

**PRILOG I.**  
**SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA**

## 1. NAZIV LIJEKA

Sivextro 200 mg filmom obložene tablete

## 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna filmom obložena tableta sadrži 200 mg tedizolidfosfata.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

## 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta (tableta).

Ovalna (dugačka 13,8 mm i široka 7,4 mm), žuta, filmom obložena tableta s utisnutom oznakom „TZD“ na prednjoj strani i „200“ na poleđini.

## 4. KLINIČKI PODACI

### 4.1 Terapijske indikacije

Sivextro je indiciran za liječenje akutnih bakterijskih infekcija kože i kožnih struktura u odraslih i adolescenata u dobi od 12 i više godina (vidjeti dijelove 4.4. i 5.1).

Potrebno je uzeti u obzir službene smjernice o ispravnoj primjeni antibakterijskih lijekova.

### 4.2 Doziranje i način primjene

#### Doziranje

Tedizolidfosfat filmom obložene tablete ili prašak za koncentrat za otopinu za infuziju mogu se koristiti za početnu terapiju. Bolesnici koji započnu liječenje parenteralnom formulacijom mogu se prebaciti na peroralnu formulaciju kada je to klinički indicirano.

#### *Preporučena doza i trajanje*

Preporučena doza za odrasle i adolescente u dobi od 12 i više godina je 200 mg jedanput na dan tijekom 6 dana.

Sigurnost i djelotvornost tedizolidfosfata kada se primjenjuje u razdobljima dužim od 6 dana nisu ustanovljene (vidjeti dio 4.4).

#### *Propuštena doza*

Propusti li se doza lijeka, treba je uzeti što prije, u bilo koje vrijeme do najkasnije 8 sati prije sljedeće planirane doze. Ako je do sljedeće doze ostalo manje od 8 sati, tada bolesnik mora pričekati do sljedeće planirane doze. Bolesnik ne smije uzeti dvostruku dozu kako bi nadoknadio propuštenu dozu.

#### *Starije osobe (≥ 65 godina)*

Nije potrebno prilagođavati dozu (vidjeti dio 5.2). Kliničko iskustvo u bolesnika u dobi ≥ 75 godina je ograničeno.

#### *Oštećenje funkcije jetre*

Nije potrebno prilagođavati dozu (vidjeti dio 5.2).

### *Oštećenje funkcije bubrega*

Nije potrebno prilagođavati dozu (vidjeti dio 5.2).

### *Pedijatrijska populacija*

Sigurnost i djelotvornost tedizolidfosfata u djece mlađe od 12 godina nisu još ustanovljene. Trenutno dostupni podaci opisani su u dijelu 5.2, međutim nije moguće dati preporuku o doziranju za djecu mlađu od 12 godina.

### Način primjene

Za peroralnu primjenu. Filmom obložene tablete mogu se uzimati s hranom ili bez nje. Vrijeme do vršne koncentracije tedizolida kod peroralne primjene natašte je 6 sati brže nego kod primjene uz visokokalorični obrok koji sadrži visok postotak masnoća (vidjeti dio 5.2). Ako je potreban brzi učinak antibiotika, treba razmotriti intravensku primjenu.

## **4.3 Kontraindikacije**

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

## **4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi**

### Bolesnici s neutropenijom

Sigurnost i djelotvornost tedizolidfosfata u bolesnika s neutropenijom (broj neutrofila < 1000 stanica/mm<sup>3</sup>) nisu ispitane. U životinjskom modelu infekcije, antibakterijska aktivnost tedizolida se smanjila u odsutnosti granulocita. Klinički značaj ovog nalaza nije poznat. Potrebno je razmotriti druge terapije prilikom liječenja bolesnika s neutropenijom i akutnom bakterijskom infekcijom kože i kožnih struktura (vidjeti dio 5.1).

### Poremećaj funkcije mitohondrija

Tedizolid inhibira sintezu proteina u mitohondrijima. Nuspojave kao što su laktacidoza, anemija i neuropatija (optička i periferna) mogu se pojaviti kao posljedica te inhibicije. Ti su događaji primijećeni kod liječenja drugim lijekom iz skupine oksazolidinona u trajanju dužem od preporučenog za tedizolidfosfat.

### Mijelosupresija

Tijekom liječenja tedizolidfosfatom primijećeni su trombocitopenija, smanjena razina hemoglobina i smanjen broj neutrofila. Anemija, leukopenija i pancitopenija prijavljene su u bolesnika liječenih drugim lijekom iz skupine oksazolidinona, a izgleda da je rizik od takvih učinaka povezan s trajanjem liječenja.

Većina slučajeva trombocitopenije javila se pri liječenju koje je trajalo dulje od preporučenog razdoblja. Moguća je povezanost s trombocitopenijom u bolesnika s insuficijencijom bubrega. Potrebno je pratiti bolesnike kod kojih se razvila mijelosupresija i ponovno ocijeniti omjer koristi i rizika. U slučaju nastavka liječenja potrebno je uvesti pomno praćenje krvne slike i odgovarajuće strategije liječenja.

### Periferna neuropatija i poremećaji vidnog živca

Periferna neuropatija, kao i optička neuropatija koja ponekad može uznapredovati do gubitka vida, prijavljene su u bolesnika liječenih drugim lijekom iz skupine oksazolidinona kad je liječenje trajalo dulje od preporučenog razdoblja liječenja za tedizolidfosfat. Neuropatija (optička i periferna) nije zabilježena u bolesnika liječenih tedizolidfosfatom tijekom preporučenog trajanja liječenja od 6 dana. Sve bolesnike treba uputiti na prijavu simptoma pogoršanja vida, primjerice promjene oštine vida, promjene u opažanju boja, zamagljen vid ili ispad vidnog polja. U takvim se slučajevima preporučuje hitan pregled, uz upućivanje oftalmologu prema potrebi.

## Laktacidoza

Laktacidoza je prijavljena prilikom primjene drugog lijeka iz skupine oksazolidinona. Laktacidoza nije zabilježena u bolesnika liječenih tedizolidfosfatom tijekom preporučenog trajanja liječenja od 6 dana.

## Reakcije preosjetljivosti

Tedizolidfosfat se mora primjenjivati uz oprez u bolesnika za koje je poznato da su preosjetljivi na druge oksazolidinone jer može doći do križne preosjetljivosti.

## Proljev povezan s *Clostridioides difficile*

Pri uporabi tedizolidfosfata prijavljen je proljev povezan s *Clostridioides difficile* (engl. *Clostridioides difficile* associated diarrhoea, CDAD) (vidjeti dio 4.8). CDAD može u rasponu po težini poprimiti oblik od blagog proljeva do kolitisa sa smrtnim ishodom. Liječenje antibakterijskim lijekovima mijenja normalnu floru debelog crijeva, što može dovesti do prekomjernog rasta bakterije *C. difficile*.

Na CDAD se mora posumnjati u svakog bolesnika u kojeg se javi teški proljev nakon primjene antibiotika. Nužno je uzeti detaljnu anamnezu budući da ima izvješća o pojavi CDAD-a čak dva i više mjeseca nakon primjene antibakterijskih lijekova.

Ako se sumnja na CDAD ili se CDAD potvrdi, potrebno je odmah prekinuti primjenu tedizolidfosfata i, ako je moguće, drugih antibakterijskih lijekova koji nisu usmjereni protiv *C. difficile* te odmah poduzeti odgovarajuće terapijske mjere. Potrebno je razmotriti prikladne potporne mjere, antibiotsko liječenje *C. difficile* te kiruršku procjenu. U toj je situaciji kontraindicirana primjena lijekova koji inhibiraju crijevnu peristaltiku.

## Inhibicija monoaminoksidaze

Tedizolid je reverzibilan, neselektivan inhibitor monoaminoksidaze (MAO) *in vitro* (vidjeti dio 4.5).

## Serotoninski sindrom

Zabilježene su spontane prijave serotoninskog sindroma povezanog s istodobnom primjenom oksazolidinona, uključujući tedizolidfosfat, uz serotonergičke lijekove (kao što su antidepresivi i opiodi) (vidjeti dio 4.5).

Potreban je oprez kad se tedizolid primjenjuje u kombinaciji s tim lijekovima. Bolesnike treba pomno pratiti zbog moguće pojave znakova i simptoma serotoninskog sindroma, kao što su poremećaj kognitivne funkcije, hiperpireksija, hiperrefleksija i nekoordiniranost. U slučaju pojave znakova ili simptoma liječnici trebaju razmotriti prekid primjene jednog ili obaju lijekova.

## Neosjetljivi mikroorganizmi

Propisivanje tedizolidfosfata kada nema dokaza ili snažne sumnje na bakterijsku infekciju povećava rizik od razvoja bakterija rezistentnih na lijek.

Tedizolid u pravilu nije aktivan protiv gram-negativnih bakterija.

## Ograničenja kliničkih podataka

Sigurnost i djelotvornost tedizolidfosfata kada se primjenjuje duže od 6 dana nisu ustanovljene.

U ispitivanju akutnih bakterijskih infekcija kože i kožnih struktura, vrste liječenih infekcija bile su ograničene samo na celulitis/erizipel ili veće kožne apscese i infekcije rana. Nisu ispitane druge vrste kožnih infekcija.

Iskustvo s tedizolidfosfatom u liječenju bolesnika s istodobnim akutnim bakterijskim infekcijama kože i kožnih struktura i sekundarnom bakterijemijom je ograničeno, a nema iskustva u liječenju akutnih bakterijskih infekcija kože i kožnih struktura s teškom sepsom ili septičkim šokom.

Kontrolirana klinička ispitivanja nisu uključivala bolesnike s neutropenijom (broj neutrofila < 1000 stanica/mm<sup>3</sup>) niti teško imunokompromitirane bolesnike.

#### **4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija**

##### Farmakokinetičke interakcije

U kliničkom ispitivanju u kojem se usporedila farmakokinetika jedne doze (10 mg) rosuvastatina (supstrat proteina rezistencije raka dojke [engl. *Breast Cancer Resistance Protein*, BCRP]) primijenjenog samog ili u kombinaciji s tedizolidfosfatom (oralna doza od 200 mg jedanput na dan), AUC rosuvastatina povećao se za približno 70 %, a C<sub>max</sub> za približno 55 % pri istodobnoj primjeni tedizolidfosfata. Stoga, peroralna primjena tedizolidfosfata može rezultirati inhibicijom BCRP-a na razini crijeva. Ako je moguće, potrebno je razmotriti prekid istodobne primjene lijeka koji je supstrat BCRP-a (kao što je imatinib, lapatinib, metotreksat, pitavastatin, rosuvastatin, sulfasalazin i topotekan) tijekom 6 dana liječenja peroralnom primjenom tedizolidfosfata.

U kliničkom ispitivanju u kojem se usporedila farmakokinetika jedne doze (2 mg) midazolama (supstrat CYP3A4) primijenjenog samog ili u kombinaciji s tedizolidfosfatom (oralna doza od 200 mg jedanput na dan tijekom 10 dana), AUC midazolama uz istodobnu primjenu tedizolidfosfata iznosio je 81 % vrijednosti AUC-a kada je primijenjen samo midazolam, dok je C<sub>max</sub> uz istodobnu primjenu tedizolidfosfata iznosio 83 % vrijednosti C<sub>max</sub> kada je primijenjen samo midazolam. Ovaj učinak nije klinički značajan i nije potrebna prilagodba doze istodobno primijenjenih supstrata CYP3A4 tijekom liječenja tedizolidfosfatom.

##### Farmakodinamičke interakcije

###### *Inhibicija monoaminoksidaze*

Tedizolid je reverzibilan inhibitor monoaminoksidaze (MAO) *in vitro*; međutim, ne očekuju se interakcije kada se uspoređuje IC<sub>50</sub> za inhibiciju MAO-A s očekivanim izloženostima u plazmi ljudi. Ispitivanja interakcija lijekova radi utvrđivanja učinaka 200 mg peroralnog tedizolidfosfata u stanju dinamičke ravnoteže na presorske učinke pseudoefedrina i tiramina provedena su u zdravih dobrovoljaca. Nisu opažene značajne promjene u krvnom tlaku ili srčanoj frekvenciji sa pseudoefedrinom u zdravih dobrovoljaca niti je bilo opaženo klinički značajno povećanje osjetljivosti na tiramin.

###### *Moguće serotonergičke interakcije*

Potencijal serotonergičkih interakcija nije ispitan u bolesnika niti u zdravih dobrovoljaca (vidjeti dio 5.2).

Razdoblje nakon stavljanja lijeka u promet: prijavljeni su slučajevi serotoninskog sindroma u bolesnika koji su uzimali tedizolid i serotonergičke lijekove (antidepresive, opioide), koji se povukao nakon prekida primjene jednog ili obaju lijekova.

#### **4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje**

##### Trudnoća

Nema podataka o primjeni tedizolidfosfata u trudnica. Ispitivanja na miševima i štakorima pokazala su učinke na razvoj (vidjeti dio 5.3). Kao mjeru opreza, preporučuje se izbjegavati primjenu tedizolidfosfata tijekom trudnoće.

## Dojenje

Nije poznato izlučuju li se tedizolidfosfat ili njegovi metaboliti u majčino mlijeko. Tedizolid se izlučuje u mlijeko štakora tijekom laktacije (vidjeti dio 5.3). Ne može se isključiti rizik za dojenče. Mora se odlučiti da li prekinuti dojenje ili prekinuti liječenje/suzdržati se od terapije tedizolidfosfatom uzimajući u obzir korist dojenja za dijete i korist liječenja za ženu.

## Plodnost

Nisu ispitani učinci tedizolidfosfata na plodnost u ljudi. Ispitivanja provedena na životinjama s tedizolidfosfatom ne ukazuju na štetan učinak na plodnost (vidjeti dio 5.3).

### **4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima**

Sivextro može malo utjecati na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima jer može prouzročiti omaglicu, umor ili, manje često, somnolenciju (vidjeti dio 4.8).

### **4.8 Nuspojave**

#### Sažetak sigurnosnog profila

##### *Odrasli*

Najčešće prijavljivane nuspojave koje su se pojavile u bolesnika liječenih tedizolidfosfatom iz objedinjenih kliničkih ispitivanja faze 3 (tedizolidfosfat 200 mg jedanput na dan tijekom 6 dana) bile su mučnina (6,9 %), glavobolja (3,5 %), proljev (3,2 %) i povraćanje (2,3 %), a bile su općenito blage do umjerene težine.

Sigurnosni profil bio je sličan kada se usporede bolesnici koji su primali samo intravenski tedizolidfosfat s bolesnicima koji su primali lijek samo peroralno, osim za višu prijavljenu stopu poremećaja probavnog sustava povezanih s peroralnom primjenom.

##### *Pedijatrijska populacija*

Sigurnost tedizolidfosfata ocjenjivala se u jednom kliničkom ispitivanju faze 3 koje je obuhvatilo 91 pedijatrijskog bolesnika (u dobi od 12 do < 18 godina) s akutnom bakterijskom infekcijom kože i kožnih struktura liječenog intravenskim i/ili peroralnim oblikom lijeka Sivextro u dozi od 200 mg tijekom 6 dana te 29 bolesnika liječenih usporednim lijekovima tijekom 10 dana.

#### Tablični prikaz nuspojava

Sljedeće su nuspojave zabilježene u dvama usporednim pivotalnim ispitivanjima faze 3 u odraslih liječenih lijekom Sivextro (Tablica 1). Jedine nuspojave lijeka prijavljene u jednom usporednom ispitivanju faze 3 u bolesnika u dobi od 12 do < 18 godina bile su povišene vrijednosti ALT-a, povišene vrijednosti AST-a i odstupanja u nalazima testova jetrene funkcije. Nuspojave su klasificirane prema preporučenom pojmu i klasifikaciji organskih sustava te prema učestalosti. Učestalosti su definirane kao: vrlo često ( $\geq 1/10$ ), često ( $\geq 1/100$  i  $< 1/10$ ), manje često ( $\geq 1/1000$  i  $< 1/100$ ), rijetko ( $\geq 1/10\ 000$  i  $< 1/1000$ ), vrlo rijetko ( $< 1/10\ 000$ ) i nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

**Tablica 1 Nuspojave prema organskom sustavu i učestalosti prijavljene u kliničkim ispitivanjima i/ili nakon stavljanja lijeka u promet**

Klasifikacija organskih sustava	Učestalost	Nuspojave
Infekcije i infestacije	<i>Manje često:</i>	vulvovaginalna mikoza, gljivična infekcija, vulvovaginalna kandidijaza, apsces, kolitis uzrokovan <i>Clostridioides difficile</i> , dermatofitoza, kandidijaza usne šupljine, infekcija dišnih puteva

Klasifikacija organskih sustava	Učestalost	Nuspojave
Poremećaji krvi i limfnog sustava	<i>Manje često:</i> <i>Nepoznato*:</i>	limfadenopatija trombocitopenija*
Poremećaji imunološkog sustava	<i>Manje često:</i>	preosjetljivost na lijek
Poremećaji metabolizma i prehrane	<i>Manje često:</i>	dehidracija, neadekvatna kontrola šećerne bolesti, hiperkalijemija
Psihijatrijski poremećaji	<i>Manje često:</i>	nesanica, poremećaj spavanja, anksioznost, noćne more
Poremećaji živčanog sustava	<i>Često:</i> <i>Manje često:</i>	glavobolja, omaglica somnolencija, disgeuzija, tremor, parestezija, hipoestezija
Poremećaji oka	<i>Manje često:</i>	zamućen vid, zamućenja u vidnom polju
Srčani poremećaji	<i>Manje često:</i>	bradikardija
Krvožilni poremećaji	<i>Manje često:</i>	navale crvenila, navale vrućine (valunzi)
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja	<i>Manje često:</i>	kašalj, suhoća nosa, kongestija pluća
Poremećaji probavnog sustava	<i>Često:</i> <i>Manje često:</i>	mučnina, proljev, povraćanje bol u abdomenu, konstipacija, nelagoda u abdomenu, suha usta, dispepsija, bol u gornjem dijelu abdomena, flatulencija, gastroezofagealna refluksna bolest, hematohezija, dizanje želuca
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	<i>Često:</i> <i>Manje često:</i>	generalizirani svrbež hiperhidroza, svrbež, osip, urtikarija, alopecija, eritematozni osip, generalizirani osip, akne, alergijski svrbež, makulopapulozni osip, papulozni osip, pruritični osip
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	<i>Manje često:</i>	artralgija, spazam mišića, bol u leđima, nelagoda u ekstremitetu, bol u vratu
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava	<i>Manje često:</i>	neobičajan miris urina
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki	<i>Manje često:</i>	vulvovaginalni svrbež
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	<i>Često:</i> <i>Manje često:</i>	umor zimica, razdražljivost, pireksija, periferni edem
Pretrage	<i>Manje često:</i>	smanjena snaga stiska, povišene vrijednosti transaminaza, smanjen broj bijelih krvnih stanica

\* Na temelju prijave nakon stavljanja lijeka u promet. Budući da su te reakcije dobrovoljno prijavljene u populaciji nepoznate veličine, nije moguće pouzdano procijeniti njihovu učestalost te se stoga kategoriziraju kao nuspojave nepoznate učestalosti.

#### Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

#### **4.9 Predoziranje**

U slučaju predoziranja treba prekinuti terapiju lijekom Sivextro i pružiti opće potporno liječenje. Hemodijaliza ne rezultira značajnim uklanjanjem tedizolida iz sistemske cirkulacije. Najviša primijenjena jednostruka doza u kliničkim ispitivanjima bila je 1200 mg. Sve nuspojave pri toj razini doze bile su blage ili umjerene težine.

## 5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

### 5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Pripravci za liječenje bakterijskih infekcija za sustavnu primjenu, ostali antimikrobici, ATK oznaka: J01XX11

#### Mehanizam djelovanja

Tedizolidfosfat je oksazolidinonski fosfatni predlijek. Antibakterijska aktivnost tedizolida posredovana je vezivanjem za podjedinicu 50S bakterijskog ribosoma što rezultira inhibicijom sinteze proteina.

Tedizolid je primarno aktivan protiv gram-pozitivnih bakterija.

Tedizolid ima bakteriostatsko djelovanje na enterokoke, stafilokoke i streptokoke *in vitro*.

#### Rezistencija

Najčešće opažene mutacije u stafilokoka i enterokoka koje rezultiraju rezistencijom na oksazolidinon su u jednoj ili više kopija gena za 23S rRNA (G2576U i T2500A). Organizmi rezistentni na oksazolidinone putem mutacija u kromosomskim genima koji kodiraju 23S rRNA ili ribosomske proteine (L3 i L4) općenito su križno rezistentni na tedizolid.

Drugi mehanizam rezistencije je kodiran genom za rezistenciju na kloramfenikol-florfenikol (*cfr*) koji se nalazi na plazmidu, a povezan je s transpozonom, što dovodi do rezistencije na oksazolidinone, fenikole, linkozamide, pleuromutiline, streptogramin A i 16-člane makrolide u stafilokoka i enterokoka. Zbog hidroksimetilne skupine u položaju C5, tedizolid zadržava aktivnost protiv sojeva bakterije *Staphylococcus aureus* koji ekspimiraju gen *cfr* u odsutnosti kromosomskih mutacija.

Mehanizam djelovanja se razlikuje od mehanizma djelovanja antibakterijskih lijekova iz skupina različitih od oksazolidinona; stoga je malo vjerojatna križna rezistencija između tedizolida i drugih skupina antibakterijskih lijekova.

#### Antibakterijska aktivnost u kombinaciji s drugim antibakterijskim lijekovima i antimikoticima

*In vitro* ispitivanja kombinacije lijekova tedizolida i amfotericina B, aztreonama, ceftazidima, ceftriaksona, ciprofloksacina, klindamicina, kolistina, daptomicina, gentamicina, imipenema, ketokonazola, minociklina, piperacilina, rifampicina, terbinafina, trimetoprima/sulfametoksazola i vankomicina ukazuju da nije dokazana sinergija niti antagonizam.

#### Grafične vrijednosti ispitivanja osjetljivosti

Grafične vrijednosti minimalne inhibicijske koncentracije (MIK) koje je odredilo Europsko povjerenstvo za ispitivanje osjetljivosti na antimikrobne lijekove (engl. *European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing*, EUCAST) su sljedeće:

Organizmi	Minimalne inhibicijske koncentracije (mg/l)	
	Osjetljivi ( $\leq S$ )	Rezistentni ( $R >$ )
<i>Staphylococcus</i> spp.	0,5	0,5
Beta-hemolitički streptokoki skupina A,B,C,G	0,5	0,5
Skupina viridans streptokoka (samo skupina <i>Streptococcus anginosus</i> )	0,25	0,25



## Farmakokinetički/farmakodinamički odnos

Omjer AUC/MIK pokazao se farmakodinamičkim parametrom koji je najbolje povezan s djelotvornošću u mišjim modelima infekcija bedra i pluća prouzročenih bakterijom *S. aureus*.

U mišjem modelu infekcije bedra prouzročene bakterijom *S. aureus*, antibakterijska aktivnost tedizolida bila je smanjena u odsutnosti granulocita. Omjer AUC/MIK za postizanje bakteriostaze u miševa s neutropenijom bio je najmanje 16 puta veći od onog u imunokompetentnih životinja (vidjeti dio 4.4).

## Klinička djelotvornost protiv specifičnih patogena

U kliničkim ispitivanjima se dokazala djelotvornost protiv patogena navedenih pod svakom indikacijom koji su bili osjetljivi na tedizolid *in vitro*.

### **Akutne bakterijske infekcije kože i kožnih struktura**

- *Staphylococcus aureus*
- *Streptococcus pyogenes*
- *Streptococcus agalactiae*
- *Streptococcus anginosus* skupina (uključuje *S. anginosus*, *S. intermedius* i *S. constellatus*)

## Antibakterijska aktivnost protiv drugih relevantnih patogena

Nije utvrđena klinička djelotvornost protiv sljedećih patogena iako ispitivanja *in vitro* upućuju da bi bili osjetljivi na tedizolid u odsutnosti stečenih mehanizama rezistencije:

- *Staphylococcus lugdunensis*

## Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove odgodila je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka Sivextro u jednoj ili više podskupina pedijatrijske populacije u liječenju akutnih bakterijskih infekcija kože i kožnih struktura (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

## **5.2 Farmakokinetička svojstva**

Peroralni i intravenski tedizolidfosfat je predlijevak koji fosfataze brzo pretvaraju u tedizolid, mikrobiološki aktivni spoj. U ovom dijelu se razmatra samo farmakokinetički profil tedizolida. Farmakokinetička ispitivanja provedena su u zdravih dobrovoljaca, a populacijske farmakokinetičke analize provedene su u bolesnika iz ispitivanja faze 3.

### Apsorpcija

U stanju dinamičke ravnoteže, srednje vrijednosti (SD)  $C_{max}$  od 2,2 (0,6) i 3,0 (0,7)  $\mu\text{g/ml}$  i vrijednosti AUC od 25,6 (8,5) i 29,2 (6,2)  $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$  tedizolida bile su slične kod peroralne, odnosno intravenske primjene tedizolidfosfata. Apsolutna bioraspodivnost tedizolida je iznad 90 %. Vršne koncentracije tedizolida u plazmi dostižu se približno 3 sata nakon doze tedizolidfosfata primijenjene peroralno natašte.

Vršne koncentracije ( $C_{max}$ ) tedizolida smanjuju se za približno 26 % i odgađaju se za 6 sati kada se tedizolidfosfat primijeni nakon obroka koji sadrži visok postotak masnoća u odnosu na stanje natašte, dok je ukupna izloženost ( $AUC_{0-\infty}$ ) nepromijenjena između stanja sitosti i natašte.

## Distribucija

Prosječno vezivanje tedizolida za proteine ljudske plazme je približno 70-90 %. Srednji volumen distribucije tedizolida u stanju dinamičke ravnoteže u zdravih odraslih osoba (n=8) nakon jedne intravenske doze tedizolidfosfata od 200 mg varirao je od 67 do 80 l.

## Biotransformacija

Tedizolidfosfat se pretvara endogenim fosfatazama plazme i tkiva u mikrobiološki aktivni spoj, tedizolid. Osim tedizolida, koji čini približno 95 % AUC-a ukupnog radioaktivnog ugljika u plazmi, nema drugih značajnih cirkulirajućih metabolita. Kada je inkubiran sa sakupljenim mikrosomima ljudske jetre, tedizolid je bio stabilan, što ukazuje na to da tedizolid nije supstrat za jetrene enzime CYP450. Više enzima sulfotransferaza (SULT) (SULT1A1, SULT1A2 i SULT2A1) uključeno je u biotransformaciju tedizolida i stvaranje neaktivnog i necirkulirajućeg sulfatnog konjugata koji se nalazi u ekskretima.

## Eliminacija

Tedizolid se eliminira u ekskretima, primarno u obliku necirkulirajućeg sulfatnog konjugata. Nakon jednokratne peroralne primjene radioaktivno obilježenog (<sup>14</sup>C) tedizolidfosfata natašte, veći dio se eliminirao putem jetre, s 81,5 % radioaktivne doze pronađene u stolici i 18 % u urinu, a veći dio eliminacije (> 85 %) odvio se unutar 96 sati. Manje od 3 % primijenjene doze tedizolidfosfata izlučuje se kao aktivni tedizolid. Poluvijek eliminacije tedizolida je približno 12 sati, a intravenski klirens je 6-7 l/h.

## Linearnost/nelinearnost

Tedizolid pokazuje linearnu farmakokinetiku s obzirom na dozu i vrijeme. C<sub>max</sub> i AUC tedizolida rasli su približno proporcionalno dozi unutar raspona jednokratne peroralne doze od 200 mg do 1200 mg i u rasponu jednokratne intravenske doze od 100 mg do 400 mg. Koncentracije u stanju dinamičke ravnoteže dostižu se unutar 3 dana i ukazuju na umjerenu akumulaciju djelatne tvari od približno 30 % nakon višestrukih peroralnih ili intravenskih primjena jednom dnevno kao što je i predviđeno na temelju poluvijeka od približno 12 sati.

## Posebne populacije

### *Oštećenje funkcije bubrega*

Nakon primjene jednokratne intravenske doze tedizolidfosfata od 200 mg u 8 ispitanika s teškim oštećenjem funkcije bubrega definiranim kao eGFR < 30 ml/min, C<sub>max</sub> je bio u načelu neizmijenjen, a AUC<sub>0-∞</sub> je bio izmijenjen za manje od 10 % u usporedbi s 8 odgovarajućih zdravih kontrolnih ispitanika. Hemodijaliza ne rezultira značajnim uklanjanjem tedizolida iz sistemske cirkulacije, kao što je procijenjeno u ispitanika u završnom stadiju bubrežne bolesti (eGFR < 15 ml/min). Za izračun eGFR korištena je jednadžba MDRD4.

### *Oštećenje funkcije jetre*

Nakon primjene jednokratne peroralne doze tedizolidfosfata od 200 mg, farmakokinetika tedizolida nije se promijenila u bolesnika s umjerenim (n=8) ili teškim (n=8) oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh stadij B i C).

### *Starija populacija (≥ 65 godina)*

Farmakokinetika tedizolida u starijih zdravih dobrovoljaca (u dobi od 65 ili više godina, s najmanje 5 ispitanika u dobi od najmanje 75 godina; n=14) bila je usporediva s mlađim kontrolnim ispitanicima (u dobi od 25 do 45 godina; n=14) nakon primjene jednokratne peroralne doze tedizolidfosfata od 200 mg.

### *Pedijatrijska populacija*

Farmakokinetika tedizolida procijenjena je u adolescenata (u dobi od 12 do 17 godina; n=20) nakon primjene jednokratne peroralne ili intravenske doze tedizolidfosfata od 200 mg, te u adolescenata (u dobi od 12 do < 18 godina; n=91) koji su primali tedizolidfosfat u dozi od 200 mg intravenski ili peroralno svaka 24 sata tijekom 6 dana. Procijenjene srednje vrijednosti  $C_{max}$  i  $AUC_{0-24h}$  tedizolida u stanju dinamičke ravnoteže u adolescenata iznosile su 3,37 µg/ml, odnosno 30,8 µg·h/ml, što je slično onima u odraslih.

### *Spol*

Utjecaj spola na farmakokinetiku tedizolidfosfata procijenjen je u zdravih muškaraca i žena u kliničkim ispitivanjima i u populacijskoj farmakokinetičkoj analizi. Farmakokinetika tedizolida bila je slična u muškaraca i žena.

### *Ispitivanja interakcija lijekova*

#### Učinci drugih lijekova na Sivextro

Ispitivanja *in vitro* pokazala su da su interakcije između tedizolida i inhibitora ili induktora izoenzima citokroma P450 (CYP) neočekivane.

*In vitro* su bili utvrđeni višestruki izooblici sulfotransferaze (SULT1A1, SULT1A2 i SULT2A1) koji mogu konjugirati tedizolid, što ukazuje da nijedan od tih enzima nije sam ključan za klirens tedizolida.

#### Učinci lijeka Sivextro na druge lijekove

##### *Enzimi koji metaboliziraju lijek*

*In vitro* ispitivanja na ljudskim jetrenim mikrosomima pokazala su da tedizolidfosfat i tedizolid ne inhibiraju značajno metabolizam posredovan bilo kojim od sljedećih izoenzima CYP (CYP1A2, CYP2C19, CYP2A6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6 i CYP3A4). Tedizolid nije promijenio aktivnost tih izoenzima CYP, ali je zabilježena indukcija CYP3A4 mRNA *in vitro* u hepatocitima.

Kliničko ispitivanje u kojem se usporedila farmakokinetika jedne doze (2 mg) midazolama (supstrata CYP3A4) primijenjenog samog ili u kombinaciji s tedizolidfosfatom (oralna doza od 200 mg jedanput na dan tijekom 10 dana) pokazalo je da nema klinički značajne razlike u  $C_{max}$  ili AUC midazolama. Nije potrebna prilagodba doze istodobno primijenjenih supstrata CYP3A4 tijekom liječenja lijekom Sivextro.

##### *Membranski prijenosnici*

Potencijal tedizolida ili tedizolidfosfata da inhibira prienos probnih supstrata važnih prijenosnika unosa lijeka (OAT1, OAT3, OATP1B1, OATP1B3, OCT1 i OCT2) i efluksnih prijenosnika (P-gp i BCRP) ispitan je *in vitro*. Ne očekuju se klinički značajne interakcije s ovim prijenosnicima, osim BCRP-a.

U kliničkom ispitivanju u kojem se usporedila farmakokinetika jedne doze (10 mg) rosuvastatina (supstrata BCRP-a) primijenjenog samog ili u kombinaciji s peroralno primijenjenim tedizolidfosfatom od 200 mg, AUC rosuvastatina povećao se za približno 70 %, a  $C_{max}$  za približno 55 % kada se primijenio istodobno s lijekom Sivextro. Stoga, peroralno primijenjen lijek Sivextro može rezultirati inhibicijom BCRP-a na razini crijeva.

##### *Inhibicija monoaminoksidaze*

Tedizolid je reverzibilan inhibitor monoaminoksidaze (MAO) *in vitro*; međutim, ne očekuju se interakcije kada se uspoređuje  $IC_{50}$  s očekivanim izloženostima u plazmi ljudi. Nije zabilježen dokaz o inhibiciji MAO-A u ispitivanjima faze 1 koja su posebno dizajnirana kako bi se proučio potencijal za tu interakciju.

### *Adrenergički lijekovi*

Provedena su dva placebo kontrolirana ukrižena ispitivanja kako bi se procijenio potencijal 200 mg peroralnog tedizolidfosfata u stanju dinamičke ravnoteže za povećanje presorskog odgovora na pseudoefedrin i tiramin u zdravih osoba. Nisu zabilježene značajne promjene u krvnom tlaku ili srčanoj frekvenciji sa pseudoefedrinom. Medijan doze tiramina potrebne da prouzroči povišenje sistoličkog krvnog tlaka od  $\geq 30$  mmHg u odnosu na početnu vrijednost prije doze bio je 325 mg tedizolidfosfata u usporedbi s 425 mg placeba. Ne očekuje se da će primjena lijeka Sivextro uz namirnice bogate tiraminom (tj. koje sadrže razine tiramina od približno 100 mg) izazvati presorski odgovor.

### *Serotonergički lijekovi*

Serotonergički učinci pri dozama tedizolidfosfata do 30 puta većima od ekvivalentne doze u ljudi nisu se razlikovali od kontrolnog vehikula u mišjem modelu koji predviđa serotonergičku aktivnost mozga. Postoje ograničeni podaci u bolesnika o interakciji između serotonergičkih lijekova i tedizolidfosfata. U ispitivanjima faze 3 isključeni su ispitanici koji uzimaju serotonergičke lijekove uključujući antidepresive, primjerice selektivne inhibitore ponovne pohrane serotonina (SSRI), tricikličke antidepresive i agoniste receptora serotonina 5-hidroksitriptamina (5-HT<sub>1</sub>) (triptane), meperidin ili buspiron.

## **5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene**

Nisu provedena dugoročna ispitivanja kancerogenosti s tedizolidfosfatom.

Ponovljeno peroralno i intravensko doziranje tedizolidfosfata u štakora u jednomjesečnim i tromjesečnim ispitivanjima toksičnosti prouzročilo je hipocelularnost koštane srži (mijeloidnu, eritroidnu i megakariocitnu) ovisnu o dozi i vremenu, s povezanim smanjenjem cirkulirajućih crvenih krvnih stanica, bijelih krvnih stanica i trombocita. Ti su se učinci pokazali reverzibilnima i javili su se pri razinama izloženosti tedizolidu u plazmi (AUC)  $\geq 6$  puta većim od izloženosti u plazmi povezanoj s ljudskom terapijskom dozom. U jednomjesečnom ispitivanju imunotoksičnosti u štakora, ponovljeno peroralno doziranje tedizolidfosfata značajno je smanjilo B stanice i T stanice slezene i smanjilo je IgG titar u plazmi. Ti su se učinci javili pri razinama izloženosti tedizolidu u plazmi (AUC)  $\geq 3$  puta većim od očekivane izloženosti u ljudskoj plazmi povezanoj s terapijskom dozom.

Posebno neuropatološko ispitivanje provedeno je na pigmentiranim Long-Evans štakorima kojima je svakodnevno primjenjivan tedizolidfosfat do najviše 9 mjeseci. To je ispitivanje koristilo osjetljivu morfološku procjenu tkiva perifernog i središnjeg živčanog sustava fiksiranog perfuzijom. Nema dokaza o neurotoksičnosti, uključujući neurobiheviornalne promjene, optičku i perifernu neuropatiju, povezanih s tedizolidom nakon 1, 3, 6 ili 9 mjeseci peroralne primjene do doza s razinama izloženosti u plazmi (AUC) do 8 puta većim od očekivane izloženosti u ljudskoj plazmi pri peroralnoj terapijskoj dozi.

Tedizolidfosfat nije pokazao genotoksičnost u svim *in vitro* testovima (test reverzne mutacije bakterija [Ames], test kromosomske aberacije u stanicama pluća kineskog hrčka [engl. *Chinese hamster lung*, CHL]) i u svim *in vivo* testovima (mikronukleusni test na mišjoj koštanoj srži, neplanirana sinteza DNK na stanicama jetre štakora). Također je ispitana genotoksičnost tedizolida, koji se stvara iz tedizolidfosfata nakon metaboličke aktivacije (*in vitro* i *in vivo*). Tedizolid je bio pozitivan u *in vitro* testu kromosomske aberacije u stanicama CHL, ali je bio negativan na genotoksičnost u drugim *in vitro* testovima (Ames, mutagenost mišjeg limfoma) i *in vivo* u mikronukleusnom testu na mišjoj koštanoj srži.

Tedizolidfosfat nije imao štetnih učinaka na plodnost ili reproduktivnu sposobnost mužjaka štakora, uključujući spermatogenezu, pri peroralnim dozama do maksimalno testirane doze od 50 mg/kg/dan, ili odraslih ženki štakora pri peroralnim dozama do maksimalne testirane doze od 15 mg/kg/dan. Te su razine doze jednake granicama izloženosti  $\geq 5,3$  puta za mužjake i  $\geq 4,2$  puta za ženke u odnosu na razine tedizolida u plazmi AUC<sub>0-24</sub> pri ljudskoj peroralnoj terapijskoj dozi.

Ispitivanja embriofetalnog razvoja u miševa i štakora nisu pokazala teratogene učinke pri razinama izloženosti koje su 4 puta odnosno 6 puta veće od onih očekivanih u ljudi. U embriofetalnim ispitivanjima, pokazalo se da tedizolidfosfat dovodi do fetalne razvojne toksičnosti u miševa i štakora. Učinci na fetalni razvoj koji se pojavljuju u miševa u odsustvu toksičnosti za majku uključivali su smanjenu fetalnu težinu i povećanu incidenciju fuzije rebrene hrskavice (pogoršanje normalne genetske predispozicije za sternalne promjene u mišjem soju CD-1) pri visokoj dozi od 25 mg/kg/dan (4 puta viša od procijenjene ljudske razine izloženosti na temelju AUC-a). U štakora, smanjene fetalne težine i povećane koštane promjene, uključujući smanjenu osifikaciju sternebrae, kralježaka i lubanje, opažene su pri visokoj dozi od 15 mg/kg/dan (6 puta viša od procijenjene ljudske izloženosti na temelju AUC-a) i bile su povezane s toksičnosti za majku (smanjene tjelesne težine majke). Razine izloženosti pri kojima nisu opaženi štetni učinci (engl. *no observed adverse effect level*, NOAEL) za fetalnu toksičnost u miševa (5 mg/kg/dan) niti toksičnost za majku te fetalnu toksičnost u štakora (2,5 mg/kg/dan) bile su povezane s vrijednostima površine ispod krivulje (AUC) tedizolida u plazmi koje su približno jednake vrijednosti AUC-a tedizolida povezanoj s peroralnom ljudskom terapijskom dozom.

Tedizolid se izlučuje u mlijeko ženki štakora u laktaciji, a opažene koncentracije bile su slične onima u majčinoj plazmi.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1 Popis pomoćnih tvari**

#### Jezgra tablete

celuloza, mikrokristalična  
manitol  
povidon  
krospovidon  
magnezijev stearat

#### Ovojnica tablete

poli(vinilni alkohol)  
titanijev dioksid (E171)  
makrogol  
talk  
željezov oksid, žuti (E172)

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Nije primjenjivo.

### **6.3 Rok valjanosti**

3 godine.

### **6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka**

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

### **6.5 Vrsta i sadržaj spremnika**

6 × 1 tableta u perforiranim blisterima sigurnima za djecu s jediničnim dozama od folije od aluminijske/polietilentereftaleata (PET)/papira i prozirnog filma od polivinilklorida (PVC)/polivinilidenklorida (PVdC).

## **6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje**

Nema posebnih zahtjeva.

## **7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

## **8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/15/991/001

## **9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA**

Datum prvog odobrenja: 23. ožujka 2015.  
Datum posljednje obnove odobrenja: 9. siječnja 2020.

## **10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove  
<http://www.ema.europa.eu>.

## **1. NAZIV LIJEKA**

Sivextro 200 mg prašak za koncentrat za otopinu za infuziju

## **2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV**

Jedna bočica sadrži dinatrijev tedizolidfosfat što odgovara 200 mg tedizolidfosfata.

Nakon rekonstitucije, jedan ml sadrži 50 mg tedizolidfosfata.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

## **3. FARMACEUTSKI OBLIK**

Prašak za koncentrat za otopinu za infuziju (prašak za koncentrat).

Bijeli do bjelkasti prašak.

## **4. KLINIČKI PODACI**

### **4.1 Terapijske indikacije**

Sivextro je indiciran za liječenje akutnih bakterijskih infekcija kože i kožnih struktura u odraslih i adolescenata u dobi od 12 i više godina (vidjeti dijelove 4.4. i 5.1).

Potrebno je uzeti u obzir službene smjernice o ispravnoj primjeni antibakterijskih lijekova.

### **4.2 Doziranje i način primjene**

#### Doziranje

Tedizolidfosfat filmom obložene tablete ili prašak za koncentrat za otopinu za infuziju mogu se koristiti za početnu terapiju. Bolesnici koji započnu liječenje parenteralnom formulacijom mogu se prebaciti na peroralnu formulaciju kada je to klinički indicirano.

#### *Preporučena doza i trajanje*

Preporučena doza za odrasle i adolescente u dobi od 12 i više godina je 200 mg jedanput na dan tijekom 6 dana.

Sigurnost i djelotvornost tedizolidfosfata kada se primjenjuje u razdobljima dužim od 6 dana nisu ustanovljene (vidjeti dio 4.4).

#### *Propuštena doza*

Propusti li se doza lijeka, bolesnik je mora dobiti čim prije, u bilo koje vrijeme, do najkasnije 8 sati prije sljedeće planirane doze. Ako je do sljedeće doze ostalo manje od 8 sati, tada liječnik mora pričekati do sljedeće planirane doze. Ne smije mu se dati dvostruka doza kako bi se nadoknadila propuštena doza.

#### *Starije osobe (≥ 65 godina)*

Nije potrebno prilagođavati dozu (vidjeti dio 5.2). Kliničko iskustvo u bolesnika u dobi ≥ 75 godina je ograničeno.

#### *Oštećenje funkcije jetre*

Nije potrebno prilagođavati dozu (vidjeti dio 5.2).

### *Oštećenje funkcije bubrega*

Nije potrebno prilagođavati dozu (vidjeti dio 5.2).

### *Pedijatrijska populacija*

Sigurnost i djelotvornost tedizolidfosfata u djece mlađe od 12 godina nisu još ustanovljene. Trenutno dostupni podaci opisani su u dijelu 5.2, međutim nije moguće dati preporuku o doziranju za djecu mlađu od 12 godina.

### Način primjene

Sivextro se mora primjenjivati intravenskom infuzijom tijekom 60 minuta.

Za upute o rekonstituciji i razrjeđivanju lijeka prije primjene vidjeti dio 6.6.

## **4.3 Kontraindikacije**

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

## **4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi**

### Bolesnici s neutropenijom

Sigurnost i djelotvornost tedizolidfosfata u bolesnika s neutropenijom (broj neutrofila < 1000 stanica/mm<sup>3</sup>) nisu ispitane. U životinjskom modelu infekcije, antibakterijska aktivnost tedizolida se smanjila u odsutnosti granulocita. Klinički značaj ovog nalaza nije poznat. Potrebno je razmotriti druge terapije prilikom liječenja bolesnika s neutropenijom i akutnom bakterijskom infekcijom kože i kožnih struktura (vidjeti dio 5.1).

### Poremećaj funkcije mitohondrija

Tedizolid inhibira sintezu proteina u mitohondrijima. Nuspojave kao što su laktacidoza, anemija i neuropatija (optička i periferna) mogu se pojaviti kao posljedica te inhibicije. Ti su događaji primijećeni kod liječenja drugim lijekom iz skupine oksazolidinona u trajanju dužem od preporučenog za tedizolidfosfat.

### Mijelosupresija

Tijekom liječenja tedizolidfosfatom primijećeni su trombocitopenija, smanjena razina hemoglobina i smanjen broj neutrofila. Anemija, leukopenija i pancitopenija prijavljene su u bolesnika liječenih drugim lijekom iz skupine oksazolidinona, a izgleda da je rizik od takvih učinaka povezan s trajanjem liječenja.

Većina slučajeva trombocitopenije javila se pri liječenju koje je trajalo dulje od preporučenog razdoblja. Moguća je povezanost s trombocitopenijom u bolesnika s insuficijencijom bubrega. Potrebno je pratiti bolesnike kod kojih se razvila mijelosupresija i ponovno ocijeniti omjer koristi i rizika. U slučaju nastavka liječenja potrebno je uvesti pomno praćenje krvne slike i odgovarajuće strategije liječenja.

### Periferna neuropatija i poremećaji vidnog živca

Periferna neuropatija, kao i optička neuropatija koja ponekad može uznapredovati do gubitka vida, prijavljene su u bolesnika liječenih drugim lijekom iz skupine oksazolidinona kad je liječenje trajalo dulje od preporučenog razdoblja liječenja za tedizolidfosfat. Neuropatija (optička i periferna) nije zabilježena u bolesnika liječenih tedizolidfosfatom tijekom preporučenog trajanja liječenja od 6 dana. Sve bolesnike treba uputiti na prijavu simptoma pogoršanja vida, primjerice promjene oštrine vida, promjene u opažanju boja, zamagljen vid ili ispad vidnog polja. U takvim se slučajevima preporučuje hitan pregled, uz upućivanje oftalmologu prema potrebi.



## Laktacidoza

Laktacidoza je prijavljena prilikom primjene drugog lijeka iz skupine oksazolidinona. Laktacidoza nije zabilježena u bolesnika liječenih tedizolidfosfatom tijekom preporučenog trajanja liječenja od 6 dana.

## Reakcije preosjetljivosti

Tedizolidfosfat se mora primjenjivati uz oprez u bolesnika za koje je poznato da su preosjetljivi na druge oksazolidinone jer može doći do križne preosjetljivosti.

## Proljev povezan s *Clostridioides difficile*

Pri uporabi tedizolidfosfata prijavljen je proljev povezan s *Clostridioides difficile* (engl. *Clostridioides difficile* associated diarrhoea, CDAD) (vidjeti dio 4.8). CDAD može u rasponu po težini poprimiti oblik od blagog proljeva do kolitisa sa smrtnim ishodom. Liječenje antibakterijskim lijekovima mijenja normalnu floru debelog crijeva, što može dovesti do prekomjernog rasta bakterije *C. difficile*.

Na CDAD se mora posumnjati u svakog bolesnika u kojeg se javi teški proljev nakon primjene antibiotika. Nužno je uzeti detaljnu anamnezu budući da ima izvješća o pojavi CDAD-a čak dva i više mjeseca nakon primjene antibakterijskih lijekova.

Ako se sumnja na CDAD ili se CDAD potvrdi, potrebno je odmah prekinuti primjenu tedizolidfosfata i, ako je moguće, drugih antibakterijskih lijekova koji nisu usmjereni protiv *C. difficile* te odmah poduzeti odgovarajuće terapijske mjere. Potrebno je razmotriti prikladne potporne mjere, antibiotsko liječenje *C. difficile* te kiruršku procjenu. U toj je situaciji kontraindicirana primjena lijekova koji inhibiraju crijevnu peristaltiku.

## Inhibicija monoaminoksidaze

Tedizolid je reverzibilan, neselektivan inhibitor monoaminoksidaze (MAO) *in vitro* (vidjeti dio 4.5).

## Serotoninski sindrom

Zabilježene su spontane prijave serotoninskog sindroma povezanog s istodobnom primjenom oksazolidinona, uključujući tedizolidfosfat, uz serotonergičke lijekove (kao što su antidepresivi i opiodi) (vidjeti dio 4.5).

Potreban je oprez kad se tedizolid primjenjuje u kombinaciji s tim lijekovima. Bolesnike treba pomno pratiti zbog moguće pojave znakova i simptoma serotoninskog sindroma, kao što su poremećaj kognitivne funkcije, hiperpireksija, hiperrefleksija i nekoordiniranost. U slučaju pojave znakova ili simptoma liječnici trebaju razmotriti prekid primjene jednog ili obaju lijekova.

## Neosjetljivi mikroorganizmi

Propisivanje tedizolidfosfata kada nema dokaza ili snažne sumnje na bakterijsku infekciju povećava rizik od razvoja bakterija rezistentnih na lijek.

Tedizolid u pravilu nije aktivan protiv gram-negativnih bakterija.

## Ograničenja kliničkih podataka

Sigurnost i djelotvornost tedizolidfosfata kada se primjenjuje duže od 6 dana nisu ustanovljene.

U ispitivanju akutnih bakterijskih infekcija kože i kožnih struktura, vrste liječenih infekcija bile su ograničene samo na celulitis/erizipel ili veće kožne apscese i infekcije rana. Nisu ispitane druge vrste kožnih infekcija.

Iskustvo s tedizolidfosfatom u liječenju bolesnika s istodobnim akutnim bakterijskim infekcijama kože i kožnih struktura i sekundarnom bakterijemijom je ograničeno, a nema iskustva u liječenju akutnih bakterijskih infekcija kože i kožnih struktura s teškom sepsom ili septičkim šokom.

Kontrolirana klinička ispitivanja nisu uključivala bolesnike s neutropenijom (broj neutrofila < 1000 stanica/mm<sup>3</sup>) niti teško imunokompromitirane bolesnike.

### Natrij

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po bočici, tj. zanemarive količine natrija.

## **4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija**

### Farmakokinetičke interakcije

U kliničkom ispitivanju u kojem se usporedila farmakokinetika jedne doze (10 mg) rosuvastatina (supstrat proteina rezistencije raka dojke [engl. *Breast Cancer Resistance Protein*, BCRP]) primijenjenog samog ili u kombinaciji s tedizolidfosfatom (oralna doza od 200 mg jedanput na dan), AUC rosuvastatina povećao se za približno 70 %, a C<sub>max</sub> za približno 55 % pri istodobnoj primjeni tedizolidfosfata. Stoga, peroralna primjena tedizolidfosfata može rezultirati inhibicijom BCRP-a na razini crijeva. Ako je moguće, potrebno je razmotriti prekid istodobne primjene lijeka koji je supstrat BCRP-a (kao što je imatinib, lapatinib, metotreksat, pitavastatin, rosuvastatin, sulfasalazin i topotekan) tijekom 6 dana liječenja peroralnom primjenom tedizolidfosfata.

### Farmakodinamičke interakcije

#### *Inhibitori monoaminoksidaze*

Tedizolid je reverzibilan inhibitor monoaminoksidaze (MAO) *in vitro*; međutim, ne očekuju se interakcije kada se uspoređuje IC<sub>50</sub> za inhibiciju MAO-A s očekivanim izloženostima u plazmi ljudi. Ispitivanja interakcija lijekova radi utvrđivanja učinaka 200 mg peroralnog tedizolidfosfata u stanju dinamičke ravnoteže na presorske učinke pseudoefedrina i tiramina provedena su u zdravih dobrovoljaca. Nisu opažene značajne promjene u krvnom tlaku ili srčanoj frekvenciji sa pseudoefedrinom u zdravih dobrovoljaca niti je bilo opaženo klinički značajno povećanje osjetljivosti na tiramin.

#### *Moguće serotonergičke interakcije*

Potencijal serotonergičkih interakcija nije ispitan u bolesnika niti u zdravih dobrovoljaca (vidjeti dio 5.2).

Razdoblje nakon stavljanja lijeka u promet: prijavljeni su slučajevi serotoninskog sindroma u bolesnika koji su uzimali tedizolid i serotonergičke lijekove (antidepresive, opioide), koji se povukao nakon prekida primjene jednog ili obaju lijekova.

## **4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje**

### Trudnoća

Nema podataka o primjeni tedizolidfosfata u trudnica. Ispitivanja na miševima i štakorima pokazala su učinke na razvoj (vidjeti dio 5.3). Kao mjeru opreza, preporučuje se izbjegavati primjenu tedizolidfosfata tijekom trudnoće.

### Dojenje

Nije poznato izlučuju li se tedizolidfosfat ili njegovi metaboliti u majčino mlijeko. Tedizolid se izlučuje u mlijeko štakora tijekom laktacije (vidjeti dio 5.3). Ne može se isključiti rizik za dojenče. Mora se odlučiti da li prekinuti dojenje ili prekinuti liječenje/suzdržati se od terapije tedizolidfosfatom uzimajući u obzir korist dojenja za dijete i korist liječenja za ženu.

## Plodnost

Nisu ispitani učinci tedizolidfosfata na plodnost u ljudi. Ispitivanja provedena na životinjama s tedizolidfosfatom ne ukazuju na štetan učinak na plodnost (vidjeti dio 5.3).

### **4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima**

Sivextro može malo utjecati na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima jer može prouzročiti omaglicu, umor ili, manje često, somnolenciju (vidjeti dio 4.8).

### **4.8 Nuspojave**

#### Sažetak sigurnosnog profila

##### *Odrasli*

Najčešće prijavljivane nuspojave koje su se pojavile u bolesnika liječenih tedizolidfosfatom iz objedinjenih kliničkih ispitivanja faze 3 (tedizolidfosfat 200 mg jedanput na dan tijekom 6 dana) bile su mučnina (6,9 %), glavobolja (3,5 %), proljev (3,2 %) i povraćanje (2,3 %), a bile su općenito blage do umjerene težine.

Sigurnosni profil bio je sličan kada se usporede bolesnici koji su primali samo intravenski tedizolidfosfat s bolesnicima koji su primali lijek samo peroralno, osim za višu prijavljenu stopu poremećaja probavnog sustava povezanih s peroralnom primjenom.

Sigurnost je dodatno procijenjena u randomiziranom, dvostuko slijepom, multicentričnom ispitivanju provedenom u Kini, Filipinima, Tajvanu i Sjedinjenim Državama, a u kojem su zbog akutnih bakterijskih infekcija kože i kožnih struktura ukupno 292 odrasla bolesnika liječena tedizolidfosfatom u dozi od 200 mg primijenjenoj intravenski i/ili peroralno jedanput na dan tijekom 6 dana, a 297 bolesnika linezolidom u dozi od 600 mg primijenjenoj intravenski i/ili peroralno svakih 12 sati tijekom 10 dana. Sigurnosni profil u ovom ispitivanju bio je sličan onome iz kliničkih ispitivanja faze 3, međutim, reakcije na mjestu infuzije (flebitis) bile su prijavljene s većom učestalošću (2,7 %) u bolesnika liječenih tedizolidfosfatom u odnosu na kontrolnu skupinu bolesnika liječenih linezolidom (0 %), posebice među bolesnicima azijskog podrijetla. Ovi rezultati ukazuju na veću učestalost reakcija povezanih s infuzijom (flebitis) nego što je primijećeno u ranijim kliničkim ispitivanjima s tedizolidfosfatom.

##### *Pedijatrijska populacija*

Sigurnost tedizolidfosfata ocjenjivala se u jednom kliničkom ispitivanju faze 3 koje je obuhvatilo 91 pedijatrijskog bolesnika (u dobi od 12 do < 18 godina) s akutnom bakterijskom infekcijom kože i kožnih struktura liječenog intravenskim i/ili peroralnim oblikom lijeka Sivextro u dozi od 200 mg tijekom 6 dana te 29 bolesnika liječenih usporednim lijekovima tijekom 10 dana.

#### Tablični prikaz nuspojava

Sljedeće su nuspojave zabilježene u dvama usporednim pivotalnim ispitivanjima faze 3 i jednom ispitivanju nakon dobivanja odobrenja za stavljanje lijeka u promet u odraslih liječenih lijekom Sivextro (Tablica 1). Jedine nuspojave lijeka prijavljene u jednom usporednom ispitivanju faze 3 u bolesnika u dobi od 12 do < 18 godina bile su povišene vrijednosti ALT-a, povišene vrijednosti AST-a i odstupanja u nalazima testova jetrene funkcije. Nuspojave su klasificirane prema preporučenom pojmu i klasifikaciji organskih sustava te prema učestalosti. Učestalosti su definirane kao: vrlo često ( $\geq 1/10$ ), često ( $\geq 1/100$  i  $< 1/10$ ), manje često ( $\geq 1/1000$  i  $< 1/100$ ), rijetko ( $\geq 1/10\ 000$  i  $< 1/1000$ ), vrlo rijetko ( $< 1/10\ 000$ ) i nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

**Tablica 1 Nuspojave prema organskom sustavu i učestalosti prijavljene u kliničkim ispitivanjima i/ili nakon stavljanja lijeka u promet**

Klasifikacija organskih sustava	Učestalost	Nuspojave
Infekcije i infestacije	<i>Manje često:</i>	vulvovaginalna mikoza, gljivična infekcija, vulvovaginalna kandidijaza, apsces, kolitis uzrokovan <i>Clostridioides difficile</i> , dermatofitoza, kandidijaza usne šupljine, infekcija dišnih puteva
Poremećaji krvi i limfnog sustava	<i>Manje često:</i> <i>Nepoznato*:</i>	limfadenopatija trombocitopenija*
Poremećaji imunološkog sustava	<i>Manje često:</i>	preosjetljivost na lijek
Poremećaji metabolizma i prehrane	<i>Manje često:</i>	dehidracija, neadekvatna kontrola šećerne bolesti, hiperkalijemija
Psihijatrijski poremećaji	<i>Manje često:</i>	nesanica, poremećaj spavanja, anksioznost, noćne more
Poremećaji živčanog sustava	<i>Često:</i> <i>Manje često:</i>	glavobolja, omaglica somnialencija, disgeuzija, tremor, parestezija, hipoestezija
Poremećaji oka	<i>Manje često:</i>	zamagljen vid, zamućenja u vidnom polju
Srčani poremećaji	<i>Manje često:</i>	bradikardija
Krvožilni poremećaji	<i>Manje često:</i>	navale crvenila, navale vrućine (valunzi)
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprja	<i>Manje često:</i>	kašalj, suhoća nosa, kongestija pluća
Poremećaji probavnog sustava	<i>Često:</i> <i>Manje često:</i>	mučnina, proljev, povraćanje bol u abdomenu, konstipacija, nelagoda u abdomenu, suha usta, dispepsija, bol u gornjem dijelu abdomena, flatulencija, gastroezofagealna refluksna bolest, hematohezija, dizanje želuca
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	<i>Često:</i> <i>Manje često:</i>	generalizirani svrbež hiperhidroza, svrbež, osip, urtikarija, alopecija, eritematozni osip, generalizirani osip, akne, alergijski svrbež, makulopapulozni osip, papulozni osip, pruritični osip
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	<i>Manje često:</i>	artralgija, spazam mišića, bol u leđima, nelagoda u ekstremitetu, bol u vratu
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava	<i>Manje često:</i>	neuobičajen miris urina
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki	<i>Manje često:</i>	vulvovaginalni svrbež
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	<i>Često:</i> <i>Manje često:</i>	umor, reakcije na mjestu infuzije (flebitis) zimica, bol na mjestu infuzije, razdražljivost, pireksija, reakcija povezana s infuzijom, periferni edem
Pretrage	<i>Manje često:</i>	smanjena snaga stiska, povišene vrijednosti transaminaza, smanjen broj bijelih krvnih stanica

\* Na temelju prijave nakon stavljanja lijeka u promet. Budući da su te reakcije dobrovoljno prijavljene u populaciji nepoznate veličine, nije moguće pouzdano procijeniti njihovu učestalost te se stoga kategoriziraju kao nuspojave nepoznate učestalosti.

#### Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

## 4.9 Predoziranje

U slučaju predoziranja treba prekinuti terapiju lijekom Sivextro i pružiti opće potporno liječenje. Hemodijaliza ne rezultira značajnim uklanjanjem tedizolida iz sistemske cirkulacije. Najviša primijenjena jednostruka doza u kliničkim ispitivanjima bila je 1200 mg. Sve nuspojave pri toj razini doze bile su blage ili umjerene težine.

## 5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

### 5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Pripravci za liječenje bakterijskih infekcija za sustavnu primjenu, ostali antimikrobici, ATK oznaka: J01XX11

#### Mehanizam djelovanja

Tedizolidfosfat je oksazolidinonski fosfatni predlijek. Antibakterijska aktivnost tedizolida posredovana je vezivanjem za podjedinicu 50S bakterijskog ribosoma što rezultira inhibicijom sinteze proteina.

Tedizolid je primarno aktivan protiv gram-pozitivnih bakterija.

Tedizolid ima bakteriostatsko djelovanje na enterokoke, stafilokoke i streptokoke *in vitro*.

#### Rezistencija

Najčešće opažene mutacije u stafilokoka i enterokoka koje rezultiraju rezistencijom na oksazolidinon su u jednoj ili više kopija gena za 23S rRNA (G2576U i T2500A). Organizmi rezistentni na oksazolidinone putem mutacija u kromosomskim genima koji kodiraju 23S rRNA ili ribosomske proteine (L3 i L4) općenito su križno rezistentni na tedizolid.

Drugi mehanizam rezistencije je kodiran genom za rezistenciju na kloramfenikol-florfenikol (*cfr*) koji se nalazi na plazmidu, a povezan je s transpozonom, što dovodi do rezistencije na oksazolidinone, fenikole, linkozamide, pleuromutiline, streptogramin A i 16-člane makrolide u stafilokoka i enterokoka. Zbog hidroksimetilne skupine u položaju C5, tedizolid zadržava aktivnost protiv sojeva bakterije *Staphylococcus aureus* koji ekspimiraju gen *cfr* u odsutnosti kromosomskih mutacija.

Mehanizam djelovanja se razlikuje od mehanizma djelovanja antibakterijskih lijekova iz skupina različitih od oksazolidinona; stoga je malo vjerojatna križna rezistencija između tedizolida i drugih skupina antibakterijskih lijekova.

#### Antibakterijska aktivnost u kombinaciji s drugim antibakterijskim lijekovima i antimikoticima

*In vitro* ispitivanja kombinacije lijekova tedizolida i amfotericina B, aztreonama, ceftazidima, ceftriaksona, ciprofloksacina, klindamicina, kolistina, daptomicina, gentamicina, imipenema, ketokonazola, minociklina, piperacilina, rifampicina, terbinafina, trimetoprima/sulfametoksazola i vankomicina ukazuju da nije dokazana sinergija niti antagonizam.

### Granične vrijednosti ispitivanja osjetljivosti

Granične vrijednosti minimalne inhibicijske koncentracije (MIK) koje je odredilo Europsko povjerenstvo za ispitivanje osjetljivosti na antimikrobne lijekove (engl. *European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing*, EUCAST) su sljedeće:

Organizmi	Minimalne inhibicijske koncentracije (mg/l)	
	Osjetljivi ( $\leq S$ )	Rezistentni ( $R >$ )
<i>Staphylococcus</i> spp.	0,5	0,5
Beta-hemolitički streptokoki skupina A,B,C,G	0,5	0,5
Skupina viridans streptokoka (samo skupina <i>Streptococcus anginosus</i> )	0,25	0,25

### Farmakokinetički/farmakodinamički odnos

Omjer AUC/MIK pokazao se farmakodinamičkim parametrom koji je najbolje povezan s djelotvornošću u mišjim modelima infekcija bedra i pluća prouzročenih bakterijom *S. aureus*.

U mišjem modelu infekcije bedra prouzročene bakterijom *S. aureus*, antibakterijska aktivnost tedizolida bila je smanjena u odsutnosti granulocita. Omjer AUC/MIK za postizanje bakteriostaze u miševa s neutropenijom bio je najmanje 16 puta veći od onog u imunokompetentnih životinja (vidjeti dio 4.4).

### Klinička djelotvornost protiv specifičnih patogena

U kliničkim ispitivanjima se dokazala djelotvornost protiv patogena navedenih pod svakom indikacijom koji su bili osjetljivi na tedizolid *in vitro*.

#### **Akutne bakterijske infekcije kože i kožnih struktura**

- *Staphylococcus aureus*
- *Streptococcus pyogenes*
- *Streptococcus agalactiae*
- *Streptococcus anginosus* skupina (uključuje *S. anginosus*, *S. intermedius* i *S. constellatus*)

### Antibakterijska aktivnost protiv drugih relevantnih patogena

Nije utvrđena klinička djelotvornost protiv sljedećih patogena iako ispitivanja *in vitro* upućuju da bi bili osjetljivi na tedizolid u odsutnosti stečenih mehanizama rezistencije:

- *Staphylococcus lugdunensis*

### Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove odgodila je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka Sivextro u jednoj ili više podskupina pedijatrijske populacije u liječenju akutnih bakterijskih infekcija kože i kožnih struktura (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

## **5.2 Farmakokinetička svojstva**

Peroralni i intravenski tedizolidfosfat je predlijevak koji fosfataze brzo pretvaraju u tedizolid, mikrobiološki aktivni spoj. U ovom dijelu se razmatra samo farmakokinetički profil tedizolida.

Farmakokinetička ispitivanja provedena su u zdravih dobrovoljaca, a populacijske farmakokinetičke analize provedene su u bolesnika iz ispitivanja faze 3.

### Apsorpcija

U stanju dinamičke ravnoteže, srednje vrijednosti (SD)  $C_{max}$  od 2,2 (0,6) i 3,0 (0,7)  $\mu\text{g/ml}$  i vrijednosti AUC od 25,6 (8,5) i 29,2 (6,2)  $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$  tedizolida bile su slične kod peroralne, odnosno intravenske primjene tedizolidfosfata. Apsolutna bioraspoloživost tedizolida je iznad 90 %. Vršne koncentracije tedizolida u plazmi dostižu se približno 3 sata nakon doze tedizolidfosfata primijenjene peroralno natašte.

Vršne koncentracije ( $C_{max}$ ) tedizolida smanjuju se za približno 26 % i odgađaju se za 6 sati kada se tedizolidfosfat primijeni nakon obroka koji sadrži visok postotak masnoća u odnosu na stanje natašte, dok je ukupna izloženost ( $AUC_{0-\infty}$ ) nepromijenjena između stanja sitosti i natašte.

### Distribucija

Prosječno vezivanje tedizolida za proteine ljudske plazme je približno 70-90 %. Srednji volumen distribucije tedizolida u stanju dinamičke ravnoteže u zdravih odraslih osoba ( $n=8$ ) nakon jedne intravenske doze tedizolidfosfata od 200 mg varirao je od 67 do 80 l.

### Biotransformacija

Tedizolidfosfat se pretvara endogenim fosfatazama plazme i tkiva u mikrobiološki aktivni spoj, tedizolid. Osim tedizolida, koji čini približno 95 % AUC-a ukupnog radioaktivnog ugljika u plazmi, nema drugih značajnih cirkulirajućih metabolita. Kada je inkubiran sa sakupljenim mikrosomima ljudske jetre, tedizolid je bio stabilan, što ukazuje na to da tedizolid nije supstrat za jetrene enzime CYP450. Više enzima sulfotransferaza (SULT) (SULT1A1, SULT1A2 i SULT2A1) uključeno je u biotransformaciju tedizolida i stvaranje neaktivnog i necirkulirajućeg sulfatnog konjugata koji se nalazi u ekskretima.

### Eliminacija

Tedizolid se eliminira u ekskretima, primarno u obliku necirkulirajućeg sulfatnog konjugata. Nakon jednokratne peroralne primjene radioaktivno obilježenog ( $^{14}\text{C}$ ) tedizolidfosfata natašte, veći dio se eliminirao putem jetre, s 81,5 % radioaktivne doze pronađene u stolici i 18 % u urinu, a veći dio eliminacije ( $> 85\%$ ) odvio se unutar 96 sati. Manje od 3 % primijenjene doze tedizolidfosfata izlučuje se kao aktivni tedizolid. Poluvijek eliminacije tedizolida je približno 12 sati, a intravenski klirens je 6-7 l/h.

### Linearnost/nelinearnost

Tedizolid pokazuje linearnu farmakokinetiku s obzirom na dozu i vrijeme.  $C_{max}$  i AUC tedizolida rasli su približno proporcionalno dozi unutar raspona jednokratne peroralne doze od 200 mg do 1200 mg i u rasponu jednokratne intravenske doze od 100 mg do 400 mg. Koncentracije u stanju dinamičke ravnoteže dostižu se unutar 3 dana i ukazuju na umjerenu akumulaciju djelatne tvari od približno 30 % nakon višestrukih peroralnih ili intravenskih primjena jednom dnevno kao što je i predviđeno na temelju poluvijeka od približno 12 sati.

### Posebne populacije

#### *Oštećenje funkcije bubrega*

Nakon primjene jednokratne intravenske doze tedizolidfosfata od 200 mg u 8 ispitanika s teškim oštećenjem funkcije bubrega definiranim kao  $e\text{GFR} < 30 \text{ ml/min}$ ,  $C_{max}$  je bio u načelu neizmijenjen, a  $AUC_{0-\infty}$  je bio izmijenjen za manje od 10 % u usporedbi s 8 odgovarajućih zdravih kontrolnih ispitanika. Hemodijaliza ne rezultira značajnim uklanjanjem tedizolida iz sistemske cirkulacije, kao

što je procijenjeno u ispitanika u završnom stadiju bubrežne bolesti (eGFR < 15 ml/min). Za izračun eGFR korištena je jednadžba MDRD4.

#### *Oštećenje funkcije jetre*

Nakon primjene jednokratne peroralne doze tedizolidfosfata od 200 mg, farmakokinetika tedizolida nije se promijenila u bolesnika s umjerenim (n=8) ili teškim (n=8) oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh stadij B i C).

#### *Starija populacija (≥ 65 godina)*

Farmakokinetika tedizolida u starijih zdravih dobrovoljaca (u dobi od 65 ili više godina, s najmanje 5 ispitanika u dobi od najmanje 75 godina; n=14) bila je usporediva s mlađim kontrolnim ispitanicima (u dobi od 25 do 45 godina; n=14) nakon primjene jednokratne peroralne doze tedizolidfosfata od 200 mg.

#### *Pedijatrijska populacija*

Farmakokinetika tedizolida procijenjena je u adolescenata (u dobi od 12 do 17 godina; n=20) nakon primjene jednokratne peroralne ili intravenske doze tedizolidfosfata od 200 mg, te u adolescenata (u dobi od 12 do < 18 godina; n=91) koji su primali tedizolidfosfat u dozi od 200 mg intravenski ili peroralno svaka 24 sata tijekom 6 dana. Procijenjene srednje vrijednosti  $C_{max}$  i  $AUC_{0-24h}$  tedizolida u stanju dinamičke ravnoteže u adolescenata iznosile su 3,37 µg/ml, odnosno 30,8 µg·h/ml, što je slično onima u odraslih.

#### *Spol*

Utjecaj spola na farmakokinetiku tedizolidfosfata procijenjen je u zdravih muškaraca i žena u kliničkim ispitivanjima i u populacijskoj farmakokinetičkoj analizi. Farmakokinetika tedizolida bila je slična u muškaraca i žena.

#### *Ispitivanja interakcija lijekova*

##### Učinci drugih lijekova na Sivextro

Ispitivanja *in vitro* pokazala su da su interakcije između tedizolida i inhibitora ili induktora izoenzima citokroma P450 (CYP) neočekivane.

*In vitro* su bili utvrđeni višestruki izooblici sulfotransferaze (SULT1A1, SULT1A2 i SULT2A1) koji mogu konjugirati tedizolid, što znači da nijedan od tih enzima nije sam ključan za klirens tedizolida.

##### Učinci lijeka Sivextro na druge lijekove

#### *Enzimi koji metaboliziraju lijek*

*In vitro* ispitivanja na ljudskim jetrenim mikrosomima pokazala su da tedizolidfosfat i tedizolid ne inhibiraju značajno metabolizam posredovan bilo kojim od sljedećih izoenzima CYP (CYP1A2, CYP2C19, CYP2A6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6 i CYP3A4). Tedizolid nije promijenio aktivnost tih izoenzima CYP, ali je zabilježena indukcija CYP3A4 mRNA *in vitro* u hepatocitima.

Kliničko ispitivanje u kojem se usporedila farmakokinetika jedne doze (2 mg) midazolama (supstrata CYP3A4) primijenjenog samog ili u kombinaciji s tedizolidfosfatom (oralna doza od 200 mg jedanput na dan tijekom 10 dana) pokazalo je da nema klinički značajne razlike u  $C_{max}$  ili AUC midazolama. Nije potrebna prilagodba doze istodobno primijenjenih supstrata CYP3A4 tijekom liječenja lijekom Sivextro.

#### *Membranski prijenosnici*

Potencijal tedizolida ili tedizolidfosfata da inhibira prijenos probnih supstrata važnih prijenosnika unosa lijeka (OAT1, OAT3, OATP1B1, OATP1B3, OCT1 i OCT2) i efluksnih prijenosnika (P-gp i BCRP) ispitan je *in vitro*. Ne očekuju se klinički značajne interakcije s ovim prijenosnicima, osim BCRP-a.



U kliničkom ispitivanju u kojem se usporedila farmakokinetika jedne doze (10 mg) rosuvastatina (supstrata BCRP-a) primijenjenog samog ili u kombinaciji s peroralno primijenjenim tedizolidfosfatom od 200 mg, AUC rosuvastatina povećao se za približno 70 %, a  $C_{max}$  za približno 55 % kada se primijenio istodobno s lijekom Sivextro. Stoga, peroralno primijenjen lijek Sivextro može rezultirati inhibicijom BCRP-a na razini crijeva.

#### *Inhibicija monoaminoksidaze*

Tedizolid je reverzibilan inhibitor monoaminoksidaze (MAO) *in vitro*; međutim, ne očekuju se interakcije kada se uspoređuje  $IC_{50}$  s očekivanim izloženostima u plazmi ljudi. Nije zabilježen dokaz o inhibiciji MAO-A u ispitivanjima faze 1 koja su posebno dizajnirana kako bi se proučio potencijal za tu interakciju.

#### *Adrenergički lijekovi*

Provedena su dva placebo kontrolirana ukrižena ispitivanja kako bi se procijenio potencijal 200 mg peroralnog tedizolidfosfata u stanju dinamičke ravnoteže za povećanje presorskog odgovora na pseudoefedrin i tiramin u zdravih osoba. Nisu zabilježene značajne promjene u krvnom tlaku ili srčanoj frekvenciji sa pseudoefedrinom. Medijan doze tiramina potrebne da prouzroči povišenje sistoličkog krvnog tlaka od  $\geq 30$  mmHg u odnosu na početnu vrijednost prije doze bio je 325 mg tedizolidfosfata u usporedbi s 425 mg placeba. Ne očekuje se da će primjena lijeka Sivextro uz namirnice bogate tiraminom (tj. koje sadrže razine tiramina od približno 100 mg) izazvati presorski odgovor.

#### *Serotonergički lijekovi*

Serotonergički učinci pri dozama tedizolidfosfata do 30 puta većima od ekvivalentne doze u ljudi nisu se razlikovali od kontrolnog vehikula u mišjem modelu koji predviđa serotonergičku aktivnost mozga. Postoje ograničeni podaci u bolesnika o interakciji između serotonergičkih lijekova i tedizolidfosfata. U ispitivanjima faze 3 isključeni su ispitanici koji uzimaju serotonergičke lijekove uključujući antidepresive, primjerice selektivne inhibitore ponovne pohrane serotonina (SSRI), tricikličke antidepresive i agoniste receptora serotonina 5-hidroksitriptamina (5-HT<sub>1</sub>) (triptane), meperidin ili buspiron.

### **5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene**

Nisu provedena dugoročna ispitivanja kancerogenosti s tedizolidfosfatom.

Ponovljeno peroralno i intravensko doziranje tedizolidfosfata u štakora u jednomjesečnim i tromjesečnim ispitivanjima toksičnosti prouzročilo je hipocelularnost koštane srži (mijeloidnu, eritroidnu i megakariocitnu) ovisnu o dozi i vremenu, s povezanim smanjenjem cirkulirajućih crvenih krvnih stanica, bijelih krvnih stanica i trombocita. Ti su se učinci pokazali reverzibilnima i javili su se pri razinama izloženosti tedizolidu u plazmi (AUC)  $\geq 6$  puta većim od izloženosti u plazmi povezanoj s ljudskom terapijskom dozom. U jednomjesečnom ispitivanju imunotoksičnosti u štakora, ponovljeno peroralno doziranje tedizolidfosfata značajno je smanjilo B stanice i T stanice slezene i smanjilo je IgG titar u plazmi. Ti su se učinci javili pri razinama izloženosti tedizolidu u plazmi (AUC)  $\geq 3$  puta većim od očekivane izloženosti u ljudskoj plazmi povezanoj s terapijskom dozom.

Posebno neuropatološko ispitivanje provedeno je na pigmentiranim Long-Evans štakorima kojima je svakodnevno primjenjivan tedizolidfosfat do najviše 9 mjeseci. To je ispitivanje koristilo osjetljivu morfološku procjenu tkiva perifernog i središnjeg živčanog sustava fiksiranog perfuzijom. Nema dokaza o neurotoksičnosti, uključujući neurobiheviornalne promjene, optičku i perifernu neuropatiju, povezanih s tedizolidom nakon 1, 3, 6 ili 9 mjeseci peroralne primjene do doza s razinama izloženosti u plazmi (AUC) do 8 puta većim od očekivane izloženosti u ljudskoj plazmi pri peroralnoj terapijskoj dozi.

Tedizolidfosfat nije pokazao genotoksičnost u svim *in vitro* testovima (test reverzne mutacije bakterija [Ames], test kromosomske aberacije u stanicama pluća kineskog hrčka [engl. *Chinese hamster lung*, CHL]) i u svim *in vivo* testovima (mikronukleusni test na mišjoj koštanoj srži, neplanirana sinteza DNK na stanicama jetre štakora). Također je ispitana genotoksičnost tedizolida, koji se stvara iz

tedizolidfosfata nakon metaboličke aktivacije (*in vitro* i *in vivo*). Tedizolid je bio pozitivan u *in vitro* testu kromosomske aberacije u stanicama CHL, ali je bio negativan na genotoksičnost u drugim *in vitro* testovima (Ames, mutagenost mišjeg limfoma) i *in vivo* u mikronukleusnom testu na mišjoj koštanoj srži.

Tedizolidfosfat nije imao štetnih učinaka na plodnost ili reproduktivnu sposobnost mužjaka štakora, uključujući spermatogenezu, pri peroralnim dozama do maksimalno testirane doze od 50 mg/kg/dan, ili odraslih ženki štakora pri peroralnim dozama do maksimalne testirane doze od 15 mg/kg/dan. Te su razine doze jednake granicama izloženosti  $\geq 5,3$  puta za mužjake i  $\geq 4,2$  puta za ženke u odnosu na razine tedizolida u plazmi AUC<sub>0-24</sub> pri ljudskoj peroralnoj terapijskoj dozi.

Ispitivanja embriofetalnog razvoja u miševa i štakora nisu pokazala teratogene učinke pri razinama izloženosti koje su 4 puta odnosno 6 puta veće od onih očekivanih u ljudi. U embriofetalnim ispitivanjima, pokazalo se da tedizolidfosfat dovodi do fetalne razvojne toksičnosti u miševa i štakora. Učinci na fetalni razvoj koji se pojavljuju u miševa u odsustvu toksičnosti za majku uključivali su smanjenu fetalnu težinu i povećanu incidenciju fuzije rebrene hrskavice (pogoršanje normalne genetske predispozicije za sternalne promjene u mišjem soju CD-1) pri visokoj dozi od 25 mg/kg/dan (4 puta viša od procijenjene ljudske razine izloženosti na temelju AUC-a). U štakora, smanjene fetalne težine i povećane koštane promjene, uključujući smanjenu osifikaciju sternebrae, kralježaka i lubanje, opažene su pri visokoj dozi od 15 mg/kg/dan (6 puta viša od procijenjene ljudske izloženosti na temelju AUC-a) i bile su povezane s toksičnosti za majku (smanjene tjelesne težine majke). Razine izloženosti pri kojima nisu opaženi štetni učinci (engl. *no observed adverse effect level*, NOAEL) za fetalnu toksičnost u miševa (5 mg/kg/dan) niti toksičnost za majku te fetalnu toksičnost u štakora (2,5 mg/kg/dan) bile su povezane s vrijednostima površine ispod krivulje (AUC) tedizolida u plazmi koje su približno jednake vrijednosti AUC-a tedizolida povezanoj s peroralnom ljudskom terapijskom dozom.

Tedizolid se izlučuje u mlijeko ženki štakora u laktaciji, a opažene koncentracije bile su slične onima u majčinoj plazmi.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1 Popis pomoćnih tvari**

manitol  
natrijev hidroksid (za podešavanje pH)  
kloridna kiselina (za podešavanje pH)

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima osim onih navedenih u dijelu 6.6. Sivextro je inkompatibilan sa svim otopinama koje sadrže dvovalentne katione (npr. Ca<sup>2+</sup>, Mg<sup>2+</sup>), uključujući otopinu za injekciju Ringerovog laktata i Hartmannovu otopinu.

### **6.3 Rok valjanosti**

3 godine.

Ukupno vrijeme čuvanja (od rekonstitucije do razrjeđivanja i primjene) ne smije biti dulje od 24 sata ako se čuva pri sobnoj temperaturi ili u hladnjaku (2°C - 8°C).

### **6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka**

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja. Uvjete čuvanja nakon rekonstitucije i razrjeđivanja lijeka vidjeti u dijelu 6.3.

## **6.5 Vrsta i sadržaj spremnika**

Prozirna borosilikatna cjevasta staklena bočica tipa I od 10 ml sa sivim čepom od silikonizirane klorobutilne gume. Dostupno u pakiranjima od 1 bočice i 6 bočica.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

## **6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom**

Sivextro bočice namijenjene su isključivo za jednokratnu primjenu.

Smije se primjenjivati isključivo intravenskom infuzijom. Ne smije se primjenjivati intravenskim bolusom.

Za pripremu infuzijske otopine mora se koristiti aseptička tehnika. Sadržaj bočice mora se rekonstituirati sa 4 ml vode za injekcije i lagano okretati dok se prašak potpuno ne otopi. Treba izbjegavati protresanje i brze pokrete jer mogu izazvati pjenjenje.

Za primjenu, rekonstituirana otopina mora se dodatno razrijediti u 250 ml 0,9%-tne otopine natrijevog klorida za injekciju. Vrećica se ne smije protresati. Dobivena otopina je prozirna, bezbojna ili svijetlo žuta otopina i treba se primjenjivati tijekom približno 1 sata.

Dostupni su samo ograničeni podaci o kompatibilnosti lijeka Sivextro s drugim intravenskim tvarima, stoga se aditivi ili drugi lijekovi ne smiju dodavati jednokratnim bočicama lijeka Sivextro niti istovremeno primjenjivati infuzijom. Ako se koristi ista intravenska linija za sekvencijalnu infuziju nekoliko različitih lijekova, liniju je potrebno isprati prije i poslije infuzije 0,9%-tnom otopinom natrijevog klorida.

Rekonstituiranu otopinu treba prije primjene vizualno pregledati na postojanje čestica. Rekonstituiranu otopinu treba baciti ako sadrži vidljive čestice.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

## **7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

## **8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

## **9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA**

Datum prvog odobrenja: 23. ožujka 2015.  
Datum posljednje obnove odobrenja: 9. siječnja 2020.

## **10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <http://www.ema.europa.eu>.

**PRILOG II.**

- A. PROIZVOĐAČI ODGOVORNI ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

## **A. PROIZVOĐAČI ODGOVORNI ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**

### Nazivi i adrese proizvođača odgovornih za puštanje serije lijeka u promet

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

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

Na tiskanoj uputi o lijeku mora se navesti naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje navedene serije u promet.

## **B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**

Lijek se izdaje na recept.

## **C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

- **Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)**

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

## **D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

- **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

**PRILOG III.**  
**OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU**

## **A. OZNAČIVANJE**



**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**

**KUTIJA**

**1. NAZIV LIJEKA**

Sivextro 200 mg filmom obložene tablete  
tedizolidfosfat

**2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI**

Jedna filmom obložena tableta sadrži 200 mg tedizolidfosfata.

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI**

**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

Filmom obložena tableta  
6 x 1 filmom obložena tableta

**5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Za primjenu kroz usta

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

**7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**

**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI  
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

**12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/15/991/001

**13. BROJ SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**

Lijek se izdaje na recept.

**15. UPUTE ZA UPORABU**

**16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Sivextro

**17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

PC  
SN  
NN

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP**

**BLISTERI**

**1. NAZIV LIJEKA**

Sivextro 200 mg tablete  
tedizolidfosfat

**2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

MSD

**3. ROK VALJANOSTI**

EXP

**4. BROJ SERIJE**

Lot

**5. DRUGO**

Odvojite foliju, zatim protisnite

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**

**KUTIJA (BOČICA)**

**1. NAZIV LIJEKA**

Sivextro 200 mg prašak za koncentrat za otopinu za infuziju  
tedizolidfosfat

**2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI**

Jedna bočica sadrži dinatrijev tedizolidfosfat što odgovara 200 mg tedizolidfosfata.  
Nakon rekonstitucije, jedan ml sadrži 50 mg tedizolidfosfata.

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI**

Pomoćne tvari: manitol, natrijev hidroksid, kloridna kiselina

**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

Prašak za koncentrat za otopinu za infuziju  
1 bočica  
6 bočica

**5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

**Za intravensku primjenu nakon rekonstitucije i razrjeđivanja**  
Samo za jednokratnu primjenu

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

**7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**

**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI  
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

**12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/15/991/002 1 bočica  
EU/1/15/991/003 6 bočica

**13. BROJ SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**

Lijek se izdaje na recept.

**15. UPUTE ZA UPORABU**

**16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Prihvaćeno obrazloženje za nenavodenje Brailleovog pisma

**17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

PC  
SN  
NN

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE  
NALJEPNICA NA BOČICI**

**1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Sivextro 200 mg prašak za koncentrat  
tedizolidfosfat  
i.v.

**2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA**

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

**3. ROK VALJANOSTI**

EXP

**4. BROJ SERIJE**

Lot

**5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA**

200 mg

**6. DRUGO**

## **B. UPUTA O LIJEKU**

## Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

### Sivextro 200 mg filmom obložene tablete tedizolidfosfat

#### **Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.**

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili ljekarniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

#### **Što se nalazi u ovoj uputi:**

1. Što je Sivextro i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Sivextro
3. Kako uzimati Sivextro
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Sivextro
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

#### **1. Što je Sivextro i za što se koristi**

Sivextro je antibiotik koji sadrži djelatnu tvar tedizolidfosfat. Pripada skupini lijekova koji se nazivaju „oksazolidinoni“.

Koristi se za liječenje odraslih i adolescenata u dobi od 12 i više godina s infekcijama kože i tkiva ispod kože.

Svojim djelovanjem zaustavlja rast određenih bakterija koje mogu izazvati ozbiljne infekcije.

#### **2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Sivextro**

##### **Nemojte uzimati Sivextro**

- ako ste alergični na tedizolidfosfat ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.).

##### **Upozorenja i mjere opreza**

Vaš liječnik će odlučiti je li Sivextro prikladan za liječenje Vaše infekcije.

Obratite se svom liječniku ili medicinskoj sestri prije nego uzmete Sivextro ako se bilo koje od sljedećeg odnosi na Vas:

- ako imate proljev, ili ste dobili proljev u prošlosti za vrijeme uzimanja antibiotika (ili najviše 2 mjeseca nakon toga);
- ako ste alergični na druge lijekove koji pripadaju skupini „oksazolidinona“ (na primjer linezolid, cikloserin);
- ako u povijesti bolesti imate krvarenje ili sklonost nastanku modrica (što može biti znak smanjenog broja trombocita, malih stanica koje sudjeluju u zgrušavanju krvi);
- ako imate tegoba s bubrezima;
- ako uzimate određene lijekove za liječenje depresije poznate kao triciklički antidepresivi, selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina (SSRI), opioidi ili inhibitori monoaminoksidaze (MAO). Primjena tih lijekova u kombinaciji s tedizolidfosfatom može dovesti do serotoninskog sindroma, stanja koje može biti opasno po život (uz simptome kao što su osjećaj dezorijentiranosti, poteškoće s koncentracijom, visoka temperatura, pojačani refleksi,



poteškoće s koordiniranjem pokreta mišića). Za primjere pogledajte dio „Drugi lijekovi i Sivextro“.

- ako uzimate određene lijekove za liječenje migrene poznate kao „triptani“. Za primjere pogledajte dio „Drugi lijekovi i Sivextro“.

Provjerite sa svojim liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni uzimate li bilo koji od navedenih lijekova.

### Proljev

Odmah se obratite svom liječniku ako dobijete proljev za vrijeme ili nakon liječenja. Nemojte uzimati lijekove protiv proljeva prije nego što se posavjetujete sa svojim liječnikom.

### Otpornost na antibiotike

Bakterije mogu postati otporne na liječenje antibioticima tijekom vremena. To je kada antibiotici ne mogu zaustaviti rast bakterija i izliječiti Vašu infekciju. Vaš liječnik će odlučiti smijete li dobivati Sivextro za liječenje infekcije.

### Moguće nuspojave

Određene nuspojave primijećene su kod liječenja lijekom Sivextro ili drugim lijekom iz skupine oksazolidinona kada je trajanje primjene bilo duže od onog preporučenog za Sivextro. Odmah obavijestite svog liječnika ako imate bilo što od sljedećeg dok uzimate Sivextro:

- niski broj bijelih krvnih stanica
- anemija (niski broj crvenih krvnih stanica)
- krvarenje ili lako stvaranje modrica
- gubitak osjetljivosti u šakama ili stopalima (primjerice utrnulost, peckanje/trnci ili oštri bolovi)
- bilo kakvi problemi s vidom, primjerice zamućen vid, promjene u opažanju boja, poteškoće u viđenju detalja, ili ako Vaše vidno polje postane suženo.

### **Djeca**

Ovaj lijek ne smije se primjenjivati u djece mlađe od 12 godina jer nije dovoljno ispitan u toj populaciji.

### **Drugi lijekovi i Sivextro**

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove. Naročito je važno da obavijestite svog liječnika ako uzimate i:

- amitriptilin, citalopram, klomipramin, dosulepin, doksepin, fluoksetin, fluvoksamin, imipramin, izokarboksazid, lofepramin, moklobemid, paroksetin, fenelzin, selegilin, sertralin, duloksetin i venlafaksin (koriste se za liječenje depresije). Postoji rizik da bi tedizolidfosfat mogao ući u interakciju s određenim lijekovima, uključujući prethodno navedene, i uzrokovati nuspojave poput promjena krvnog tlaka ili temperature.
- sumatriptan, zolmitriptan (koriste se za liječenje migrene)
- opioide (kao što je fentanil)
- imatinib, lapatinib (koriste se za liječenje raka)
- metotreksat (koristi se za liječenje raka, reumatoidnog artritisa ili psorijaze)
- sulfasalazin (koristi se za liječenje upalnih bolesti crijeva)
- topotekan (koristi se za liječenje raka)
- statine, primjerice pitavastatin, rosuvastatin (koriste se za smanjivanje kolesterola u krvi)

Sivextro može utjecati na djelovanje tih lijekova. Liječnik će Vam reći više o tome.

### **Trudnoća i dojenje**

Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku ili ljekarniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek.

Nije poznato izlučuje li se Sivextro u majčino mlijeko. Obratite se svom liječniku za savjet prije dojenja.

### **Upravljanje vozilima i strojevima**

Nemojte upravljati vozilima niti raditi sa strojevima ako imate omaglicu i osjećate umor nakon uzimanja ovog lijeka.

### **3. Kako uzimati Sivextro**

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik ili ljekarnik. Provjerite s liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

Preporučena doza je jedna tableta od 200 mg jedanput na dan tijekom 6 dana. Tablete treba progutati cijele i mogu se uzeti sa ili bez hrane ili pića.

Obratite se liječniku ako se ne osjećate bolje, ili ako se osjećate lošije nakon 6 dana.

#### **Ako uzmete više lijeka Sivextro nego što ste trebali**

Obratite se čim prije liječniku, ljekarniku ili hitnoj službi najbliže bolnice ako ste uzeli više tableta nego što ste trebali, i ponesite lijek sa sobom.

#### **Ako ste zaboravili uzeti Sivextro**

Zaboravite li uzeti lijek, uzmite dozu što prije, u bilo koje vrijeme najkasnije do 8 sati prije sljedeće planirane doze. Ako je do sljedeće doze ostalo manje od 8 sati, tada pričekajte do sljedeće planirane doze. Nemojte uzeti dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljenu dozu. Ako niste sigurni, obratite se ljekarniku za savjet.

Morate uzeti svih 6 tableta da biste dovršili terapiju, čak i ako ste propustili dozu.

#### **Ako prestanete uzimati Sivextro**

Ako prestanete uzimati Sivextro bez savjeta liječnika, Vaši simptomi bi se mogli pogoršati. Obratite se svom liječniku ili ljekarniku prije nego prestanete uzimati Vaš lijek.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku ili ljekarniku.

### **4. Moguće nuspojave**

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

**Odmah se obratite svom liječniku** ako dobijete proljev za vrijeme ili nakon liječenja.

#### **Druge nuspojave mogu uključivati:**

Česte nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba)

- mučnina
- povraćanje
- glavobolja
- svrbež po cijelom tijelu
- umor
- omaglica.

Manje česte nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba)

- gljivične infekcije kože, usta i vagine (oralna/vaginalna kandidijaza)
- svrbež (uključujući svrbež zbog alergijske reakcije), gubitak kose, akne, crveni osip i/ili osip praćen svrbežom ili koprivnjača, pretjerano znojenje
- smanjena osjetljivost kože ili gubitak osjetljivosti kože, trnci/osjećaj peckanja na koži
- navale vrućine ili crvenjenje/crvenilo na licu, vratu ili gornjem dijelu prsišta
- apsces (otečena, gnojna kvržica)

- vaginalna infekcija, upala ili svrbež
- tjeskoba, razdražljivost, tresenje ili drhtanje
- infekcija dišnih puteva (sinusi, grlo i prsište)
- suhoća nosa, kongestija u prsištu, kašalj
- pospanost, poremećen obrazac spavanja, poteškoće sa spavanjem, noćne more (neugodni/uznemirujući snovi)
- suha usta, zatvor, probavne tegobe, bol/nelagoda u truhu (abdomenu), dizanje želuca, svijetlo crvena krv u stolici
- refluksna bolest uzrokovana povratom kiseline (žgaravica, bol ili otežano gutanje), vjetrovi
- bol u zglobovima, grčevi u mišićima, bol u leđima, bol u vratu, bol/nelagoda u udovima, smanjena snaga stiska
- zamagljen vid, „leteće mušice“ u vidnom polju (mali oblici koji plutaju u vidnom polju)
- otečeni ili povećani limfni čvorovi
- alergijska reakcija
- dehidracija
- slaba kontrola šećerne bolesti
- poremećen osjet okusa
- spori otkucaji srca
- vrućica
- oticanje gležnjeva i/ili stopala
- neuobičajen miris mokraće, odstupanja u rezultatima krvnih pretraga.

Učestalost nepoznata (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka)

- krvarenje ili lako stvaranje modrica (zbog niskog broja trombocita, malih stanica koje sudjeluju u zgrušavanju krvi).

### **Prijavljivanje nuspojava**

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u Dodatku V. Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

## **5. Kako čuvati Sivextro**

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji ili blisteru iza oznake „EXP“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

## **6. Sadržaj pakiranja i druge informacije**

### **Što Sivextro sadrži**

- Djelatna tvar je tedizolidfosfat. Jedna filmom obložena tableta sadrži 200 mg tedizolidfosfata.
- Drugi sastojci su mikrokristalična celuloza, manitol, povidon, krosповidon i magnezijev stearat unutar jezgre tablete. Film ovojnica tablete sadrži poli(vinilni alkohol), titanijev dioksid (E171), makrogol, talk i žuti željezov oksid (E172).

## **Kako Sivextro izgleda i sadržaj pakiranja**

Sivextro je ovalna, žuta filmom obložena tableta s utisnutom oznakom „TZD“ na jednoj strani i „200“ na drugoj strani.

Lijek je dostupan u perforiranim blisterima s jediničnim dozama sa 6 × 1 tableta.

## **Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet i proizvođač**

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

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

### **België/Belgique/Belgien**

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

### **България**

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

### **Česká republika**

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

### **Danmark**

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

### **Deutschland**

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

### **Eesti**

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

### **Ελλάδα**

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

### **España**

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

### **Lietuva**

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

### **Luxembourg/Luxemburg**

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

### **Magyarország**

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

### **Malta**

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

### **Nederland**

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

### **Norge**

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

### **Österreich**

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

### **Polska**

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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: + 354 535 7000

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

MSD Finland Oy  
Puh/Tel: +358 (0)9 804 650  
info@msd.fi

**Sverige**

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

**United Kingdom (Northern Ireland)**

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

**Ova uputa je zadnji puta revidirana u {MM/GGGG}.**

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>.

## Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

### Sivextro 200 mg prašak za koncentrat za otopinu za infuziju tedizolidfosfat

**Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete primati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.**

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili medicinskoj sestri.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

#### **Što se nalazi u ovoj uputi:**

1. Što je Sivextro i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete dobivati Sivextro
3. Kako ćete dobivati Sivextro
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Sivextro
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

#### **1. Što je Sivextro i za što se koristi**

Sivextro je antibiotik koji sadrži djelatnu tvar tedizolidfosfat. Pripada skupini lijekova koji se nazivaju „oksazolidinoni“.

Koristi se za liječenje odraslih i adolescenata u dobi od 12 i više godina s infekcijama kože i tkiva ispod kože.

Svojim djelovanjem zaustavlja rast određenih bakterija koje mogu izazvati ozbiljne infekcije.

#### **2. Što morate znati prije nego počnete dobivati Sivextro**

##### **Nemojte primjenjivati Sivextro**

- ako ste alergični na tedizolidfosfat ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.).

##### **Upozorenja i mjere opreza**

Vaš liječnik će odlučiti je li Sivextro prikladan za liječenje Vaše infekcije.

Obratite se svom liječniku ili medicinskoj sestri prije nego što dobijete Sivextro ako se bilo koje od sljedećeg odnosi na Vas:

- ako imate proljev, ili ste dobili proljev u prošlosti za vrijeme uzimanja antibiotika (ili najviše 2 mjeseca nakon toga);
- ako ste alergični na druge lijekove koji pripadaju skupini „oksazolidinona“ (na primjer linezolid, cikloserin);
- ako u povijesti bolesti imate krvarenje ili sklonost nastanku modrica (što može biti znak smanjenog broja trombocita, malih stanica koje sudjeluju u zgrušavanju krvi);
- ako imate tegoba s bubrežima;
- ako uzimate određene lijekove za liječenje depresije poznate kao triciklički antidepresivi, selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina (SSRI), opiodi ili inhibitori monoaminoksidaze (MAO). Primjena tih lijekova u kombinaciji s tedizolidfosfatom može dovesti do serotoninskog sindroma, stanja koje može biti opasno po život (uz simptome kao što su osjećaj dezorijentiranosti, poteškoće s koncentracijom, visoka temperatura, pojačani refleksi, poteškoće s koordiniranjem pokreta mišića). Za primjere pogledajte dio „Drugi lijekovi i Sivextro“.

- ako uzimate određene lijekove za liječenje migrene poznate kao „triptani“. Za primjere pogledajte dio „Drugi lijekovi i Sivextro“.

Provjerite sa svojim liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni uzimate li bilo koji od navedenih lijekova.

### Proljev

Odmah se obratite svom liječniku ako dobijete proljev za vrijeme ili nakon liječenja. Nemojte uzimati lijekove protiv proljeva prije nego što se posavjetujete sa svojim liječnikom.

### Otpornost na antibiotike

Bakterije mogu postati otporne na liječenje antibioticima tijekom vremena. To je kada antibiotici ne mogu zaustaviti rast bakterija i izliječiti Vašu infekciju. Vaš liječnik će odlučiti smijete li dobivati Sivextro za liječenje infekcije.

### Moguće nuspojave

Određene nuspojave primijećene su kod liječenja lijekom Sivextro ili drugim lijekom iz skupine oksazolidinona kada je trajanje primjene bilo duže od onog preporučenog za Sivextro. Odmah obavijestite svog liječnika ako imate bilo što od sljedećeg dok uzimate Sivextro:

- niski broj bijelih krvnih stanica
- anemija (niski broj crvenih krvnih stanica)
- krvarenje ili lako stvaranje modrica
- gubitak osjetljivosti u šakama ili stopalima (primjerice utrnulost, peckanje/trnci ili oštri bolovi)
- bilo kakvi problemi s vidom, primjerice zamućen vid, promjene u opažanju boja, poteškoće u viđenju detalja, ili ako Vaše vidno polje postane suženo.

### **Djeca**

Ovaj lijek ne smije se primjenjivati u djece mlađe od 12 godina jer nije dovoljno ispitan u toj populaciji.

### **Drugi lijekovi i Sivextro**

Obavijestite svog liječnika ili medicinsku sestru ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove. Naročito je važno da obavijestite svog liječnika ako uzimate i:

- amitriptilin, citalopram, klomipramin, dosulepin, doksepin, fluoksetin, fluvoksamin, imipramin, izokarboksazid, lofepramin, moklobemid, paroksetin, fenelzin, selegilin, sertralin, duloksetin i venlafaksin (koriste se za liječenje depresije). Postoji rizik da bi tedizolidfosfat mogao ući u interakciju s određenim lijekovima, uključujući prethodno navedene, i uzrokovati nuspojave poput promjena krvnog tlaka ili temperature.
- sumatriptan, zolmitriptan (koriste se za liječenje migrene)
- opioide (kao što je fentanil)

### **Trudnoća i dojenje**

Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku ili medicinskoj sestri za savjet prije nego uzmete ovaj lijek.

Nije poznato izlučuje li se Sivextro u majčino mlijeko. Obratite se svom liječniku za savjet prije dojenja.

### **Upravljanje vozilima i strojevima**

Nemojte upravljati vozilima niti raditi sa strojevima ako imate omaglicu i osjećate umor nakon uzimanja ovog lijeka.

### **Sivextro sadrži natrij**

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po bočici, tj. zanemarive količine natrija.

### 3. Kako ćete dobivati Sivextro

Sivextro će Vam dati medicinska sestra ili liječnik.

Dobivat ćete ga infuzijom (kapanjem) izravno u venu (intravenski) tijekom približno sat vremena.

Dobivat ćete jednu infuziju od 200 mg lijeka Sivextro jedanput na dan tijekom 6 dana.  
Obratite se liječniku ako se ne osjećate bolje, ili ako se osjećate lošije nakon 6 dana.

#### **Ako dobijete više lijeka Sivextro nego što ste trebali**

Odmah obavijestite svog liječnika ili medicinsku sestru ako Vas brine da ste možda dobili previše lijeka Sivextro.

#### **Ako ste propustili dozu lijeka Sivextro**

Odmah obavijestite svog liječnika ili medicinsku sestru ako Vas brine da ste možda propustili dozu.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku ili medicinskoj sestri.

### 4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

**Odmah se obratite svom liječniku** ako dobijete proljev za vrijeme ili nakon liječenja.

#### **Druge nuspojave mogu uključivati:**

Česte nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba)

- mučnina
- povraćanje
- glavobolja
- svrbež po cijelom tijelu
- umor
- omaglica
- bol ili oticanje na mjestu infuzije.

Manje česte nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba)

- gljivične infekcije kože, usta i vagine (oralna/vaginalna kandidijaza)
- svrbež (uključujući svrbež zbog alergijske reakcije), gubitak kose, akne, crveni osip i/ili osip praćen svrbežom ili koprivnjača, pretjerano znojenje
- smanjena osjetljivost kože ili gubitak osjetljivosti kože, trnci/osjećaj peckanja na koži
- navale vrućine ili crvenjenje/crvenilo na licu, vratu ili gornjem dijelu prsišta
- apsces (otečena, gnojna kvržica)
- vaginalna infekcija, upala ili svrbež
- tjeskoba, razdražljivost, tresenje ili drhtanje
- infekcija dišnih puteva (sinusi, grlo i prsište)
- suhoća nosa, kongestija u prsištu, kašalj
- pospanost, poremećen obrazac spavanja, poteškoće sa spavanjem, noćne more (neugodni/uznemirujući snovi)
- suha usta, zatvor, probavne tegobe, bol/nelagoda u trbuhu (abdomenu), dizanje želuca, svijetlo crvena krv u stolici
- refluksna bolest uzrokovana povratom kiseline (žgaravica, bol ili otežano gutanje), vjetrovi
- bol u zglobovima, grčevi u mišićima, bol u leđima, bol u vratu, bol/nelagoda u udovima, smanjena snaga stiska
- zamagljen vid, „leteće mušice“ u vidnom polju (mali oblici koji plutaju u vidnom polju)
- otečeni ili povećani limfni čvorovi



- alergijska reakcija
- dehidracija
- slaba kontrola šećerne bolesti
- poremećen osjet okusa
- spori otkucaji srca
- vrućica
- oticanje gležnjeva i/ili stopala
- neuobičajen miris mokraće, odstupanja u rezultatima krvnih pretraga
- reakcije na infuziju (zimica, tresenje ili drhtanje s vrućicom, bol u mišićima, oticanje lica, slabost, nesvjestica, nedostatak zraka, stezanje u prsnom košu i angina pectoris).

Učestalost nepoznata (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka)

- krvarenje ili lako stvaranje modrica (zbog niskog broja trombocita, malih stanica koje sudjeluju u zgrušavanju krvi).

### **Prijavljivanje nuspojava**

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#). Prijavlivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

## **5. Kako čuvati Sivextro**

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na bočici iza oznake „EXP“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti ako primijetite čestice ili je otopina zamućena.

Nakon otvaranja, ovaj lijek se mora odmah primijeniti. U suprotnome, rekonstituiranu i razrijeđenu otopinu treba čuvati na sobnoj temperaturi ili u hladnjaku na temperaturi od 2°C do 8°C, te primijeniti unutar 24 sata nakon rekonstitucije.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal, uključujući materijal korišten za rekonstituciju, razrjeđivanje i primjenu, potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

## **6. Sadržaj pakiranja i druge informacije**

### **Što Sivextro sadrži**

- Djelatna tvar je tedizolidfosfat. Jedna bočica praška sadrži dinatrijev tedizolidfosfat što odgovara 200 mg tedizolidfosfata.
- Drugi sastojci su manitol, natrijev hidroksid (za podešavanje pH) i kloridna kiselina (za podešavanje pH).

### **Kako Sivextro izgleda i sadržaj pakiranja**

Sivextro je bijeli do bjelkasti prašak za koncentrat za otopinu za infuziju u staklenoj bočici. Prašak se treba rekonstituirati u bočici sa 4 ml vode za injekcije. Rekonstituiranu otopinu treba izvući iz bočice i dodati u infuzijsku vrećicu 0,9%-tne otopine natrijevog klorida u bolnici.

Dostupan je u pakiranjima koja sadrže 1 ili 6 bočica.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

**Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet**

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

**Proizvođač**

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

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

**België/Belgique/Belgien**

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

**България**

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

**Česká republika**

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

**Danmark**

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

**Deutschland**

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

**Eesti**

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

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**Lietuva**

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

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Magyarország**

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

**Malta**

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

**Nederland**

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

**Norge**

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

**Österreich**

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

**Polska**

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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: + 354 535 7000

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

MSD Finland Oy  
Puh/Tel: +358 (0)9 804 650  
info@msd.fi

**Sverige**

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

**United Kingdom (Northern Ireland)**

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

**Ova uputa je zadnji puta revidirana u {MM/GGGG}.**

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>.

---

**Sljedeće informacije namijenjene su samo zdravstvenim radnicima:**

Važno: Pogledajte Sažetak opisa svojstava lijeka prije propisivanja.

Bolesnici koji započnu liječenje parenteralnom formulacijom mogu se prebaciti na peroralnu formulaciju kada je to klinički indicirano.

Sivextro se mora rekonstituirati s vodom za injekcije i zatim razrijediti u 250 ml 0,9%-tne otopine natrijevog klorida za infuziju.

Dostupni su samo ograničeni podaci o kompatibilnosti lijeka Sivextro s drugim intravenskim tvarima, stoga se aditivi ili drugi lijekovi ne smiju dodavati jednokratnim bočicama lijeka Sivextro niti istovremeno primjenjivati infuzijom. Ako se koristi ista intravenska linija za sekvencijalnu infuziju

nekoliko različitih lijekova, liniju je potrebno isprati prije i poslije infuzije s 0,9%-tnom otopinom natrijevog klorida. Nemojte koristiti otopinu za injekciju Ringerovog laktata niti Hartmannovu otopinu.

#### *Rekonstitucija*

Tijekom pripreme infuzijske otopine mora se koristiti aseptička tehnika. Rekonstituirajte sadržaj bočice sa 4 ml vode za injekcije i lagano okrećite dok se prašak potpuno ne otopi. Izbjegavajte protresanje i brze pokrete jer mogu izazvati pjenjenje.

#### *Razrjeđivanje*

Za primjenu, rekonstituirana otopina mora se dodatno razrijediti u 250 ml 0,9%-tne otopine natrijevog klorida. Nemojte protresati vrećicu. Dobivena otopina je prozirna, bezbojna ili svijetlo žuta otopina.

#### *Infuzija*

Rekonstituiranu otopinu treba prije primjene vizualno pregledati na postojanje čestica. Rekonstituiranu otopinu treba baciti ako sadrži vidljive čestice.

Sivextro se primjenjuje intravenski tijekom približno 1 sata.

Rekonstituirana otopina smije se primjenjivati isključivo intravenskom infuzijom. Ne smije se primjenjivati intravenskim bolusom. Sivextro se ne smije miješati s drugim lijekovima.

Jedna bočica je samo za jednokratnu uporabu.

**PRILOG IV**

**ZNANSTVENI ZAKLJUČCI I RAZLOZI ZA IZMJENU UVJETA ODOBRENJA ZA  
STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

## **Znanstveni zaključci**

Uzimajući u obzir PRAC-ovo izvješće o ocjeni periodičkog(ih) izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR) za tedizolidfosfat, znanstveni zaključci PRAC-a su sljedeći:

S obzirom na podatke o serotoninском sindromu dostupne iz literature i spontanijh prijava, uključujući u nekim slučajevima blisku vremensku povezanost, pozitivan *dechallenge* i/ili *rechallenge*, kao i s obzirom na vjerojatan mehanizam djelovanja, PRAC smatra da je uzročna povezanost između tedizolidfosfata i serotoninског sindroma barem razumna mogućnost. Zaključak je PRAC-a da je u skladu s time potrebno izmijeniti informacije o lijeku za lijekove koji sadrže tedizolidfosfat.

Nakon pregleda PRAC-ove preporuke, CHMP je suglasan sa sveukupnim zaključcima koje je donio PRAC i razlozima za takvu preporuku.

### **Razlozi za izmjenu uvjeta odobrenja za stavljanje lijeka u promet**

Na temelju znanstvenih zaključaka za tedizolidfosfat, CHMP smatra da je omjer koristi i rizika lijeka(ova) koji sadrži(e) tedizolidfosfat nepromijenjen, uz predložene izmjene informacija o lijeku.

CHMP preporučuje izmjenu uvjeta odobrenja za stavljanje lijeka u promet.