεσης του πλάσματος (AUC) έως 8-φορές μεγαλύτερα από την αναμενόμενη έκθεση του ανθρώπινου πλάσματος στην από του στόματος θεραπευτική δόση.

Η φωσφορική τεδιζολιδη ήταν αρνητική για γονοτοξικότητα σε όλες τις *in vitro* δοκιμασίες (βακτηριακή αναστροφή μετάλλαξη [Ames], χρωμοσωμική παρέκκλιση σε πνεύμονα κινέζικου χάμστερ [CHL]) και σε όλες τις *in vivo* εξετάσεις (μικροπυρηνικές δοκιμασίες σε μυελό των οστών μύων, μη προγραμματισμένη σύνθεση DNA σε ήπαρ επιμύων). Η τεδιζολιδη, που δημιουργήθηκε από φωσφορική τεδιζολιδη μετά από μεταβολική ενεργοποίηση (*in vitro* και *in vivo*), εξετάστηκε επίσης για γονοτοξικότητα. Η τεδιζολιδη ήταν θετική σε μια *in vitro* δοκιμασία χρωμοσωμικής παρέκκλισης σε κύτταρα CHL, αλλά αρνητική για γονοτοξικότητα σε άλλες *in vitro* δοκιμασίες (Ames, μεταλλαξιγένεση λεμφώματος σε μύες) και *in vivo* σε μια μικροπυρηνική δοκιμασία σε μυελό των οστών μύων.

Η φωσφορική τεδιζολίδη δεν είχε ανεπιθύμητες επιδράσεις στη γονιμότητα ή την αναπαραγωγική επίδοση σε αρσενικούς επίμυες, συμπεριλαμβανομένης της σπερματογένεσης, σε από του στόματος δόσεις έως τη μέγιστη δόση που εξετάστηκε των 50 mg/kg/ημέρα, ή σε ενήλικους θηλυκούς επίμυες σε από του στόματος δόσεις έως τη μέγιστη δόση που εξετάστηκε των 15 mg/kg/ημέρα. Αυτά τα επίπεδα δόσεων ισοδυναμούν με όρια έκθεσης $\geq 5,3$ -φορές για άντρες και $\geq 4,2$ -φορές για γυναίκες σε σχέση με τα επίπεδα του πλάσματος στην τεδιζολίδη AUC₀₋₂₄ στην ανθρώπινη από του στόματος θεραπευτική δόση.

Μελέτες εμβρυϊκής ανάπτυξης μύες και επίμυες δεν παρουσίασαν αποδείξεις τερατογόνου επίδρασης σε επίπεδα έκθεσης 4-φορές και 6-φορές, αντίστοιχα, με εκείνα που αναμένονταν για τον άνθρωπο. Σε εμβρυϊκές μελέτες, η φωσφορική τεδιζολίδη έδειξε ότι προκαλεί τοξικότητες στην εμβρυϊκή ανάπτυξη σε μύες και επίμυες. Οι επιδράσεις στην εμβρυϊκή ανάπτυξη που παρουσιάστηκαν σε μύες απουσία μητρικής τοξικότητας, περιλάμβαναν μειωμένο εμβρυϊκό βάρος και αυξημένη συχνότητα εμφάνισης σύγκλεισης των πλευρικών χόνδρων (παρόξυνση της φυσιολογικής γενετικής προδιάθεσης για στερνικές παραλλαγές στο στέλεχος CD-1 σε μύες) στην υψηλή δόση των 25 mg/kg/ημέρα (4-φορές το εκτιμώμενο επίπεδο έκθεσης του ανθρώπου βάσει του AUC). Σε επίμυες, μειωμένο εμβρυϊκό βάρος και αυξημένες σκελετικές παραλλαγές, μεταξύ των οποίων μειωμένη οστεοποίηση στερνιδίων, σπονδύλων, και του κρανίου, παρατηρήθηκαν στην υψηλή δόση των 15 mg/kg/ημέρα (6 φορές το εκτιμώμενο επίπεδο έκθεσης του ανθρώπου βάσει του AUC), και συσχετίστηκαν με τη μητρική τοξικότητα (μειωμένο μητρικό σωματικό βάρος). Τα επίπεδα χωρίς παρατηρούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες (NOAEL) για εμβρυϊκή τοξικότητα σε μύες (5 mg/kg/ημέρα) καθώς και η μητρική και η εμβρυϊκή τοξικότητα σε επίμυες (2,5 mg/kg/ημέρα) συσχετίστηκαν με τις τιμές του εμβαδού κάτω από την καμπύλη (AUC) του πλάσματος για την τεδιζολίδη να είναι περίπου ισοδύναμες με την τιμή AUC της τεδιζολίδης που σχετίζεται με την από του στόματος ανθρώπινη θεραπευτική δόση.

Η τεδιζολίδη απεκκρίνεται στο γάλα επίμυων που θηλάζουν και οι συγκεντρώσεις που παρατηρήθηκαν ήταν παρόμοιες με εκείνες στο μητρικό πλάσμα.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Πυρήνας δισκίου

Μικροκρυσταλλική κυτταρίνη
Μανιτόλη
Ποβιδόνη
Κροσποβιδόνη
Μαγνήσιο στεατικό

Επικάλυψη με λεπτό υμένιο

Πολυβινυλική αλκοόλη
Διοξείδιο τιτανίου (E171)
Πολυαιθυλενογλυκόλη
Τάλκης
Σιδήρου οξείδιο κίτρινο (E172)

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

3 χρόνια.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος

Δεν υπάρχουν ειδικές οδηγίες διατήρησης για το προϊόν αυτό.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

6 x 1 δισκία σε φύλλο αλουμινίου/τερεφθαλικού πολυαιθυλενίου (PET)/Χαρτιού και διαφανή μεμβράνη από πολυβινυλοχλωρίδιο (PVC)/ χλωρίδιο του πολυβινυλιδενίου (PVdC) σε διάτρητες κυψέλες μονάδας δόσης, ασφαλείας για παιδιά.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Καμία ειδική υποχρέωση.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/15/991/001

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 23 Μαρτίου 2015
Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 9 Ιανουαρίου 2020

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερείς πληροφορίες για το προϊόν είναι διαθέσιμες στην ιστοσελίδα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Sivextro 200 mg κόνις για πυκνό σκεύασμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε φιαλίδιο περιέχει άλας φωσφορικού δινάτριου τεδιζολίδης που αντιστοιχεί σε 200 mg φωσφορικής τεδιζολίδης.

Μετά την ανασύσταση κάθε ml περιέχει 50 mg φωσφορικής τεδιζολίδης.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Κόνις για πυκνό σκεύασμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση (κόνις για πυκνό σκεύασμα).

Λευκή έως υπόλευκη κόνις.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Sivextro ενδείκνυται για τη θεραπεία οξέων βακτηριακών λοιμώξεων δέρματος και δερματικών δομών (ABSSSI) σε ενήλικες και εφήβους ηλικίας 12 ετών και άνω (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.1).

Θα πρέπει να δοθεί ιδιαίτερη προσοχή σε επίσημες οδηγίες σχετικά με την κατάλληλη χρήση των αντιβακτηριακών παραγόντων.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Δοσολογία

Η φωσφορική τεδιζολίδη ως επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία ή κόνις για πυκνό σκεύασμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως αρχική θεραπεία. Οι ασθενείς που ξεκινούν θεραπεία με την παρεντερική μορφή μπορούν να μεταπηδήσουν στη μορφή που χορηγείται από το στόμα όταν ενδείκνυται κλινικώς.

Συνιστώμενη δόση και διάρκεια

Η συνιστώμενη δοσολογία για ενήλικες και εφήβους ηλικίας 12 ετών και άνω είναι 200 mg μια φορά ημερησίως για 6 ημέρες.

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της φωσφορικής τεδιζολίδης όταν χορηγείται για χρονικά διαστήματα μεγαλύτερα των 6 ημερών δεν έχουν τεκμηριωθεί (βλ. παράγραφο 4.4).

Δόση που παραλείφθηκε

Εάν παραλειφθεί μια δόση θα πρέπει να δοθεί στον ασθενή το συντομότερο δυνατόν οποιαδήποτε στιγμή έως 8 ώρες πριν από την επόμενη προγραμματισμένη δόση. Εάν απομένουν λιγότερο από 8 ώρες πριν την επόμενη δόση, τότε ο γιατρός θα πρέπει να περιμένει μέχρι την επόμενη προγραμματισμένη δόση. Δεν θα πρέπει να δίδεται διπλή δόση προκειμένου να αναπληρωθεί η δόση που παραλείφθηκε.

Ηλικιωμένοι (≥65 ετών)

Δεν απαιτείται ρύθμιση της δοσολογίας (βλ. παράγραφο 5.2). Η κλινική εμπειρία σε ασθενείς

ηλικίας ≥ 75 ετών είναι περιορισμένη.

Ηπατική δυσλειτουργία

Δεν απαιτείται ρύθμιση της δοσολογίας (βλ. παράγραφο 5.2).

Νεφρική δυσλειτουργία

Δεν απαιτείται ρύθμιση της δοσολογίας (βλ. παράγραφο 5.2).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της φωσφορικής τεδιζολίδης σε παιδιά ηλικίας κάτω των 12 ετών δεν έχει έχουν ακόμα τεκμηριωθεί. Τα παρόντα διαθέσιμα δεδομένα περιγράφονται στην παράγραφο 5.2 αλλά δεν μπορεί να γίνει σύσταση για τη δοσολογία σε παιδιά ηλικίας κάτω των 12 ετών.

Τρόπος χορήγησης

Το Sivextro πρέπει να χορηγείται μέσω ενδοφλέβιας έγχυσης επί διάστημα 60-λεπτών.

Για οδηγίες σχετικά με την ανασύσταση και την αραίωση του φαρμακευτικού προϊόντος πριν από τη χορήγηση, βλέπε παράγραφο 6.6.

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Ασθενείς με ουδετεροπενία

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της φωσφορικής τεδιζολίδης σε ασθενείς με ουδετεροπενία (αριθμός ουδετερόφιλων < 1.000 κύτταρα/ mm^3) δεν έχουν διερευνηθεί. Σε μοντέλο πειραματοζώων για τη λοίμωξη, η αντιβακτηριακή δράση της τεδιζολίδης μειώθηκε ελλείψει κοκκιοκυττάρων. Η κλινική σχέση αυτών των ευρημάτων είναι άγνωστη. Εναλλακτικές θεραπείες θα πρέπει να μελετώνται κατά την αντιμετώπιση ασθενών με ουδετεροπενία και ABSSEI (βλ. παράγραφο 5.1).

Μιτοχονδριακή δυσλειτουργία

Η τεδιζολίδη αναστέλλει τη μιτοχονδριακή πρωτεϊνσύνθεση. Ανεπιθύμητες ενέργειες όπως γαλακτική οξέωση, αναιμία και νευροπάθεια (οπτική και περιφερική) ενδέχεται να παρουσιαστούν ως αποτέλεσμα αυτής της αναστολής. Αυτές οι ενέργειες έχουν παρατηρηθεί με κάποιο άλλο μέλος της κατηγορίας των οξαζολιδινονών όταν χορηγήθηκε για χρονικό διάστημα που υπερβαίνει το συνιστώμενο για τη φωσφορική τεδιζολίδη.

Μυελοκαταστολή

Θρομβοπενία, μειωμένη αιμοσφαιρίνη και μειωμένος αριθμός ουδετερόφιλων έχουν παρατηρηθεί κατά τη διάρκεια της θεραπείας με φωσφορική τεδιζολίδη. Αναιμία, λευκοπενία και πανκυτοπενία έχουν αναφερθεί σε ασθενείς οι οποίοι έλαβαν θεραπεία με κάποιο άλλο μέλος της κατηγορίας των οξαζολιδινονών και οι κίνδυνος αυτών των ενεργειών φάνηκε ότι σχετίζεται με τη διάρκεια της θεραπείας.

Οι περισσότερες περιπτώσεις θρομβοπενίας εμφανίστηκαν με θεραπεία που διήρκεσε περισσότερο από την συνιστώμενη διάρκεια. Μπορεί να υπάρχει μια συσχέτιση με την θρομβοπενία σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια. Οι ασθενείς που αναπτύσσουν μυελοκαταστολή θα πρέπει να παρακολουθούνται και το όφελος-κίνδυνος να επανεκτιμάται. Εάν η θεραπεία συνεχιστεί, θα πρέπει να εφαρμόζεται στενή παρακολούθηση των αιματολογικών μετρήσεων καθώς και κατάλληλες στρατηγικές

διαχείρισης.

Περιφερική νευροπάθεια και διαταραχές του οπτικού νεύρου

Περιφερική νευροπάθεια, καθώς και οπτική νευροπάθεια που ορισμένες φορές εξελίσσεται σε απώλεια της όρασης, έχουν αναφερθεί σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με κάποιο άλλο μέλος της κατηγορίας των οξαζολιδινονών, με τη διάρκεια της θεραπείας να υπερβαίνει εκείνη που συνιστάται για τη φωσφορική τεδιζολίδη. Νευροπάθεια (οπτική και περιφερική) δεν έχει αναφερθεί σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με φωσφορική τεδιζολίδη στη συνιστώμενη διάρκεια θεραπείας των 6 ημερών. Όλοι οι ασθενείς θα πρέπει να συμβουλευονται να αναφέρουν συμπτώματα δυσλειτουργίας της όρασης, όπως αλλαγές στην οπτική οξύτητα, αλλαγές στην έγχρωμη όραση, θαμπή όραση, ή έλλειμμα στα οπτικά πεδία. Σε τέτοιες περιπτώσεις, συνιστάται άμεση αξιολόγηση με παραπομπή σε οφθαλμίατρο εάν απαιτείται.

Γαλακτική οξέωση

Γαλακτική οξέωση έχει αναφερθεί με τη χρήση κάποιου άλλου μέλους της κατηγορίας των οξαζολιδινονών. Γαλακτική οξέωση δεν έχει αναφερθεί σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με φωσφορική τεδιζολίδη στη συνιστώμενη διάρκεια θεραπείας των 6 ημερών.

Αντιδράσεις υπερευαισθησίας

Η φωσφορική τεδιζολίδη θα πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε ασθενείς που είναι γνωστό ότι έχουν υπερευαισθησία σε άλλες οξαζολιδινόνες καθώς ενδέχεται να παρουσιαστεί διασταυρούμενη υπερευαισθησία.

Διάρροια που σχετίζεται με το *Clostridioides difficile*

Διάρροια που σχετίζεται με το *Clostridioides difficile* (CDAD) έχει αναφερθεί για τη φωσφορική τεδιζολίδη (βλ. παράγραφο 4.8). Η CDAD μπορεί να ποικίλλει σε βαρύτητα από ήπια διάρροια έως θανατηφόρο κολίτιδα. Η θεραπεία με αντιβακτηριακούς παράγοντες μεταβάλλει τη φυσιολογική χλωρίδα του παχέος εντέρου και ενδέχεται να επιτρέψει υπερανάπτυξη του *C. difficile*.

Η CDAD πρέπει να εξετάζεται σε όλους τους ασθενείς που παρουσιάζουν βαριά διάρροια έπειτα από χρήση αντιβιοτικών. Η προσεκτική λήψη ιατρικού ιστορικού είναι απαραίτητη καθώς η CDAD έχει αναφερθεί ότι συμβαίνει σε διάστημα δύο μηνών μετά τη χορήγηση των αντιβακτηριακών παραγόντων.

Εάν υπάρχουν υπόνοιες ή έχει επιβεβαιωθεί CDAD, θα πρέπει να διακόπτεται η χρήση φωσφορικής τεδιζολίδης και, εάν είναι δυνατόν, άλλων αντιβακτηριακών παραγόντων που δεν βάζουν κατά του *C. difficile* και θα πρέπει να ξεκινά αμέσως η λήψη επαρκών θεραπευτικών μέτρων. Κατάλληλα υποστηρικτικά μέτρα, θεραπεία με αντιβιοτικά για το *C. difficile*, και χειρουργική αξιολόγηση θα πρέπει να εξετάζονται. Φαρμακευτικά προϊόντα που αναστέλλουν τον περισταλτισμό αντενδείκνυνται σε αυτή την περίπτωση.

Αναστολή της μονοαμινοξειδάσης

Η τεδιζολίδη είναι ένας αναστρέψιμος, μη εκλεκτικός αναστολέας της μονοαμινοξειδάσης (MAO) *in vitro* (βλ. παράγραφο 4.5).

Σύνδρομο σεροτονίνης

Αυθόρμητες αναφορές συνδρόμου σεροτονίνης που σχετίζονται με τη συγχορήγηση οξαζολιδινονών, συμπεριλαμβανομένης της φωσφορικής τεδιζολίδης, μαζί με σεροτονινεργικούς παράγοντες (όπως αντικαταθλιπτικά και οπιοειδή) έχουν αναφερθεί (βλ. παράγραφο 4.5).

Θα πρέπει να δίνεται προσοχή όταν η τεδιζολίδη χρησιμοποιείται μαζί με αυτά τα

φαρμακευτικά προϊόντα. Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά για σημεία και συμπτώματα του συνδρόμου σεροτονίνης, όπως γνωσιακή δυσλειτουργία, υπερπυρεξία, υπεραντανεκλαστικότητα και έλλειψη συντονισμού. Εάν εμφανιστούν σημεία ή συμπτώματα, οι γιατροί θα πρέπει να εξετάσουν το ενδεχόμενο διακοπής ενός ή και των δύο φαρμάκων.

Μη-ευαίσθητοι μικροοργανισμοί

Η συνταγογράφηση φωσφορικής τεδιζολίδης απουσία μιας αποδεδειγμένης ή σοβαρά πιθανολογούμενης βακτηριακής λοίμωξης αυξάνει τον κίνδυνο ανάπτυξης βακτηρίων ανθεκτικών στο φάρμακο.

Η τεδιζολίδη είναι γενικά μη δραστική κατά Gram-αρνητικών βακτηρίων.

Περιορισμοί των κλινικών δεδομένων

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της φωσφορικής τεδιζολίδης όταν χορηγείται για χρονικά διαστήματα μεγαλύτερα των 6 ημερών δεν έχουν τεκμηριωθεί.

Σε ABSSSI, οι τύποι λοιμώξεων που έλαβαν θεραπεία περιορίστηκαν σε κυτταρίτιδα/ερυσίπελας ή μείζονα δερματικά αποστήματα και λοιμώξεις τραυμάτων μόνο. Δεν έχουν μελετηθεί άλλοι τύποι δερματικών λοιμώξεων.

Υπάρχει περιορισμένη εμπειρία με τη φωσφορική τεδιζολίδη στη θεραπεία ασθενών με ταυτόχρονες οξείες βακτηριακές λοιμώξεις δέρματος και δερματικών δομών και δευτεροπαθή βακτηριαίμια και δεν υπάρχει εμπειρία στη θεραπεία ABSSSI με βαριά σήψη ή σηπτικό σοκ.

Ελεγχόμενες κλινικές μελέτες δεν περιλάμβαναν ασθενείς με ουδετεροπενία (αριθμός ουδετερόφιλων < 1.000 κύτταρα/mm³) ή βαριά ανοσοκατεσταλμένους ασθενείς.

Νάτριο

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει λιγότερο από 1 mmol (23 mg) νατρίου ανά δόση, είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νατρίου».

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Φαρμακοκινητικές αλληλεπιδράσεις

Σε μία κλινική μελέτη σύγκρισης της φαρμακοκινητικής της εφάπαξ δόσης (10 mg) ροσουβαστατίνης (υπόστρωμα της BCRP) μόνο ή της ροσουβαστατίνης σε συνδυασμό με φωσφορική τεδιζολίδη (200 mg δόση από του στόματος άπαξ ημερησίως), η AUC και η C_{max} της ροσουβαστατίνης αυξήθηκαν κατά προσέγγιση 70 % και 55 %, αντιστοίχως, όταν συγχρηγήθηκε με φωσφορική τεδιζολίδη. Επομένως, η από του στόματος χορηγούμενη φωσφορική τεδιζολίδη μπορεί να οδηγήσει σε αναστολή της BCRP στο εντερικό επίπεδο. Εάν είναι δυνατόν, θα πρέπει να εξετάζεται προσωρινή διακοπή του συγχρηγούμενου φαρμακευτικού προϊόντος υποστόματος της BCRP (όπως η ιματινίμη, η λαπατινίμη, η μεθοτρεξάτη, η πιταβαστίνη, η ροσουβαστατίνη, η σουλφασαλαζίνη και η τοποτεκάνη) κατά τη διάρκεια των 6 ημερών θεραπείας με από του στόματος φωσφορική τεδιζολίδη.

Φαρμακοδυναμικές αλληλεπιδράσεις

Αναστολείς της μονοαμινοξειδάσης

Η τεδιζολίδη είναι ένας αναστρέψιμος αναστολέας της μονοαμινοξειδάσης (MAO) *in vitro*, ωστόσο δεν αναμένεται καμία αλληλεπίδραση όταν συγκρίνεται η IC₅₀ για αναστολή της MAO-A και οι αναμενόμενες εκθέσεις στο πλάσμα στον άνθρωπο. Διεξάχθηκαν μελέτες αλληλεπιδράσεων φαρμάκων σε υγιείς εθελοντές προκειμένου να καθοριστούν οι επιδράσεις από του στόματος χορηγούμενων 200 mg φωσφορικής τεδιζολίδης σε σταθερή κατάσταση στις αυξητικές επιδράσεις της ψευδοεφεδρίνης και της τυραμίνης στην αρτηριακή πίεση. Δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές αλλαγές στην αρτηριακή πίεση ή στον καρδιακό ρυθμό με την ψευδοεφεδρίνη σε υγιείς εθελοντές, και δεν

παρατηρήθηκε καμία κλινικά σχετική αύξηση στην ευαισθησία στην τυραμίνη.

Ενδεχόμενες σεροτονινεργικές αλληλεπιδράσεις

Το ενδεχόμενο σεροτονινεργικών αλληλεπιδράσεων δεν έχει μελετηθεί ούτε σε ασθενείς ούτε σε υγιείς εθελοντές (βλ. παράγραφο 5.2).

Εμπειρία μετά την κυκλοφορία: υπήρξαν αναφορές ασθενών που εμφάνισαν σύνδρομο σεροτονίνης ενώ λάμβαναν τεδιζολίδη και σεροτονινεργικούς παράγοντες (αντικαταθλιπτικά, οπιοειδή), το οποίο υποχώρησε με τη διακοπή του ενός ή και των δύο φαρμάκων.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Κύηση

Δεν διατίθενται δεδομένα σχετικά με τη χρήση της φωσφορικής τεδιζολίδης σε έγκυες γυναίκες. Μελέτες σε μύες και επίμυες έδειξαν επιδράσεις στην ανάπτυξη (βλ. παράγραφο 5.3). Σαν προληπτικό μέτρο, είναι προτιμότερο να αποφεύγεται η χρήση της φωσφορικής τεδιζολίδης κατά τη διάρκεια της κύησης.

Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό εάν η φωσφορική τεδιζολίδη ή οι μεταβολίτες της εκκρίνονται στο ανθρώπινο γάλα. Η τεδιζολίδη απεκκρίνεται στο μητρικό γάλα επίμυων (βλ. παράγραφο 5.3). Ο κίνδυνος στο θηλάζον βρέφος δεν μπορεί να αποκλειστεί. Πρέπει να αποφασιστεί εάν θα διακοπεί ο θηλασμός ή θα διακοπεί/ θα αποφευχθεί η θεραπεία με φωσφορική τεδιζολίδη, λαμβάνοντας υπόψη το όφελος του θηλασμού για το παιδί και το όφελος της θεραπείας για την γυναίκα.

Γονιμότητα

Οι επιδράσεις της φωσφορικής τεδιζολίδης στη γονιμότητα των ανθρώπων δεν έχουν μελετηθεί. Μελέτες σε ζώα με φωσφορική τεδιζολίδη δεν κατέδειξαν επικίνδυνες επιπτώσεις στη γονιμότητα (βλ. παράγραφο 5.3).

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Το Sivextro ενδέχεται να έχει μικρή επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων καθώς ενδέχεται να προκαλέσει ζάλη, κόπωση ή, όχι συχνά, υπνηλία (βλ. παράγραφο 4.8).

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Περίληψη προφίλ ασφάλειας

Ενήλικες

Οι πιο συχνά αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες που παρουσιάστηκαν σε ασθενείς οι οποίοι έλαβαν φωσφορική τεδιζολίδη στις ομαδοποιημένες ελεγχόμενες κλινικές μελέτες Φάσης 3 (φωσφορική τεδιζολίδη 200 mg μία φορά ημερησίως για 6 ημέρες) ήταν η ναυτία (6,9%), η κεφαλαλγία (3,5%), η διάρροια (3,2%) και ο έμετος (2,3%), και ήταν γενικά ήπιες έως μέτριες σε βαρύτητα.

Το προφίλ ασφαλείας ήταν παρόμοιο όταν συγκρίθηκαν ασθενείς που λάμβαναν φωσφορική τεδιζολίδη μόνο ενδοφλεβίως σε σχέση με ασθενείς που έλαβαν μόνο από του στόματος χορήγηση, εκτός από ένα υψηλότερο αναφερόμενο ποσοστό γαστρεντερικών διαταραχών που σχετίζονταν με την από του στόματος χορήγηση.

Η ασφάλεια αξιολογήθηκε επιπρόσθετα σε μία τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, πολυκεντρική μελέτη η οποία διεξάχθηκε στην Κίνα, τις Φιλιππίνες, την Ταϊβάν και τις Ηνωμένες Πολιτείες, και συμπεριελάμβανε στο σύνολο 292 ενήλικες ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με 200 mg φωσφορικής

τεδιζολιδης χορηγούμενα ενδοφλεβίως ή/και από του στόματος άπαξ ημερησίως για 6 ημέρες, καθώς και 297 ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με λινεζολιδη 600 mg χορηγούμενα ενδοφλεβίως ή/και από του στόματος ανά 12 ώρες για 10 ημέρες για ABSSSI. Η εικόνα ασφάλειας σε αυτή τη μελέτη ήταν παρόμοια με τις κλινικές δοκιμές Φάσης 3. Ωστόσο, αντιδράσεις της θέσης έγχυσης (φλεβίτιδα) αναφέρθηκαν πιο συχνά (2,7%) στους ασθενείς που λάμβαναν θεραπεία με φωσφορική τεδιζολιδη από ότι στην ελεγχόμενη ομάδα λινεζολιδης (0%), ειδικά στους Ασιατικής καταγωγής ασθενείς. Τα ευρήματα αυτά υποδεικνύουν υψηλότερη συχνότητα αντιδράσεων της θέσης έγχυσης (φλεβίτιδα) από ότι είχε παρατηρηθεί σε προηγούμενες κλινικές μελέτες με φωσφορική τεδιζολιδη.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια της φωσφορικής τεδιζολιδης αξιολογήθηκε σε μία κλινική δοκιμή Φάσης 3, η οποία περιελάμβανε 91 παιδιατρικούς ασθενείς (ηλικίας 12 έως <18 ετών) με ABSSSI που έλαβαν ενδοφλέβια ή/και από του στόματος Sivextro 200 mg για 6 ημέρες και 29 ασθενείς που έλαβαν αγωγή με παράγοντες σύγκρισης για 10 ημέρες.

Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα

Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν αναγνωρισθεί σε δύο συγκριτικές βασικές μελέτες Φάσης 3 και μία μελέτη μετά την έγκριση σε ενήλικες που έλαβαν θεραπεία με το Sivextro (Πίνακας 1). Αυξημένες τιμές ALT, αυξημένες τιμές AST και μη φυσιολογικές εξετάσεις ηπατικής λειτουργίας ήταν οι μόνες ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν σε μία συγκριτική μελέτη Φάσης 3 σε ασθενείς ηλικίας 12 έως <18 ετών. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες ταξινομούνται κατά τον προτιμώμενο όρο και την κατηγορία /οργανικό σύστημα, και κατά συχνότητα. Οι συχνότητες ορίζονται ως: πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$), πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$), μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

Πίνακας 1 Ανεπιθύμητες ενέργειες κατά οργανικό σύστημα και συχνότητα που αναφέρθηκαν σε κλινικές δοκιμές ή/και τη χρήση μετά την κυκλοφορία

| Κατηγορία οργανικό σύστημα | Συχνότητα | Ανεπιθύμητες ενέργειες |
|--------------------------------------------------------------------------|-----------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Λοιμώξεις και παρασιτώσεις | Όχι συχνές: | Αιδοιοκολπική μυκητίαση, μυκητιασική λοίμωξη, αιδοιοκολπική καντιντίαση, απόστημα, κολίτιδα από <i>Clostridioides difficile</i> , δερματοφύτωση, καντιντίαση του στόματος, λοίμωξη του αναπνευστικού συστήματος |
| Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος | Όχι συχνές: Μη γνωστές*: | Λεμφαδενοπάθεια Θρομβοπενία* |
| Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος | Όχι συχνές: | Υπερευαισθησία σε φάρμακο |
| Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης | Όχι συχνές: | Αφυδάτωση, σακχαρώδης διαβήτης ανεπαρκής ρύθμιση, υπερκαλιαιμία |
| Ψυχιατρικές διαταραχές | Όχι συχνές: | Αϋπνία, διαταραχή ύπνου, άγχος, εφιάλτης |
| Διαταραχές του νευρικού συστήματος | Συχνές: Όχι συχνές: | Κεφαλαλγία, ζάλη Υπνηλία, δυσγευσία, τρόμος, παραισθησία, υπαισθησία |
| Οφθαλμικές διαταραχές | Όχι συχνές: | Όραση θαμπή, εξιδρώματα του υαλώδους σώματος |
| Καρδιακές διαταραχές | Όχι συχνές: | Βραδυκαρδία |
| Αγγειακές διαταραχές | Όχι συχνές: | Έξαψη, έξαψη |
| Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου | Όχι συχνές: | Βήχας, ξηρότητα ρινικού βλενογόννου, πνευμονική συμφόρηση |

| Κατηγορία οργανικό σύστημα | Συχνότητα | Ανεπιθύμητες ενέργειες |
|------------------------------------------------------------------|--------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Διαταραχές του γαστρεντερικού | <i>Συχνές:</i> <i>Όχι συχνές:</i> | Ναυτία, διάρροια, έμετος Κοιλιακό άλγος, δυσκοιλιότητα, κοιλιακή δυσφορία, ξηροστομία, δυσπεψία, άλγος άνω κοιλιακής χώρας, μετεωρισμός, γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση, αιματοχεσία, ακούσια προσπάθεια για έμετο |
| Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού | <i>Συχνές:</i> <i>Όχι συχνές:</i> | Κνησμός γενικευμένος Υπεριδρωσία, κνησμός, εξάνθημα, κνίδωση, αλωπεκία, εξάνθημα ερυθματώδες, εξάνθημα γενικευμένο, ακμή, αλλεργικός κνησμός, εξάνθημα κηλιδοβλατιδώδες, εξάνθημα βλατιδώδες, εξάνθημα κνηστώδες |
| Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού | <i>Όχι συχνές:</i> | Αρθραλγία, μυϊκοί σπασμοί, οσφυαλγία, δυσφορία άκρου, αυχεναλγία |
| Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών | <i>Όχι συχνές:</i> | Μη φυσιολογική οσμή ούρων |
| Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού | <i>Όχι συχνές:</i> | Αιδοιοκολπικός κνησμός |
| Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης | <i>Συχνές:</i> <i>Όχι συχνές:</i> | Κόπωση, αντιδράσεις της θέσης έγχυσης (φλεβίτιδα) Ρίγη, άλγος της θέσης έγχυσης, ευερεθιστότητα, πυρεξία, αντίδραση σχετιζόμενη με την έγχυση, περιφερικό οίδημα |
| Παρακλινικές εξετάσεις | <i>Όχι συχνές:</i> | Μειωμένη δύναμη λαβής, αυξημένες τρανσαμινάσες, μειωμένος αριθμός λευκοκυττάρων |

* Με βάση αναφορές μετά την κυκλοφορία. Εφόσον οι ενέργειες αυτές αναφέρονται εθελοντικά από πληθυσμό αβέβαιου μεγέθους, δεν είναι δυνατόν να εκτιμηθεί η συχνότητα τους με αξιοπιστία η οποία ως εκ τούτου κατηγοριοποιείται ως μη γνωστή.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

4.9 Υπερδοσολογία

Σε περίπτωση υπερδοσολογίας, το Sivextro θα πρέπει να διακόπτεται και να χορηγείται γενική υποστηρικτική θεραπεία. Η αιμοκάθαρση δεν καταλήγει σε σημαντική απομάκρυνση της τεδιζολίδης από τη συστηματική κυκλοφορία. Η υψηλότερη μεμονωμένη δόση που χορηγήθηκε σε κλινικές μελέτες ήταν 1.200 mg. Όλες οι ανεπιθύμητες ενέργειες σε αυτό το επίπεδο δόσης ήταν ήπιες ή μέτριες σε βαρύτητα.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Αντιβακτηριακά για συστηματική χρήση, άλλα αντιβακτηριακά, κωδικός ATC: J01XX11

Μηχανισμός δράσης

Η φωσφορική τεδιζολίδη είναι ένα προφάρμακο της φωσφορικής οξαζολιδινόνης. Η αντιβακτηριακή δράση της τεδιζολίδης μεσολαβείται από σύνδεση στην υπομονάδα 50S του βακτηριακού ριβοσώματος καταλήγοντας σε αναστολή της πρωτεϊνσύνθεσης.

Η τεδιζολίδη είναι κυρίως ενεργή έναντι Gram-θετικών βακτηρίων.

Η τεδιζολίδη είναι βακτηριοστατική έναντι εντεροκόκκων, σταφυλοκόκκων, και στρεπτοκόκκων *in vitro*.

Αντοχή

Οι πιο συχνά παρατηρούμενες μεταλλάξεις σε σταφυλόκοκκους και εντερόκοκκους που καταλήγουν σε αντοχή στην οξαζολιδινόνη είναι σε ένα ή περισσότερα αντίγραφα των γονιδίων 23S rRNA (G2576U και T2500A).

Οι οργανισμοί που είναι ανθεκτικοί στις οξαζολιδινόνες μέσω μεταλλάξεων σε χρωμοσωμικά γονίδια που κωδικοποιούν το 23S rRNA ή ριβοσωμικές πρωτεΐνες (L3 και L4) παρουσιάζουν γενικά διασταυρούμενη αντοχή στην τεδιζολίδη.

Ένας δεύτερος μηχανισμός αντοχής κωδικοποιείται από ένα πλασμιδιακό και σχετιζόμενο με το μεταθετόνιο γονίδιο αντοχής σε χλωραμφενικόλη-φλορφαινικόλη (*cfrr*), παρέχοντας αντοχή σε σταφυλόκοκκους και εντερόκοκκους σε οξαζολιδινόνες, φενικόλες, λινκοσαμίδες, πλευρομουτιλίνες, στρεπτογραμίνη Α και 16μελή μακρολίδια. Λόγω μιας υδροξυμεθυλομάδας στη θέση C5, η τεδιζολίδη διατηρεί δράση έναντι στελεχών του *Staphylococcus aureus* που εκφράζουν το γονίδιο *cfrr* απουσία χρωμοσωμικών μεταλλάξεων.

Ο μηχανισμός δράσης είναι διαφορετικός από εκείνο αντιβακτηριακών προϊόντων κατηγορίας μη-οξαζολιδινονών, επομένως η διασταυρούμενη αντοχή μεταξύ της τεδιζολίδης και άλλων κατηγοριών αντιβακτηριακών φαρμακευτικών προϊόντων είναι απίθανη.

Αντιβακτηριακή δράση σε συνδυασμό με άλλους αντιβακτηριακούς και αντιμυκητιασικούς παράγοντες

In vitro μελέτες συνδυασμού φαρμάκων με τεδιζολίδη και αμφοτερικίνη Β, αζτρεονάμη, κεφταζιδετίμη, κεφτριαξόνη, σιπροφλοξασίνη, κλινδαμυκίνη, κολιστίνη, δαπτομυκίνη, γενταμυκίνη, ιμιπενέμη, κετοκοναζόλη, μινοκυκλίνη, πιπερακλίνη, ριφαμπικίνη, τερβιναφίνη, τριμεθοπρίμη/σουλφαμεθοξαζόλη, και βανκομυκίνη υποδεικνύουν ότι έχει καταδειχτεί ούτε συνέργεια ούτε ανταγωνισμός.

Όρια δοκιμασίας ευαισθησίας

Τα όρια στις ελάχιστες ανασταλτικές συγκεντρώσεις (MIC) που καθορίζονται από την Ευρωπαϊκή επιτροπή δοκιμασίας της ευαισθησίας σε αντιμικροβιακούς παράγοντες (EUCAST) είναι:

| Οργανισμοί | Ελάχιστες ανασταλτικές συγκεντρώσεις (mg/l) | |
|---------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------|-----------------|
| | Ευαίσθητοι (≤S) | Ανθεκτικοί (R>) |
| Είδη σταφυλόκοκκου | 0,5 | 0,5 |
| B-αιμολυτικοί στρεπτόκοκκοι, ομάδες A,B,C,G | 0,5 | 0,5 |
| Στρεπτόκοκκοι ομάδας Viridans (ομάδα <i>Streptococcus anginosus</i> μόνο) | 0,25 | 0,25 |

Φαρμακοκινητική/φαρμακοδυναμική σχέση

Η αναλογία AUC/MIC ήταν η φαρμακοδυναμική παράμετρος που έδειξε ότι συσχετίζεται καλύτερα με την αποτελεσματικότητα σε μοντέλα λοίμωξης με *S. aureus* σε μηρό και πνεύμονα μυ.

Σε ένα μοντέλο λοίμωξης με *S. aureus* σε μηρό ποντικού, η αντιβακτηριακή δράση της τεδιζολίδης μειώθηκε ελλείψει κοκκιοκυττάρων. Η αναλογία AUC/MIC για την επίτευξη βακτηριόστασης σε ουδετεροπενικούς ποντικούς ήταν τουλάχιστον 16 φορές μεγαλύτερη από εκείνη σε ανοσοϊκανά ζώα (βλ. παράγραφο 4.4).

Κλινική αποτελεσματικότητα έναντι ειδικών παθογόνων

Η αποτελεσματικότητα έχει καταδειχτεί σε κλινικές μελέτες έναντι των παθογόνων που αναγράφονται κάτω από κάθε ένδειξη ότι ήταν ευαίσθητα στην τεδιζολίδη *in vitro*.

Οξείες βακτηριακές λοιμώξεις δέρματος και δερματικών δομών

- *Staphylococcus aureus*
- *Streptococcus pyogenes*
- *Streptococcus agalactiae*
- Ομάδα *streptococcus anginosus* (συμπεριλαμβάνοντας *S. anginosus*, *S. intermedius* και *S. constellatus*)

Αντιβακτηριακή δράση έναντι άλλων σχετικών παθογόνων

Η κλινική αποτελεσματικότητα δεν έχει τεκμηριωθεί έναντι των ακόλουθων παθογόνων παρόλο που *in vitro* μελέτες υποδηλώνουν ότι θα ήταν ευαίσθητοι στην τεδιζολίδη απουσία επίκτητων μηχανισμών αντοχής:

- *Staphylococcus lugdunensis*

Παιδιατρικός πληθυσμός

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει αναβολή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με το Sinvextro σε μία ή περισσότερες υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού στη θεραπεία οξέων βακτηριακών λοιμώξεων δέρματος και δερματικών δομών (βλέπε παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση).

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Η από του στόματος και η ενδοφλέβια φωσφορική τεδιζολίδη είναι ένα προφάρμακο που μετατρέπεται ταχέως από φωσφατάσες σε τεδιζολίδη, το μικροβιολογικά δραστικό τμήμα. Μόνο το φαρμακοκινητικό προφίλ της τεδιζολίδης συζητείται σε αυτή την παράγραφο. Φαρμακοκινητικές μελέτες διεξάχθηκαν σε υγιείς εθελοντές και φαρμακοκινητικές αναλύσεις πληθυσμού διεξάχθηκαν σε ασθενείς από μελέτες Φάσης 3.

Απορρόφηση

Σε σταθερή κατάσταση, οι μέσες (T.A.) C_{max} τιμές τεδιζολίδης των 2,2 (0,6) και 3,0 (0,7) mcg/ml και οι τιμές AUC των 25,6 (8,5) και 29,2 (6,2) mcg·h/ml ήταν παρόμοιες με από του στόματος και ενδοφλέβια χορήγηση φωσφορικής τεδιζολίδης, αντίστοιχα. Η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα της τεδιζολίδης είναι πάνω από 90%. Οι μέγιστες συγκεντρώσεις της τεδιζολίδης στο πλάσμα επιτυγχάνονται περίπου 3 ώρες μετά τη χορήγηση από του στόματος δόσης φωσφορικής τεδιζολίδης υπό συνθήκες νηστείας.

Οι μέγιστες συγκεντρώσεις (C_{max}) τεδιζολίδης μειώνονται κατά περίπου 26% και καθυστερούν κατά 6 ώρες όταν η φωσφορική τεδιζολίδη χορηγείται μετά από γεύμα υψηλό σε λιπαρά σε σχέση με τη

νηστεία, ενώ η συνολική έκθεση ($AUC_{0-\infty}$) είναι αμετάβλητη μεταξύ συνθηκών νηστείας και τροφοληψίας.

Κατανομή

Η μέση σύνδεση της τεδιζολίδης σε πρωτεΐνες του ανθρώπινου πλάσματος είναι περίπου 70-90%. Ο μέσος όγκος κατανομής της τεδιζολίδης σε σταθεροποιημένη κατάσταση σε υγιείς ενήλικες (n=8) έπειτα από μία ενδοφλέβια δόση φωσφορικής τεδιζολίδης 200 mg κυμαίνεται από 67 έως 80 l.

Βιομετασχηματισμός

Η φωσφορική τεδιζολίδα μετατρέπεται από ενδογενείς φωσφατάσες πλάσματος και ιστών στο μικροβιολογικά δραστικό τμήμα, την τεδιζολίδα. Εκτός της τεδιζολίδης, η οποία είναι υπεύθυνη για περίπου το 95% του ολικού ραδιενεργού άνθρακα AUC στο πλάσμα, δεν υπάρχουν άλλοι σημαντικοί μεταβολίτες στην κυκλοφορία. Όταν επωάζεται με μείγμα μικροσωμάτων ανθρώπινου ήπατος, η τεδιζολίδα ήταν σταθερή υποδηλώνοντας ότι η τεδιζολίδα δεν είναι υπόστρωμα για ηπατικά ένζυμα CYP450. Πολλαπλά ένζυμα σουλφοτρανσφερασών (SULT) (SULT1A1, SULT1A2, και SULT2A1) εμπλέκονται στο βιομετασχηματισμό της τεδιζολίδης, για να σχηματίσουν ένα ανενεργό και μη-κυκλοφορούν θειικό συζυγές που βρίσκεται στα απεκκρίματα.

Αποβολή

Η τεδιζολίδα αποβάλλεται στα απεκκρίματα, κυρίως ως μη-κυκλοφορούν θειικό συζυγές. Έπειτα από μεμονωμένη από του στόματος χορήγηση της ^{14}C -επισημασμένης φωσφορικής τεδιζολίδης ο υπό συνθήκες νηστείας, η πλειονότητα της αποβολής συμβαίνει μέσω του ήπατος με το 81,5% της ραδιενεργής δόσης να ανακτάται στα κόπρανα και το 18% στα ούρα, με το μεγαλύτερο μέρος της αποβολής (> 85%) να συμβαίνει εντός 96 ωρών. Λιγότερο από το 3% της χορηγούμενης δόσης φωσφορικής τεδιζολίδης απεκκρίνεται ως ενεργή τεδιζολίδα. Ο χρόνος ημιζωής για την αποβολή της τεδιζολίδης είναι περίπου 12 ώρες και η ενδοφλέβια κάθαρση είναι 6-7 l/h.

Γραμμικότητα/μη γραμμικότητα

Η τεδιζολίδα κατέδειξε γραμμική φαρμακοκινητική όσον αφορά τη δόση και το χρόνο. Η C_{max} και το AUC της τεδιζολίδης αυξήθηκε περίπου αναλογικά με τη δόση εντός του εύρους μεμονωμένης από του στόματος δόσης των 200 mg έως 1.200 mg και σε ολόκληρο το εύρος ενδοφλέβιας δόσης των 100 mg έως 400 mg. Οι συγκεντρώσεις σε σταθερή κατάσταση επιτυγχάνονται εντός 3 ημερών και υποδεικνύουν λιγότερη συσσώρευση της δραστικής ουσίας κατά περίπου 30% έπειτα από πολλαπλές μια φορά ημερησίως από του στόματος ή ενδοφλέβιες χορηγήσεις όπως προβλέπεται από το χρόνο ημιζωής των 12 περίπου ωρών.

Ειδικοί πληθυσμοί

Νεφρική δυσλειτουργία

Έπειτα από ενδοφλέβια χορήγηση μιας δόσης 200 mg φωσφορικής τεδιζολίδης σε 8 άτομα με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία που ορίζεται ως $eGFR < 30$ ml/min, η C_{max} ήταν κατά βάση αμετάβλητη και το $AUC_{0-\infty}$ μεταβλήθηκε κατά λιγότερο από 10% σε σύγκριση με 8 συμβατούς ελέγχους υγιών ατόμων. Η αιμοκάθαρση δεν καταλήγει σε σημαντική απομάκρυνση της φωσφορικής τεδιζολίδης από τη συστηματική κυκλοφορία, όπως αξιολογήθηκε σε άτομα με νεφρική νόσο τελικού σταδίου ($eGFR < 15$ ml/min). Ο $eGFR$ υπολογίστηκε χρησιμοποιώντας την εξίσωση MDRD4.

Ηπατική δυσλειτουργία

Έπειτα από χορήγηση μιας από του στόματος δόσης 200 mg φωσφορικής τεδιζολίδης, η φαρμακοκινητική της τεδιζολίδης δεν μεταβλήθηκε σε ασθενείς με μέτρια (n=8) ή βαριά (n=8) ηπατική δυσλειτουργία (Child-Pugh Τάξη B και C).

Ηλικιωμένος πληθυσμός (≥ 65 ετών)

Η φαρμακοκινητική της τεδιζολίδης σε ηλικιωμένους υγιείς εθελοντές (ηλικίας 65 ετών και άνω, με

τουλάχιστον 5 άτομα σε ηλικία τουλάχιστον 75 ετών, n=14) ήταν συγκρίσιμη με νεότερα άτομα ελέγχου (ηλικίας 25 έως 45 ετών, n=14) έπειτα από χορήγηση μιας από του στόματος δόσης 200 mg φωσφορικής τεδιζολίδης.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η φαρμακοκινητική της τεδιζολίδης αξιολογήθηκε σε εφήβους (ηλικίας 12 έως 17 ετών, n=20) έπειτα από χορήγηση μιας από του στόματος ή ενδοφλέβιας δόσης 200 mg φωσφορικής τεδιζολίδης και σε εφήβους (12 έως <18 ετών, n=91) που έλαβαν φωσφορική τεδιζολίδη 200 mg IV ή από του στόματος κάθε 24 ώρες για 6 ημέρες. Η εκτιμώμενη μέση C_{max} και AUC_{0-24h} σε σταθεροποιημένη κατάσταση τεδιζολίδης σε εφήβους ήταν 3,37 $\mu\text{g/mL}$ and 30,8 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ η οποία ήταν παρόμοια με των ενήλικων.

Φύλο

Η επίδραση του φύλου στην φαρμακοκινητική της φωσφορικής τεδιζολίδης αξιολογήθηκε σε υγιείς άνδρες και γυναίκες σε κλινικές μελέτες και σε μια πληθυσμιακή φαρμακοκινητική ανάλυση. Η φαρμακοκινητική της τεδιζολίδης ήταν παρόμοια σε άνδρες και γυναίκες.

Μελέτες αλληλεπιδράσεων φαρμάκων

Επιδράσεις άλλων φαρμάκων στο Sivextro

In vitro μελέτες έχουν δείξει ότι αλληλεπιδράσεις φαρμάκων μεταξύ τεδιζολίδης και αναστολέων ή επαγωγών ισοενζύμων του κυτοχρώματος P450 (CYP) δεν είναι αναμενόμενες.

Πολλαπλές ισομορφές σουλφοτρανσφερασών (SULT) (SULT1A1, SULT1A2, και SULT2A1) αναγνωρίστηκαν *in vitro* ότι είναι ικανές για σύζευξη με την τεδιζολίδη, γεγονός που υποδηλώνει ότι κανένα μεμονωμένο ισοένζυμο δεν είναι ζωτικής σημασίας για την κάθαρση της τεδιζολίδης.

Επιδράσεις του Sivextro σε άλλα φάρμακα

Ένζυμα που μεταβολίζουν φάρμακα

In vitro μελέτες σε μικροσώματα ανθρώπινου ήπατος υποδεικνύουν ότι η φωσφορική τεδιζολίδη και η τεδιζολίδη δεν αναστέλλουν σημαντικά το μεταβολισμό μεσολαβούμενο από οποιαδήποτε από τα ακόλουθα ισοένζυμα CYP (CYP1A2, CYP2C19, CYP2A6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6, και CYP3A4). Η τεδιζολίδη δεν μετέβαλε τη δράση επιλεγμένων CYP ισοενζύμων, αλλά επαγωγή του CYP3A4 mRNA παρατηρήθηκε *in vitro* σε ηπατοκύτταρα.

Μία κλινική μελέτη που συνέκρινε τη φαρμακοκινητική της εφάπαξ δόσης (2 mg) της μιδαζολάμης (υπόστρωμα CYP3A4) μόνο ή σε συνδυασμό με φωσφορική τεδιζολίδη (από στόματος δόση 200 mg μία φορά ημερησίως για 10 ημέρες), δεν κατέδειξε κλινικά σημαντική διαφορά στη C_{max} ή την AUC της μιδαζολάμης. Δεν απαιτείται προσαρμογή για συγχορήγηση με τα υποστρώματα του CYP3A4 κατά τη διάρκεια θεραπείας με Sivextro.

Μεταφορείς μεμβράνης

Το ενδεχόμενο η τεδιζολίδη ή η φωσφορική τεδιζολίδη να αναστείλει τη μεταφορά δοκιμαστικών υποστρωμάτων σημαντικής πρόσληψης φαρμάκου (OAT1, OAT3, OATP1B1, OATP1B3, OCT1, και OCT2) και μεταφορέων εκροής (P-gp και BCRP) εξετάστηκε *in vitro*. Δεν αναμένεται να συμβούν κλινικά σημαντικές αλληλεπιδράσεις με αυτούς τους μεταφορείς, με τη χορήγηση της παρεντερικής μορφής.

Σε μία κλινική μελέτη σύγκρισης της φαρμακοκινητικής της εφάπαξ δόσης (10 mg) της ροσουβαστατίνης (υπόστρωμα BCRP) μόνο ή σε συνδυασμό με από στόματος χορήγηση 200 mg φωσφορικής τεδιζολίδης, η AUC και η C_{max} της ροσουβαστατίνης, αυξήθηκαν περίπου 70 % και 55 %, αντίστοιχα, όταν συγχορηγείται με Sivextro. Ως εκ τούτου, η από του στόματος χορήγηση Sivextro μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα την αναστολή της BCRP στο εντερικό επίπεδο.

Αναστολή της μονοαμινοξειδάσης

Η τεδιζολίδη είναι ένας αναστρέψιμος αναστολέας της MAO *in vitro*, ωστόσο δεν αναμένεται καμία αλληλεπίδραση όταν συγκρίνεται η IC_{50} A και οι αναμενόμενες εκθέσεις στο αίμα στον άνθρωπο. Καμία απόδειξη για αναστολή της MAO-A δεν παρατηρήθηκε σε μελέτες Φάσης 1 οι οποίες

σχεδιάστηκαν ειδικά για τη διερεύνηση του ενδεχομένου αυτής της αλληλεπίδρασης.

Αδρενεργικοί παράγοντες

Δύο ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο διασταυρούμενες μελέτες διεξάχθηκαν προκειμένου να αξιολογηθεί το ενδεχόμενο 200 mg από του στόματος φωσφορικής τεδιζολίδης σε σταθερή κατάσταση να ενισχύσουν αυξητικές αντιδράσεις της ψευδοεφεδρίνης και της τυραμίνης στην αρτηριακή πίεση σε υγιή άτομα. Καμία σημαντική αλλαγή στην αρτηριακή πίεση ή στον καρδιακό ρυθμό δεν παρατηρήθηκε με την ψευδοεφεδρίνη. Η διάμεση δόση τυραμίνης που χρειάστηκε για να προκληθεί αύξηση στη συστολική αρτηριακή πίεση ≥ 30 mmHg από τη βασική γραμμή προ της χορήγησης δόσης ήταν 325 mg με τη φωσφορική τεδιζολίδη σε σύγκριση με 425 mg με το εικονικό φάρμακο. Χορήγηση του Sivextro με τροφές πλούσιες σε τυραμίνη (δηλ. που περιέχουν επίπεδα τυραμίνης περίπου 100 mg) δεν αναμένεται να προκαλέσει αυξητική αντίδραση στην αρτηριακή πίεση.

Σεροτονινεργικοί παράγοντες

Οι σεροτονινεργικές επιδράσεις σε δόσεις φωσφορικής τεδιζολίδης έως 30 φορές πάνω από την αντίστοιχη ανθρώπινη δόση δεν διέφεραν από τον έλεγχο φορέα σε ένα μοντέλο μυ που προβλέπει τη σεροτονινεργική δράση του εγκεφάλου. Υπάρχουν περιορισμένα δεδομένα σε ασθενείς σχετικά με την αλληλεπίδραση μεταξύ σεροτονινεργικών παραγόντων και της φωσφορικής τεδιζολίδης. Σε μελέτες Φάσης 3, αποκλείστηκαν άτομα που έπαιρναν σεροτονινεργικούς παράγοντες συμπεριλαμβανομένων των αντικαταθλιπτικών όπως εκλεκτικοί αναστολείς επαναπρόσληψης της σεροτονίνης (ΕΑΕΣ), τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά, και αγωνιστές των υποδοχέων σεροτονίνης 5-υδροξυτρυπταμίνης (5-HT₁) (τριπτάνες), μεπεριδίνη, ή βουσπιρόνη.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Δεν έχουν διεξαχθεί μακροπρόθεσμες μελέτες καρκινογένεσης με φωσφορική τεδιζολίδη.

Επαναλαμβανόμενες χορηγήσεις από το στόμα και ενδοφλεβίως δόσεων φωσφορικής τεδιζολίδης σε επίμυες σε τοξικολογικές μελέτες διάρκειας 1 μηνός και 3 μηνών προκάλεσαν δοσοεξαρτώμενη και χρονοεξαρτώμενη υποκυτταροβρίθεια του μυελού των οστών (μυελοειδή, ερυθροειδή, και μεγακαρυοκύτταρα), με σχετιζόμενη μείωση στα RBC, WBC και στα αιμοπετάλια που κυκλοφορούν. Αυτές οι επιδράσεις παρουσίασαν αποδείξεις αναστρεψιμότητας και παρουσιάστηκαν σε επίπεδα έκθεσης του πλάσματος στην τεδιζολίδη (AUC) ≥ 6 -φορές μεγαλύτερα από την έκθεση του πλάσματος που σχετίζεται με την ανθρώπινη θεραπευτική δόση. Σε μια ανοσοτοξικολογική μελέτη διάρκειας 1 μηνός σε μύες, η επαναλαμβανόμενη χορήγηση από του στόματος δόσεων φωσφορικής τεδιζολίδης έδειξε ότι μειώνονται σημαντικά τα σπληνικά Β-κύτταρα και Τ-κύτταρα και μειώνονται οι τίτλοι IgG στο πλάσμα. Αυτές οι επιδράσεις παρουσιάστηκαν σε επίπεδα έκθεσης του πλάσματος στην τεδιζολίδη (AUC) ≥ 3 -φορές μεγαλύτερα από την αναμενόμενη έκθεση του ανθρώπινου πλάσματος που σχετίζεται με τη θεραπευτική δόση.

Μια ειδική νευροπαθολογική μελέτη διεξάχθηκε σε έγχρωμους επίμυες Long Evans στους οποίους χορηγήθηκε φωσφορική τεδιζολίδη ημερησίως για έως 9 μήνες. Αυτή η μελέτη χρησιμοποίησε ευαίσθητη μορφολογική αξιολόγηση μονιμοποιημένων με έγχυση ιστών του περιφερικού και του κεντρικού νευρικού συστήματος. Καμία απόδειξη νευροτοξικότητας, συμπεριλαμβανομένων των νευροσυμπεριφορικών αλλαγών ή της οπτικής ή περιφερικής νευροπάθειας, δεν σχετίστηκε με την τεδιζολίδη μετά από 1, 3, 6 ή 9 μήνες από του στόματος χορήγησης έως δόσεις με επίπεδα έκθεσης του πλάσματος (AUC) έως 8-φορές μεγαλύτερα από την αναμενόμενη έκθεση του ανθρώπινου πλάσματος στην από του στόματος θεραπευτική δόση.

Η φωσφορική τεδιζολίδη ήταν αρνητική για γονοτοξικότητα σε όλες τις *in vitro* δοκιμασίες (βακτηριακή ανάστροφη μετάλλαξη [Ames], χρωμοσωμική παρέκκλιση σε πνεύμονα κινέζικου χάμστερ [CHL]) και σε όλες τις *in vivo* εξετάσεις (μικροπυρηνικές δοκιμασίες σε μυελό των οστών ποντικών, μη προγραμματισμένη σύνθεση DNA σε ήπαρ επίμυων). Η τεδιζολίδη, που δημιουργήθηκε από φωσφορική τεδιζολίδη μετά από μεταβολική ενεργοποίηση (*in vitro* και *in vivo*), εξετάστηκε επίσης για γονοτοξικότητα. Η τεδιζολίδη ήταν θετική σε μια *in vitro* δοκιμασία χρωμοσωμικής παρέκκλισης σε κύτταρα CHL, αλλά αρνητική για γονοτοξικότητα σε άλλες *in vitro* δοκιμασίες

(Ames, μεταλλαξιγένεση λεμφώματος σε μύες) και *in vivo* σε μια μικροπυρηνική δοκιμασία σε μυελό των οστών ποντικών.

Η φωσφορική τεδιζολίδη δεν είχε ανεπιθύμητες επιδράσεις στη γονιμότητα ή την αναπαραγωγική επίδοση σε αρσενικούς επίμυες, συμπεριλαμβανομένης της σπερματογένεσης, σε από του στόματος δόσεις έως τη μέγιστη δόση που εξετάστηκε των 50 mg/kg/ημέρα, ή σε ενήλικους θηλυκούς επίμυες σε από του στόματος δόσεις έως τη μέγιστη δόση που εξετάστηκε των 15 mg/kg/ημέρα. Αυτά τα επίπεδα δόσεων ισοδυναμούν με όρια έκθεσης $\geq 5,3$ φορές για άντρες και $\geq 4,2$ φορές για γυναίκες των επιπέδων του πλάσματος στην τεδιζολίδη AUC₀₋₂₄ στην ανθρώπινη από του στόματος θεραπευτική δόση.

Μελέτες εμβρυϊκής ανάπτυξης σε μύες και επίμυες δεν παρουσίασαν αποδείξεις τερατογόνου επίδρασης σε επίπεδα έκθεσης 4 φορές και 6 φορές, αντίστοιχα, με εκείνα που αναμένονταν για τον άνθρωπο. Σε εμβρυϊκές μελέτες, η φωσφορική τεδιζολίδη έδειξε ότι προκαλεί τοξικότητες στην εμβρυϊκή ανάπτυξη σε ποντικούς και αρουραίους. Οι επιδράσεις στην εμβρυϊκή ανάπτυξη που παρουσιάστηκαν σε μύες απουσία μητρικής τοξικότητας, περιλάμβαναν μειωμένο εμβρυϊκό βάρος και αυξημένη συχνότητα εμφάνισης σύγκλεισης των πλευρικών χόνδρων (παρόξυνση της φυσιολογικής γενετικής προδιάθεσης για στερνικές παραλλαγές στο στέλεχος CD-1 σε μύες) στην υψηλή δόση των 25 mg/kg/ημέρα (4-φορές το εκτιμώμενο επίπεδο έκθεσης του ανθρώπου βάσει του AUC). Σε επίμυες, μειωμένο εμβρυϊκό βάρος και αυξημένες σκελετικές παραλλαγές, μεταξύ των οποίων μειωμένη οστεοποίηση στερνιδίων, σπονδύλων, και του κρανίου, παρατηρήθηκαν στην υψηλή δόση των 15 mg/kg/ημέρα (6 φορές το εκτιμώμενο επίπεδο έκθεσης του ανθρώπου βάσει του AUC), και συσχετίστηκαν με τη μητρική τοξικότητα (μειωμένο μητρικό σωματικό βάρος). Τα επίπεδα χωρίς παρατηρούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες (NOAEL) για εμβρυϊκή τοξικότητα σε μύες (5 mg/kg/ημέρα) καθώς και η μητρική και η εμβρυϊκή τοξικότητα σε επίμυες (2,5 mg/kg/ημέρα) συσχετίστηκαν με τις τιμές του εμβαδού κάτω από την καμπύλη (AUC) του πλάσματος για την τεδιζολίδη να είναι περίπου ισοδύναμες με την τιμή AUC της τεδιζολίδης που σχετίζεται με την από του στόματος ανθρώπινη θεραπευτική δόση.

Η τεδιζολίδη απεκκρίνεται στο γάλα επίμυων που θηλάζουν και οι συγκεντρώσεις που παρατήθηκαν ήταν παρόμοιες με εκείνες στο μητρικό πλάσμα.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Μανιτόλη
Υδροξείδιο του νατρίου (για ρύθμιση του pH)
Υδροχλωρικό οξύ (για ρύθμιση του pH)

6.2 Ασυμβατότητες

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να αναμειγνύεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα εκτός αυτών που αναφέρονται στην παράγραφο 6.6. Το Sivextro είναι ασύμβατο με οποιοδήποτε διάλυμα περιέχει δισθενή κατιόντα (π.χ. Ca²⁺, Mg²⁺), συμπεριλαμβανομένου του ενέσιμου διαλύματος Lactated Ringer και του διαλύματος Hartmann.

6.3 Διάρκεια ζωής

3 χρόνια.

Ο συνολικός χρόνος διατήρησης (από την ανασύσταση έως την αραίωση και τη χορήγηση) δεν πρέπει να υπερβαίνει τις 24 ώρες όταν φυλάσσεται είτε σε θερμοκρασία δωματίου ή σε ψυγείο (2°C - 8°C).

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος

Δεν υπάρχουν ειδικές οδηγίες διατήρησης για το προϊόν αυτό. Για τις συνθήκες διατήρησης μετά την ανασύσταση και την αραιώση του φαρμακευτικού προϊόντος, βλ. παράγραφο 6.3.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Φιαλίδιο (των 10 mL) σε διαυγές βοριοπυριτικό γυαλί τύπου I με γκρίζο σιλικονούχο ελαστικό πώμα από χλωροβουτύλιο. Διαθέσιμο σε συσκευασίες του 1-φιαλιδίου και των 6-φιαλιδίων.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Τα φιαλίδια του Sivextro προορίζονται για μία μόνο χρήση.

Πρέπει να χορηγείται ως ενδοφλέβια έγχυση μόνο. Δεν πρέπει να χορηγείται ως ενδοφλέβιος βλωμός.

Ασηπτη τεχνική πρέπει να ακολουθείται στην προετοιμασία του διαλύματος έγχυσης. Το περιεχόμενο του φιαλιδίου θα πρέπει υφίσταται ανασύσταση με 4 ml ενέσιμο ύδωρ, και να στροβιλίζεται απαλά μέχρι να διαλυθεί τελείως η κόνις. Ανάδευση ή γρήγορες κινήσεις θα πρέπει να αποφεύγονται καθώς ενδέχεται να προκληθεί αφρισμός.

Για χορήγηση, το ανασυσταμένο διάλυμα πρέπει να αραιώνεται περαιτέρω σε 250 ml ενέσιμου διαλύματος χλωριούχου νατρίου 0,9%. Ο σάκκος δεν πρέπει να αναδεύεται. Το διάλυμα που προκύπτει είναι ένα διαφανές άχρωμο ή υποκίτρινο διάλυμα και θα πρέπει να χορηγείται επί περίπου 1 ώρα.

Μόνο περιορισμένα δεδομένα είναι διαθέσιμα σχετικά με τη συμβατότητα του Sivextro με άλλες ενδοφλέβιες ουσίες, επομένως δεν θα πρέπει να προστίθενται πρόσθετα ή άλλα φαρμακευτικά προϊόντα στα φιαλίδια μίας χρήσης του Sivextro, ούτε να εγχέονται ταυτοχρόνως. Εάν η ίδια ενδοφλέβια γραμμή χρησιμοποιείται για διαδοχική έγχυση αρκετών διαφορετικών φαρμακευτικών προϊόντων, η γραμμή θα πρέπει να εκπλένεται πριν και μετά την έγχυση με χλωριούχο νάτριο 0,9%.

Πριν από τη χορήγηση, το ανασυσταθέν διάλυμα θα πρέπει να επιθεωρείται οπτικά για τυχόν σωματιδιακό υλικό. Τα ανασυσταθέντα διαλύματα που περιέχουν ορατά σωματίδια θα πρέπει να απορρίπτονται.

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 23 Μαρτίου 2015

Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 09 Ιανουαρίου 2020

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερείς πληροφορίες για το προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ

- Α. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΕΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΙ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- Β. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΕΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΙ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ

Όνομα και διεύθυνση των παρασκευαστών που είναι υπεύθυνοι για την αποδέσμευση των παρτίδων

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

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

Στο έντυπο φύλλο οδηγιών χρήσης του φαρμακευτικού προϊόντος πρέπει να αναγράφεται το όνομα και η διεύθυνση του παρασκευαστή που είναι υπεύθυνος για την αποδέσμευση της σχετικής παρτίδας.

B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή

Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

• Εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας (PSURs)

Οι απαιτήσεις για την υποβολή των PSURs για το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στην παράγραφο 7, του άρθρου 107γ, της οδηγίας 2001/83/ΕΚ και κάθε επακόλουθης επικαιροποίησης όπως δημοσιεύεται στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

• Σχέδιο διαχείρισης κινδύνου (ΣΔΚ)

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα διεξαγάγει τις απαιτούμενες δραστηριότητες και παρεμβάσεις φαρμακοεπαγρύπνησης όπως παρουσιάζονται στο συμφωνηθέν ΣΔΚ που παρουσιάζεται στην ενότητα 1.8.2 της άδειας κυκλοφορίας και οποιεσδήποτε επακόλουθες εγκεκριμένες αναθεωρήσεις του ΣΔΚ.

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

- Μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων,
- Οποτεδήποτε τροποποιείται το σύστημα διαχείρισης κινδύνου, ειδικά ως αποτέλεσμα λήψης νέων πληροφοριών που μπορούν να επιφέρουν σημαντική αλλαγή στη σχέση οφέλους-κινδύνου ή ως αποτέλεσμα της επίτευξης ενός σημαντικού οροσήμου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου).

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ
ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

A. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Sivextro 200 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
φωσφορική τεδιζολίδη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 200 mg φωσφορικής τεδιζολίδης.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο
6 x 1 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

Από στόματος χρήση

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/15/991/001

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Sivextro

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC
SN
NN

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΚΥΨΕΛΗΣ (BLISTER) Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ (STRIPS)

ΚΥΨΕΛΕΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Sivextro 200 mg δισκία
φωσφορική τεδιζολίδη

2. ΟΝΟΜΑ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

MSD

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

Ανοίξτε, μετά τραβήξτε

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ (ΦΙΑΛΙΔΙΟ)

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Sivextro 200 mg κόνις για πυκνό σκεύασμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση
φωσφορική τεδιζολίδη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε φιαλίδιο περιέχει άλας φωσφορικού δινάτριου τεδιζολίδης που αντιστοιχεί σε 200 mg
φωσφορικής τεδιζολίδης.
Μετά την ανασύσταση κάθε mL περιέχει 50 mg φωσφορικής τεδιζολίδης.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Έκδοχα: μαννιτόλη, υδροξείδιο του νατρίου, υδροχλωρικό οξύ

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Κόνις για πυκνό σκεύασμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση
1 φιαλίδιο
6 φιαλίδια

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών πριν από τη χορήγηση.

Ενδοφλέβια χρήση μετά από ανασύσταση και αραίωση
Για μία χρήση μόνο

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/15/991/002 1 φιαλίδιο
EU/1/15/991/003 6 φιαλίδια

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Η αιτιολόγηση για να μην περιληφθεί η γραφή Braille είναι αποδεκτή

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC
SN
NN

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΜΙΚΡΕΣ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΕΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ

ΕΤΙΚΕΤΑ ΦΙΑΛΙΔΙΟΥ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Sivextro 200 mg κόνις για πυκνό σκεύασμα
φωσφορική τεδιζολίδη
IV

2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

5. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΚΑΤΑ ΒΑΡΟΣ, ΚΑΤ' ΟΓΚΟ Ή ΚΑΤΑ ΜΟΝΑΔΑ

200 mg

6. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ: Πληροφορίες για τον ασθενή

Sivextro 200 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία φωσφορική τεδιζολίδη

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν αρχίσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα συμπτώματά της ασθένειάς τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό, ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:

1. Τι είναι το Sivextro και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Sivextro
3. Πώς να πάρετε το Sivextro
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το Sivextro
6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το Sivextro και ποια είναι η χρήση του

Το Sivextro είναι ένα αντιβιοτικό που περιέχει τη δραστική ουσία φωσφορική τεδιζολίδη. Ανήκει σε μια ομάδα φαρμάκων που ονομάζονται «οξαζολιδινόνες».

Χρησιμοποιείται σε ενήλικες και εφήβους ηλικίας 12 ετών και άνω για την αντιμετώπιση λοιμώξεων στο δέρμα και σε ιστούς κάτω από το δέρμα.

Λειτουργεί σταματώντας την ανάπτυξη ορισμένων βακτηρίων τα οποία μπορούν να προκαλέσουν σοβαρές λοιμώξεις.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Sivextro

Μην πάρετε το Sivextro

- σε περίπτωση αλλεργίας στη φωσφορική τεδιζολίδη ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6).

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Ο γιατρός σας θα έχει αποφασίσει εάν το Sivextro είναι κατάλληλο για την αντιμετώπιση της λοίμωξής σας.

Απευθυνθείτε στον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας προτού πάρετε το Sivextro εάν κάποια από τα ακόλουθα ισχύουν για εσάς:

- εάν πάσχετε από διάρροια, ή είχατε παρουσιάσει διάρροια ενόσω (ή έως 2 μήνες μετά) παίρνατε αντιβιοτικά στο παρελθόν.
- σε περίπτωση αλλεργίας σε άλλα φάρμακα που ανήκουν στην ομάδα «οξαζολιδινόνες» (π.χ. λινεζολίδη, κυκλοσερίνη).
- έχετε ιστορικό αιμορραγίας ή παθαίνετε μώλωπες εύκολα (το οποίο μπορεί να είναι μια ένδειξη χαμηλού αριθμού αιμοπεταλίων, των μικρών κυττάρων που εμπλέκονται στην πήξη στο αίμα σας).

- έχετε προβλήματα στους νεφρούς.
- εάν παίρνετε ορισμένα φάρμακα για τη θεραπεία της κατάθλιψης, γνωστά ως τρικυκλικά, ΕΑΕΣ (εκλεκτικοί αναστολείς επαναπρόσληψης της σεροτονίνης), οπιοειδή ή ΜΑΟ (αναστολείς μονοαμινοξειδάσης). Η χρήση αυτών των φαρμάκων μαζί με φωσφορική τεδιζολίδη μπορεί να οδηγήσει σε σύνδρομο σεροτονίνης, μια δυνητικά απειλητική για τη ζωή κατάσταση (με συμπτώματα όπως αίσθημα αποπροσανατολισμού, δυσκολία συγκέντρωσης, υψηλή θερμοκρασία, αυξημένα αντανακλαστικά, δυσκολία συντονισμού των μυϊκών κινήσεων). Βλ. Άλλα φάρμακα και Sivextro για παραδείγματα.
- εάν παίρνετε ορισμένα φάρμακα για την αντιμετώπιση της ημικρανίας γνωστά ως «τριπτάνες». Βλ. Άλλα φάρμακα και Sivextro για παραδείγματα.

Ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν έχετε αμφιβολίες για το εάν παίρνετε οποιοδήποτε από αυτά τα φάρμακα.

Διάρροια

Επικοινωνήστε αμέσως με το γιατρό σας εάν πάσχετε από διάρροια κατά τη διάρκεια ή μετά τη λήξη της θεραπείας σας. Μην πάρετε οποιοδήποτε φάρμακο για την αντιμετώπιση της διάρροιας χωρίς προηγουμένως να ρωτήσετε το γιατρό σας.

Αντοχή στα αντιβιοτικά

Τα βακτήρια μπορούν να γίνουν ανθεκτικά στη θεραπεία με αντιβιοτικά με το πέρασμα του χρόνου. Αυτό συμβαίνει όταν τα αντιβιοτικά δεν μπορούν να σταματήσουν την ανάπτυξη των βακτηρίων και να αντιμετωπίσουν τη λοίμωξή σας. Ο γιατρός σας θα αποφασίσει εάν θα πρέπει να σας χορηγηθεί το Sivextro για την αντιμετώπιση της λοίμωξής σας.

Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Ορισμένες ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν παρατηρηθεί με το Sivextro ή κάποιο άλλο μέλος της κατηγορίας των οξαζολιδινονών όταν χορηγήθηκε για διάστημα που υπερβαίνει το συνιστώμενο για το Sivextro. Ενημερώστε αμέσως το γιατρό σας εάν πάσχετε από οποιοδήποτε από τα ακόλουθα ενόσω παίρνετε το Sivextro:

- χαμηλές τιμές λευκών αιμοσφαιρίων
- αναιμία (χαμηλός αριθμός ερυθρών αιμοσφαιρίων)
- αιμορραγία ή εύκολος μωλωπισμός
- απώλεια ευαισθησίας στις παλάμες ή στα πέλματα (όπως αιμοδία, αίσθημα μυρμηκίασης/τσιμπήματος, ή οξείς πόνοι)
- οποιαδήποτε προβλήματα με την όρασή σας όπως θολή όραση, αλλαγές στην έγχρωμη όραση, δυσκολία να δείτε λεπτομέρειες ή εάν το οπτικό πεδίο σας γίνει περιορισμένο.

Παιδιά

Αυτό το φάρμακο δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε παιδιά ηλικίας κάτω των 12 ετών καθώς δεν έχει μελετηθεί επαρκώς σε αυτό τον πληθυσμό.

Άλλα φάρμακα και Sivextro

Ενημερώστε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα. Είναι ιδιαίτερα σημαντικά να ενημερώσετε το γιατρό σας εάν παίρνετε επίσης:

- αμιτριπτυλίνη, σιταλοπράμη, κλομιπραμίνη, δοσουλεπίνη, δοξεπίνη, φλουοξετίνη, φλουβοξαμίνη, ιμιπραμίνη, ισοκαρβοξαζίδη, λοφεπραμίνη, μοκλοβεμίδη, παροξετίνη, φαινελζίνη, σελεγιλίνη, σερατραλίνη, ντουλοξετίνη και βενλαφαξίνη (χρησιμοποιείται για θεραπεία της κατάθλιψης). Υπάρχει κίνδυνος η φωσφορική τεδιζολίδη να αλληλεπιδράσει με ορισμένα φάρμακα, συμπεριλαμβανομένων αυτών που αναφέρονται, και να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες όπως αλλαγές στην αρτηριακή πίεση ή τη θερμοκρασία.
- σουματριπτάνη και ζολμιτριπτάνη (χρησιμοποιείται για θεραπεία της ημικρανίας)
- οπιοειδή (όπως φαιντανύλη)
- ιματινίμη, λαπατινίμη (χρησιμοποιούνται για την αντιμετώπιση του καρκίνου)
- μεθοτρεξάτη (χρησιμοποιείται για την αντιμετώπιση του καρκίνου, της ρευματοειδούς αρθρίτιδας ή της ψωρίασης)

- σουλφασαλαζίνη (χρησιμοποιείται για την αντιμετώπιση φλεγμονωδών νόσων του εντέρου)
- τοποτεκάνη (χρησιμοποιείται για την αντιμετώπιση του καρκίνου)
- στατίνες όπως πιταβαστατίνη, ροσουβαστατίνη (χρησιμοποιούνται για τη μείωση της χοληστερόλης το αίμα)

Το Sivextro μπορεί να παρεμποδίσει τις επιδράσεις αυτών των φαρμάκων. Ο γιατρός σας θα σας εξηγήσει περισσότερα.

Κύηση και θηλασμός

Εάν είστε έγκυος ή θηλάζετε, νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί, ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας προτού πάρετε αυτό το φάρμακο.

Δεν είναι γνωστό εάν το Sivextro περνά στο μητρικό γάλα στον άνθρωπο. Ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού σας προτού θηλάσετε το μωρό σας.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων

Μην οδηγείτε ή χειρίζεστε μηχανήματα εάν νοιώθετε ζάλη ή κούραση αφότου πάρετε αυτό το φάρμακο.

3. Πώς να πάρετε το Sivextro

Πάντοτε να παίρνετε το φάρμακο αυτό αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

Η συνιστώμενη δόση είναι ένα δισκίο των 200 mg μία φορά ημερησίως για 6 ημέρες. Τα δισκία καταπίνονται ολόκληρα και μπορούν να ληφθούν με ή χωρίς τροφές ή ποτά.

Απευθυνθείτε σε γιατρό εάν δεν αισθάνεσθε καλύτερα, ή εάν αισθάνεσθε χειρότερα μετά από 6 ημέρες.

Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση Sivextro από την κανονική

Επικοινωνήστε με το γιατρό, το φαρμακοποιό ή το τμήμα επειγόντων περιστατικών του πλησιέστερου νοσοκομείου σας το συντομότερο δυνατόν σε περίπτωση που έχετε πάρει περισσότερα δισκία από το κανονικό, και πάρτε μαζί σας το φάρμακο.

Εάν ξεχάσετε να πάρετε το Sivextro

Εάν ξεχάσετε να πάρετε το φάρμακό σας, πάρτε τη δόση το συντομότερο δυνατόν οποιαδήποτε στιγμή έως 8 ώρες πριν από την επόμενη προγραμματισμένη δόση. Εάν απομένουν λιγότερο από 8 ώρες πριν την επόμενη δόση, τότε περιμένετε μέχρι την επόμενη προγραμματισμένη δόση. Μην πάρετε διπλή δόση για να αναπληρώσετε τη δόση που ξεχάσατε. Εάν έχετε οποιαδήποτε αμφιβολία, ζητήστε τη συμβουλή του φαρμακοποιού σας.

Θα πρέπει να πάρετε και τα 6 δισκία για να ολοκληρώσετε το σχήμα της θεραπείας σας, ακόμα κι αν έχετε παραλείψει μια δόση.

Εάν σταματήσετε να παίρνετε το Sivextro

Εάν σταματήσετε να παίρνετε το Sivextro χωρίς τη συμβουλή του γιατρού σας, τα συμπτώματά σας ενδέχεται να επιδεινωθούν. Απευθυνθείτε στο γιατρό ή το φαρμακοποιό σας προτού σταματήσετε να παίρνετε το φάρμακό σας.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες αν

και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Επικοινωνήστε αμέσως με το γιατρό σας εάν πάσχετε από διάρροια κατά τη διάρκεια ή μετά τη λήξη της θεραπείας σας.

Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες ενδέχεται να περιλαμβάνουν:

Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 10 άτομα)

- Ναυτία
- Έμετος
- Πονοκέφαλος
- Κνησμός σε ολόκληρο το σώμα
- Κόπωση
- Ζάλη

Όχι συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 100 άτομα)

- Μυκητιασικές λοιμώξεις του δέρματος, του στόματος και του κόλπου (στοματικές άφθες/κολπική μυκητίαση)
- Κνησμός (συμπεριλαμβάνοντας κνησμό λόγω αλλεργικής αντίδρασης), απώλεια μαλλιών, ακμή, ερυθρό και/ή κνησμώδες εξάνθημα ή κνίδωση, υπερβολική εφίδρωση
- Μείωση ή απώλεια ευαισθησίας του δέρματος, αίσθημα μυρμηκίασης/τσιμπήματος στο δέρμα
- Έξαψη ή ερυθρίαση/ερυθρότητα στο πρόσωπο, στον αυχένα ή στα άνω μέρη του θώρακα
- Απόστημα (διογκωμένο εξόγκωμα με πύον)
- Κολπική λοίμωξη, φλεγμονή ή κνησμός
- Άγχος, ευερεθιστότητα, τρέμουλο
- Λοίμωξη στην αναπνευστική οδό (κόλποι, φάρυγγας και στήθος)
- Ξηρότητα στη μύτη, συμφόρηση στο στήθος, βήχας
- Υπνηλία, μη φυσιολογικό μοτίβο ύπνου, δυσκολία ύπνου, εφιάλτες (δυσάρεστα/ανησυχητικά όνειρα)
- Ξηροστομία, δυσκοιλιότητα, δυσπεψία, πόνος/δυσφορία στην κοιλιά, ακούσια προσπάθεια για έμετο, τάση για έμετο, αίμα έντονου κόκκινου χρώματος στα κόπρανα
- Γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση (καούρα, πόνος ή δυσκολία στην κατάποση), μετεωρισμός/αέρια
- Αρθραλγία, μυϊκοί σπασμοί, οσφυαλγία, αυχενάλγία, πόνος/δυσφορία στα άκρα, μείωση της δύναμης λαβής
- Θαμπή όραση, «μυγάκια» (μικρά σχήματα που φαίνεται να περιφέρονται στο οπτικό πεδίο)
- Πρησμένοι ή διογκωμένοι λεμφαδένες
- Αλλεργική αντίδραση
- Αφυδάτωση
- Ελλιπής ρύθμιση του διαβήτη
- Μη φυσιολογική αίσθηση της γεύσης
- Αργός καρδιακό παλμός
- Πυρετός
- Διόγκωση στους αστραγάλους και/ή στα πέλματα
- Ούρα με μη φυσιολογική οσμή, μη φυσιολογικές αιματολογικές εξετάσεις

Συχνότητα μη γνωστή (η συχνότητα δεν μπορεί να εκτιμηθεί με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα)

- Αιμορραγία ή εμφάνιση μωλώπων εύκολα (λόγω χαμηλού αριθμού αιμοπεταλίων, των μικρών κυττάρων που εμπλέκονται στην πήξη στο αίμα σας)

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό, ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια

του παρόντος φαρμάκου.

5. Πώς να φυλάσσετε το Sivextro

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στο κουτί ή στην κυψέλη ή στην επισήμανση μετά τη ΛΗΞΗ. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Δεν υπάρχουν ειδικές οδηγίες διατήρησης για το προϊόν αυτό.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα σκουπίδια. Ρωτήστε το φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το Sivextro

- Η δραστική ουσία είναι η φωσφορική τεδιζολίδη. Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 200 mg φωσφορικής τεδιζολίδης.
- Τα άλλα συστατικά είναι μικροκρυσταλλική κυτταρίνη, μαννιτόλη, ποβιδόνη, κροσποβιδόνη και μαγνήσιο στεατικό εντός του πυρήνα του δισκίου. Το λεπτό υμένιο του δισκίου περιέχει πολυβινυλική αλκοόλη, διοξείδιο τιτανίου (E171), πολυαιθυλενογλυκόλη, τάλη και σιδήρου οξείδιο κίτρινο (E 172).

Εμφάνιση του Sivextro και περιεχόμενα της συσκευασίας

Το Sivextro είναι ένα οβάλ, κίτρινου χρώματος επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο με τυπωμένο «TZD» στη μια πλευρά και '200' στην άλλη πλευρά.

Είναι διαθέσιμο σε 6 x 1 δισκία σε διάτρητες κυψέλες μονάδας δόσης.

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας και Παρασκευαστής

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

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείσθε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του Κατόχου της Άδειας Κυκλοφορίας:

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

MSD A.Φ.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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

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

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

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

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις {MM/EEEE}.

Λεπτομερείς πληροφορίες για το προϊόν αυτό είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ: Πληροφορίες για τον ασθενή

Sivextro 200 mg κόνιες για πυκνό σκεύασμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση
φωσφορική τεδιζολίδη

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης προτού αρχίσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε το γιατρό ή το νοσοκόμο σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή το νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:

1. Τι είναι το Sivextro και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Sivextro
3. Πώς να πάρετε το Sivextro
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το Sivextro
6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το Sivextro και ποια είναι η χρήση του

Το Sivextro είναι ένα αντιβιοτικό που περιέχει τη δραστική ουσία φωσφορική τεδιζολίδη. Ανήκει σε μια ομάδα φαρμάκων που ονομάζονται «οξαζολιδινόνες».

Χρησιμοποιείται σε ενήλικες και εφήβους ηλικίας 12 ετών και άνω για την αντιμετώπιση λοιμώξεων στο δέρμα και σε ιστούς κάτω από το δέρμα.

Λειτουργεί σταματώντας την ανάπτυξη ορισμένων βακτηρίων τα οποία μπορούν να προκαλέσουν σοβαρές λοιμώξεις.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε προτού σας χορηγηθεί το Sivextro

Μην χρησιμοποιήσετε το Sivextro:

- σε περίπτωση αλλεργίας στη φωσφορική τεδιζολίδη ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6).

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Ο γιατρός σας θα έχει αποφασίσει εάν το Sivextro είναι κατάλληλο για την αντιμετώπιση της λοίμωξής σας.

Απευθυνθείτε στον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας πριν σας χορηγηθεί το Sivextro εάν οποιοδήποτε από τα ακόλουθα ισχύει για εσάς:

- εάν πάσχετε από διάρροια, ή είχατε παρουσιάσει διάρροια ενόσω (ή έως 2 μήνες μετά) παίρνατε αντιβιοτικά στο παρελθόν.
- σε περίπτωση αλλεργίας σε άλλα φάρμακα που ανήκουν στην ομάδα «οξαζολιδινόνες» (π.χ. λινεζολίδη, κυκλοσερίνη).
- έχετε ιστορικό αιμορραγίας ή παθαίνετε μώλωπες εύκολα (το οποίο μπορεί να είναι μια ένδειξη χαμηλού αριθμού αιμοπεταλίων, των μικρών κυττάρων που εμπλέκονται στην πήξη στο αίμα σας).
- έχετε προβλήματα στους νεφρούς.
- εάν παίρνετε ορισμένα φάρμακα για τη θεραπεία της κατάθλιψης, γνωστά ως τρικυκλικά,

ΕΑΕΣ (εκλεκτικοί αναστολείς επαναπρόσληψης της σεροτονίνης), οπιοειδή ή ΜΑΟ (αναστολείς μονοαμινοξειδάσης). Η χρήση αυτών των φαρμάκων μαζί με φωσφορική τεδιζολίδα μπορεί να οδηγήσει σε σύνδρομο σεροτονίνης, μια δυνητικά απειλητική για τη ζωή κατάσταση (με συμπτώματα όπως αίσθημα αποπροσανατολισμού, δυσκολία συγκέντρωσης, υψηλή θερμοκρασία, αυξημένα αντανακλαστικά, δυσκολία συντονισμού των μυϊκών κινήσεων). Βλ. Άλλα φάρμακα και Sivextro για παραδείγματα.

- εάν παίρνετε ορισμένα φάρμακα τα οποία χρησιμοποιούνται για την αντιμετώπιση της ημικρανίας και είναι γνωστά ως «τριπτάνες».). Βλ. Άλλα φάρμακα και Sivextro για παραδείγματα..

Ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν έχετε αμφιβολίες για το εάν παίρνετε οποιοδήποτε από αυτά τα φάρμακα.

Διάρροια

Επικοινωνήστε αμέσως με το γιατρό σας εάν πάσχετε από διάρροια κατά τη διάρκεια ή μετά τη λήξη της θεραπείας σας. Μην πάρετε οποιοδήποτε φάρμακο για την αντιμετώπιση της διάρροιας χωρίς προηγουμένως να ρωτήσετε το γιατρό σας.

Αντοχή στα αντιβιοτικά

Τα βακτήρια μπορούν να γίνουν ανθεκτικά στη θεραπεία με αντιβιοτικά με το πέρασμα του χρόνου. Αυτό συμβαίνει όταν τα αντιβιοτικά δεν μπορούν να σταματήσουν την ανάπτυξη των βακτηρίων και να αντιμετωπίσουν τη λοίμωξή σας. Ο γιατρός σας θα αποφασίσει εάν θα πρέπει να σας χορηγηθεί το Sivextro για την αντιμετώπιση της λοίμωξής σας.

Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Ορισμένες ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν παρατηρηθεί με το Sivextro ή κάποιο άλλο μέλος της κατηγορίας των οξαζολιδινονών όταν χορηγήθηκε για διάστημα που υπερβαίνει το συνιστώμενο για το Sivextro. Ενημερώστε αμέσως το γιατρό σας εάν πάσχετε από οποιοδήποτε από τα ακόλουθα ενόσω παίρνετε το Sivextro:

- χαμηλές τιμές λευκών αιμοσφαιρίων
- αναιμία (χαμηλός αριθμός ερυθρών αιμοσφαιρίων)
- αιμορραγία ή εύκολος μωλωπισμός
- απώλεια ευαισθησίας στις παλάμες ή στα πέλματα (όπως αιμοδία, αίσθημα μυρμηκίασης/τσιμπήματος, ή οξείς πόνοι)
- οποιαδήποτε προβλήματα με την όρασή σας όπως θαμπή όραση, αλλαγές στην έγχρωμη όραση, δυσκολία να δείτε λεπτομέρειες ή εάν το οπτικό πεδίο σας γίνει περιορισμένο.

Παιδιά

Αυτό το φάρμακο δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε παιδιά ηλικίας κάτω των 12 ετών καθώς δεν έχει μελετηθεί επαρκώς σε αυτό τον πληθυσμό.

Άλλα φάρμακα και Sivextro

Ενημερώστε τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα. Είναι ιδιαίτερα σημαντικά να ενημερώσετε το γιατρό σας εάν παίρνετε επίσης:

- αμιτριπτυλίνη, σιταλοπράμη, κλομιπραμίνη, δοσουλεπίνη, δοξεπίνη, φλουοξετίνη, φλουβοξαμίνη, ιμιπραμίνη, ισοκαρβοξαζίδη, λοφεπραμίνη, μοκλοβεμίδη, παροξετίνη, φαινελζίνη, σελεγιλίνη, σερτραλίνη, ντουλοξετίνη και βενλαφαξίνη (χρησιμοποιείται για θεραπεία της κατάθλιψης). Υπάρχει κίνδυνος η φωσφορική τεδιζολίδα να αλληλεπιδράσει με ορισμένα φάρμακα, συμπεριλαμβανομένων αυτών που αναφέρονται, και να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες όπως αλλαγές στην αρτηριακή πίεση ή τη θερμοκρασία.
- σουματριπτάνη και ζολμιτριπτάνη (χρησιμοποιείται για θεραπεία της ημικρανίας)
- οπιοειδή (όπως φαιντανύλη)

Κόση και θηλασμός

Εάν είστε έγκυος ή θηλάζετε, νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί, ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού ή του νοσοκόμου σας προτού πάρετε αυτό το φάρμακο.

Δεν είναι γνωστό εάν το Sivextro περνά στο μητρικό γάλα στον άνθρωπο. Ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού σας προτού θηλάσετε το μωρό σας.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων

Μην οδηγείτε ή χειρίζεστε μηχανήματα εάν νοιώθετε ζάλη ή κούραση αφότου πάρετε αυτό το φάρμακο.

Το Sivextro περιέχει νάτριο

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά φιαλίδιο, είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νατρίου».

3. Πώς να πάρετε το Sivextro

Το Sivextro θα σας δοθεί από ένα νοσοκόμο ή γιατρό.

Θα σας δοθεί μέσω στάγδην έγχυσης απευθείας εντός μιας φλέβας (ενδοφλεβίως) επί περίπου 1 ώρα.

Θα σας δίνεται μία έγχυση των 200 mg Sivextro μία φορά την ημέρα για 6 ημέρες.

Απευθυνθείτε σε γιατρό εάν δεν αισθάνεσθε καλύτερα, ή εάν αισθάνεσθε χειρότερα μετά από 6 ημέρες.

Εάν σας δοθεί μεγαλύτερη δόση Sivextro από την κανονική

Ενημερώστε το γιατρό ή το νοσοκόμο σας αμέσως εάν ανησυχείτε ότι μπορεί να σας έχει δοθεί υπερβολική ποσότητα Sivextro.

Εάν παραλείψετε μια δόση Sivextro

Ενημερώστε το γιατρό ή το νοσοκόμο σας αμέσως εάν ανησυχείτε ότι μπορεί να έχετε παραλείψει μια δόση.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε το γιατρό ή το νοσηλεύτη σας.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Επικοινωνήστε αμέσως με το γιατρό σας εάν πάσχετε από διάρροια κατά τη διάρκεια ή μετά τη λήξη της θεραπείας σας.

Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες ενδέχεται να περιλαμβάνουν:

Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 10 άτομα)

- Ναυτία
- Έμετος
- Πονοκέφαλος
- Κνησμός σε ολόκληρο το σώμα
- Κόπωση
- Ζάλη
- Πόνος ή οίδημα στο σημείο της έγχυσης

Όχι συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 100 άτομα)

- Μυκητιασικές λοιμώξεις του δέρματος, του στόματος και του κόλπου (στοματικές άφθες/κολπική μυκητίαση)
- Κνησμός (συμπεριλαμβάνοντας κνησμό λόγω αλλεργικής αντίδρασης), απώλεια μαλλιών,

- ακμή, ερυθρό και/ή κνησμάδες εξάνθημα ή κνίδωση, υπερβολική εφίδρωση
- Μείωση ή απώλεια ευαισθησίας του δέρματος, αίσθημα μυρμηκίασης/τσιμπήματος στο δέρμα
- Έξαψη ή ερυθρίαση/ερυθρότητα στο πρόσωπο, στον αυχένα ή στα άνω μέρος του θώρακα
- Απόστημα (διογκωμένο εξόγκωμα με πύον)
- Κολπική λοίμωξη, φλεγμονή ή κνησμός
- Άγχος, ευερεθιστότητα, τρέμουλο
- Λοίμωξη στην αναπνευστική οδό (κόλποι, φάρυγγας και στήθος)
- Ξηρότητα στη μύτη, συμφόρηση στο στήθος, βήχας
- Υπνηλία, μη φυσιολογικό μοτίβο ύπνου, δυσκολία ύπνου, εφιάλτες (δυσάρεστα/ανησυχητικά όνειρα)
- Ξηροστομία, δυσκοιλιότητα, δυσπεψία, πόνος/δυσφορία στην κοιλιά, ακούσια προσπάθεια για έμετο, τάση για έμετο, αίμα έντονου κόκκινου χρώματος στα κόπρανα
- Γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση (καούρα, πόνος ή δυσκολία στην κατάποση), μετεωρισμός/αέρια
- Αρθραλγία, μυϊκοί σπασμοί, οσφυαλγία, αυχενάλγία, πόνος/δυσφορία στα άκρα, μείωση της δύναμης λαβής
- Θαμπή όραση, «μυγάκια» (μικρά σχήματα που φαίνεται να περιφέρονται στο οπτικό πεδίο)
- Πρησμένοι ή διογκωμένοι λεμφαδένες
- Αλλεργική αντίδραση
- Αφυδάτωση
- Ελλιπής ρύθμιση του διαβήτη
- Μη φυσιολογική αίσθηση της γεύσης
- Αργός καρδιακό παλμός
- Πυρετός
- Διόγκωση στους αστραγάλους και/ή στα πέλματα
- Ούρα με μη φυσιολογική οσμή, μη φυσιολογικές αιματολογικές εξετάσεις
- Αντιδράσεις έγχυσης (ρίγη, τρέμουλο με πυρετό, μυϊκό άλγος, διόγκωση του προσώπου, αδυναμία, λιποθυμία, δύσπνοια, αίσθημα σύσφιξης του θώρακα και στηθάγχη).

Συχνότητα μη γνωστή (η συχνότητα δεν μπορεί να εκτιμηθεί με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα)

- Αιμορραγία ή εμφάνιση μολώπων εύκολα (λόγω χαμηλού αριθμού αιμοπεταλίων, των μικρών κυττάρων που εμπλέκονται στην πήξη στο αίμα σας)

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή το νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. Πώς να φυλάσσετε το Sivextro

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στην επισήμανση του φυλλαδίου μετά τη ΛΗΞΗ. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Δεν υπάρχουν ειδικές οδηγίες διατήρησης για το φαρμακευτικό αυτό προϊόν.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο εάν παρατηρήσετε τυχόν σωματίδια ή εάν το διάλυμα είναι θολό.

Αφού ανοιχτεί αυτό το φάρμακο πρέπει να χρησιμοποιηθεί αμέσως. Εάν όχι, το ανασυσταμένο και

αραιωμένο διάλυμα θα πρέπει να φυλάσσεται σε θερμοκρασία δωματίου ή σε ψυγείο στους 2°C έως 8°C, και να χορηγείται εντός 24 ωρών μετά την ανασύσταση.

Κάθε αχρησιμοποίητο φάρμακο ή υπόλειμμα, συμπεριλαμβανομένων των υλικών που χρησιμοποιούνται για την ανασύσταση, την αραιώση και τη χορήγηση, πρέπει να απορρίπτονται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το Sivextro

- Η δραστική ουσία είναι η φωσφορική τεδιζολίδη. Κάθε φιαλίδιο κόνεως περιέχει άλας φωσφορικού δινάτριου τεδιζολίδης που είναι ίσο με 200 mg φωσφορικής τεδιζολίδης.
- Τα άλλα συστατικά είναι μαννιτόλη, υδροξείδιο του νατρίου (για ρύθμιση του pH) και υδροχλωρικό οξύ (για ρύθμιση του pH).

Εμφάνιση του Sivextro και περιεχόμενα της συσκευασίας

Το Sivextro είναι μια λευκή προς υπόλευκη κόνις για πυκνό σκεύασμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση σε ένα γυάλινο φιαλίδιο. Θα γίνεται ανασύσταση στην κόνι μέσα στο φιαλίδιο με 4 ml ενέσιμο ύδωρ. Το ανασυσταμένο διάλυμα θα αφαιρείται από το φιαλίδιο και θα προστίθεται σε ένα σάκο έγχυσης που περιέχει 0,9% χλωριούχο νάτριο στο νοσοκομείο.

Είναι διαθέσιμο σε συσκευασίες που περιέχουν 1 ή 6 φιαλίδια.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας

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

Παρασκευαστής

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

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείσθε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του κατόχου της άδειας κυκλοφορίας:

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health)
Limited
Tel: +353 (0)1 299 8700
medinfo_ireland@merck.com

Ísland

Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

Italia

MSD Italia S.r.l.
Tel: 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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

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

Latvija
SIA Merck Sharp & Dohme Latvija
Tel: +371 67364224
msd_lv@merck.com

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

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις {MM/EEEE}.

Λεπτομερείς πληροφορίες για το προϊόν αυτό είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

Οι πληροφορίες που ακολουθούν απευθύνονται μόνο σε επαγγελματίες υγείας:

Σημαντικό: Παρακαλείσθε να ανατρέξετε στις Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος (ΠΧΠ) προτού συνταγογραφήσετε.

Οι ασθενείς που ξεκινούν θεραπεία με την παρεντερική μορφή μπορούν να μεταπηδήσουν σε εκείνη που χορηγείται από το στόμα όταν ενδείκνυται κλινικά.

Το Sivextro πρέπει να ανασυσταθεί με ενέσιμο ύδωρ και κατόπιν να αραιωθεί σε 250 ml ενέσιμου διαλύματος χλωριούχου νατρίου 0,9%.

Μόνο περιορισμένα δεδομένα είναι διαθέσιμα σχετικά με τη συμβατότητα του Sivextro με άλλες ενδοφλέβιες ουσίες, επομένως δεν θα πρέπει να προστίθενται πρόσθετα ή άλλα φαρμακευτικά προϊόντα στα φιαλίδια μίας χρήσης του Sivextro, ούτε να εγχέονται ταυτοχρόνως. Εάν η ίδια ενδοφλέβια γραμμή χρησιμοποιείται για διαδοχική έγχυση αρκετών διαφορετικών φαρμακευτικών προϊόντων, η γραμμή θα πρέπει να εκπλένεται πριν και μετά την έγχυση με χλωριούχο νάτριο 0,9%. Μην χρησιμοποιείτε ενέσιμο διάλυμα Lactated Ringer ή διάλυμα Hartmann.

Ανασύσταση

Άσηπτη τεχνική πρέπει να ακολουθείται στην προετοιμασία του διαλύματος έγχυσης. Κάντε ανασύσταση στο περιεχόμενο του φιαλιδίου με 4 ml ενέσιμο ύδωρ, και στροβιλίστε το απαλά μέχρι να διαλυθεί τελείως η κόνις. Αποφύγετε την ανάδευση ή γρήγορες κινήσεις καθώς ενδέχεται να προκληθεί αφρισμός.

Αραίωση

Για χορήγηση, το ανασυσταμένο διάλυμα πρέπει να αραιώνεται περαιτέρω σε 250 ml διαλύματος χλωριούχου νατρίου 0,9%. Μην αναδεύετε το σάκκο. Το διάλυμα που προκύπτει είναι ένα διαφανές άχρωμο ή υποκίτρινο διάλυμα.

Έγχυση

Πριν από τη χορήγηση, το ανασυσταμένο διάλυμα θα πρέπει να επιθεωρείται οπτικά για τυχόν σωματιδιακό υλικό. Τα ανασυσταμένα διαλύματα που περιέχουν ορατά σωματίδια θα πρέπει να απορρίπτονται.

Το Sivextro χορηγείται ενδοφλεβίως επί περίπου 1 ώρα.

Το ανασυσταμένο διάλυμα πρέπει να χορηγείται ως ενδοφλέβια έγχυση μόνο. Δεν πρέπει να χορηγείται ως ενδοφλέβιος βλωμός. Το Sivextro δεν πρέπει να αναμιγνύεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα.

Κάθε φιαλίδιο προορίζεται για μία μόνο χρήση.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙV

ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΑ ΠΟΡΙΣΜΑΤΑ ΚΑΙ ΛΟΓΟΙ ΓΙΑ ΤΗΝ ΤΡΟΠΟΠΟΙΗΣΗ ΤΩΝ ΟΡΩΝ ΑΔΕΙΑΣ(-ΩΝ) ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Επιστημονικά πορίσματα

Λαμβάνοντας υπόψη την Έκθεση Αξιολόγησης της PRAC σχετικά με την (τις) PSUR(s) για την φωσφορική τεδιζολίδη, τα επιστημονικά πορίσματα της PRAC είναι τα εξής:

Με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα για το σύνδρομο σεροτονίνης από τη βιβλιογραφία και αυθόρμητες αναφορές, συμπεριλαμβανομένης σε ορισμένες περιπτώσεις της στενής χρονικής σχέσης, της θετικής αποκλιμάκωσης και/ή εκ νέου πρόκλησης και λαμβάνοντας υπόψη έναν εύλογο μηχανισμό δράσης, η PRAC θεωρεί ότι η πιθανότητα αιτιώδους σχέσης μεταξύ της φωσφορικής τεδιζολίδης και του συνδρόμου σεροτονίνης είναι τουλάχιστον εύλογη. Η PRAC κατέληξε στο συμπέρασμα ότι η πληροφορία προϊόντος των προϊόντων που περιέχουν φωσφορική τεδιζολίδη θα πρέπει να τροποποιηθεί αντιστοίχως.

Η CHMP, αφού εξέτασε τη σύσταση της PRAC, συμφώνησε με τα γενικά πορίσματα της PRAC και τους λόγους διατύπωσης της σύστασης.

Λόγοι για την τροποποίηση των όρων άδειας(-ών) κυκλοφορίας

Με βάση τα επιστημονικά πορίσματα για τη φωσφορική τεδιζολίδη, η CHMP έκρινε ότι η σχέση οφέλους-κινδύνου του(ων) φαρμακευτικού(ών) προϊόντος(ων) που περιέχουν φωσφορική τεδιζολίδη παραμένει αμετάβλητη, υπό την επιφύλαξη των προτεινόμενων αλλαγών στις πληροφορίες προϊόντος. Η CHMP εισηγείται την τροποποίηση των όρων άδειας(-ών) κυκλοφορίας.