

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

Sivextro 200 mg filmuhúðaðar töflur

2. INNIHALDSLÝSING

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 200 mg af tedizolidfosfati.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Filmuhúðuð tafla (tafla).

Sporöskjulaga (13,8 mm löng og 7,4 mm breið), gul filmuhúðuð tafla ígreipt með „TZD“ á framhlið og „200“ á bakhlið.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Sivextro er ætlað til meðferðar á bráðum bakteríusýkingum í húð og mjúkvefjum (acute bacterial skin and skin structure infection - ABSSSI) hjá fullorðnum og unglíngum 12 ára og eldri (sjá kafla 4.4 og 5.1).

Hafa skal til hliðsjónar opinberar leiðbeiningar um viðeigandi notkun sýklalyfja.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Skammtar

Nota má tedizolidfosfat filmuhúðaðar töflur eða stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn sem upphafsmeðferð. Hjá þeim sjúklingum sem í upphafi fá lyfið til inndælingar má skipta yfir í lyf til inntöku þegar klínískt ástand leyfir.

Ráðlagður skammtur og meðferðarlengd

Ráðlagður skammtur fyrir fullorðna og unglínga 12 ára og eldri er 200 mg einu sinni á dag í 6 daga.

Öryggi og verkun meðferðar með tedizolidfosfati lengur en í 6 daga hefur ekki verið staðfest (sjá kafla 4.4).

Ef skammti er sleppt

Ef skammti er sleppt skal taka hann eins fljótt og mögulegt er, minnst 8 klukkustundum fyrir næsta skammt. Ef innan við 8 klukkustundir eru þar til taka á næsta skammt skal sjúklingur bíða þar til kemur að næsta skammti. Ekki á að tvöfalda skammt til að bæta upp skammt sem gleymst hefur að taka.

Aldraðir (≥65 ára)

Ekki þarf að breyta skömmtum (sjá kafla 5.2). Klínísk reynsla hjá sjúklingum ≥75 ára er takmörkuð.

Skert lifrarstarfsemi

Ekki þarf að breyta skömmtum (sjá kafla 5.2).

Skert nýrnastarfsemi

Ekki þarf að breyta skömmtum (sjá kafla 5.2).

Börn

Ekki hefur enn verið sýnt fram á öryggi og verkun tedizolidfosfats hjá börnum yngri en 12 ára. Fyrirliggjandi upplýsingar eru tilgreindar í kafla 5.2 en ekki er hægt að ráðleggja ákveðna skammta fyrir börn yngri en 12 ára á grundvelli þeirra.

Lyfjagjöf

Til inntöku. Filmuhúðuðu töflurnar má taka með eða án matar. Hámarksþéttni tedizolids við inntöku á fastandi maga næst 6 klst. fyrir en þegar lyfið er tekið með fiturikum og hitaæiningaríku mat (sjá kafla 5.2). Ef þörf er á skjótri sýkalahemjandi virkni skal íhuga gjöf í bláæð.

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Sjúklingar með daufkyrningafæð

Ekki hafa verið gerðar rannsóknir á öryggi og verkun tedizolidfosfats hjá sjúklingum með daufkyrningafæð (fjöldi daufkyrninga <1.000 frumur/mm³). Í dýralíkani fyrir sýkingar minnkaði bakteríuhindrandi virkni tedizolid þegar kyrningar voru ekki til staðar. Klínískt mikilvægi þessara niðurstaðna er óþekkt. Íhuga skal aðra meðferð hjá sjúklingum með daufkyrningafæð og ABSSSI (sjá kafla 5.1).

Skert hvatberastarfsemi

Tedizolid hamlar próteinmyndun í hvatberum. Aukaverkanir á borð við mjólkursýrublóðsýringu, blóðleysi og taugakvilla (sjónauga- og úttaugakvilla) geta komið fram vegna þessarar hömlunar. Þessar aukaverkanir hafa komið fram við notkun annarra lyfja í flokki oxazólídínóna lengur en ráðlagt er fyrir tedizolidfosfat.

Mergbæling

Blóðflagnafæð, minnkun blóðrauða og fækkun daufkyrninga hefur komið fram við meðferð með tedizolidfosfati. Greint hefur verið frá blóðleysi, hvítfrumnafeð og blóðfrumnafeð hjá sjúklingum sem fengið hafa annað lyf í flokki oxazólídínóna og virtist hættan á þessum áhrifum tengd meðferðarlengd.

Flest tilvik blóðflagnafæðar komu fram við meðferð sem var lengri en ráðlagt er. Hugsanlega eru tengsl við blóðflagnafæð hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi. Við mergbælingu á að fylgjast með sjúklingum og endurmeta ávinning og áhættu. Ef meðferð er haldið áfram á að fylgjast náið með blóðkornatalningu og framfylgja viðeigandi meðferðaráætlun.

Úttauga- og sjónaugakvilli

Greint hefur verið frá úttauga- og sjónaugakvilla, sem stundum hefur leitt til sjónmissis, hjá sjúklingum sem fengið hafa annað lyf í flokki oxazólídínóna í lengri tíma en ráðlagt er fyrir tedizolidfosfat. Ekki hefur verið tilkynnt um taugakvilla (í sjónaug eða útlægum taugum) hjá sjúklingum sem fengið hafa tedizolidfosfat í ráðlagðan meðferðartíma, sem nemur 6 dögum. Ráðleggja skal öllum sjúklingum að greina frá einkennum sjónskerðingar, svo sem breytingum á sjónskerpu, breytingum á litasjón, þokusýn eða breytingum á sjónsviði. Mælt er með tafarlausri skoðun í ofangreindum tilvikum með tilvísun til augnlæknis ef nauðsynlegt reynist.

Mjólkursýrublóðsýring

Greint hefur verið frá mjólkursýrublóðsýringu við notkun annars lyfs í flokki oxazólidínóna. Ekki hefur verið tilkynnt um mjólkursýrublóðsýringu hjá sjúklingum sem fengið hafa tedizolidfosfat í ráðlagðan meðferðartíma, sem nemur 6 dögum.

Ofnæmisviðbrögð

Nota skal tedizolidfosfat með varúð hjá sjúklingum sem hafa þekkt ofnæmi fyrir öðrum lyfjum í flokki oxazólidínóna þar sem víxlofnæmi getur komið fram.

Clostridioides difficile-tengdur niðurgangur

Greint hefur verið frá *Clostridioides difficile*-tengdum niðurgangi (CDAD) í tengslum við notkun tedizolidfosfats (sjá kafla 4.8). Alvarleiki CDAD getur verið allt frá vægum niðurgangi til banvænnar ristilbólgu. Meðferð með sýklalyfjum hefur áhrif á eðlilega þarmaflóru og getur valdið offjölgun *C. difficile*.

Íhuga verður CDAD greiningu hjá öllum sjúklingum sem fá alvarlegan niðurgang í kjölfar sýklalyfjanotkunar. Nákvæm sjúkrasaga er nauðsynleg þar sem tilkynnt hefur verið um CDAD í allt að tvo mánuði eftir notkun sýklalyfja.

Ef grunur er um CDAD, eða hann staðfestur skal meðferð með tedizolidfosfati hætt og ef mögulegt er skal hætta meðferð með öðrum sýklalyfjum sem ekki er beint gegn *C. difficile* og gera tafarlaust viðeigandi meðferðarráðstafanir. Íhuga skal viðeigandi stuðningsmeðferð, sýklalyfjameðferð gegn *C. difficile* og skurðaðgerð. Í slíkum tilvikum má ekki gefa lyf sem hamla maga- og þarmahreyfingum (peristalsis).

Mónóamín oxídasa hömlun

Tedizolid er afturkræfur, ósértækur mónóamín oxídasa hemill (MAO-hemill) *in vitro* (sjá kafla 4.5).

Serótónínheilkenni

Borist hafa tilkynningar (spontaneous reports) um serótónínheilkenni í tengslum við notkun oxazólidínóna, þ.m.t. tedizolidfosfat samtímis serótónínvirkum lyfjum (svo sem þunglyndislyfjum og ópíóíðum) (sjá kafla 4.5).

Gæta skal varúðar þegar tedizolidfosfat er notað með þessum lyfjum. Fylgjast skal náið með sjúklingum m.t.t. teikna og einkenna serótónínheilkennis svo sem vitrænnar skerðingar, hás hita, ofviðbragðs og samhæfingarleysis. Læknar skulu íhuga að hætta meðferð með öðru eða báðum lyfjum ef teikn eða einkenni koma fram.

Ónæmar örverur

Ef tedizolidi er ávísað án staðfestingar eða sterks gruns um bakteríusýkingu eykst hætta á myndun sýklalyfjaónæmis hjá bakteríum.

Tedizolid er almennt ekki virkt gegn Gram-neikvæðum bakteríum.

Takmarkanir á klínískum gögnum

Öryggi og verkun meðferðar með tedizolidfosfati lengur en í 6 daga hefur ekki verið staðfest.

Við meðferð á ABSSSI takmörkuðust þær sýkingar sem meðhöndlaðar voru við húðnetjubólgu/heimakomu eða alvarlegar ígerðir í húð og sárásýkingar eingöngu. Ekki hafa verið gerðar rannsóknir á öðrum húðsýkingum.

Takmörkuð reynsla er af notkun tedizolidfosfats við meðferð hjá sjúklingum með ABSSSI og fylgibakteríublóðsýkingu og engin reynsla er af meðferð á ABSSSI með alvarlegri sýklasótt eða sýklasóttarlosti.

Klínískar samanburðarrannsóknir tóku ekki til sjúklinga með daufkyrningafæð (fjöldi daufkyrninga <1.000 frumur/mm³) eða sjúklinga með verulega ónæmisbælingu.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Milliverkanir á lyfjahlörf

Í klínískri rannsókn, þar sem gerður var samanburður á lyfjahlörfum rosuvastatíns (Breast Cancer Resistance Protein [BCRP] hvarfefni) eftir stakan skammt (10 mg), gefið eitt og sér eða samhliða tedizolidfosfati (200 mg til inntöku einu sinni á dag), jókst AUC fyrir rosuvastatín um u.þ.b. 70% og C_{max} um u.þ.b. 55% þegar það var gefið með tedizolidfosfati. Því getur tedizolidfosfat sem gefið er til inntöku valdið hömlun á BCRP í þörmum. Ef mögulegt er skal íhuga að gera hlé á meðferð með BCRP hvarfefninu sem gefið er samhliða (t.d. imatinib, lapatinib, methotrexat, pitavastatín, rosuvastatín, súlfasalazín og topotecan) þá 6 daga sem meðferð með tedizolidfosfati til inntöku stendur.

Í klínískri rannsókn var gerður samanburður á lyfjahlörfum midazolam (CYP3A4 hvarfefni) eftir stakan skammt (2 mg), gefið eitt og sér eða samhliða tedizolidfosfati (200 mg til inntöku einu sinni á dag, í 10 daga). Þegar gefið samhliða tedizolidfosfati var AUC fyrir midazolam 81% og C_{max} 83% af gildunum sem fengust þegar midazolam var gefið eitt og sér. Þessi áhrif hafa ekki klíníska þýðingu og ekki er þörf á skammtaáðlögun þegar CYP3A4 hvarfefni er gefið samhliða tedizolidfosfat meðferð.

Milliverkanir á lyfhrif

Mónóamín oxídasa hömlun

Tedizolid er afturkræfur mónóamín oxídasa (MAO) hemill *in vitro*. Þó er ekki búist við milliverkun þegar borið er saman IC₅₀ gildi fyrir MAO-A hemlun og væntanlegur styrkur í plasma hjá mönnum. Gerðar voru rannsóknir á milliverkunum til að ákvarða áhrif 200 mg tedizolidfosfats til inntöku við jafnvægi á áhrif pseudoefedríns og týramíns á blóðþrýsting hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum. Engar markverðar breytingar urðu á blóðþrýstingi eða hjartsláttartíðni með pseudoefedríni hjá heilbrigðu sjálfboðaliðunum og engin klínískt mikilvæg breyting á týramín næmi kom fram.

Hugsanlegar serótónínvirkar milliverkanir

Hugsanlegar serótónínvirkar milliverkanir hafa ekki verið rannsakaðar hjá sjúklingum eða heilbrigðum sjálfboðaliðum (sjá kafla 5.2).

Reynsla eftir markaðssetningu: greint hefur verið frá sjúklingum sem fengu serótónínheilkenni þegar þeir tóku tedizolid og serótónínvirk lyf (þunglyndislyf, ópíóíðar) en það gekk til baka þegar hætt var á öðru eða báðum lyfjum.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

Meðganga

Engar upplýsingar liggja fyrir um notkun tedizolidfosfats á meðgöngu. Rannsóknir á músum og rottum hafa sýnt áhrif á þroska (sjá kafla 5.3). Til öryggis ætti að forðast notkun tedizolidfosfats á meðgöngu.

Brjóstgjöf

Ekki er þekkt hvort tedizolidfosfat eða umbrotsefni þess skiljast út í brjóstamjólk. Tedizolid skilst út í brjóstamjólk hjá rottum (sjá kafla 5.3). Ekki er hægt að útiloka hættu fyrir börn sem eru á brjósti. Vega þarf og meta kosti brjóstgjafar fyrir barnið og ávinning meðferðar fyrir konuna og ákveða á

grundvelli matsins hvort hætta eigi brjóstagjöf eða hætta/stöðva tímabundið meðferð með tedizolidfosfati.

Frjósemi

Áhrif tedizolidfosfats á frjósemi hjá mönnum hafa ekki verið rannsökuð. Dýrarannsóknir á tedizolidfosfati benda ekki til skaðlegra áhrifa á frjósemi (sjá kafla 5.3).

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Sivextro kann að hafa minni háttar áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla þar sem það getur valdið sundli, þreytu og í einstaka tilfellum svefnhöfuga (sjá kafla 4.8).

4.8 Aukaverkanir

Samantekt öryggisupplýsinga

Fullorðnir

Þær aukaverkanir sem oftast komu fram hjá sjúklingum sem fengu tedizolidfosfat í samþættu, klínísku III. stigs samanburðarrannsóknunum (tedizolidfosfat 200 mg einu sinni á dag í 6 daga) voru ógleði (6,9%), höfuðverkur (3,5%), niðurgangur (3,2%) og uppköst (2,3%) og voru yfirleitt vægar eða meðalalvarlegar.

Öryggi var svipað þegar bornir voru saman sjúklingar sem fengu tedizolidfosfat eingöngu í bláæð og þeir sem fengu lyfið eingöngu til inntöku, fyrir utan að fleiri aukaverkanir í meltingarfærum komu fram við inntöku.

Börn

Öryggi tedizolidfosfats var metið í einni klínískri III. stigs rannsókn hjá 91 barni (12 til <18 ára) með ABSSSI sem fengu meðferð með Sivextro 200 mg í bláæð og/eða til inntöku í 6 daga og hjá 29 sjúklingum sem fengu samanburðarlyf í 10 daga.

Tafla yfir aukaverkanir

Eftirfarandi aukaverkanir komu fram í tveimur III. stigs lykil samanburðarrannsóknum á Sivextro hjá fullorðnum (tafla 1). ALAT hækkun, ASAT hækkun og óeðlilegar niðurstöður úr lifrarprófum voru einu aukaverkanirnar sem greint var frá í einni III. stigs samanburðarrannsókn hjá sjúklingum 12 til <18 ára. Aukaverkanir eru flokkaðar eftir kjörheiti og líffæraflokkum og eftir tíðni. Tíðniflokkar eru skilgreindir á eftirfarandi hátt: mjög algengar ($\geq 1/10$), algengar ($\geq 1/100$ til $<1/10$), sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $<1/100$), mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $<1/1.000$), koma örsjaldan fyrir ($<1/10.000$), tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum).

Tafla 1 Aukaverkanir eftir líffærakerfi og tíðni sem greint var frá í klínískum rannsóknum og/eða við notkun eftir markaðssetningu.

Líffærakerfi	Tíðni	Aukaverkanir
Sýkingar af völdum sýkla og snikjudýra	<i>Sjaldgæfar:</i>	Sveppasýking í sköpum og leggöngum, sveppasýking, hvítsveppasýking í sköpum og leggöngum, ígerð, ristilbólga af völdum <i>Clostridioides difficile</i> s, húðsveppabólga, þruska í munn, sýking í öndunarvegi
Blóð og eitlar	<i>Sjaldgæfar:</i> <i>Ekki þekkt*:</i>	Eitlastækkarir Blóðflagnafæð*
Ónæmiskerfi	<i>Sjaldgæfar:</i>	Lyfjaofnæmi
Efnaskipti og næring	<i>Sjaldgæfar:</i>	Vessapurrd, ónóg stjórn á sykursýki, blóðkalíumhækkun

Líffærakerfi	Tíðni	Aukaverkanir
Geðræn vandamál	<i>Sjaldgæfar:</i>	Svefnleysi, svefntruflanir, kvíði, martraðir
Taugakerfi	<i>Algengar:</i> <i>Sjaldgæfar:</i>	Höfuðverkur, sundl Svefnhöfgi, bragðskynstruflun, skjálfti, náladofi, skert húðskyn
Augu	<i>Sjaldgæfar:</i>	Þokusýn, augngrugg
Hjarta	<i>Sjaldgæfar:</i>	Hægtaktur
Æðar	<i>Sjaldgæfar:</i>	Andlitsroð, hitakóf
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti	<i>Sjaldgæfar:</i>	Hósti, nefþurrkur, lungnateppa
Meltingarfæri	<i>Algengar:</i> <i>Sjaldgæfar:</i>	Ógleði, niðurgangur, uppköst Kviðverkur, hægðatregða, óþægindi í kvið, munnþurrkur, meltingartruflanir, verkur ofarlega í kvið, vindgangur, vélindabakflæði, blóðhægðir, uppsöluþrjúg
Húð og undirhúð	<i>Algengar:</i> <i>Sjaldgæfar:</i>	Útbreiddur kláði Ofsvitnun, kláði, útbrot, ofsakláði, hárlos, roðaútbrot, útbreidd útbrot, þrymlabólur, ofnæmiskláði, dröfnuörðuútbrot, örðuútbrot, kláðaútbrot
Stoðkerfi og bandvefur	<i>Sjaldgæfar:</i>	Liðverkir, vöðvakrampi, bakverkur, óþægindi í útlimum, verkur í hnakka
Nýru og þvaggfæri	<i>Sjaldgæfar:</i>	Óeðlileg lykt af þvagi
Æxlunarfæri og brjóst	<i>Sjaldgæfar:</i>	Skapa- og leggangakláði
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	<i>Algengar:</i> <i>Sjaldgæfar:</i>	Þreyta Kuldahrollur, þirringur, hiti, bjúgur í útlimum
Rannsóknaniðurstöður	<i>Sjaldgæfar:</i>	Minnkaður gripstyrkur, aukning transamínasa, fækkun hvítra blóðkorna

* Samkvæmt skýrslum eftir markaðssetningu. Þar sem greint er frá þessum viðbrögðum að eigin frumkvæði frá þýði af óþekktri stærð er ekki hægt að meta tíðnina á áreiðanlegan hátt, þess vegna er tíðnin ekki þekkt.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmun

Við ofskömmun skal hætta notkun Sivextro og veita almenna stuðningsmeðferð. Blóðskilun veldur ekki marktækri úthreinsun tedizolids úr blóðrásinni. Stærsti staki skammtur sem gefinn var við klínískar rannsóknir var 1.200 mg. Allar aukaverkanir við þá skammtastærð voru vægar eða miðlungi alvarlegar.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Bakteríulyf til altækrar notkunar (systemic use), önnur bakteríulyf, ATC flokkur: J01XX11

Verkunarháttur

Tedizolidfosfat er forlyf í flokki oxazólídínófosfata. Bakteríuhindrandi virkni tedizolids er vegna bindingar þess við 50S undireiningu ríbósóma í bakteríum, sem hemur próteinmyndun.

Tedizolid er einkum virkt gegn Gram-jákvæðum bakteríum.

Tedizolid hefur bakteríuhemjandi virkni gegn enterókokkum, stafýlókokkum og streptókokkum *in vitro*.

Ónæmi

Algengustu stökkbreytingarnar sem sést hafa hjá stafýlókokkum og enterókokkum og valda ónæmi fyrir oxazólídínónum eru í einu eða fleiri eintökum 23S rRNA genanna (G2576U og T2500A). Örverur sem eru ónæmar fyrir oxazólídínónum vegna stökkbreytinga í genum sem tjá 23S rRNA eða ribósómpróteinum (L3 og L4) eru yfirleitt krossónæmar fyrir tedizolidi.

Annar verkunarháttur ónæmis er tjáður af plasmíðbornu og stökkultengdu klóramfenikól-florfenikól ónæmisgeni (*cfr*) sem veldur ónæmi fyrir oxazólídínónum, feníkólum, linkósamíðum, pleurómútilínum, streptógramíni A og 16-liða makrólíðum í stafýlókokkum og enterókokkum. Vegna hýdroxýmetýlhóps á C5 setinu heldur tedizolid virkni gegn stofnum *Staphylococcus aureus* sem tjá *cfr* genið ef ekki er um að ræða litningastökkbreytingar.

Verkunarhátturinn er annar en hjá sýklalyfjum sem ekki eru í flokki oxazólídínóna og því er krossónæmi milli tedizolids og annarra flokka sýklalyfja ólíklegt.

Bakteríuhindrandi virkni með öðrum sýkla- og sveppalyfjum

In vitro rannsóknir á samtímis notkun á tedizolidi og amfóterísíni B, aztreónami, ceftazídími, ceftríaxóni, cíprófloxasíni, klindamýsíní, kólistíní, daptómýsíní, gentamísíní, imipenemi, ketókonasólí, mínósýklíní, píperacillíní, rifampicíní, terbinafíní, trímétóprím/súlfametoxasólí og vankómýsíní benda hvorki til samverkunar né andverkunar.

Næmismörk

Næmismörk lágmarks heftistyrks (minimum inhibitory concentration (MIC) breakpoints) sem EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) hefur sett eru:

Bakteríur	Lágmarks heftistyrkur (mg/l)	
	Næmi ($\leq S$)	Ónæmi ($R >$)
<i>Staphylococcus</i> spp.	0,5	0,5
Beta-hemólýtískir streptókokkar af flokkum A,B,C,G	0,5	0,5
Streptókokkar af viridans flokki (aðeins <i>Streptococcus anginosus</i> flokkur)	0,25	0,25

Tengsl lyfjahvarfa og lyfhrifa

Hlutfall AUC/MIC var sá lyfhrifaþáttur sem samræmdist best verkun í músalíkönunum fyrir *S. aureus* sýkingar í lærum og lungum.

Í músalíkani fyrir *S. aureus* sýkingar í lærum minnkaði bakteríuhindrandi virkni tedizolids þegar kyrningar voru ekki til staðar. Það AUC/MIC hlutfall sem þurfti til að ná bakteríuheftingu hjá músunum með daufkyrningafæð var a.m.k. 16 falt á við dýr með eðlilegt ónæmiskerfi (sjá kafla 4.4).

Klínísk verkun gegn tilteknum sjúkdómsvöldum

Í klínískum rannsóknum hefur verið sýnt fram á verkun við tilteknar ábendingar gegn eftirtöldum sjúkdómsvöldum sem voru næmir fyrir tedizolidi *in vitro*.

Bráðar bakteríusýkingar í húð og mjúkvefjum (ABSSSI)

- *Staphylococcus aureus*
- *Streptococcus pyogenes*
- *Streptococcus agalactiae*
- *Streptococcus anginosus* flokkur (þar á meðal *S. anginosus*, *S. intermedius* og *S. constellatus*)

Bakteríuhindrandi virkni gegn öðrum mikilvægum sjúkdómsvöldum

Ekki hefur verið sýnt fram á klíníska verkun gegn eftirtöldum sjúkdómsvöldum þó *in vitro* rannsóknir bendi til að þeir séu næmir fyrir tedizolidi ef þeir hafa ekki myndað ónæmi.

- *Staphylococcus lugdunensis*

Börn

Lyfjastofnun Evrópu hefur frestað kröfu um að lagðar séu fram niðurstöður úr rannsóknum á Sivextro hjá einum eða fleiri undirhópum barna við bráðum bakteríusýkingum í húð og mjúkvefjum (ABSSSI) (sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum).

5.2 Lyfjahvörf

Tedizolidfosfat til inntöku eða í bláæð er forlyf sem er umbreytt hratt af fosfatösum í tedizolid, sem er sá hluti lyfsins sem verkar á örverur. Í þessum kafla er aðeins fjallað um lyfjahvörf tedizolids. Rannsóknir á lyfjahvörfum voru gerðar á heilbrigðum sjálfboðaliðum og greining á lyfjahvörfum var gerð á sjúklingum sem tóku þátt í III. stigs rannsóknum.

Frásög

Við stöðuga þéttni voru meðaltalsgildi (SD) tedizolids sambærileg hjá þeim sem fengu tedizolidfosfat til inntöku og þeim sem fengu tedizolidfosfat í bláæð fyrir C_{max} (2,2 (0,6) $\mu\text{g/ml}$ fyrir fyrri hópinn og 3,0 (0,7) $\mu\text{g/ml}$ fyrir þann seinni) og AUC (25,6 (8,5) $\mu\text{g}\cdot\text{klst/ml}$ fyrir fyrri hópinn og 29,2 (6,2) $\mu\text{g}\cdot\text{klst/ml}$ fyrir þann seinni). Nýting tedizolids er yfir 90%. Hámarksþéttni í plasma næst innan u.þ.b. 3 klst. frá inntöku tedizolidfosfats á fastandi maga.

Hámarksþéttni (C_{max}) tedizolids minnkar um u.þ.b. 26% og henni er seinkað um 6 klst. þegar tedizolidfosfat er gefið eftir fituríkan mat, samanborið við föstu, en engin breyting er á heildarútsetningu ($AUC_{0-\infty}$) eftir því hvort lyfið er gefið eftir mat eða á fastandi maga.

Dreifing

Meðalbinding tedizolids við plasmaprótein í mönnum er u.þ.b. 70-90%.

Dreifingarrúmmál tedizolids við stöðuga þéttni eftir stakan skammt 200 mg tedizolidfosfats í bláæð var á bilinu 67 til 80 lítrar hjá heilbrigðum, fullorðnum einstaklingum (n=8).

Umbrot

Tedizolidfosfat umbrotnar í tedizolid, sem er sá hluti lyfsins sem verkar á örverur, af völdum innrænna fosfatasa í plasma og vefjum. Tedizolid svara til um 95% af AUC fyrir geislavirkt kolefni í plasma og engin önnur markverð umbrotsefni eru til staðar. Tedizolid var stöðugt þegar því var blandað við míkrosóm úr mannalífur, sem bendir til að það sé ekki hvarfefni fyrir CYP450 lifrarensím. Fjöldi súlfótransferasa (SULT) ensíma (SULT1A1, SULT1A2 og SULT2A1) taka þátt í umbrotum tedizolids og mynda óvirkt súlfattengt efnasamband sem finnst í úrgangsefnum en ekki í blóðrás.

Brotthvarf

Tedizolid skilst út með úrgangsefnum, einkum sem súlfattengt efnasamband sem ekki er í blóðrás. Eftir stakan skammt af ^{14}C -merktu tedizolidfosfati á fastandi maga átti stærstur hluti úthreinsunar sér stað um lifur, þar sem 81,5% af geislaskammtinum fannst í hægðum en 18% skildust út með þvagi og átti meginþorri úthreinsunar (>85%) sér stað innan 96 klukkustunda. Innan við 3% af skammti tedizolidfosfats skilst út sem virkt tedizolid. Helmingunartími brotthvarfs tedizolids er u.þ.b. 12 klukkustundir og brotthvarf úr blóðrás er 6-7 l/klst.

Línulegt/ólínulegt samband

Hjá tedizolidi komu fram línuleg lyfjahvörf með tilliti til skammtastærðar og tíma. C_{\max} og AUC tedizolids jukust nokkurn veginn skammtaháð við inntöku skammta á bilinu 200 mg til 1.200 mg og við skammta í bláæð á bilinu 100 mg til 400 mg. Stöðug þéttni næst innan 3 daga og bendir það til hóflegrar uppsöfnunar virka efnisins, sem nemur u.þ.b. 30% eftir fleiri en einn daglegan skammt til inntöku eða í bláæð, sem er í samræmi við helmingunartíma sem nemur u.þ.b. 12 klst.

Sérstakir sjúklingahópar

Skert nýrnastarfsemi

Eftir að átta sjúklingum með alvarlega skerta nýrnastarfsemi, sem skilgreind er sem eGFR <30 ml/mín, var gefinn stakur 200 mg skammtur af tedizolidfosfati í bláæð, var C_{\max} nær óbreytt og breyting á $\text{AUC}_{0-\infty}$ var innan við 10% borið saman við 8 paraða, heilbrigða einstaklinga sem notaðir voru til samanburðar. Blóðskilun hefur ekki marktæk áhrif á brotthvarf tedizolids úr blóðrás samkvæmt athugun hjá sjúklingum með nýrnasjúkdóm á lokastigi (eGFR <15 ml/mín.). Við útreikning eGFR var MDRD4 jafnan notuð.

Skert lifrastarfsemi

Eftir inntöku staks 200 mg skammts af tedizolidfosfati eru lyfjahvörf tedizolids óbreytt hjá sjúklingum með miðlungi alvarlega (n=8) eða alvarlega (n=8) skerta lifrastarfsemi (Child-Pugh flokkar B og C).

Aldraðir (≥65 ára)

Lyfjahvörf tedizolids hjá öldruðum heilbrigðum sjálfbodaliðum (65 ára og eldri, þar sem a.m.k. 5 einstaklingar voru 75 ára eða eldri, n=14) voru sambærileg við yngri samanburðarhóp (25 til 45 ára, n=14) eftir inntöku staks 200 mg skammts af tedizolidfosfati.

Börn

Lyfjahvörf tedizolids voru metin hjá unglíngum (12 til 17 ára, n=20) eftir inntöku eða gjöf í bláæð staks 200 mg skammts af tedizolidfosfati og hjá unglíngum (12 til <18 ára; n=91) sem fengu 200 mg tedizolidfosfat í bláæð eða til inntöku á 24 klst. fresti í 6 daga. Áætlað meðalgildi C_{\max} og $\text{AUC}_{0-24 \text{ klst.}}$ við jafnvægi fyrir tedizolid hjá unglíngum var 3,37 µg/ml og 30,8 µg·klst./ml sem var sambærilegt og hjá fullorðnum.

Kyn

Áhrif kyns á lyfjahvörf tedizolidfosfats voru metin hjá heilbrigðum konum og körlum í klínískum rannsóknum og í greiningu á lyfjahvörfum hjá sjúklingahópum. Lyfjahvörf tedizolids voru sambærileg hjá konum og körlum.

Rannsóknir á milliverkun lyfja

Áhrif annarra lyfja á Sivextro

In vitro rannsóknir hafa sýnt að ekki megi búast við milliverkunum á milli tedizolid og lyfja sem hamla eða virkja cytókróm P450 (CYP) ísóensím.

Við *in vitro* rannsóknir fundust margþættar isomyndanir súlfótransferasa (SULT) (SULT1A1, SULT1A2 og SULT2A1) sem geta samtengt tedizolid, sem bendir til að ekkert stakt ísóensím ráði

úrslitum um úthreinsun tedizolids.

Áhrif Sivextro á önnur lyf

Umbrotsensím lyfja

In vitro rannsóknir í míkrosómum úr mannalífur benda til að tedizolidfosfat og tedizolid hafi ekki marktæk hamlandi áhrif á umbrot eftirfarandi CYP ísóensíma (CYP1A2, CYP2C19, CYP2A6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6, og CYP3A4). Tedizolid breytti ekki virkni valinna CYP ísóensíma, en virkjun á CYP3A4 mRNA kom fram *in vitro* í lifrarfrumum.

Klínísk rannsókn sem bar saman lyfjahvörf staks skammts (2 mg) af midazolam (CYP3A4 hvarfefni) gefinn einn og sér eða samhliða tedizolidfosfati (200 mg einu sinni á dag í 10 daga), sýndi ekki fram á breytingar á C_{max} eða AUC fyrir midazolam, sem höfðu einhverja klínísku þýðingu. Ekki er þörf á skammtaaðlögun þegar CYP3A4 hvarfefni eru gefin samhliða meðan á Sivextro meðferð stendur.

Himnuflutningur

Gerðar voru *in vitro* rannsóknir á hæfni tedizolids eða tedizolidfosfats til að hamla flutningi könnunarhvarfefna mikilvægra upptöku- (OAT1, OAT3, OATP1B1, OATP1B3, OCT1 og OCT2) og útflæðisflutningspróteina (P-gp og BCRP) fyrir lyf. Ekki er búist við klínískt mikilvægum milliverkunum við þessi flutningsprótein að BCRP undanskildu.

Í klínískri rannsókn, þar sem gerður var samanburður á lyfjahvörfum rosuvastatíns (BCRP hvarfefni) eftir stakan skammt (10 mg) gefið eitt og sér og þegar það var gefið samhliða tedizolidfosfati 200 mg, jókst AUC fyrir rosuvastatíni um u.þ.b. 70% og C_{max} um u.þ.b. 55% þegar það var gefið með Sivextro. Því getur inntaka á Sivextro leitt til hömlunar á BCRP í þörmum.

Mónóamín oxídasá hömlun

Tedizolid er afturkræfur hemill á MAO *in vitro*. Þó er ekki búist við milliverkun þegar borið er saman IC_{50} gildið og plasmabéttni sem gera má ráð fyrir hjá mönnum. Engin merki um MAO-A hömlun komu fram í I. stigs rannsóknum, sem voru sérstaklega ætlaðar til að kanna möguleika á þessari milliverkun.

Adrenvirk efni

Gerðar voru tvær víxlrannsóknir með samanburði við lyfleysu til að meta áhrif 200 mg af tedizolidfosfati til inntöku við stöðuga þéttni á aukningu þrýstingsáhrifa pseudoefedríns og týramíns hjá heilbrigðum einstaklingum. Engar mikilvægar breytingar á blóðþrýstingi eða hjartsláttartíðni komu fram með pseudoefedríni. Miðgildi þess týramínskammts sem þurfti til að auka slagbilsþrýsting um ≥ 30 mmHg frá upphafsgildi var 325 mg hjá tedizolidfosfati miðað við 425 mg hjá lyfleysu. Ekki er búist við að gjöf Sivextro með týramínríkri fæðu (þ.e. sem inniheldur týramín sem nemur u.þ.b. 100 mg) hafi áhrif á blóðþrýsting.

Serótónínvirk efni

Serótónínvirk áhrif skammta af tedizolidfosfati sem voru allt að 30-falt stærri en hefðbundnir skammtar hjá mönnum voru sambærileg við samanburð með burðarefni í músalíkani sem spáir fyrir um serótónínvirka starfsemi í heila. Takmarkaðar upplýsingar eru um milliverkun serótónínvirkra efna og tedizolidfosfats hjá sjúklingum. Sjúklingar sem tóku serótónínvirk efni, þ.m.t. þunglyndislyf á borð við sértæka serótónín-endurupptökuhemla (SSRI), þríhringlaga þunglyndislyf og serótónín 5-hýdroxýtryptamín (5-HT1) viðtakaörva (triptön), meperidín eða búspírón voru útilokaðir frá III. stigs rannsóknum.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Ekki hafa verið gerðar langtíma rannsóknir á krabbameinsvaldandi áhrifum tedizolidfosfats.

Í eins og þriggja mánaða rannsóknum á eiturverkunum í rottum kom fram skammta- og tímaháð frumufækkun í beinmerg (mergfrumur, rauðfrumur og risakjarnafrumur) auk meðfylgjandi fækkunar á rauðkornum, hvítkornum og blóðflögum í blóði við endurtekna skammta af tedizolidfosfati til inntöku

og í bláæð. Vísbendingar voru um að þessi áhrif væru afturkræf og komu fram við þéttni tedizolids í plasma (AUC) sem var ≥ 6 -falt hærrí en þéttni í plasma við meðferðarskammt hjá mönnum. Í eins mánaðar ónæmisseitrunarrannsókn hjá rottum kom fram veruleg fækkun á B- og T-frumum í milta og lækkun á títur IgG í plasma. Þessi áhrif komu fram við þéttni tedizolids í plasma (AUC) sem var ≥ 3 -falt hærrí en sú þéttni í plasma hjá mönnum sem gera má ráð fyrir við meðferðarskammt.

Sérstök rannsókn á taugameinum var gerð á lituðum Long Evans rottum sem fengu tedizolidfosfat daglega í allt að 9 mánuði. Í þessari rannsókn var notast við næmt mat á formfræði á vefsteypum (perfusion-fixed) úttauga- og miðtaugavef. Engin merki um eiturverkun á taugar, þ.m.t. breytingar á taugaatferli (neurobehavioral changes) eða sjóntauga- eða úttaugakvillar, tengdust tedizolidi eftir inntöku í 1, 3, 6 eða 9 mánuði í skömmtum með plasmáþéttni (AUC) allt að 8-falt hærrí en plasmáþéttni sem gera má ráð fyrir við meðferðarskammt til inntöku.

Eiturverkun á erfðaeftni kom ekki fram í *in vitro* rannsóknnum á tedizolidfosfati (afturvirkar stökkbreytingar í bakteríum [Ames], frávikapróf á litningum í lungnafrumum kíverskra hamstra [CHL]) eða *in vivo* rannsóknnum (smákjarnar í beinmerg músa, óregluleg framleiðsla á DNA í rottulífur). Tedizolid sem er myndað úr tedizolidfosfati eftir umbrotsvirkjun (*in vitro* og *in vivo*) var einnig prófað með tilliti til eiturverkunar á erfðaeftni. Tedizolid reyndist jákvætt í *in vitro* rannsókn á frávikum á litningum í CHL-frumum, en sýndi ekki eiturverkun á erfðaeftni í öðrum *in vitro* rannsóknnum (Ames, myndun eitilæxla í músum) eða *in vivo* rannsóknnum á smákjörnum í beinmerg músa.

Tedizolidfosfat hafði engin neikvæð áhrif á frjósemi eða æxlunargetu hjá karlkyns rottum, þ.m.t. sæðismyndun, við inntöku skammta allt að hámarksskammti sem nam 50 mg/kg/dag eða kvenkyns rottum við inntöku skammta allt að hámarksskammti sem nam 15 mg/kg/dag. Þessir skammtar samsvara $\geq 5,3$ -földum skammti fyrir karla og $\geq 4,2$ -földum skammti fyrir konur miðað við AUC₀₋₂₄ gildi plasmáþéttni við meðferðarskammt hjá mönnum til inntöku.

Við rannsóknir á þroska fósturvísa og fóstura í músum og rottum komu ekki fram nein merki um vansköpunarvaldandi áhrif við útsetningu sem var 4-föld fyrir mýs og 6-föld fyrir rottur samanborið við væntanlega útsetningu hjá mönnum. Við rannsóknir á fósturum og fósturvísnum kom fram eiturverkun á þroska í músum og rottum með tedizolidfosfati. Áhrif á fósturþroska sem komu fram hjá músum þegar ekki var um að ræða eiturverkun á móður voru m.a. minnkuð fósturþyngd og aukin tíðni samruna geislungabryjósks (costal cartilage fusion), sem er aukning á erfðafræðilegri tilhneigingu til breytileika í bringubeini í CD-1 stofni músa, með háum skammti sem nam 25 mg/kg/dag (4-föld áætluð útsetning manna á grundvelli AUC). Í rottum kom fram minnkuð fósturþyngd og aukinn breytileiki í stoðkerfi, þ.m.t. minnkuð beinmyndun í bringubeinsbol (sternabrae), hryggjarliðum og höfuðkúpu með háum skammti sem nam 15 mg/kg/dag (6-föld áætluð útsetning manna á grundvelli AUC) og var það tengt eiturverkun á móður (minnkuð líkamsþyngd mæðra). Skaðleysismörk (NOAEL) fyrir eiturverkun á fóstur hjá músum (5 mg/kg/dag), sem og eiturverkun á mæður og fóstur hjá rottum (2,5 mg/kg/dag) tengdust AUC gildum tedizolids í plasma sem voru nokkurn veginn þau sömu og AUC gildi tedizolids sem fást með meðferðarskömmtum til inntöku fyrir menn.

Tedizolid skilst út í mjólk hjá rottum og þéttin sem mældist var sambærileg við þéttni í plasma móður.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Töflukjarni

Örkristallaður sellulósi
Mannitól
Póvidón
Krospóvidón

Magnesiumstearat

Filmuhúð

Pólývínýlalkóhól
Títantvíoxíð (E171)
Makrógól
Talkúm
Gult járnnoxíð (E172)

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymsluþol

3 ár.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

6.5 Gerð íláts og innihald

6 × 1 tafla í rifgötuðum, stakskammta barnaöryggisþynnum úr ál/pólýetýlenterepalat (PET)/pappír og glærri pólývínýlklóríð (PVC)/pólývínýlídenklóríð (PVdC) filmu.

6.6 Sérstakar varúðarreglur við förgun

Engin sérstök fyrirmæli.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

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

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/15/991/001

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 23. mars 2015.
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 09. janúar 2020.

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

1. HEITI LYFS

Sivextro 200 mg stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn

2. INNIHALDSLÝSING

Hvert hettuglas inniheldur dínatríum tedizolidfosfat sem samsvarar 200 mg af tedizolidfosfati.

Eftir blöndun inniheldur hver ml 50 mg af tedizolidfosfati.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn (þykknisstofn).

Hvítt til beinhvítt duft.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Sivextro er ætlað til meðferðar á bráðum bakteríusýkingum í húð og mjúkvefjum (acute bacterial skin and skin structure infection - ABSSSI) hjá fullorðnum og unglíngum 12 ára og eldri (sjá kafla 4.4 og 5.1).

Hafa skal til hliðsjónar opinberar leiðbeiningar um viðeigandi notkun sýklalyfja.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Skammtar

Nota má tedizolidfosfat filmuhúðaðar töflur eða stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn sem upphafsmeðferð. Hjá þeim sjúklingum sem í upphafi fá lyfið til inndælingar má skipta yfir í lyf til inntöku þegar klínískt ástand leyfir.

Ráðlagður skammtur og meðferðarlengd

Ráðlagður skammtur fyrir fullorðna og unglínga 12 ára og eldri er 200 mg einu sinni á dag í 6 daga.

Öryggi og verkun meðferðar með tedizolidfosfati lengur en í 6 daga hefur ekki verið staðfest (sjá kafla 4.4).

Ef skammti er sleppt

Ef skammti er sleppt skal gefa hann sjúklingi eins fljótt og mögulegt er, minnst 8 klukkustundum fyrir næsta skammt. Ef innan við 8 klukkustundir eru þar til gefa á næsta skammt skal læknir bíða þar til kemur að næsta skammti. Ekki á að tvöfalda skammt til að bæta upp skammt sem gleymst hefur að gefa.

Aldraðir (≥65 ára)

Ekki þarf að breyta skömmtum (sjá kafla 5.2). Klínísk reynsla hjá sjúklingum ≥ 75 ára er takmörkuð.

Skert lifrarstarfsemi

Ekki þarf að breyta skömmtum (sjá kafla 5.2).

Skert nýrnastarfsemi

Ekki þarf að breyta skömmtum (sjá kafla 5.2).

Börn

Ekki hefur enn verið sýnt fram á öryggi og verkun tedizolidfosfats hjá börnum yngri en 12 ára. Fyrirliggjandi upplýsingar eru tilgreindar í kafla 5.2 en ekki er hægt að ráðleggja ákveðna skammta fyrir börn yngri en 12 ára á grundvelli þeirra.

Lyfjagjöf

Sivextro skal gefa með innrennsli í bláæð á 60-mínútum.

Sjá leiðbeiningar í kafla 6.6 um blöndun og þynningu lyfsins fyrir gjöf.

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Sjúklingar með daufkyrningafæð

Ekki hafa verið gerðar rannsóknir á öryggi og verkun tedizolidfosfats hjá sjúklingum með daufkyrningafæð (fjöldi daufkyrninga <1.000 frumur/mm³). Í dýralíkani fyrir sýkingar minnkaði bakteríuhindrandi virkni tedizolid þegar kyrningar voru ekki til staðar. Klínískt mikilvægi þessara niðurstaðna er óþekkt. Íhuga skal aðra meðferð hjá sjúklingum með daufkyrningafæð og ABSSSI (sjá kafla 5.1).

Skert hvatberastarfsemi

Tedizolid hamlar próteinmyndun í hvatberum. Aukaverkanir á borð við mjólkursýrublóðsýringu, blóðleysi og taugakvilla (sjóntauga- og úttaugakvilla) geta komið fram vegna þessarar hömlunar. Þessar aukaverkanir hafa komið fram við notkun annarra lyfja í flokki oxazólídínóna lengur en ráðlagt er fyrir tedizolidfosfat.

Mergbæling

Blóðflagnafæð, minnkun blóðrauða og fækkun daufkyrninga hefur komið fram við meðferð með tedizolidfosfati. Greint hefur verið frá blóðleysi, hvítfrumnafeð og blóðfrumnafeð hjá sjúklingum sem fengið hafa annað lyf í flokki oxazólídínóna og virtist hættan á þessum áhrifum tengd meðferðarlengd.

Flest tilvik blóðflagnafæðar komu fram við meðferð sem var lengri en ráðlagt er. Hugsanlega eru tengsl við blóðflagnafæð hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi. Við mergbælingu á að fylgjast með sjúklingum og endurmeta ávinning og áhættu. Ef meðferð er haldið áfram á að fylgjast náið með blóðkornatalningu og framfylgja viðeigandi meðferðaráætlun.

Úttauga- og sjóntaugakvilli

Greint hefur verið frá úttauga- og sjóntaugakvilla, sem stundum hefur leitt til sjónmissis, hjá sjúklingum sem fengið hafa annað lyf í flokki oxazólídínóna í lengri tíma en ráðlagt er fyrir tedizolidfosfat. Ekki hefur verið tilkynnt um taugakvilla (í sjóntaug eða útlægum taugum) hjá sjúklingum sem fengið hafa tedizolidfosfat í ráðlagðan meðferðartíma, sem nemur 6 dögum. Ráðleggja skal öllum sjúklingum að greina frá einkennum sjónskerðingar, svo sem breytingum á sjónskerpu, breytingum á litasjón, þokusýn eða breytingum á sjónsviði. Mælt er með tafarlausri skoðun í ofangreindum tilvikum með tilvísun til augnlæknis ef nauðsynlegt reynist.

Mjólkursýrublóðsýring

Greint hefur verið frá mjólkursýrublóðsýringu við notkun annars lyfs í flokki oxazólidínóna. Ekki hefur verið tilkynnt um mjólkursýrublóðsýringu hjá sjúklingum sem fengið hafa tedizolidfosfat í ráðlagðan meðferðartíma, sem nemur 6 dögum.

Ofnæmisviðbrögð

Nota skal tedizolidfosfat með varúð hjá sjúklingum sem hafa þekkt ofnæmi fyrir öðrum lyfjum í flokki oxazólidínóna þar sem víxlofnæmi getur komið fram.

Clostridioides difficile-tengdur niðurgangur

Greint hefur verið frá *Clostridioides difficile*-tengdum niðurgangi (CDAD) í tengslum við notkun tedizolidfosfats (sjá kafla 4.8). Alvarleiki CDAD getur verið allt frá vægum niðurgangi til banvænnar ristilbólgu. Meðferð með sýklalyfjum hefur áhrif á eðlilega þarmaflóru og getur valdið offjölgun *C. difficile*.

Íhuga verður CDAD greiningu hjá öllum sjúklingum sem fá alvarlegan niðurgang í kjölfar sýklalyfjanotkunar. Nákvæm sjúkrasaga er nauðsynleg þar sem tilkynnt hefur verið um CDAD í allt að tvo mánuði eftir notkun sýklalyfja.

Ef grunur er um CDAD, eða hann staðfestur skal meðferð með tedizolidfosfati hætt og ef mögulegt er skal hætta meðferð með öðrum sýklalyfjum sem ekki er beint gegn *C. difficile* og gera tafarlaust viðeigandi meðferðarráðstafanir. Íhuga skal viðeigandi stuðningsmeðferð, sýklalyfjameðferð gegn *C. difficile* og skurðaðgerð. Í slíkum tilvikum má ekki gefa lyf sem hamla maga- og þarmahreyfingum (peristalsis).

Mónóamín oxídasa hömlun

Tedizolid er afturkræfur, ósértækur mónóamín oxídasa hemill (MAO-hemill) *in vitro* (sjá kafla 4.5).

Serótónínheilkenni

Borist hafa tilkynningar (spontaneous reports) um serótónínheilkenni í tengslum við notkun oxazólidínóna, þ.m.t. tedizolidfosfat samtímis serótónínvirkum lyfjum (svo sem þunglyndislyfjum og ópíóíðum) (sjá kafla 4.5).

Gæta skal varúðar þegar tedizolidfosfat er notað með þessum lyfjum. Fylgjast skal náið með sjúklingum m.t.t. teikna og einkenna serótónínheilkennis svo sem vitrænnar skerðingar, hás hita, ofviðbragðs og samhæfingarleysis. Læknar skulu íhuga að hætta meðferð með öðru eða báðum lyfjum ef teikn eða einkenni koma fram.

Ónæmar örverur

Ef tedizolidi er ávísað án staðfestingar eða sterks gruns um bakteríusýkingu eykst hætta á myndun sýklalyfjaónæmis hjá bakteríum.

Tedizolid er almennt ekki virkt gegn Gram-neikvæðum bakteríum.

Takmarkanir á klínískum gögnum

Öryggi og verkun meðferðar með tedizolidfosfati lengur en í 6 daga hefur ekki verið staðfest.

Við meðferð á ABSSSI takmörkuðust þær sýkingar sem meðhöndlaðar voru við húðnetjubólgu/heimakomu eða alvarlegar ígerðir í húð og sárásýkingar eingöngu. Ekki hafa verið gerðar rannsóknir á öðrum húðsýkingum.

Takmörkuð reynsla er af notkun tedizolidfosfats við meðferð hjá sjúklingum með ABSSSI og fylgibakteríublóðsýkingu og engin reynsla er af meðferð á ABSSSI með alvarlegri sýklasótt eða sýklasóttarlosti.

Klínískar samanburðarrannsóknir tóku ekki til sjúklinga með daufkyrningafæð (fjöldi daufkyrninga <1.000 frumur/mm³) eða sjúklinga með verulega ónæmisbælingu.

Natríum

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverju hettuglasi, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Milliverkanir á lyfjahvörf

Í klínískri rannsókn, þar sem gerður var samanburður á lyfjahvörfum rosuvastatíns (Breast Cancer Resistance Protein [BCRP] hvarfefni) eftir stakan skammt (10 mg), gefið eitt og sér eða samhliða tedizolidfosfati (200 mg til inntöku einu sinni á dag), jókst AUC fyrir rosuvastatín um u.þ.b. 70% og C_{max} um u.þ.b. 55% þegar það var gefið með tedizolidfosfati. Því getur tedizolidfosfat sem gefið er til inntöku valdið hömlun á BCRP í þörmum. Ef mögulegt er skal íhuga að gera hlé á meðferð með BCRP hvarfefninu sem gefið er samhliða (t.d. imatinib, lapatinib, methotrexat, pitavastatín, rosuvastatín, súlfasalazín og topotecan) þá 6 daga sem meðferð með tedizolidfosfati til inntöku stendur.

Milliverkanir á lyfhrif

Mónóamín oxídasa hemlar

Tedizolid er afturkræfur mónóamín oxídasa (MAO) hemill *in vitro*. Þó er ekki búist við milliverkun þegar borið er saman IC₅₀ gildi fyrir MAO-A hemlun og væntanlegur styrkur í plasma hjá mönnum. Gerðar voru rannsóknir á milliverkunum til að ákvarða áhrif 200 mg tedizolidfosfats til inntöku við jafnvægi á áhrif pseudoefedríns og týramíns á blóðþrýsting hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum. Engar markverðar breytingar urðu á blóðþrýstingi eða hjartsláttartíðni með pseudoefedríni hjá heilbrigðu sjálfboðaliðunum og engin klínískt mikilvæg breyting á týramín næmi kom fram.

Hugsanlegar serótónínvirkar milliverkanir

Hugsanlegar serótónínvirkar milliverkanir hafa ekki verið rannsakaðar hjá sjúklingum eða heilbrigðum sjálfboðaliðum (sjá kafla 5.2).

Reynsla eftir markaðssetningu: greint hefur verið frá sjúklingum sem fengu serótónínheilkenni þegar þeir tóku tedizolid og serótónínvirk lyf (þunglyndislyf, ópíóíðar) en það gekk til baka þegar hætt var á öðru eða báðum lyfjum.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

Meðganga

Engar upplýsingar liggja fyrir um notkun tedizolidfosfats á meðgöngu. Rannsóknir á músum og rottum hafa sýnt áhrif á þroska (sjá kafla 5.3). Til öryggis ætti að forðast notkun tedizolidfosfats á meðgöngu.

Brjóstgjöf

Ekki er þekkt hvort tedizolidfosfat eða umbrotsefni þess skiljast út í brjóstamjólki. Tedizolid skilst út í brjóstamjólki hjá rottum (sjá kafla 5.3). Ekki er hægt að útiloka hættu fyrir börn sem eru á brjósti. Vega þarf og meta kosti brjóstgjafar fyrir barnið og ávinning meðferðar fyrir konuna og ákveða á grundvelli matsins hvort hætta eigi brjóstgjöf eða hætta/stöðva tímabundið meðferð með

tedizolidfosfati.

Frjósemi

Áhrif tedizolidfosfats á frjósemi hjá mönnum hafa ekki verið rannsökuð. Dýrarannsóknir á tedizolidfosfati benda ekki til skaðlegra áhrifa á frjósemi (sjá kafla 5.3).

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Sivextro kann að hafa minni háttar áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla þar sem það getur valdið sundli, þreytu og í einstaka tilfellum svefnhöfuga (sjá kafla 4.8).

4.8 Aukaverkanir

Samantekt öryggisupplýsinga

Fullorðnir

Þær aukaverkanir sem oftast komu fram hjá sjúklingum sem fengu tedizolidfosfat í samþættu, klínísku III. stigs samanburðarrannsóknunum (tedizolidfosfat 200 mg einu sinni á dag í 6 daga) voru ógleði (6,9%), höfuðverkur (3,5%), niðurgangur (3,2%) og uppköst (2,3%) og voru yfirleitt vægar eða meðalalvarlegar.

Öryggi var svipað þegar bornir voru saman sjúklingar sem fengu tedizolidfosfat eingöngu í bláæð og þeir sem fengu lyfið eingöngu til inntöku, fyrir utan að fleiri aukaverkanir í meltingarfærum komu fram við inntöku.

Öryggi var að auki metið í slembiraðaðri, tvíblindri, fjölsetra rannsókn framkvæmdri í Kína, Filippseyjum, Tævan og Bandaríkjunum hjá samtals 292 fullorðnum sjúklingum sem fengu tedizolidfosfat 200 mg í bláæð og/eða til inntöku einu sinni á dag í 6 daga, og 297 sjúklingum sem fengu linezolid 600 mg í bláæð og/eða til inntöku á 12 klst. fresti í 10 daga við ABSSSI. Öryggi í þessari rannsókn var svipað og í III. stigs klínískum lyfjarannsóknunum, þó var oftar (2,7%) greint frá aukaverkunum (bláæðabólga) á innrennslisstað hjá sjúklingum sem fengu tedizolidfosfat en hjá viðmiðunarhópnum sem fékk linezolid (0%), sérstaklega hjá asískum sjúklingum. Þessar niðurstöður benda til hærri tíðni aukaverkana á innrennslisstað (bláæðabólga) en í fyrri klínískum lyfjarannsóknunum með tedizolidfosfati

Börn

Öryggi tedizolidfosfats var metið í einni klínískri III. stigs rannsókn hjá 91 barni (12 til <18 ára) með ABSSSI sem fengu meðferð með Sivextro 200 mg í bláæð og/eða til inntöku í 6 daga og hjá 29 sjúklingum sem fengu samanburðarlyf í 10 daga.

Tafla yfir aukaverkanir

Eftirfarandi aukaverkanir komu fram í tveimur III. stigs lykil samanburðarrannsóknunum og einni rannsókn eftir markaðssetningu hjá fullorðnum á Sivextro (tafla 1). ALAT hækkun, ASAT hækkun og óeðlilegar niðurstöður úr lifrarprófum voru einu aukaverkanirnar sem greint var frá í einni III. stigs samanburðarrannsókn hjá sjúklingum 12 til <18 ára. Aukaverkanir eru flokkaðar eftir kjörheiti og líffæraflokkum og eftir tíðni. Tíðniflokkar eru skilgreindir á eftirfarandi hátt: mjög algengar ($\geq 1/10$), algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$), tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum).

Tafla 1 Aukaverkanir eftir líffærakerfi og tíðni sem greint var frá í klínískum rannsóknum og/eða við notkun eftir markaðssetningu.

Líffærakerfi	Tíðni	Aukaverkanir
Sýkingar af völdum sýkla og snikjudýra	<i>Sjaldgæfar:</i>	Sveppasýking í sköpum og leggöngum, sveppasýking, hvítsveppasýking í sköpum og leggöngum, ígerð, ristilbólga af völdum <i>Clostridioides difficile</i> , húðsveppabólga, þruska í munni, sýking í öndunarvegi
Blóð og eitlar	<i>Sjaldgæfar:</i> <i>Ekki þekkt*:</i>	Eitlastækkarir Blóðflagnafæð*
Ónæmiskerfi	<i>Sjaldgæfar:</i>	Lyfjaofnæmi
Efnaskipti og næring	<i>Sjaldgæfar:</i>	Vessaþurrð, ónóg stjórn á sykursýki, blóðkalíumhækkun
Geðræn vandamál	<i>Sjaldgæfar:</i>	Svefnleysi, svefntruflanir, kvíði, martraðir
Taugakerfi	<i>Algengar:</i> <i>Sjaldgæfar:</i>	Höfuðverkur, sundl Svefnhöfgi, bragðskynstruflun, skjálfti, náladofi, skert húðskyn
Augu	<i>Sjaldgæfar:</i>	Þokusýn, augngrugg
Hjarta	<i>Sjaldgæfar:</i>	Hægtaktur
Æðar	<i>Sjaldgæfar:</i>	Andlitsroð, hitakóf
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti	<i>Sjaldgæfar:</i>	Hósti, nefþurrkur, lungnateppa
Meltingarfæri	<i>Algengar:</i> <i>Sjaldgæfar:</i>	Ógleði, niðurgangur, uppköst Kviðverkur, hægðatregða, óþægindi í kvið, munnþurrkur, meltingartruflanir, verkur ofarlega í kvið, vindgangur, vélindabakflæði, blóðhægðir, uppsöluþröngun
Húð og undirhúð	<i>Algengar:</i> <i>Sjaldgæfar:</i>	Útbreiddur kláði Ofsvitnun, kláði, útbrot, ofsakláði, hárlos, roðaútbrot, útbreidd útbrot, þrymlabólur, ofnæmiskláði, dröfnuörðuútbrot, örðuútbrot, kláðaútbrot
Stoðkerfi og bandvefur	<i>Sjaldgæfar:</i>	Líðverkir, vöðvakrampi, bakverkur, óþægindi í útlimum, verkur í hnakka
Nýru og þvaggfæri	<i>Sjaldgæfar:</i>	Óeðlileg lykt af þvagi
Æxlunarfæri og brjóst	<i>Sjaldgæfar:</i>	Skapa- og leggangakláði
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	<i>Algengar:</i> <i>Sjaldgæfar:</i>	Þreyta, viðbrögð á stungustað (bláæðabólga) Kuldahrollur, verkur á stungustað, pírringur, hiti, viðbrögð tengd innrennsli, bjúgur í útlimum
Rannsóknaniðurstöður	<i>Sjaldgæfar:</i>	Minnkaður gripstyrkur, aukning transamínasa, fækkun hvítra blóðkorna

* Samkvæmt skýrslum eftir markaðssetningu. Þar sem greint er frá viðbrögðunum að eigin frumkvæði frá þýði af óþekktri stærð er ekki hægt að meta tíðnina á áreiðanlegan hátt, þess vegna er tíðnin ekki þekkt.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmun

Við ofskömmun skal hætta notkun Sivextro og veita almenna stuðningsmeðferð. Blóðskilun veldur ekki marktækri úthreinsun tedizolids úr blóðrásinni. Stærsti staki skammtur sem gefinn var við

klínískar rannsóknir var 1.200 mg. Allar aukaverkanir við þá skammtastærð voru vægar eða miðlungi alvarlegar.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Bakteríulyf til altækrar notkunar (systemic use), önnur bakteríulyf, ATC flokkur: J01XX11

Verkunarháttur

Tedizolidfosfat er forlyf í flokki oxazólídínónfosfata. Bakteríuhindrandi virkni tedizolids er vegna bindingar þess við 50S undireiningu ribósóma í bakteríum, sem hemur próteinmyndun.

Tedizolid er einkum virkt gegn Gram-jákvæðum bakteríum.

Tedizolid hefur bakteríuhemjandi virkni gegn enterókokkum, stafýlókókkum og streptókokkum *in vitro*.

Ónæmi

Algengustu stökkbreytingarnar sem sést hafa hjá stafýlókókkum og enterókokkum og valda ónæmi fyrir oxazólídínónum eru í einu eða fleiri eintökum 23S rRNA genanna (G2576U og T2500A). Örverur sem eru ónæmar fyrir oxazólídínónum vegna stökkbreytinga í genum sem tjá 23S rRNA eða ribósómapróteinum (L3 og L4) eru yfirleitt krossónæmar fyrir tedizolidi.

Annar verkunarháttur ónæmis er tjáður af plasmíðbornu og stökkultengdu klóramfenikól-florfenikól ónæmisgeni (*cfrr*) sem veldur ónæmi fyrir oxazólídínónum, feníkólum, linkósamíðum, pleurómútilínunum, streptógramíni A og 16-liða makrólíðum í stafýlókókkum og enterókokkum. Vegna hýdroxýmetylhóps á C5 setinu heldur tedizolid virkni gegn stofnum *Staphylococcus aureus* sem tjá *cfrr* genið ef ekki er um að ræða litningastökkbreytingar.

Verkunarhátturinn er annar en hjá sýklalyfjum sem ekki eru í flokki oxazólídínóna og því er krossónæmi milli tedizolids og annarra flokka sýklalyfja ólíklegt.

Bakteríuhindrandi virkni með öðrum sýkla- og sveppalyfjum

In vitro rannsóknir á samtímis notkun á tedizolidi og amfóterisíni B, aztreónami, ceftazídími, ceftríaxóni, cíprófloxasíni, klindamýsíní, kólistíní, daptómýsíní, gentamísíní, imipenemí, ketókónasólí, mínósýklíní, píperacillíní, rifampicíní, terbinafíní, trímétóprím/súlfametoxasólí og vankómýsíní benda hvorki til samverkunar né andverkunar.

Næmismörk

Næmismörk lágmarks heftistyrks (minimum inhibitory concentration (MIC) breakpoints) sem EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) hefur sett eru:

Bakteríur	Lágmarks heftistyrkur (mg/l)	
	Næmi ($\leq S$)	Ónæmi ($R >$)
<i>Staphylococcus</i> spp.	0,5	0,5
Beta-hemólýtískir streptókokkar af flokkum A,B,C,G	0,5	0,5
Streptókokkar af viridans flokki (aðeins <i>Streptococcus anginosus</i> flokkur)	0,25	0,25

Tengsl lyfjahvarfa og lyfhrifa

Hlutfall AUC/MIC var sá lyfhrifaþáttur sem samræmdist best verkun í músalíkönunum fyrir *S. aureus* sýkingar í lærum og lungum.

Í músalíkani fyrir *S. aureus* sýkingar í lærum minnkaði bakteríuhindrandi virkni tedizolids þegar kynningar voru ekki til staðar. Það AUC/MIC hlutfall sem þurfti til að ná bakteríuheftingu hjá músunum með daufkynningafæð var a.m.k. 16 falt á við dýr með eðlilegt ónæmiskerfi (sjá kafla 4.4).

Klínísk verkun gegn tilteknum sjúkdómsvöldum

Í klínískum rannsóknum hefur verið sýnt fram á verkun við tilteknar ábendingar gegn eftirtöldum sjúkdómsvöldum sem voru næmir fyrir tedizolidi *in vitro*.

Bráðar bakteríusýkingar í húð og mjúkvefjum (ABSSSI)

- *Staphylococcus aureus*
- *Streptococcus pyogenes*
- *Streptococcus agalactiae*
- *Streptococcus anginosus* flokkur (þar á meðal *S. anginosus*, *S. intermedius* og *S. constellatus*)

Bakteríuhindrandi virkni gegn öðrum mikilvægum sjúkdómsvöldum

Ekki hefur verið sýnt fram á klíníska verkun gegn eftirtöldum sjúkdómsvöldum þó *in vitro* rannsóknir bendi til að þeir séu næmir fyrir tedizolidi ef þeir hafa ekki myndað ónæmi.

- *Staphylococcus lugdunensis*

Börn

Lyfjastofnun Evrópu hefur frestað kröfu um að lagðar séu fram niðurstöður úr rannsóknum á Sivextro hjá einum eða fleiri undirhópum barna við bráðum bakteríusýkingum í húð og mjúkvefjum (ABSSSI) (sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum).

5.2 Lyfjahvörf

Tedizolidfosfat til inntöku eða í bláæð er forlyf sem er umbreytt hratt af fosfatösum í tedizolid, sem er sá hluti lyfsins sem verkar á örverur. Í þessum kafla er aðeins fjallað um lyfjahvörf tedizolids. Rannsóknir á lyfjahvörfum voru gerðar á heilbrigðum sjálfboðaliðum og greining á lyfjahvörfum var gerð á sjúklingum sem tóku þátt í III. stigs rannsóknum.

Frásög

Við stöðuga þéttni voru meðaltalsgildi (SD) tedizolids sambærileg hjá þeim sem fengu tedizolidfosfat til inntöku og þeim sem fengu tedizolidfosfat í bláæð fyrir C_{max} (2,2 (0,6) $\mu\text{g/ml}$ fyrir fyrri hópinn og 3,0 (0,7) $\mu\text{g/ml}$ fyrir þann seinni) og AUC (25,6 (8,5) $\mu\text{g}\cdot\text{klst/ml}$ fyrir fyrri hópinn og 29,2

(6,2) µg·klst/ml fyrir þann seinni). Nýting tedizolids er yfir 90%. Hámarksþéttni í plasma næst innan u.þ.b. 3 klst. frá inntöku tedizolidfosfats á fastandi maga.

Hámarksþéttni (C_{max}) tedizolids minnkar um u.þ.b. 26% og henni er seinkað um 6 klst. Þegar tedizolidfosfat er gefið eftir fituríkan mat, samanborið við föstu, en engin breyting er á heildarútsetningu ($AUC_{0-\infty}$) eftir því hvort lyfið er gefið eftir mat eða á fastandi maga.

Dreifing

Meðalbinding tedizolids við plasmaprótein í mönnum er u.þ.b. 70-90%.

Dreifingarrúmmál tedizolids við stöðuga þéttni eftir stakan skammt 200 mg tedizolidfosfats í bláæð var á bilinu 67 til 80 lítrar hjá heilbrigðum, fullorðnum einstaklingum (n=8).

Umbrot

Tedizolidfosfat umbrotnar í tedizolid, sem er sá hluti lyfsins sem verkar á örverur, af völdum innrænna fosfata í plasma og vefjum. Tedizolid svara til um 95% af AUC fyrir geislavirkt kolefni í plasma og engin önnur markverð umbrotsefni eru til staðar. Tedizolid var stöðugt þegar því var blandað við míkrosóm úr mannalifur, sem bendir til að það sé ekki hvarfefni fyrir CYP450 lifrarensím. Fjöldi súlfótransferasa (SULT) ensíma (SULT1A1, SULT1A2 og SULT2A1) taka þátt í umbrotum tedizolids og mynda óvirkt súlfattengt efnasamband sem finnst í úrgangsefnum en ekki í blóðrás.

Brotthvarf

Tedizolid skilst út með úrgangsefnum, einkum sem súlfattengt efnasamband sem ekki er í blóðrás. Eftir stakan skammt af ^{14}C -merktu tedizolidfosfati á fastandi maga átti stærstur hluti úthreinsunar sér stað um lifur, þar sem 81,5% af geislaskammtinum fannst í hægðum en 18% skildust út með þvagi og átti meginþorri úthreinsunar (>85%) sér stað innan 96 klukkustunda. Innan við 3% af skammti tedizolidfosfats skilst út sem virkt tedizolid. Helmingunartími brotthvarfs tedizolids er u.þ.b. 12 klukkustundir og brotthvarf úr blóðrás er 6-7 l/klst.

Línulegt/ólínulegt samband

Hjá tedizolidi komu fram línuleg lyfjahlvörf með tilliti til skammtastærðar og tíma. C_{max} og AUC tedizolids jukust nokkurn veginn skammtaháð við inntöku skammta á bilinu 200 mg til 1.200 mg og við skammta í bláæð á bilinu 100 mg til 400 mg. Stöðug þéttni næst innan 3 daga og bendir það til hóflegar uppsöfnunar virka efnisins, sem nemur u.þ.b. 30% eftir fleiri en einn daglegan skammt til inntöku eða í bláæð, sem er í samræmi við helmingunartíma sem nemur u.þ.b. 12 klst.

Sérstakir sjúklingahópar

Skert nýrnastarfsemi

Eftir að átta sjúklingum með alvarlega skerta nýrnastarfsemi, sem skilgreind er sem eGFR <30 ml/mín, var gefinn stakur 200 mg skammtur af tedizolidfosfati í bláæð, var C_{max} nær óbreytt og breyting á $AUC_{0-\infty}$ var innan við 10% borið saman við 8 paraða, heilbrigða einstaklinga sem notaðir voru til samanburðar. Blóðskilun hefur ekki marktæk áhrif á brotthvarf tedizolids úr blóðrás samkvæmt athugun hjá sjúklingum með nýrnásjúkdóm á lokastigi (eGFR <15 ml/mín.). Við útreikning eGFR var MDRD4 jafnan notuð.

Skert lifrarástarfsemi

Eftir inntöku staks 200 mg skammts af tedizolidfosfati eru lyfjahlvörf tedizolids óbreytt hjá sjúklingum með miðlungi alvarlega (n=8) eða alvarlega (n=8) skerta lifrarástarfsemi (Child-Pugh flokkar B og C).

Aldraðir (≥65 ára)

Lyfjahlvörf tedizolids hjá öldruðum heilbrigðum sjálfboðaliðum (65 ára og eldri, þar sem a.m.k. 5 einstaklingar voru 75 ára eða eldri, n=14) voru sambærileg við yngri samanburðarhóp (25 til 45 ára, n=14) eftir inntöku staks 200 mg skammts af tedizolidfosfati.

Börn

Lyfjahlvörf tedizolids voru metin hjá unglingum (12 til 17 ára, n=20) eftir inntöku eða gjöf í bláæð staks 200 mg skammts af tedizolidfosfati og hjá unglingum (12 til <18 ára; n=91) sem fengu 200 mg tedizolidfosfat í bláæð eða til inntöku á 24 klst. fresti í 6 daga. Áætlað meðalgildi C_{max} og $AUC_{0-24 \text{ klst.}}$ við jafnvægi fyrir tedizolid hjá unglingum var 3,37 µg/ml og 30,8 µg·klst./ml sem var sambærilegt og hjá fullorðnum.

Kyn

Áhrif kyns á lyfjahlvörf tedizolidfosfats voru metin hjá heilbrigðum konum og körlum í klínískum rannsóknum og í greiningu á lyfjahlvörfum hjá sjúklingahópum. Lyfjahlvörf tedizolids voru sambærileg hjá konum og körlum.

Rannsóknir á milliverkun lyfja

Áhrif annarra lyfja á Sivextro

In vitro rannsóknir hafa sýnt að ekki megi búast við milliverkunum á milli tedizolid og lyfja sem hamla eða virkja cytókróm P450 (CYP) ísóensím.

Við *in vitro* rannsóknir fundust margþættar isomyndanir súlfótransferasa (SULT) (SULT1A1, SULT1A2 og SULT2A1) sem geta samtengt tedizolid, sem bendir til að ekkert stakt ísóensím ráði úrslitum um úthreinsun tedizolids.

Áhrif Sivextro á önnur lyf

Umbrotsensím lyfja

In vitro rannsóknir í míkrosómum úr mannalifur benda til að tedizolidfosfat og tedizolid hafi ekki marktæk hamlandi áhrif á umbrot eftirfarandi CYP ísóensíma (CYP1A2, CYP2C19, CYP2A6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6, og CYP3A4). Tedizolid breytti ekki virkni valinna CYP ísóensíma, en virkjun á CYP3A4 mRNA kom fram *in vitro* í lifrarfrumum.

Klínísk rannsókn sem bar saman lyfjahlvörf staks skammts (2 mg) af midazolam (CYP3A4 hvarfefni) gefinn einn og sér eða samhliða tedizolidfosfati (200 mg einu sinni á dag í 10 daga), sýndi ekki fram á breytingar á C_{max} eða AUC fyrir midazolam, sem höfðu einhverja klíníska þýðingu. Ekki er þörf á skammtaaðlögun þegar CYP3A4 hvarfefni eru gefin samhliða meðan á Sivextro meðferð stendur.

Himnuflutningur

Gerðar voru *in vitro* rannsóknir á hæfni tedizolids eða tedizolidfosfats til að hamla flutningi könnunarhvarfefna mikilvægra upptöku- (OAT1, OAT3, OATP1B1, OATP1B3, OCT1 og OCT2) og útflæðisflutningspróteina (P-gp og BCRP) fyrir lyf. Ekki er búist við klínískt mikilvægum milliverkunum við þessi flutningsprótein þegar lyfið er gefið með innrennsli.

Í klínískri rannsókn þar sem gerður var samanburður á lyfjahlvörfum rosuvastatins (BCRP hvarfefni) eftir stakan skammt (10 mg) gefið eitt og sér og þegar það var gefið samhliða tedizolidfosfati 200 mg, jókst AUC fyrir rosuvastatini um u.þ.b. 70% og C_{max} um u.þ.b. 55% þegar það var gefið með Sivextro. Því getur inntaka á Sivextro leitt til hömlunar á BCRP í þörmum.

Mónóamín oxídasa hömlun

Tedizolid er afturkræfur hemill á MAO *in vitro*. Þó er ekki búist við milliverkun þegar borið er saman IC_{50} gildið og plasmáþéttni sem gera má ráð fyrir hjá mönnum. Engin merki um MAO-A hömlun komu fram í I. stigs rannsóknum, sem voru sérstaklega ætlaðar til að kanna möguleika á þessari milliverkun.

Adrenvirk efni

Gerðar voru tvær víxlrannsóknir með samanburði við lyfleysu til að meta áhrif 200 mg af tedizolidfosfati til inntöku við stöðuga þéttni á aukningu þrýstingsáhrifa pseudoefedrins og týramíns hjá heilbrigðum einstaklingum. Engar mikilvægar breytingar á blóðþrýstingi eða hjartsláttartíðni komu

fram með pseudoefedríni. Miðgildi þess týramínskammts sem þurfti til að auka slagbilsþrýsting um ≥ 30 mmHg frá upphafsgildi var 325 mg hjá tedizolidfosfati miðað við 425 mg hjá lyfleysu. Ekki er búist við að gjöf Sivextro með týramínríkri fæðu (þ.e. sem inniheldur týramín sem nemur u.þ.b. 100 mg) hafi áhrif á blóðþrýsting.

Serótónínvirk efni

Serótónínvirk áhrif skammta af tedizolidfosfati sem voru allt að 30-falt stærri en hefðbundnir skammtar hjá mönnum voru sambærileg við samanburð með burðarefni í músalíkani sem spáir fyrir um serótónínvirka starfsemi í heila. Takmarkaðar upplýsingar eru um milliverkun serótónínvirkra efna og tedizolidfosfats hjá sjúklingum. Sjúklingar sem tóku serótónínvirk efni, þ.m.t. þunglyndislyf á borð við sértæka serótónín-endurupptökuhemla (SSRI), þríhringlaga þunglyndislyf og serótónín 5-hýdroxýtryptamín (5-HT1) viðtakaörva (triptön), meperidín eða búspírón voru útilokaðir frá III. stigs rannsóknum.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Ekki hafa verið gerðar langtíma rannsóknir á krabbameinsvaldandi áhrifum tedizolidfosfats.

Í eins og þriggja mánaða rannsóknum á eiturverkunum í rottum kom fram skammta- og tímaháð frumufækkun í beinmerg (mergfrumur, rauðfrumur og risakjarnafrumur) auk meðfylgjandi fækkunar á rauðkornum, hvítkornum og blóðflögum í blóði við endurtekna skammta af tedizolidfosfati til inntöku og í bláæð. Vísbendingar voru um að þessi áhrif væru afturkræf og komu fram við þéttni tedizolids í plasma (AUC) sem var ≥ 6 -falt hærri en þéttni í plasma við meðferðarskammt hjá mönnum. Í eins mánaðar ónæmiseitrunarrannsókn hjá rottum kom fram veruleg fækkun á B- og T-frumum í milta og lækkun á titer IgG í plasma. Þessi áhrif komu fram við þéttni tedizolids í plasma (AUC) sem var ≥ 3 -falt hærri en sú þéttni í plasma hjá mönnum sem gera má ráð fyrir við meðferðarskammt.

Sérstök rannsókn á taugameinum var gerð á lituðum Long Evans rottum sem fengu tedizolidfosfat daglega í allt að 9 mánuði. Í þessari rannsókn var notast við næmt mat á formfræði á vefsteypum (perfusion-fixed) úttauga- og miðtaugavef. Engin merki um eiturverkun á taugar, þ.m.t. breytingar á taugaatferli (neurobehavioral changes) eða sjóntauga- eða úttaugakvillar, tengdust tedizolidi eftir inntöku í 1, 3, 6 eða 9 mánuði í skömmtum með plasmabéttni (AUC) allt að 8-falt hærri en plasmabéttni sem gera má ráð fyrir við meðferðarskammt til inntöku.

Eiturverkun á erfðaeefni kom ekki fram í *in vitro* rannsóknum á tedizolidfosfati (afturvirkar stökkbreytingar í bakteríum [Ames], frávikapróf á litningum í lungnafrumum kíverskra hamstra [CHL]) eða *in vivo* rannsóknum (smákjarnar í beinmerg músa, óregluleg framleiðsla á DNA í rottulifur). Tedizolid sem er myndað úr tedizolidfosfati eftir umbrotsvirkjun (*in vitro* og *in vivo*) var einnig prófað með tilliti til eiturverkunar á erfðaeefni. Tedizolid reyndist jákvætt í *in vitro* rannsókn á frávikum á litningum í CHL-frumum, en sýndi ekki eiturverkun á erfðaeefni í öðrum *in vitro* rannsóknum (Ames, myndun eitelæxla í músum) eða *in vivo* rannsóknum á smákjörnum í beinmerg músa.

Tedizolidfosfat hafði engin neikvæð áhrif á frjósemi eða æxlunargetu hjá karlkyns rottum, þ.m.t. sæðismyndun, við inntöku skammta allt að hámarksskammti sem nam 50 mg/kg/dag eða kvenkyns rottum við inntöku skammta allt að hámarksskammti sem nam 15 mg/kg/dag. Þessir skammtar samsvara $\geq 5,3$ -földum skammti fyrir karla og $\geq 4,2$ -földum skammti fyrir konur miðað við AUC₀₋₂₄ gildi plasmabéttni við meðferðarskammt hjá mönnum til inntöku.

Við rannsóknir á þroska fósturvísa og fóstura í músum og rottum komu ekki fram nein merki um vansköpunarvaldandi áhrif við útsetningu sem var 4-föld fyrir mýs og 6-föld fyrir rottur samanborið við væntanlega útsetningu hjá mönnum. Við rannsóknir á fósturum og fósturvísu kom fram eiturverkun á þroska í músum og rottum með tedizolidfosfati. Áhrif á fósturþroska sem komu fram hjá músum þegar ekki var um að ræða eiturverkun á móður voru m.a. minnkuð fósturþyngd og aukin tíðni samruna geislungabrjósks (costal cartilage fusion), sem er aukning á erfðafræðilegri tilhneigingu til breytileika í bringubeini í CD-1 stofni músa, með háum skammti sem nam 25 mg/kg/dag (4-föld áætluð útsetning manna á grundvelli AUC). Í rottum kom fram minnkuð fósturþyngd og aukinn

breytileiki í stoðkerfi, þ.m.t. minnkuð beinmyndun í bringubeinsbol (sternabrae), hryggjarliðum og höfuðkúpu með háum skammti sem nam 15 mg/kg/dag (6-föld áætluð útsetning manna á grundvelli AUC) og var það tengt eiturvekun á móður (minnkuð líkamsþyngd mæðra). Skaðleysismörk (NOAEL) fyrir eiturvekun á fóstur hjá músum (5 mg/kg/dag), sem og eiturvekun á mæður og fóstur hjá rottum (2,5 mg/kg/dag) tengdust AUC gildum tedizolids í plasma sem voru nokkurn veginn þau sömu og AUC gildi tedizolids sem fást með meðferðarskömmtum til inntöku fyrir menn.

Tedizolid skilst út í mjólk hjá rottum og þéttinn sem mældist var sambærileg við þéttni í plasma móður.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Mannitól
Natríumhýdroxíð (til að stilla sýrustig)
Saltsýra (til að stilla sýrustig)

6.2 Ósamrýmanleiki

Ekki má blanda þessu lyfi saman við önnur lyf en þau sem nefnd eru í kafla 6.6. Sivextro er ósamrýmanlegt við lausnir sem innihalda tvígildar katjónir (t.d. Ca^{2+} , Mg^{2+}), þ.m.t. Ringer-laktat stungulyf og Hartmanns lausn.

6.3 Geymsluþol

3 ár.

Samanlagður geymslutími lyfsins (frá blöndun til þynningar og lyfjagjafar) má ekki vera lengri en 24 klst. þegar það er geymt annaðhvort við stofuhita eða í kæli (2°C - 8°C).

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins. Geymsluskilyrði eftir blöndun og þynningu lyfsins, sjá kafla 6.3.

6.5 Gerð íláts og innihald

Glært 10 ml hettuglas úr gleri (gerð I) með gráum klórbútýl sílíkongúmmítappa. Fáanlegt í pakkningum með 1 eða 6 hettuglösum.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Sivextro hettuglös eru eingöngu ætluð til notkunar í eitt skipti.

Lyfið skal aðeins gefa með innrennsli í bláæð. Lyfið má ekki gefa sem hleðsluskammt (bolus) í bláæð.

Viðhafa skal smitgát við blöndun innrennslislausnarrinnar. Innihald hettuglassins skal blandað með 4 ml af vatni fyrir stungulyf og sveiflað varlega þar til duftið er að fullu leyst upp. Forðast skal að hrista eða velta glasinu þar sem froða getur myndast.

Þynna verður blandaða lausnina frekar í 250 ml af 0,9% natríumklóríð lausn fyrir stungulyf fyrir gjöf. Ekki má hrista pokann. Lausnin á að vera tær og litlaus, eða ljósgul og hana á að gefa á u.þ.b. 1 klukkustund.

Takmörkuð gögn eru til um samrýmanleika Sivextro við önnur efni sem gefin eru í bláæð og því á ekki að blanda íblöndunarefnum eða öðrum lyfjum við einnota Sivextro hettuglös eða gefa þau samtímis. Ef nota á sömu bláæðarlögnina til innrennslis fleiri lyfja, hvers í kjölfar annars, skal skola lögnina fyrir og eftir innrennsli með 0,9% natríumklóríð lausn.

Athuga skal hvort agnir eru í lausninni fyrir gjöf. Farga skal blönduðum lausnum ef agnir eru sjáanlegar.

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

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

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 23. mars 2015.
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 09. janúar 2020.

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

VIÐAUKI II

- A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

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

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

Heiti og heimilisfang framleiðanda sem er ábyrgur fyrir lokasamþykkt viðkomandi lotu skal koma fram í prentuðum fylgiseðli.

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Lyfið er lyfseðilsskylt.

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

- **Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)**

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

- **Áætlun um áhættustjórnun**

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágörkun áhættu) næst.

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISEÐILL

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

YTRI ASKJA

1. HEITI LYFS

Sivextro 200 mg filmhúðuðar töflur
tedizolidfosfat

2. VIRK(T) EFNI

Hver filmhúðuð tafla inniheldur 200 mg tedizolidfosfat.

3. HJÁLPAEFNI

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Filmhúðuð tafla
6 x 1 filmhúðuð tafla

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

Til inntöku

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA
ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/15/991/001

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

Lyfseðilsskylt lyf.

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Sivextro

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM
ÞYNNUPAKKNING**

1. HEITI LYFS

Sivextro 200 mg töflur
tedizolidfosfat

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

MSD

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAD

Flettið af og ýtið

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

YTRI ASKJA (HETTUGLAS)

1. HEITI LYFS

Sivextro 200 mg stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn
tedizolidfosfat

2. VIRK(T) EFNI

Hvert hettuglas inniheldur dínatríum tedizolidfosfat sem samsvarar 200 mg af tedizolidfosfati.
Eftir blöndun inniheldur hver ml 50 mg tedizolidfosfat.

3. HJÁLPAEFNI

Hjálparefni: mannítól, natríumhýdroxíð, saltsýra

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn

1 hettuglas

6 hettuglös

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

Til notkunar í bláæð eftir blöndun og þynningu

Eingöngu til notkunar í eitt skipti

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/15/991/002 1 hettuglas
EU/1/15/991/003 6 hettuglös

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

Lyfseðilsskylt lyf.

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Fallist hefur verið á rök fyrir undanþágu frá kröfu um blindraletur.

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA ENINGA

MERKIMIÐI Á HETTUGLASI

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Sivextro 200 mg þykkisstofn
tedizolidfosfat

i.v.

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI ENINGA

200 mg

6. ANNAÐ

B. FYLGISEÐILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir sjúkling

Sivextro 200 mg filmuhúðaðar töflur tedizolidfosfat

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Sivextro og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Sivextro
3. Hvernig nota á Sivextro
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Sivextro
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Sivextro og við hverju það er notað

Sivextro er sýklalyf sem inniheldur virka efnið tedizolidfosfat. Það tilheyrir flokki lyfja sem kallast „oxazólídínón“.

Það er notað til meðferðar hjá fullorðnum og unglingum 12 ára og eldri á sýkingum í húð og vefjum undir húðinni.

Það verkar með því að stöðva vöxt tiltekinnar baktería sem geta valdið alvarlegum sýkingum.

2. Áður en byrjað er að nota Sivextro

Ekki má nota Sivextro

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir tedizolidfosfati eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).

Varnaðarorð og varúðarreglur

Læknirinn hefur ákveðið hvort Sivextro hentar við meðhöndlun á sýkingu þinni.

Leitið ráða hjá læknum eða hjúkrunarfræðingnum áður en Sivextro er tekið ef eitthvað af eftirfarandi á við:

- ert með niðurgang, eða hefur fengið niðurgang meðan á notkun sýklalyfja hefur staðið (eða allt að 2 mánuði þar á eftir).
- hefur ofnæmi fyrir öðrum lyfjum í flokki „oxazólídínóna“ (t.d. linezolidi, cycloseríni).
- ert með sögu um blæðingu eða færð auðveldlega mar (sem getur bent til fárra blóðflagna, litlar frumur sem eiga þátt í blóðstorknun).
- ert með nýrnvandamál.
- tekur tiltekin lyf við þunglyndi sem kallast þríhringlaga þunglyndislyf, SSRI (sértækir serótónín-endurupptökuhemlar), ópíóíðar eða MAO-hemlar (mónóamín oxídasahemlar). Notkun þessara lyfja ásamt tedizolidfosfati getur valdið serótónínheilkenni sem er hugsanlega lífshættulegt ástand (með einkennum eins og að vera ráðvilltur, erfðleikum með einbeitingu,

háum hita, auknum ósjálfráðum viðbrögðum, erfiðleikum við að samræma vöðvahreyfingar). Sjá Notkun annarra lyfja samhliða Sivextro fyrir dæmi.

- tekur tiltekin lyf sem notuð eru við mígreni og kallast „triptön“. Sjá Notkun annarra lyfja samhliða Sivextro fyrir dæmi.

Ráðfærðu þig við lækinn eða lyfjafræðing ef þú ert ekki viss um hvort þú tekur einhver þessara lyfja.

Niðurgangur

Hafðu strax samband við lækinn ef þú ert með niðurgang meðan á meðferð stendur eða eftir hana. Ekki taka nein lyf við niðurganginum fyrir en leitað hefur verið ráða hjá læknum.

Sýklalyfjaónæmi

Bakteríur geta með tímanum orðið ónæmar fyrir sýklalyfjum. Þegar það gerist geta sýklalyfin ekki lengur stöðvað vöxt bakteríanna og meðhöndlað sýkinguna. Læknirinn ákveður hvort nota skuli Sivextro til að meðhöndla sýkinguna.

Hugsanlegar aukaverkanir

Tilteknar aukaverkanir hafa komið fram við notkun Sivextro eða annarra lyfja í flokki oxazólídínóna þegar þau eru notuð yfir lengra tímabil en mælt er fyrir um við notkun Sivextro. Látið lækinn strax vita ef eitthvað af eftirfarandi kemur fram á meðan Sivextro er notað:

- fá hvít blóðkorn í blóði
- blóðleysi (fá rauð blóðkorn)
- blæðingar eða mar af litlu tilefni
- minnkuð tilfinning í höndum eða fótum (t.d. dofi, náladofi/fiðringur eða sár verkur)
- sjóntruflanir á borð við þokusýn, breytingar á litasjón, vandamál við að sjá smáatriði eða ef sjónsviðið skerðist.

Börn

Lyfið er ekki ætlað til notkunar hjá börnum yngri en 12 ára þar sem notkun þess hefur ekki verið rannsökuð nægilega hjá þessum hópi.

Notkun annarra lyfja samhliða Sivextro

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð. Það er einkum mikilvægt að láta lækinn vita ef eftirfarandi lyf eru notuð:

- amitriptylín, citalopram, clomipramín, dosulepín, doxepín, flúoxetín, flúvoxamín, imipramín, isocarboxazíð, lofepramín, moclobemíð, paroxetín, phenelzín, selegilín, sertralín, duloxetín og venlafaxín (notað við þunglyndi). Það er hættu á að tedizolidfosfat geti milliverkað við sum lyf, þ.m.t. upptalin lyf, og valdið aukaverkunum á borð við breytingar á blóðþrýstingi eða hita.
- súmatriptan, zolmitriptan (notað við mígreni)
- ópíóíðar (t.d. fentanýl)
- imatinib, lapatinib (notað við krabbameini)
- methotrexat (notað við krabbameini, iktsýki eða psoriasis)
- súlfasalazín (notað við ristilbólgu)
- topotekan (notað við krabbameini)
- statín á borð við pitavastatín, rosuvastatín (notað til að lækka kólesteról í blóði)

Sivextro getur haft áhrif á verkun þessara lyfja. Læknirinn útskýrir það nánar.

Meðganga og brjóstgjöf

Við meðgöngu, brjóstgjöf, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en lyfið er notað.

Ekki er vitað hvort Sivextro skilst út í brjóstamjólk hjá mönnum. Leitið ráða hjá læknum áður en barni er gefið brjóst.

Akstur og notkun véla

Ekki skal aka eða nota vélar ef sundl eða þreyta koma fram eftir að lyfið er notað.

3. Hvernig nota á Sivextro

Notið lyfið alltaf eins og lækningurinn eða lyfjafræðingur hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum eða lyfjafræðingi.

Ráðlagður skammtur er 200 mg tafla einu sinni á dag í 6 daga. Gleypa á töflurnar heilar og þær má taka með eða án matar eða drykkjar.

Leitið til læknis ef sjúkdómseinkenni versna eða lagast ekki innan 6 daga.

Ef tekinn er stærri skammtur en mælt er fyrir um

Ef tekinn er stærri skammtur en mælt er fyrir um skal hafa samband við lækninginn, lyfjafræðing eða næstu bráðamóttöku eins fljótt og auðið er og hafa lyfið meðferðis.

Ef gleymist að taka Sivextro

Ef skammtur gleymist skal taka hann eins fljótt og mögulegt er, minnst 8 klukkustundum fyrir næsta skammt. Ef innan við 8 klukkustundir eru þar til taka á næsta skammt skal bíða þar til kemur að næsta skammti. Ekki á að tvöfalda skammt til að bæta upp skammt sem gleymst hefur að taka. Ef þú ert í vafa skaltu leita ráða hjá lyfjafræðingi.

Taka á allar 6 töflurnar til að ljúka við meðferðarskammtinn, jafnvel þó skammtur hafi gleymst.

Ef hætt er að nota Sivextro

Ef hætt er að nota Sivextro án ráðlegginga læknis þar að lútandi geta einkennin versnað. Leitið ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en hætt er að nota lyf.

Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Hafðu strax samband við lækninginn ef þú ert með niðurgang meðan á meðferð stendur eða eftir hana.

Aðrar aukaverkanir geta verið:

Algengar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- Ógleði
- Uppköst
- Höfuðverkur
- Kláði um allan líkamann
- Þreyta
- Sundl

Sjaldgæfar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum)

- Sveppasýkingar í húð, munn og leggöngum (þruska í munn / leggöngum)
- Kláði (þar á meðal kláði vegna ofnæmisviðbragða), hártap, þrymlabólur, rauð útbrot með eða án kláða eða ofsakláði, aukin svitamyndun
- Minnkun eða tap á tilfinningu í húð, fiðringur/náladofi í húð
- Hitasteypa eða roðnun/roði í andliti, á hálsi eða brjósti
- Ígerð (bólgin hnúður með greftri)
- Sýking, bólga eða kláði í leggöngum
- Kvíði, þirringur, skjálfti eða titringur

- Sýking í öndunarvegi (nefholi, hálsi og brjósti)
- Þurrkur í nefi, þrengsli fyrir brjósti, hósti
- Syfja, óeðlilegt svefnmynstur, erfiðleikar með svefn, martraðir (óþægilegir/ógnvekjandi draumar)
- Munnþurrkur, hægðatregða, meltingartruflanir, verkur/óþægindi í kvið, uppköst og kúgast, ljósrautt blóð í hægðum
- Vélindabakflæði (brjóstsviði, verkur eða erfiðleikar við að kyngja), vindgangur
- Liðverkir, vöðvakrampar, bakverkur, hálsverkur, verkur/óþægindi í útlimum, minnkaður gripstyrkur
- Þokusýn, „augngrugg“ (smá form sem fljóta um sjónsviðið)
- Bólgnir eða stækkaðir eitlar
- Ofnæmisviðbrögð
- Vessaþurrð
- Ónóg stjórn á sykursýki
- Óeðlilegt bragðskyn
- Hægur hjartsláttur
- Hiti
- Bólgur á ökklum og/eða fótum
- Óeðlileg lykt af þvagi, óeðlilegar niðurstöður blóðrannsóknna

Tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum)

- Bæðing eða mar kemur auðveldlega fram (vegna fárra blóðflagna, litlar frumur sem eiga þátt í blóðstorknun)

Tilkynning aukaverkana

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint **samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#)**. Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Sivextro

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á merkimiðanum á öskjunni eða þynnupakkningunni á eftir „EXP“. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Sivextro inniheldur

- Virka innihaldsefnið er tedizolidfosfat. Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 200 mg af tedizolidfosfati.
- Önnur innihaldsefni eru örkristallaður sellulósi, mannítól, póvidón, krosþóvidón og magnesíumstearat í töflukjarna. Filmuhúð töflunnar inniheldur pólývínýlalkóhól, títantvíoxíð (E171), makrógól, talkúm og gult járnnoxíð (E172).

Lýsing á útliti Sivextro og pakkningastærðir

Sivextro er sporöskjulaga, gul filmuhúðuð tafla með áletruninni „TZD“ á annarri hliðinni og „200“ á hinni hliðinni.

Lyfið er fáanlegt sem 6 × 1 tafla í rifgötuðum stakskammtapynnum.

Markaðsleyfishafi og framleiðandi

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

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

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

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir sjúkling

Sivextro 200 mg stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn tedizolidfosfat

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Látið lækninn eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Sivextro og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að gefa Sivextro
3. Hvernig Sivextro er gefið
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Sivextro
6. Þakkingar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Sivextro og við hverju það er notað

Sivextro er sýklalyf sem inniheldur virka efnið tedizolidfosfat. Það tilheyrir flokki lyfja sem kallast „oxazólídínón“.

Það er notað til meðferðar hjá fullorðnum og unglingum 12 ára og eldri á sýkingum í húð og vefjum undir húðinni.

Það verkar með því að stöðva vöxt tiltekinna baktería sem geta valdið alvarlegum sýkingum.

2. Áður en byrjað er að gefa Sivextro

Ekki má nota Sivextro

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir tedizolidfosfati eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).

Varnaðarorð og varúðarreglur

Læknirinn hefur ákveðið hvort Sivextro hentar við meðhöndlun á sýkingu þinni.

Leitið ráða hjá læknum eða hjúkrunarfræðingnum áður en Sivextro er tekið ef eitthvað af eftirfarandi á við:

- ert með niðurgang eða hefur fengið niðurgang meðan á notkun sýklalyfja hefur staðið (eða allt að 2 mánuði þar á eftir).
- hefur ofnæmi fyrir öðrum lyfjum í flokki „oxazólídínóna“ (t.d. linezolidi, cycloseríni).
- ert með sögu um blæðingu eða færð auðveldlega mar (sem getur bent til fárra blóðflagna, litlar frumur sem eiga þátt í blóðstorknun).
- ert með nýrnvandamál.
- tekur tiltekin lyf við þunglyndi sem kallast þríhringlaga þunglyndislyf, SSRI (sértækir serótónín-endurupptökuhemlar), ópíóíðar eða MAO- hemlar (mónóamín oxidasahemlar). Notkun þessara lyfja ásamt tedizolidfosfati getur valdið serótónínheilkenni sem er hugsanlega lífshættulegt ástand (með einkennum eins og að vera ráðvilltur, erfiðleikum með einbeitingu, háum hita, auknum ósjálfráðum viðbrögðum, erfiðleikum við að samræma vöðvahreyfingar). Sjá Notkun annarra lyfja samhliða Sivextro fyrir dæmi.
- tekur tiltekin lyf sem notuð eru við migreni og kallast „triptön“. Sjá Notkun annarra lyfja

samhliða Sivextro fyrir dæmi.

Ráðfærðu þig við lækinn eða lyfjafræðing ef þú ert ekki viss um hvort þú tekur einhver þessara lyfja.

Niðurgangur

Hafðu strax samband við lækinn ef þú ert með niðurgang meðan á meðferð stendur eða eftir hana. Ekki taka nein lyf við niðurganginum fyrr en leitað hefur verið ráða hjá læknum.

Sýklalyfjaónæmi

Bakteríur geta með tímanum orðið ónæmar fyrir sýklalyfjum. Þegar það gerist geta sýklalyfin ekki lengur stöðvað vöxt bakterianna og meðhöndlað sýkinguna. Læknirinn ákveður hvort nota skuli Sivextro til að meðhöndla sýkinguna.

Hugsanlegar aukaverkanir

Tilteknar aukaverkanir hafa komið fram við notkun Sivextro eða annarra lyfja í flokki oxazolidínóna þegar þau eru notuð yfir lengra tímabil en mælt er fyrir um við notkun Sivextro. Látið lækinn strax vita ef eitthvað af eftirfarandi kemur fram á meðan Sivextro er notað:

- fá hvít blóðkorn í blóði
- blóðleysi (fá rauð blóðkorn)
- blæðingar eða mar af litlu tilefni
- minnkuð tilfinning í höndum eða fótum (t.d. dofi, náladofi/fiðringur eða sár verkur)
- sjóntruflanir á borð við þokusýn, breytingar á litasjón, vandamál við að sjá smáatriði eða ef sjónsviðið skerðist.

Börn

Lyfið er ekki ætlað til notkunar hjá börnum yngri en 12 ára þar sem notkun þess hefur ekki verið rannsökuð nægilega hjá þessum hópi.

Notkun annarra lyfja samhliða Sivextro

Látið lækinn eða hjúkrunarfræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð. Það er einkum mikilvægt að láta lækinn vita ef eftirfarandi lyf eru notuð:

- amitriptylín, citalopram, clomipramín, dosulepín, doxepín, flúoxetín, flúvoxamín, imipramín, isocarboxazíð, lofepramín, moclobemíð, paroxetín, phenelzín, selegilín, sertralín duloxetín og venlafaxín (notað við þunglyndi). Það er hættu á að tedizolidfosfat geti milliverkað við sum lyf, þ.m.t. upptalin lyf, og valdið aukaverkunum á borð við breytingar á blóðþrýstingi eða hita.
- súmatriptan, zolmitriptan (notað við mígreni)
- ópíóíðar (t.d. fentanýl)

Meðganga og brjóstgjöf

Við meðgöngu, brjóstgjöf, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá læknum eða hjúkrunarfræðingi áður en lyfið er notað.

Ekki er vitað hvort Sivextro skilst út í brjóstamjólk hjá mönnum. Leitið ráða hjá læknum áður en barni er gefið brjóst.

Akstur og notkun véla

Ekki skal aka eða nota vélar ef sundl eða þreyta koma fram eftir að lyfið er notað.

Sivextro inniheldur natríum

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverju hettuglasi, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

3. Hvernig Sivextro er gefið

Sivextro er gefið af hjúkrunarfræðingi eða lækni.

Það verður gefið með dreypi í bláæð á u.þ.b. 1 klukkustund.

Þú færð eitt 200 mg innrennsli af Sivextro einu sinni á dag í 6 daga.
Leitið til læknis ef sjúkdómseinkenni versna eða lagast ekki innan 6 daga.

Ef notaður er stærri skammtur en mælt er fyrir um

Hafðu samstundis samband við lækinn eða hjúkrunarfræðing ef þú telur að þú hafir fengið of mikið af Sivextro.

Ef gleymist að nota Sivextro

Hafðu samstundis samband við lækinn eða hjúkrunarfræðinginn ef þú telur að gleymst hafi að gefa Sivextro.

Leitið til læknisins eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Hafðu strax samband við lækinn ef þú ert með niðurgang meðan á meðferð stendur eða eftir hana.

Aðrar aukaverkanir geta verið:

Algengar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- Ógleði
- Uppköst
- Höfuðverkur
- Kláði um allan líkamann
- Þreyta
- Sundl
- Verkur eða bólga á innrennslisstað.

Sjaldgæfar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum)

- Sveppasýkingar í húð, munn og leggöngum (þruska í munn / leggöngum)
- Kláði (þar á meðal kláði vegna ofnæmisviðbragða), hártap, þrymlabólur, rauð útbrot með eða án kláða eða ofsakláði, aukin svitamyndun
- Minnkun eða tap á tilfinningu í húð, fiðringur/náladofi í húð
- Hitasteypa eða roðnun/roði í andliti, á hálsi eða brjósti
- Ígerð (bólgin hnúður með greftri)
- Sýking, bólga eða kláði í leggöngum
- Kvíði, þirringur, skjálfti eða titringur
- Sýking í öndunarvegi (nefholi, hálsi og brjósti)
- Þurrkur í nefi, þrengsli fyrir brjósti, hósti
- Syfja, óeðlilegt svefnmynstur, erfiðleikar með svefn, martraðir (óþægilegir/ógnvekjandi draumar)
- Munnþurrkur, hægðatregða, meltingartruflanir, verkur/óþægindi í kvið, uppköst og kúgast, ljósrautt blóð í hægðum
- Vélindabakflæði (brjóstsviði, verkur eða erfiðleikar við að kyngja), vindgangur
- Liðverkir, vöðvakrampar, bakverkur, hálsverkur, verkur/óþægindi í útlimum, minnkaður gripstyrkur
- Þokusýn, „augngrugg“ (smá form sem fljóta um sjónsviðið)
- Bólgnir eða stækkaðir eitlar
- Ofnæmisviðbrögð
- Vessaþurrð
- Ónóg stjórn á sykursýki

- Óeðlilegt bragðskyn
- Hægur hjartsláttur
- Hiti
- Bólgur á ökklum og/eða fótum
- Óeðlileg lykt af þvagi, óeðlilegar niðurstöður blóðrannsóknna
- Ofnæmisviðbrögð við innrennsli (kuldaþrollur, skjálfti eða þrollur vegna hita, vöðvaverkur, bólgur í andliti, máttleysi, yfirið, andnað, þyngsli fyrir brjósti og hjartaöng).

Tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum)

- Bæðing eða mar kemur auðveldlega fram (vegna fárra blóðflagna, litlar frumur sem eiga þátt í blóðstorknun)

Tilkynning aukaverkana

Látið lækinn eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint **samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig**, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Sivextro

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á merkimiðanum á hettuglasinu á eftir „EXP“. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluáðstæður lyfsins.

Ekki skal nota lyfið ef agnir sjást eða lausnin er skýjuð.

Nota verður lyfið strax eftir að það er opnað. Ef ekki, skal geyma blandaða og þynnta lausnina við herbergishita eða í kæli við 2°C til 8°C, og gefa hana innan 24 klst. frá blöndun.

Farga verður öllum lyfjaleifum eða úrgangi, þ.m.t. efnunum sem notuð voru við blöndun, þynningu og gjöf, í samræmi við gildandi reglur.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Sivextro inniheldur

- Virka efnið er tedizolidfosfat. Hvert hettuglas með dufti inniheldur dínatríum tedizolidfosfat sem samsvarar 200 mg af tedizolidfosfati.
- Önnur innihaldsefni eru mannítól, natríumhýdroxíð (til að stilla sýrustig) og saltsýra (til að stilla sýrustig).

Lýsing á útliti Sivextro og pakkningastærðir

Sivextro er hvítur til beinhvítur stofn fyrir innrennsliþykki, lausn í hettuglasi úr gleri. Duftið verður blandað í hettuglasinu með 4 ml af vatni fyrir stungulyf. Blönduð lausnin verður dregin upp úr hettuglasinu og sett í innrennslispoka með 0,9% natríumklóríði á sjúkrahúsinu.

Lyfið er fáanlegt í pakkningum sem innihalda 1 eða 6 hettuglös.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

Markaðsleyfishafi

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

Framleiðandi

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

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

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

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

Eftirfarandi upplýsingar eru einungis ætlaðar heilbrigðisstarfsmönnum:

Mikilvægt: Lesið Samantekt á eiginleikum lyfs áður en lyfinu er ávísað.

Hjá þeim sjúklingum sem í upphafi fá lyfið í bláæð má skipta yfir í lyf til inntöku þegar klínískt ástand leyfir.

Sivextro verður að blanda með vatni fyrir stungulyf og þynna í kjölfarið í 250 ml af 0,9% natríumklóríð lausn til innrennslis.

Takmörkuð gögn eru til um samrýmanleika Sivextro við önnur efni sem gefin eru í bláæð og því á ekki að blanda íblöndunarefnum eða öðrum lyfjum við einnota Sivextro hettuglós eða gefa þau samtímis. Ef nota á sömu bláæðarlögnina til innrennslis fleiri lyfja, hvers í kjölfar annars, skal skola

lögnina fyrir og eftir innrennsli með 0,9% natríumklóríð lausn. Ekki má nota Ringer-laktat stungulyf eða Hartmanns lausn.

Blöndun

Viðhafa skal smitgát við blöndun innrennslislausnarinnar. Blandið innihald hettuglassins með 4 ml af vatni fyrir stungulyf og sveiflið varlega þar til duftið er að fullu leyst upp. Ekki má hrista eða velta glasinu þar sem froða getur myndast.

Þynning

Þynna verður blandaða lausnina frekar í 250 ml af 0,9% natríumklóríð lausn fyrir gjöf. Ekki má hrista þokann. Lausnin á að vera tær og litlaus, eða ljósgul.

Innrennsli

Athuga skal hvort agnir eru í lausninni fyrir gjöf. Farga skal blönduðum lausnum ef agnir eru sjáanlegar.

Sivextro er gefið í bláæð á u.þ.b. 1 klukkustund.

Blandaða lausnina skal aðeins gefa með innrennsli í bláæð. Lyfið má ekki gefa sem hleðsluskammt (bolus) í bláæð. Sivextro má ekki blanda við önnur lyf.

Hvert hettuglas er eingöngu til notkunar einu sinni.

VIÐAUKI IV

VÍSINDALEGAR NIÐURSTÖÐUR OG ÁSTÆÐUR FYRIR BREYTINGU Á SKILMÁLUM MARKAÐSLEYFANNA

Vísindalegar niðurstöður

Að teknu tilliti til matsskýrslu PRAC um PSUR fyrir tedizolidfosfat eru vísindalegar niðurstöður PRAC svohljóðandi:

Í ljósi fyrirbyggjandi upplýsinga um serótónínheilkenni úr fræðiritum og aukaverkanatilkynningum, þ.m.t. sumra tilvika með nánin tímatengsl, að bati kom fram þegar hætt var að gefa lyfið og/eða einkenni komu fram aftur þegar meðferð var hafin að nýju og með hliðsjón af líklegum verkunarhætti, telur PRAC að orsakasamband milli tedizolidfosfats og serótónínheilkennis sé a.m.k. raunhæfur möguleiki. PRAC komst að þeirri niðurstöðu að breyta ætti lyfjaupplýsingum lyfja sem innihalda tedizolidfosfat til samræmis við þetta.

Eftir að hafa farið yfir PRAC-tilmælin, samþykkir CHMP heildarniðurstöður PRAC og forsendur fyrir tilmælunum.

Ástæður fyrir breytingum á skilmálum markaðsleyfisins/markaðsleyfanna

Á grundvelli vísindalegra niðurstaðna fyrir tedizolidfosfat telur CHMP að jafnvægið á milli ávinnings og áhættu af lyfinu/lyfjunum, sem innihalda tedizolidfosfat sé óbreytt að því gefnu að áformaðar breytingar á lyfjaupplýsingunum séu gerðar.

CHMP mælir með því að skilmálum markaðsleyfanna (eins eða fleiri) skuli breytt.