

**ANNEX I**

**SOMMARJU TAL-KARATTERISTIĊI TAL-PRODOTT**

## 1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Sivextro 200 mg pilloli miksijin b'rita

## 2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull pillola miksija b'rita fiha 200 mg tedizolid phosphate.

Għal-lista sħiħa ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

## 3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Pillola miksija b'rita (pillola).

Pillola ovali (twila 13.8 mm u wiesgħa 7.4 mm) safra miksija b'rita mnaqqxa b'“TZD” fuq in-naħa ta' quddiem u b'200' fuq in-naħa ta' wara.

## 4. TAGħRIF KLINIKU

### 4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Sivextro huwa indikat għat-trattament ta' infezzjonijiet batterjali akuti tal-ġilda u fl-istruttura tal-ġilda (ABSSSI - *acute bacterial skin and skin structure infections*) fl-adulti u adolexxenti b'età minn 12-il sena 'l fuq (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.1).

Il-gwida uffċjali dwar l-użu xieraq ta' sustanzi antibatterjiċi għandha tiġi kkunsidrata.

### 4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

#### Pożoloġija

Tedizolid phosphate pilloli miksijin b'rita jew trab għal konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni jistgħu jintużaw bħala terapija inizjali. Il-pazjenti li jibdew trattament bil-formulazzjoni parenterali jistgħu jinqalbu għall-preżentazzjoni orali meta indikat klinikament.

#### *Doża u tul ta' żmien rakkomandati*

Id-dożagġ rakkomandat għall-adulti u l-adolexxenti b'età minn 12-il sena 'l fuq huwa 200 mg darba kuljum għal 6 ijiem.

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' tedizolid phosphate meta jingħata għal perjodi itwal minn 6 ijiem għadhom ma ġewx determinati (ara sezzjoni 4.4).

#### *Doża maqbuża*

Jekk tinqabeż doża, din għandha tittieħed malajr kemm jista' jkun fi kwalunkwe hin sa 8 sigħat qabel id-doża skedata li jkun imiss. Jekk ikun fadal inqas minn 8 sigħat qabel id-doża li jmiss, allura l-pazjent għandu jistenna sad-doża skedata li jmiss. Il-pazjenti ma għandhomx jieħdu doża doppja biex jagħmlu tajjeb għal doża li jkunu nsew jieħdu.

#### *Anzjani (≥65 sena)*

Ma huwa meħtieġ l-ebda aġġustament għad-doża (ara sezzjoni 5.2). L-esperjenza klinika f'pazjenti ≥75 sena hija limitata.

#### *Indeboliment tal-fwied*

Ma huwa meħtieġ l-ebda aġġustament għad-doża (ara sezzjoni 5.2).

### *Indeboliment tal-kliewi*

Ma huwa mehtieg l-ebda agġustament għad-doża (ara sezzjoni 5.2).

### *Popolazzjoni pedjatrika*

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' tedizolid phosphate fi tfal li għandhom inqas minn 12-il sena għandhom ma g'ewx determinati s'issa. *Data* disponibbli attwalment hija deskritta fis-sezzjoni 5.2, iżda ma tista' ssir l-ebda rakkomandazzjoni dwar pożoloġija għal tfal li għandhom anqas minn 12-il sena.

### Metodu ta' kif għandu jingħata

Għal użu orali. Il-pilloli miksijin b'rita jistgħu jittiehdu mal-ikel jew fuq stonku vojti. Il-hin biex tintlaħaq l-ogħla koncentrazzjoni ta' tedizolid b'għoti orali f'kundizzjonijiet ta' sawm huwa 6 sigħat iktar malajr minn meta jingħata ma' ikla b'hafna xaħam, b'hafna kaloriġi (ara sezzjoni 5.2). Jekk ikun hemm bżonn ta' effett antibijotiku rapidu, għandu jiġi kkunsidrat għoti ġol-vina.

## **4.3 Kontraindikazzjonijiet**

Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għal kwalunkwe sustanza mhux attiva elenkata fis-sezzjoni 6.1.

## **4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu**

### Pazjenti b'newtropsenja

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' tedizolid phosphate f'pazjenti b'newtropsenja (għadd ta' newtrofili < 1,000 ċellula/mm<sup>3</sup>) ma g'ewx investigati. F'mudell ta' infezzjoni ta' animal, l-attività antibatterika ta' tedizolid tnaqqset fin-nuqqas ta' granulociti. Ir-relevanza klinika ta' din l-osservazzjoni mhijiex magħrufa. Għandhom jiġu kkunsidrati terapiji alternattivi waqt it-trattament ta' pazjenti b'newtropsenja u b'ABSSSI (ara sezzjoni 5.1).

### Disfunzjoni mitokondrijali

Tedizolid jinibixxi s-sinteżi tal-proteini mitokondrijali. B'riżultat ta' din l-inibizzjoni jista' jkun hemm reazzjonijiet avversi bħal aċidożi lattika, anemija u newropatija (ottika u periferali). Dawn l-avvenimenti g'ew osservati b'membri ieħor tal-klassi ta' oxazolidinone meta jingħata għal perjodu itwal minn dak rakkomandat għal tedizolid phosphate.

### Majelosoppressjoni

Matul trattament b'tedizolid phosphate, g'ew osservati tromboċitopenija, tnaqqis fl-emoglobina u tnaqqis fin-newtrofili. Anemija, lewkopenija u pancitopenija g'ew irrapportati f'pazjenti ittrattati b'membri ieħor tal-klassi ta' oxazolidinone u r-riskju ta' dawn l-effetti deher li kien relatat mat-tul tat-trattament.

Il-parti l-kbira tal-każijiet ta' tromboċitopenija seħhew bi trattament li dam aktar mit-tul ta' żmien rakkomandat. Jista' jkun hemm rabta ma' tromboċitopenija f'pazjenti b'insuffiċjenza tal-kliewi. Pazjenti li jiżviluppaw majelosoppressjoni għandhom jiġu mmonitorjati u l-benefiċċju u r-riskju għandhom jiġu evalwati mill-ġdid. Jekk it-trattament jitkompla, għandhom jiġu implimentati monitoraġġ mill-qrib tal-għadd tad-demem u strategiji ta' mmaniġġjar xieraq.

### Newropatija periferali u disturbi fin-nervituri ottiċi

Newropatija periferali, kif ukoll newropatija ottika li xi drabi jwasslu għal telf tal-vista, g'ew irrapportati f'pazjenti ttrattati b'membri ieħor tal-klassi ta' oxazolidinone b'tul ta' trattament li jaqbeż dak rakkomandat għal tedizolid phosphate. Newropatija (ottika u periferali) ma ġietx irrapportata f'pazjenti ttrattati b'tedizolid phosphate għat-tul ta' żmien ta' trattament rakkomandat ta' 6 ijiem. Il-pazjenti kollha għandhom jingħataw parir biex jirrapportaw sintomi ta' indeboliment fil-vista, bħal

bidliet fl-akutezza viżiva, bidliet fil-mod kif wiehed jara l-kuluri, vista m'cajpra, jew difett fil-kamp viżiv. F'kazijiet bħal dawn, hija rakkomandata evalwazzjoni fil-pront b'referenza għal oftalmologu, kif ikun meħtieġ.

#### Aċidożi lattika

Aċidożi lattika għet irrapportata bl-użu ta' membru ieħor tal-klassi ta' oxazolidinone. Aċidożi lattika ma għetx irrapportata f'pazjenti ttrattati b'tedizolid phosphate għall-perjodu ta' żmien ta' trattament rakkomandat ta' 6 ijiem.

#### Reazzjonijiet ta' sensitività eċċessiva

Tedizolid phosphate għandu jingħata b'attenzjoni f'pazjenti li huma magħrufin li għandhom sensitività eċċessiva għal oxazolidinones oħrajn peress li jista' jkun hemm sensitività eċċessiva inkroċjata.

#### Dijarea assoċjata ma' *Clostridioides difficile*

Dijarea assoċjata ma' *Clostridioides difficile* (CDAD - *Clostridium difficile* associated diarrhoea) għet irrapportata għal tedizolid phosphate (ara sezzjoni 4.8). CDAD tista' tvarja fil-gravità tagħha minn dijarea ħafifa għal kolite fatali. It-trattament b'sustanzi antibatterici jbidel il-flora normali tal-kolon u jista' jippermetti tkabbir żejjed ta' *C. difficile*.

CDAD għandha tiġi kkunsidrata fil-pazjenti kollha li jkollhom dijarea severa wara użu ta' antibijotiċi. Hija meħtieġa storja medika b'attenzjoni peress li CDAD għet irrapportata li sseħħ fuq xahrejn wara l-ġhoti ta' sustanzi antibatterici.

Jekk CDAD hija suspettata jew ikkonfermata, tedizolid phosphate u, jekk ikun possibbli, sustanzi antibatterici oħrajn mhux immirati kontra *C. difficile* għandhom jitwaqqfu u għandhom jinbdew mizuri terapewtiċi xierqa minnufih. Mizuri ta' appoġġ xierqa, trattament antibijotiku ta' *C. difficile*, u evalwazzjoni kirurgika għandhom jiġu kkunsidrati. Prodotti mediċinali li jinibixxu l-peristalsi huma kontraindikati f'din is-sitwazzjoni.

#### Inibizzjoni ta' monoamine oxidase

Tedizolid huwa inibitur reversibbli, mhux selettiv ta' monoamine oxidase (MAO) *in vitro* (ara sezzjoni 4.5).

#### Sindrome ta' serotonin

Ġew irrapportati rapporti spontanji ta' sindrome ta' serotonin assoċjati mal-ġhoti flimkien ta' oxazolidinones, inkluż tedizolid phosphate, flimkien mas-sustanzi serotonerġiċi (bħal antidipressanti u opjojdi) (ara sezzjoni 4.5).

Għandu jkun hemm kawtela meta tedizolid jintuża ma' dawn il-prodotti mediċinali. Il-pazjenti għandhom jiġu osservati mill-qrib għal sinjali u sintomi tas-sindrome ta' serotonin bħal disfunzjoni konjittiva, deni għoli, iperriflessija u nuqqas ta' koordinazzjoni. Jekk iseħħu sinjali jew sintomi, it-tobba għandhom jikkunsidraw li jwaqqfu waħda mis-sustanzi jew it-tnejn li huma.

#### Mikroorganizmi mhux suxxettibbli

L-ġhoti ta' tedizolid phosphate fin-nuqqas ta' infezzjoni batterika ppruvata jew issuspettata sew iżid ir-riskju tal-iżvilupp ta' batterji reżistenti għall-mediċini.

Tedizolid ġeneralment mhuwiex attiv kontra batterji tat-tip Gram-negattivi.

## Limitazzjonijiet tad-data klinika

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' tedizolid phosphate meta jingħata għal perjodi itwal minn 6 ijiem ma' gewx determinati.

F'ABSSSI, it-tipi ta' infezzjonijiet ittrattati kienu ristretti għal ċellulite/irsipli jew axxessi kutanji maġġuri, u infezzjonijiet fil-feriti biss. Tipi oħrajn ta' infezzjonijiet tal-ġilda ma' gewx studjati.

Hemm esperjenza limitata b' tedizolid phosphate fit-trattament ta' pazjenti b' infezzjonijiet batterjali akuti tal-ġilda u tal-istruttura tal-ġilda konkomitanti u b' batterimja sekondarja u ebda esperjenza fit-trattament ta' ABSSSI b' sepsi gravi jew xokk settiku.

Studji kliniċi kkontrollati ma' kinux jinkludu pazjenti b' newtopenija (għadd ta' newtrofili <1,000 ċellula/mm<sup>3</sup>) jew pazjenti immunokompromessi severament.

## **4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali oħra u forom oħra ta' interazzjoni**

### Interazzjonijiet farmakokinetiċi

Fi studju kliniku li qabbel il-farmakokinetika ta' doża waħda (10 mg) ta' rosuvastatin (sustrat tal-Proteina ta' Reżistenza tal-Kancer tas-Sider [BCRP - *Breast Cancer Resistant Protein*]) waħdu jew f'kombinazzjoni ma' tedizolid phosphate (doża orali ta' 200 mg darba kuljum), l-AUC u s-C<sub>max</sub> ta' rosuvastatin żdiedu b' madwar 70% u 55%, rispettivament, meta ingħata flimkien ma' tedizolid phosphate. Għalhekk, tedizolid phosphate mogħti mill-halq jista' jwassal għal inibizzjoni ta' BCRP fil-livell intestinali. Jekk possibbli, waqt is-6 ijiem ta' trattament b' tedizolid phosphate mill-halq, għandu jiġi kkunsidrat interruzzjoni tal-prodott mediċinali sustrati ta' BCRP mogħti fl-istess ħin (bħal imatinib, lapatinib, methotrexate, pitavastatin, rosuvastatin, sulfasalazine, u topotecan).

Fi studju kliniku li qabbel il-farmakokinetika ta' doża waħda (2 mg) ta' midazolam (sustrat ta' CYP3A4) waħdu jew f'kombinazzjoni ma' tedizolid phosphate (doża orali ta' 200 mg darba kuljum għal 10 ijiem), l-AUC u s-C<sub>max</sub> ta' midazolam meta ingħata flimkien ma' tedizolid phosphate kienu 81% u 83% l-AUC u s-C<sub>max</sub> ta' midazolam meta ingħata waħdu, rispettivament. Dan l-effett mhux klinikament sinifikanti, u mhux meħtieġ aġġustament fid-doża għal sustrati ta' CYP3A4 mogħtija fl-istess ħin waqt trattament b' tedizolid phosphate.

### Interazzjonijiet farmakodinamiċi

#### *Inibizzjoni ta' monoamine oxidase*

Tedizolid huwa inibitur riversibbli ta' monoamine oxidase (MAO) *in vitro*; madankollu, ma' hija mistennija l-ebda interazzjoni meta wieħed iqabbel l-IC<sub>50</sub> għall-inibizzjoni ta' MAO-A u l-espożizzjonijiet fil-plażma mistennija fil-bniedem. Studji tal-interazzjonijiet tal-mediċina, biex jiġu determinati l-effetti ta' 200 mg tedizolid phosphate orali fl-istat fiss fuq l-effetti ta' żieda fil-pressjoni permezz ta' tagħfis tal-kanali tad-demem ta' pseudoephedrine u tyramine, twettqu f'voluntiera f'saħħithom. Ma' gew osservati l-ebda bidliet sinifikanti fil-pressjoni tad-demem jew fir-rata tat-taħbit tal-qalb b' pseudoephedrine fil-voluntiera f'saħħithom, u ma' giet osservata l-ebda żieda klinikament rilevanti fis-sensittività għal tyramine.

#### *Interazzjonijiet serotonerġiċi potenzjali*

Il-potenzjal għal interazzjonijiet serotonerġiċi ma' giex studjat la fuq pazjenti u lanqas fuq voluntiera f'saħħithom (ara sezzjoni 5.2).

L-esperjenza ta' wara t-tqegħid fis-suq: kien hemm rapporti ta' pazjenti li esperjenzaw is-sindrome ta' serotonin waqt li kienu qegħdin jiehdu tedizolid u sustanzi serotonerġiċi (antidipressanti, opjojdi) li għadda meta waqqfu waħda mill-mediċini jew it-tnejn li huma.

## **4.6 Fertilità, tqala u treddiġh**

## Tqala

M'hemmx *data* dwar l-użu ta' tedizolid phosphate f'nisa tqal. Studji fil-ġrieden u l-firien urew effetti fuq l-iżvilupp (ara sezzjoni 5.3). Bħala prekawzjoni huwa preferribli li jiġi evitat l-użu ta' tedizolid phosphate waqt it-tqala.

## Treddigh

Mhux magħruf jekk tedizolid phosphate jew il-metaboliti tiegħu jiġux eliminati mill-ħalib tas-sider tal-bniedem. Tedizolid hu eliminat fil-ħalib tas-sider tal-firien (ara sezzjoni 5.3). Riskju għat-tarbija li qiegħda titredda' ma jistax jiġi eskluż. Għandha tittiehed deċiżjoni jekk il-mara twaqqafx it-treddigh jew twaqqafx it-ttrattament b'tedizolid phosphate, wara li jiġi kkunsidrat il-benefiċċju ta' treddigh għat-tarbija u l-benefiċċju tat-ttrattament għall-mara.

## Fertilità

L-effett ta' tedizolid phosphate fuq il-fertilità fil-bnedmin ma ġiex studjat. Studji f'animali b'tedizolid phosphate ma jurux effetti ħżiena fir-rigward tal-fertilità (ara sezzjoni 5.3).

### **4.7 Effetti fuq il-ħila biex issuq u thaddem magni**

Sivextro jista' jkollu effett zġhir fuq il-ħila biex issuq u thaddem magni peress li jista' jikkawża sturdament, gheja jew, b'mod mhux komuni, ngħas (ara sezzjoni 4.8).

### **4.8 Effetti mhux mixtieqa**

#### Sommarju tal-profil tas-sigurtà

##### *Adulti*

Ir-reazzjonijiet avversi rrapportati l-aktar ta' spiss li jseħħu f'pazjenti li jingħataw tedizolid phosphate f'għabra ta' studji kliniċi kkontrollati ta' Fażi 3 (tedizolid phosphate 200 mg darba kuljum għal 6 ijiem) kienu nawsja (6.9%), uġigh ta' ras (3.5%), dijarea (3.2%) u rimettar (2.3%), u ġeneralment kienu ħfief sa moderati fis-severità tagħhom.

Il-profil tas-sigurtà kien simili meta tqabblu pazjenti li ngħataw tedizolid phosphate ġol-vina biss ma' pazjenti li ngħatalhom f'ħalqhom biss, ħlief għal rata rrapportata oġhla ta' disturbi gastrointestinali assoċjata ma' għoti fil-ħalq.

##### *Popolazzjoni pedjatrika*

Is-sigurtà ta' tedizolid phosphate ġiet evalwata fi prova klinika waħda ta' Fażi 3, li kienet tinkludi 91 pazjent pedjatriku (b'età minn 12 sa <18-il sena) b'ABSSSI trattati b'Sivextro 200 mg IV u/jew orali għal 6 ijiem u 29 pazjent trattati b'sustanzi ta' paragun għal 10 ijiem.

#### Lista tabulata ta' reazzjonijiet avversi

Ir-reazzjonijiet avversi li ġejjin ġew identifikati f'żewġ studji komparattivi piviali ta' Fażi 3 f'adulti trattati b'Sivextro (Tabella 1). Żieda fl-ALT, żieda fl-AST u riżultati mhux normali ta' testijiet tal-funzjoni tal-fwied kienu l-uniċi reazzjonijiet avversi għall-medicina rrapportati fi studju wieħed komparattiv ta' Fażi 3 f'pazjenti b'età minn 12 sa <18-il sena. Ir-reazzjonijiet avversi huma kklassifikati skont it-terminu ppreferut u l-Klassi tas-Sistemi u tal-Organi, u skont il-frekwenza. Il-frekwenzi huma ddefiniti bħala: komuni ħafna ( $\geq 1/10$ ); komuni ( $\geq 1/100$  sa  $< 1/10$ ); mhux komuni ( $\geq 1/1,000$  sa  $< 1/100$ ); rari ( $\geq 1/10,000$  sa  $< 1/1,000$ ); rari ħafna ( $< 1/10,000$ ); mhux magħrufa (ma tistax tittiehed stima mid-*data* disponibbli).

**Tabella 1 Reazzjonijiet avversi skont is-sistemi tal-ġisem u l-frekwenza rrapportati fi provi kliniċi u/jew mill-użu ta' wara t-tqeghid fis-suq**

<b>Klassi tas-sistemi u tal-organi</b>	<b>Frekwenza</b>	<b>Reazzjonijiet avversi</b>
Infezzjonijiet u infestazzjonijiet	<i>Mhux komuni:</i>	Infezzjoni mikotika vulvovaginali, infezzjoni fungali, kandidjaži vulvovaginali, axxessi, kolite kkawżata minn <i>Clostridioides difficile</i> , dermatofitozi, kandidjaži orali, infezzjoni fl-apparat respiratorju
Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika	<i>Mhux komuni:</i> <i>Mhux magħrufa*:</i>	Limfadenopatija Tromboċitopenija*
Disturbi fis-sistema immuni	<i>Mhux komuni:</i>	Sensittività eċċessiva għall-medicina
Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni	<i>Mhux komuni:</i>	Deidratazzjoni, kontroll inadegwat ta' dijabete mellitus, iperkalemija
Disturbi psikjatriċi	<i>Mhux komuni:</i>	Insomnja, disturb fl-irqad, ansjetà, inkubi
Disturbi fis-sistema nervuża	<i>Komuni:</i> <i>Mhux komuni:</i>	Uġiġh ta' ras, sturdament Hedla ta' nġhas, disġewżja, roġhda, paraestesija, ipoestesija
Disturbi fl-għajnejn	<i>Mhux komuni</i>	Vista mċajpra, partikuli fil-wiċċ tal-vitriju li jidhru bħala tikek u ħjut fil-vista
Disturbi fil-qalb	<i>Mhux komuni</i>	Bradikardija
Disturbi vaskulari	<i>Mhux komuni:</i>	Fwawar, fwawar ta' shana
Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali	<i>Mhux komuni:</i>	Sogħla, imnieher xott, kongestjoni pulmonari
Disturbi gastrointestinali	<i>Common:</i> <i>Mhux komuni:</i>	Nawsja, dijarea, rimettar Uġiġh fl-addome, stitikezza, skumdità fl-addome, ħalq xott, dispepsja, uġiġh fin-naħa ta' fuq tal-addome, gass, marda ta' rifluss gastroesofagali, ematokeżja, tqalligħ
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda	<i>Komuni:</i> <i>Mhux komuni:</i>	Ħakk mifruż Għaraq eċċessiv, ħakk, raxx, urtikarja, alopeċja, raxx eritematuż, raxx mifruż, akne, ħakk allergiku, raxx makulopapulari, raxx papulari, raxx bil-ħakk
Disturbi muskuluskeletriċi u tat-tessuti konnettivi	<i>Mhux komuni:</i>	Artralġja, spażmi fil-muskoli, uġiġh fid-dahar, skumdità fir-riglejn u fid-dirġhajn, uġiġh fl-ghonq
Disturbi fil-kliewi u fis-sistema urinarja	<i>Mhux komuni:</i>	Riħa mhux normali tal-awrina
Disturbi fis-sistema riproduttiva u fis-sider	<i>Mhux komuni:</i>	Ħakk vulvovaginali
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata	<i>Komuni:</i> <i>Mhux komuni:</i>	Għeja Tkexkix ta' bard, irritabilità, deni, edima periferali
Investigazzjonijiet	<i>Mhux komuni:</i>	Tnaqqis fil-forza tal-qabda, żieda fit-transaminases, tnaqqis fl-għadd ta' ċelluli bojod tad-demem

\* Abbażi ta' rapporti ta' wara t-tqeghid fis-suq. Peress li dawn ir-reazzjonijiet kienu rrapportati b'mod volontarju minn popolazzjoni ta' daqs mhux ċert, mhuwiex possibbli li tiġi stmata b'mod affidabbli l-frekwenza tagħhom li għalhekk hija kkategorizzata bħala mhux magħrufa.

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rrapportati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz **tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imniżżla f' [Appendiċi V](#)**.

#### 4.9 Doża eċċessiva

F'każ ta' doża eċċessiva, Sivextro għandu jitwaqqaf u għandha tingħata trattament ġenerali ta' appoġġ. Emodijalisi ma tirriżultax fit-tneħħija sinifikanti ta' tedizolid miċ-ċirkolazzjoni sistemika. L-ogħla doża waħda mogħtija fl-istudji kliniċi kienet ta' 1,200 mg. Ir-reazzjonijiet avversi kollha kienu ġeneralment minn hfiel sa moderati fis-severità tagħhom.

## 5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

### 5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: Antibatteriči għal użu sistemiku, antibatteriči oħra, Kodiċi ATC: J01XX11

#### Mekkaniżmu ta' azzjoni

Tedizolid phosphate huwa promediċina tal-fosfat ta' oxazolidinone. L-attività antibatterika ta' tedizolid hija medjata bit-twaħħil mas-subunità 50S tar-ribosoma batterjali li tirriżulta f'inibizzjoni tas-sintesi tal-proteina.

Tedizolid huwa primarjament attiv kontra batterji Gram pożittivi.

Tedizolid huwa batterjostatiku kontra enterokokki, staphylokokki, u streptokokki *in vitro*.

#### Reżistenza

Il-mutazzjonijiet osservati l-aktar komuni fi staphylokokki u enterokokki li jirriżultaw f'reżistenza għal oxazolidinone huma f'kopja waħda jew aktar tal-ġeni 23S rRNA (G2576U u T2500A). L-organizmi reżistenti għal oxazolidinones permezz ta' mutazzjonijiet fil-ġeni kromosomali li jispeċifikaw il-kowd ta' 23S rRNA jew il-proteini tar-ribosoma (L3 u L4) ġeneralment għandhom reżistentza inkroċjata għal tedizolid.

Mekkaniżmu ta' reżistenza ieħor huwa kowd speċifikat minn ġene ta' reżistenza għal chloramphenicol-florfenicol (*cfi* - chloramphenicol-florfenicol resistance) li jingarr mill-plasmid u huwa assoċjat ma' transposon, li jikkonferixxi reżistenza fi staphylokokki u enterokokki għal oxazolidinones, phenicols, lincosamides, pleuromutilins, streptogramini A u makrolidi b'16-il membru. Minhabba grupp ta' hydroxymethyl fil-pożizzjoni C5, tedizolid iżomm attività kontra razez ta' *Staphylococcus aureus* li jesprimu l-ġene *cfi* fin-nuqqas ta' mutazzjonijiet kromosomali.

Il-mekkaniżmu ta' azzjoni huwa differenti minn dak ta' prodotti mediċinali antibatteriči tal-klassi non-oxazolidinone; għalhekk, reżistenza inkroċjata bejn tedizolid u klassijiet oħrajn ta' prodotti mediċinali antibatteriči hija improbabbli.

#### Attività antibatterika flimkien ma' sustanzi antibatteriči u antifungali oħrajn

Studji *in vitro* ta' taħlita mediċinali b'tedizolid u amphotericin B, aztreonam, ceftazidime, ceftriaxone, ciprofloxacin, clindamycin, colistin, daptomycin, gentamicin, imipenem, ketoconazole, minocycline, piperacillin, rifampicin, terbinafine, trimethoprim/sulfamethoxazole, u vancomycin jindikaw li la ntweriet sinerġija u lanqas intwera antagoniżmu.

#### Valuri kritiċi għall-ittestjar tas-suxxettibbiltà



Il-valuri kritiċi għall-konċentrazzjoni minima inibitorja (MIC - *minimum inhibitory concentration*) stabbiliti mill-Kumitat Ewropew għall-Ittestjar tas-Suxxettibbiltà Antimikrobjali (EUCAST - *European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing*) huma.

Organizmi	Konċentrazzjonijiet Inibitorji Minimi (mg/L)	
	Suxxettibbli (≤S)	Reżistenti (R>)
<i>Staphylococcus</i> spp.	0.5	0.5
Streptokokki beta emolitċi tal-Gruppi A,B,C,G	0.5	0.5
Streptokokki tal-grupp viridans (grupp <i>Streptococcus anginosus</i> biss)	0.25	0.25

#### Relazzjoni farmakokinetika/farmakodinamika

Il-proporzjon ta' AUC/MIC kien il-parametru farmakodinamiku muri li jikkorrelata l-aħjar mal-effikaċja fil-mudelli ta' infezzjoni *S. aureus* tal-koxxa u l-pulmun tal-ġrieden.

F'mudell ta' infezzjoni ta' koxxa ta' ġurdien ta' *S. aureus*, l-attività antibatterika ta' tedizolid tnaqqset fin-nuqqas ta' granulociti. Il-proporzjon tal-AUC/MIC biex tinkiseb batterjostasi fil-ġrieden newtropeniċi kien mill-inqas 16-il darba dak f'animali immunokompetenti (ara sezzjoni 4.4).

#### Effikaċja klinika kontra patoġeni speċifiċi

Intweriet effikaċja fi studji kliniċi kontra l-patoġeni elenkati taħt kull indikazzjoni li kienu suxxettibbli għal tedizolid *in vitro*.

#### **Infezzjonijiet batteriċi akuti fil-ġilda u fl-istruttura tal-ġilda**

- *Staphylococcus aureus*
- *Streptococcus pyogenes*
- *Streptococcus agalactiae*
- Grupp *Streptococcus anginosus* (fosthom *S. anginosus*, *S. intermedius* u *S. constellatus*)

#### Attività antibatterjali kontra patoġeni rilevanti oħrajn

Effikaċja klinika ma gietx stabbilita kontra l-patoġeni li ġejjin, għalkemm studji *in vitro* jissuġġerixxu li jkunu suxxettibbli għal tedizolid fin-nuqqas ta' mekkaniżmi ta' reżistenza miksuba:

- *Staphylococcus lugdunensis*

#### Popolazzjoni pedjatrika

L-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini ddiferiet l-obbligu li jiġu pprezentati riżultati tal-istudji b'Sivextro f'wieħed jew iktar kategoriji tal-popolazzjoni pedjatrika fit-trattament ta' infezzjonijiet batterjali akuti tal-ġilda u fl-istruttura tal-ġilda (ara sezzjoni 4.2 għal informazzjoni dwar l-użu pedjatriku).

## **5.2 Tagħrif farmakokinetiku**

Tedizolid phosphate orali jew ġol-vina huwa promediċina li tiġi kkonvertita malajr permezz ta' fosphatases għal tedizolid, il-parti mikrobijologikament attiva. F'din is-sezzjoni qiegħed jiġi diskuss biss il-profil farmakokinetiku ta' tedizolid. Studji farmakokinetiċi twettqu f'voluntiera f'saħħithom u

analizzjiet farmakokinetiċi tal-popolazzjoni twettqu f'pazjenti minn studji ta' Fażi 3.

### Assorbiment

Fi stat fiss, il-medja tal-valuri tas- $C_{max}$  (SD) ta' tedizolid ta' 2.2 (0.6) u 3.0 (0.7) mkg/mL u l-valuri tal-AUC ta' 25.6 (8.5) u 29.2 (6.2) mkg siegħa/mL kienu simili bl-ghoti orali jew ġol-vina ta' tedizolid phosphate, rispettivament. Il-bijodisponibbiltà assoluta ta' tedizolid hija aktar minn 90%. L-ogħla konċentrazzjonijiet fil-plażma ta' tedizolid jintlaħqu madwar 3 sigħat wara d-dożagġ wara l-ghoti orali ta' tedizolid phosphate f'kundizzjonijiet ta' sawm.

L-ogħla konċentrazzjonijiet ( $C_{max}$ ) ta' tedizolid jitnaqqsu b'madwar 26% u mdewma b'6 sigħat meta tedizolid phosphate jingħata wara ikla b'hafna xaħam, meta mqabbla ma' stat ta' sawm, filwaqt li l-espożizzjoni totali ( $AUC_{0-\infty}$ ) tibqa' l-istess bejn stat ta' sawm u wara l-ikel.

### Distribuzzjoni

It-twaħħil medju ta' tedizolid mal-proteini tal-plażma tal-bniedem huwa madwar 70-90%. Il-medja tal-volum ta' distribuzzjoni ta' tedizolid fl-istat fiss f'adulti f'saħħithom (n=8) wara doża ġol-vina waħda ta' tedizolid phosphate 200 mg varja minn 67 sa 80 L.

### Bijotrasformazzjoni

Tedizolid phosphate huwa kkonvertit minn plażma endoġena u phosphatases tat-tessuti għall-parti mikrobijoloġikament attiva, tedizolid. Minbarra tedizolid, li jammonta għal madwar 95% tal-AUC tal-karbonju radjuattiv totali fil-plażma, m'hemm ebda metabolit sinifikanti ieħor li jiċċirkola. Meta ġie inkubat ma' ġabra ta' mikrosomi tal-fwied tal-bniedem, tedizolid kien stabbli, u dan jissuġġerixxi li tedizolid mhux substrat għall-enzimi epatiċi CYP450. Diversi enzimi ta' sulfotransferase (SULT) (SULT1A1, SULT1A2, u SULT2A1) huma involuti fil-bijotrasformazzjoni ta' tedizolid, biex jiffurmaw konjugat ta' sulphate inattiv u li ma jiċċirkolax misjub fl-eskreta.

### Eliminazzjoni

Tedizolid huwa eliminat fl-eskreta, primarjament bhala konjugat ta' sulphate li ma jiċċirkolax. Wara għoti orali wiehed ta' tedizolid phosphate ttikkettat b'<sup>14</sup>C f'kundizzjonijiet ta' sawm, il-maġġoranza tal-eliminazzjoni seħhet fil-fwied b'81.5% tad-doża radjoattiva rkuprata fl-ippurgar u bi 18% fl-awrina, bil-biċċa l-kbira tal-eliminazzjoni (>85%) sseħh fi żmien 96 siegħa. Inqas minn 3% tad-doża mogħtija ta' tedizolid phosphate tiġi eliminata bhala tedizolid attiv. Il-half life tal-eliminazzjoni ta' tedizolid hija madwar 12-il siegħa u l-eliminazzjoni mill-vina hija 6-7 L/siegħa.

### Linearità/nuqqas ta' linearità

Tedizolid wera farmakokinetika lineari fir-rigward tad-doża u l-ħin. Is- $C_{max}$  u l-AUC ta' tedizolid żdiedu bejn wiehed u ieħor proporzjonalment għad-doża f'medda ta' doża orali unika ta' 200 mg sa 1,200 mg u fil-medda kollha tad-doża ġol-vina ta' 100 mg sa 400 mg. Konċentrazzjonijiet fi stat fiss jintlaħqu fi żmien 3 ijiem u jindikaw akkumulu modest tas-sustanza attiva ta' madwar 30% wara għoti orali jew ġol-vina multipla darba kuljum kif imbassar minn half-life ta' madwar 12-il siegħa.

### Popolazzjonijiet speċjali

#### *Indeboliment renali*

Wara għoti ta' doża waħda ġol-vina ta' 200 mg ta' tedizolid phosphate lil 8 individwi b'indeboliment renali sever iddefinit bhala eGFR <30 mL/min, is- $C_{max}$  baqa' bażikament mhux mibdul u l- $AUC_{0-\infty}$  inbidel b'inqas minn 10% meta mqabbel ma' 8 kontrolli ta' individwi f'saħħithom korrispondenti. Emodijalisi ma tirriżultax fi tneħħija sinifikanti ta' tedizolid miċ-ċirkolazzjoni sistemika, kif ivvalutat f'individwi b'marda renali fl-aħħar stadju (eGFR <15 mL/min). L-eGFR kien ikkalkolat permezz tal-ekwazzjoni MDRD4.

### *Indeboliment epatiku*

Wara għoti ta' doża orali waħda ta' 200 mg ta' tedizolid phosphate, il-farmakokinetika ta' tedizolid ma tinbidilx f'pazjenti b'indeboliment moderat (n=8) jew sever (n=8) tal-fwied (Child-Pugh Klassi B u Ċ).

### *Popolazzjoni anzjana (≥65 sena)*

Il-farmakokinetika ta' tedizolid f'voluntiera anzjani f'saħħithom (li għandhom 65 sena u aktar, b'tal-inqas 5 individwi li għandhom tal-inqas 75 sena; n=14) kienet paragunabbli ma' individwi iżgħar bħala kontroll (25 sa 45 sena; n=14) wara għoti ta' doża orali waħda ta' tedizolid phosphate 200 mg.

### *Popolazzjoni pedjatrika*

Il-farmakokinetika ta' tedizolid giet evalwata f'adolexxenti (12 sa 17-il sena; n=20) wara l-għoti ta' doża waħda orali jew ġol-vina ta' tedizolid phosphate 200 mg u f'adolexxenti (12 sa <18-il sena; n=91) li kienu qed jirċievu tedizolid phosphate 200 mg ġol-vina jew mill-ħalq kull 24 siegħa għal 6 ijiem. Is-C<sub>max</sub> u l-AUC<sub>0-24 siegħa</sub> medji stmati fi stat fiss għal tedizolid fl-adolexxenti kienu 3.37 µg/mL u 30.8 µg·siegħa/mL li kienu simili għal dawk fl-adulti.

### *Sess tal-persuna*

L-impatt tal-generu sesswali fuq il-farmakokinetika ta' tedizolid phosphate kien evalwat f'irġiel u f'nisa f'saħħithom fi studji kliniċi u f'analizi tal-farmakokinetika tal-popolazzjoni. Il-farmakokinetika ta' tedizolid kienet simili bejn l-irġiel u n-nisa.

### *Studji ta' interazzjoni tal-prodott mediċinali*

#### L-Effetti ta' mediċini oħra fuq Sivextro

Studji *in vitro* urew li mhumiex antiċipati interazzjonijiet bejn il-mediċini bejn tedizolid u inibituri jew indutturi tal-isoenzimi taċ-ċitokrom P450 (CYP).

Ġew identifikati isoformi multipli (SULT1A1, SULT1A2, u SULT2A1) ta' sulfotransferase (SULT) *in vitro* li huma kapaċi jikkonjugaw tedizolid li jissuggerixxi li l-ebda isoenzima waħedha ma hija kruċjali għat-tneħħija ta' tedizolid.

#### L-Effetti ta' Sivextro fuq mediċini oħra

##### *Enzimi li jimmetabolizzaw il-mediċina*

Studju *in vitro* f'mikrosomi tal-fwied tal-bniedem jindikaw li tedizolid phosphate u tedizolid mhumiex inibituri sostanzjali tal-metaboliżmu medjat minn xi waħda mill-isoenzimi ta' CYP li ġejjin (CYP1A2, CYP2C19, CYP2A6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6, u CYP3A4). Tedizolid ma bidilx l-attività ta' isoenzimi magħżula ta' CYP, iżda kienet osservata induzzjoni tal-mRNA ta' CYP3A4 *in vitro* f'epatoċiti.

Studju kliniku li qabbel il-farmakokinetika ta' doża waħda (2 mg) ta' midazolam (sustrat ta' CYP3A4) waħdu jew flimkien ma' tedizolid phosphate (doża ta' 200 mg darba kuljum mill-ħalq għal 10 ijiem), ma wera l-ebda differenza ta' sinifikat kliniku fis-C<sub>max</sub> jew l-AUC ta' midazolam. Mhux meħtieġ aġġustament fid-doża ta' substrati ta' CYP3A4 mogħtija waqt trattament b'Sivextro.

##### *Trasportaturi tal-membrana*

Il-potenzjal għal tedizolid jew tedizolid phosphate li jinibixxu t-trasport ta' substrati użati biex jidentifikaw tehid mill-ġdid importanti tal-mediċina (OAT1, OAT3, OATP1B1, OATP1B3, OCT1, u OCT2) u trasportaturi tal-effluss (P-gp u BCRP) kien ittestjat *in vitro*. Ma huma mistennija li jseħħu l-ebda interazzjonijiet rilevanti b'mod kliniku b'dawn it-trasportaturi, bl-eċċezzjoni ta' BCRP.

Fi studju kliniku li qabbel il-farmakokinetika ta' doża waħda (10 mg) ta' rosuvastatin (sustrat ta' BCRP) waħdu jew flimkien ma' għoti mill-ħalq ta' tedizolid phosphate 200 mg, l-AUC u s-C<sub>max</sub> ta' rosuvastatin, żdiedu b'madwar 70% u 55%, rispettivament, meta ngħata flimkien ma' Sivextro. Għalhekk, Sivextro li jingħata mill-ħalq jista' jwassal għal inibizzjoni ta' BCRP fil-livell tal-musrana.

### *Inibizzjoni ta' monoamine oxidase*

Tedizolid huwa inibitur reversibbli ta' MAO *in vitro*; madankollu, ma hija mistennija l-ebda interazzjoni meta jitqabblu l-IC<sub>50</sub> u l-espożizzjonijiet mistennija fil-plażma fil-bniedem. Ma kienet osservata ebda evidenza ta' MAO-A fl-istudji ta' Fazi 1 speċifikament imfassla biex jinvestigaw il-potenzjal għal din l-interazzjoni.

### *Sustanzi adrenergici*

Twettqu żewġ studji crossover ikkontrollati bi placebo biex jiġi vvalutat il-potenzjal ta' 200 mg tedizolid phosphate orali fi stat fiss li jsaħħaħ ir-risponsi ta' żieda fil-pressure permezz ta' tagħfis tal-kanali tad-demem ta' pseudoephedrine u tyramine f'individwi f'saħħithom. L-ebda bidla sinifikanti fil-pressure tad-demem jew fir-rata tat-tahbit tal-qalb ma ġiet osservata b'pseudoephedrine. Id-doża medjana ta' tyramine meħtieġa li tikkawża żieda fil-pressure tad-demem sistolika ta'  $\geq 30$  mmHg mill-linja bażi qabel id-doża kienet 325 mg b'tedizolid phosphate meta mqabbla ma' 425 mg bi placebo. L-għoti ta' Sivextro ma' ikel b'ħafna tyramine (jiġifieri, li fih livelli ta' tyramine ta' madwar 100 mg) mhux kienet mistenni li jgħaliq rispons ta' żieda fil-pressure permezz ta' tagħfis tal-kanali tad-demem.

### *Sustanzi serotonergici*

L-effetti serotonergici b'dożi ta' tedizolid phosphate sa 30 darba aktar mid-doża ekwivalenti tal-bniedem ma kinux differenti mill-kontroll bis-sustanza li fiha tingarr is-sustanza attiva f'mudell ta' ġurdien li jbasar l-attività serotonergika tal-moħħ. Hemm *data* limitata f'pazjenti dwar l-interazzjoni bejn is-sustanzi serotonergici u tedizolid phosphate. Fi studji ta' Fazi 3, l-individwi li jieħdu sustanzi serotonergici inkluż antidepressanti bħal inibituri selettivi tat-tehid mill-ġdid ta' serotonin (SSRIs), antidepressanti triċiklici, u agonisti tar-riċettur ta' 5-hydroxytryptamine (5-HT<sub>1</sub>) ta' serotonin (triptani), meperidine, jew buspirone ġew esklużi.

## **5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà**

Ma twettqux studji fit-tul dwar il-karċinoġenità b'tedizolid phosphate.

Dożaġġ ripetut orali u ġol-vina ta' tedizolid phosphate fi studji tossikoloġici ta' xahar u 3-xhur fil-firien iproduċew ipoċellularità tal-mudullun tal-ġhadam (ċelluli mijeloidi, eritrojdi, u megakarjociti) li kienet tiddependi fuq id-doża u ż-żmien, bi tnaqqis assoċjat fl-RBCs, WBCs u plejlits li jiċċirkolaw. Dawn l-effetti wrew evidenza ta' reversibbiltà u seħħew f'livelli ta' espożizzjoni għal tedizolid fil-plażma (AUC)  $\geq 6$ -darbiet aktar mill-espożizzjoni fil-plażma assoċjata mad-doża terapewtika tal-bniedem. Fi studju immunotossikoloġiku ta' xahar fil-firien, dożaġġ orali ripetut ta' tedizolid phosphate ntweraw li jnaqqas b'mod sinifikanti iċ-ċelluli B u iċ-ċelluli T tal-milsa u li jnaqqas it-titers IgG fil-plażma. Dawn l-effetti seħħew f'livelli ta' espożizzjoni għal tedizolid fil-plażma (AUC)  $\geq 3$  darbiet aktar mill-espożizzjoni mistennija fil-plażma tal-bniedem assoċjata mad-doża terapewtika.

Studju newropatoloġiku speċjali twettaq f'firien Long Evans ippigmentati mogħtija tedizolid phosphate kuljum sa 9 xhur. Dan l-istudju uża evalwazzjoni morfoloġika sensitiva ta' tessut periferali u tas-sistema nervuża ċentrali ppreservat permezz ta' perfużjoni. Ma kien hemm l-ebda evidenza ta' newrotossicità, inkluż il-bidliet fl-imġiba newroloġika jew in-newropatija ottika jew periferali, assoċjata ma' tedizolid wara l-1, 3, 6 jew 9 xhur ta' għoti orali sa dożi b'livelli ta' espożizzjoni fil-plażma (AUC) sa 8-darbiet akbar mill-espożizzjoni mistennija fil-plażma tal-bniedem fid-doża terapewtika orali.

Tedizolid phosphate kien negattiv għal ġenotossicità fl-assaġġi *in vitro* kollha (mutazzjoni batterjali maqluba [Ames], aberrazzjoni kromosomali taċ-ċelluli tal-pulmun tal-ħamster Ċiniez [CHL - *Chinese hamster lung*]) u fit-testijiet *in vivo* kollha (mikronukleu tal-mudullun tal-ġhadam tal-ġurdien, sintesi tad-DNA mhux skedata tal-fwied tal-firien). Tedizolid, iġġenerat minn tedizolid phosphate wara attivazzjoni metabolika (*in vitro* u *in vivo*), kien ittestjat ukoll għal ġenotossicità. Tedizolid kien pożittiv f'assaġġ tal-aberrazzjoni kromosomali taċ-ċellula ta' CHL *in vitro*, iżda negattiv għal ġenotossicità f'assaġġi oħrajn *in vitro* (Ames, mutagenicità tal-limfoma tal-ġrieden) u *in vivo* f'assaġġ tal-mikronukleu tal-mudullun tal-ġhadam tal-ġurdien.

Tedizolid phosphate ma kellu l-ebda effett avvers fuq il-fertilità jew fuq il-prestazzjoni riproduttiva ta' firien irġiel, inkluż l-ispermatogenezi, f' dozi orali sal-akbar doża ttestjata ta' 50 mg/kg/jum, jew firien nisa adulti f' dozi orali sal-akbar doża ttestjata ta' 15 mg/kg/jum. Dawn il-livelli ta' dozi huma ekwivalenti għal margini ta' espożizzjoni ta'  $\geq 5.3$  darbiet għall-irġiel u  $\geq 4.2$  darbiet għan-nisa meta mqabbla mal-livelli tal-AUC<sub>0-24</sub> ta' tedizolid fil-plażma bid-doża terapewtika orali tal-bniedem.

Studji tal-iżvilupp tal-embriju u tal-fetu fil-ġrieden u l-firien ma wrew l-ebda evidenza ta' effett teratoġeniku f' livelli ta' espożizzjoni ta' 4-darbiet u 6-darbiet aktar, rispettivament, minn dawk mistennija fil-bniedem. Fi studji tal-embriju u tal-fetu, tedizolid phosphate ntweraw li jipproduċi tossicitajiet fl-iżvilupp tal-fetu fil-ġrieden u l-firien. Effetti fl-iżvilupp tal-fetu li jsejtnu fil-ġrieden fin-nuqqas ta' tossicità tal-omm inkluż tnaqqis fil-piżijiet tal-fetu u żieda fl-inkidenza ta' fużjoni tal-qarquċa kostali (tahrax tal-predisposizzjoni ġenetika normali għal varjazzjonijiet sternali fir-razza CD-1 tal-ġrieden) bid-doża għolja ta' 25 mg/kg/jum (4-darbiet il-livell ta' espożizzjoni tal-bniedem ibbażat fuq l-AUCs). Fil-firien, tnaqqis fil-piż tal-fetu u żieda fil-varjazzjonijiet skeletriċi inkluż tnaqqis fl-ossifikazzjoni tal-isternabrae, il-vertebri, u l-kranju kienu osservati fid-doża għolja ta' 15 mg/kg/jum (6-darbiet l- espożizzjoni tal-bniedem ibbażata fuq l-AUCs) u kienu assoċjati ma' tossicità tal-omm (tnaqqis fil-piżijiet tal-ġisem tal-omm). Il-livelli mingħajr ebda effett avvers osservati (NOAELs - *no observed adverse effect levels*) għal tossicità tal-fetu fil-ġrieden (5 mg/kg/jum) kif ukoll tossicità tal-omm u tal-fetu fil-firien (2.5 mg/kg/jum) kienu assoċjati ma' valuri tal-erja taħt il-kurva (AUC) tal-plażma ta' tedizolid bejn wieħed u ieħor ekwivalenti għall-valur tal-AUC ta' tedizolid assoċjat mad-doża orali terapewtika tal-bniedem.

Tedizolid jiġi eliminat fil-ħalib tal-firien li jkunu qegħdin iredgħu u l-koncentrazzjonijiet osservati kienu simili għal dawk fil-plażma tal-omm.

## **6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU**

### **6.1 Lista ta' eċċipjenti**

#### Qalba tal-pillola

Microcrystalline cellulose  
Mannitol  
Povidone  
Crospovidone  
Magnesium stearate

#### Kisja tar-rita

Polyvinyl alcohol  
Titanium dioxide (E171)  
Macrogol  
Talc  
Yellow iron oxide (E172)

### **6.2 Inkompatibiltajiet**

Mhux applikabbli.

### **6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali**

3 snin.

### **6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna**

Dan il-prodott mediċinali m'għandux bżonn ħażna speċjali.

## **6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm go fih**

6 × 1 pilloli f' fojl tal-aluminju/Polyethylene Terephthalate (PET)/Karta u f' folji ta' doza waħda li ma jistgħux jifthuhom it-tfal perforati trasparenti tal-polyvinyl chloride (PVC)/polyvinylidene chloride (PVdC).

## **6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi**

L-ebda htigijiet speċjali.

## **7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

Merck Sharp & Dohme B.V.  
Waarderweg 39  
2031 BN Haarlem  
L-Olanda

## **8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

EU/1/15/991/001

## **9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI**

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 23 ta' Marzu 2015  
Data tal-aħħar tiġdid: 9 ta' Jannar 2020

## **10. DATA TA' REVIZJONI TAT-TEST**

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <http://www.ema.europa.eu>.

## 1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Sivextro 200 mg trab għal konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni

## 2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull kunjett fih disodium tedizolid phosphate li jikkorrispondi għal 200 mg tedizolid phosphate.

Wara r-rikostituzzjoni, kull mL fih 50 mg tedizolid phosphate.

Għal-lista shiħa ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

## 3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Trab għal konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni (trab għal konċentrat).

Trab abjad għal offwajt.

## 4. TAGHRIF KLINIKU

### 4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Sivextro huwa indikat għat-trattament ta' infezzjonijiet batterjali akuti tal-ġilda u fl-istruttura tal-ġilda (ABSSSI - *acute bacterial skin and skin structure infections*) fl-adulti u adolexxenti b'età minn 12-il sena 'l fuq (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.1).

Il-gwida uffċjali dwar l-użu xieraq ta' sustanzi antibatterjiċi għandha tiġi kkunsidrata.

### 4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

#### Pożoloġija

Tedizolid phosphate pilloli miksijin b'rita jew trab għal konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni jistgħu jintużaw bħala terapija inizjali. Il-pazjenti li jibdew trattament bil-formulazzjoni parenterali jistgħu jinqalbu għall-preżentazzjoni orali meta dan ikun indikat klinikament.

#### *Doża u tul ta' żmien rakkomandati*

Id-dożaġġ rakkomandat għall-adulti u adolexxenti b'età minn 12-il sena 'l fuq huwa 200 mg darba kuljum għal 6 ijiem.

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' tedizolid phosphate meta jingħata għal perjodi itwal minn 6 ijiem għadhom ma ġewx determinati (ara sezzjoni 4.4).

#### *Doża li ma tteħditx*

Jekk doża tinqabeż, din għandha tingħata lill-pazjent malajr kemm jista' jkun fi kwalunkwe ħin sa 8 sigħat qabel id-doża skedata li jmiss. Jekk ikun fadal inqas minn 8 sigħat qabel id-doża li jmiss, allura t-tabib għandu jistenna sad-doża skedata li jmiss. M'għandhiex tingħata doża doppja biex tagħmel tajjeb għad-doża li tkun inqabżet.

#### *Anzjani (≥65 sena)*

Ma huwa meħtieġ l-ebda aġġustament għad-doża (ara sezzjoni 5.2). L-esperjenza klinika f'pazjenti ≥75 sena hija limitata.

### *Indeboliment epatiku*

Ma huwa mehtieg l-ebda agġustament għad-doża (ara sezzjoni 5.2).

### *Indeboliment renali*

Ma huwa mehtieg l-ebda agġustament għad-doża (ara sezzjoni 5.2).

### *Popolazzjoni pedjatrika*

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' tedizolid phosphate fi tfal li għandhom inqas minn 12-il sena għadhom ma ġewx determinati s'issa. *Data* disponibbli hija deskritta fis-sezzjoni 5.2, iżda ma tista' ssir l-ebda rakkomandazzjoni dwar pożoloġija għal tfal li għandhom anqas minn 12-il sena.

### Metodu ta' kif għandu jingħata

Sivextro għandu jingħata b'infużjoni ġol-vina għal perjodu ta' 60 minuta.

Għal istruzzjonijiet fuq ir-rikostituzzjoni u d-dilwizzjoni tal-prodott mediċinali qabel jingħata, ara sezzjoni 6.6.

## **4.3 Kontraindikazzjonijiet**

Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għal kwalunkwe sustanza mhux attiva elenkata fis-sezzjoni 6.1.

## **4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu**

### Pazjenti b'newtropenja

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' tedizolid phosphate f'pazjenti b'newtropenja (għadd ta' newtrofilu < 1,000 ċelluli/mm<sup>3</sup>) ma ġewx investigati. F'mudell ta' infezzjoni ta' animal, l-attività antibatterika ta' tedizolid tnaqqset fin-nuqqas ta' granulociti. Ir-relevanza klinika ta' din l-osservazzjoni mhijiex magħrufa. Għandhom jiġu kkunsidrati terapiji alternattivi waqt it-trattament ta' pazjenti b'newtropenja u b'ABSSSI (ara sezzjoni 5.1).

### Disfunzjoni mitokondrijali

Tedizolid jinibixxi s-sintezi tal-proteini mitokondrijali. B'riżultat ta' din l-inibizzjoni jista' jkun hemm reazzjonijiet avversi bħal aċidożi lattika, anemija u newropatija (ottika u periferali). Dawn l-avvenimenti ġew osservati b'membru ieħor tal-klassi ta' oxazolidinone meta jingħata għal perjodu itwal minn dak rakkomandat għal tedizolid phosphate.

### Majelosoppressjoni

Matul trattament b'tedizolid phosphate, ġew osservati tromboċitopenija, tnaqqis fl-emoglobina u tnaqqis fin-newtrofilu. Anemija, lewkopenja u panċitopenja ġew irrapportati f'pazjenti ittrattati b'membru ieħor tal-klassi ta' oxazolidinone u r-riskju ta' dawn l-effetti deher li kien relatat mat-tul tat-trattament.

Il-parti l-kbira tal-każijiet ta' tromboċitopenija seħħew bi trattament li dam aktar mit-tul ta' żmien rakkomandat. Jista' jkun hemm rabta ma' tromboċitopenija f'pazjenti b'insuffiċjenza tal-kliewi. Pazjenti li jiżviluppaw majelosoppressjoni għandhom jiġu mmonitorjati u l-benefiċċju u r-riskju għandhom jiġu evalwati mill-ġdid. Jekk it-trattament jtkompla, għandhom jiġu implimentati monitoraġġ mill-qrib tal-għadd tad-demem u strategiji ta' mmaniġġjar xieraq.

### Newropatija periferali u disturbi fin-nervituri ottiċi

Newropatija periferali, kif ukoll newropatija ottika li xi drabi jwasslu għal telf tal-vista, ġew irrapportati f'pazjenti ttrattati b'membru ieħor tal-klassi ta' oxazolidinone b'tul ta' trattament li jaqbez dak rakkomandat għal tedizolid phosphate. Newropatija (ottika u periferali) ma ġietx irrapportata



f'pazjenti ttrattati b'tedizolid phosphate għat-tul ta' żmien ta' trattament rakkomandat ta' 6 ijiem. Il-pazjenti kollha għandhom jingħataw parir biex jirrapportaw sintomi ta' indeboliment fil-vista, bħal bidliet fl-akutezza viżiva, bidliet fil-mod kif wiehed jara l-kuluri, vista m'cajpra, jew difett fil-kamp viżiv. F'każijiet bħal dawn, hija rakkomandata evalwazzjoni fil-pront b'referenza għal oftalmologu, kif ikun meħtieġ.

### Acidoži lattika

Acidoži lattika giet irrapportata bl-użu ta' membru ieħor tal-klassi ta' oxazolidinone. Acidoži lattika ma gietx irrapportata f'pazjenti ttrattati b'tedizolid phosphate għall-perjodu ta' żmien ta' trattament rakkomandat ta' 6 ijiem.

### Reazzjonijiet ta' sensitività eċċessiva

Tedizolid phosphate għandu jingħata b'attenzjoni f'pazjenti li huma magħrufin li għandhom sensitività eċċessiva għal oxazolidinones oħrajn peress li jista' jkun hemm sensitività eċċessiva inkroċjata.

### Dijarea assoċjata ma' *Clostridioides difficile*

Dijarea assoċjata ma' *Clostridioides difficile* (CDAD - *Clostridium difficile* associated diarrhoea) giet irrapportata għal tedizolid phosphate (ara sezzjoni 4.8). CDAD tista' tvarja fil-gravità tagħha minn dijarea ħafifa għal kolite fatali. It-trattament b'sustanzi antibatterici jbidel il-flora normali tal-kolon u jista' jippermetti tkabbir żejjed ta' *C. difficile*.

CDAD għandha tiġi kkunsidrata fil-pazjenti kollha li jkollhom dijarea severa wara użu ta' antibijotiċi. Hija meħtieġa storja medika b'attenzjoni peress li CDAD giet irrapportata li sseħħ fuq xahrejn wara l-ghoti ta' sustanzi antibatterici.

Jekk CDAD hija suspettata jew ikkonfermata, tedizolid phosphate u, jekk ikun possibbli, sustanzi antibatterici oħrajn mhux immirati kontra *C. difficile* għandhom jitwaqqfu u għandhom jinbdeu miżuri terapewtiċi xierqa minnufih. Miżuri ta' appoġġ xierqa, trattament antibijotiku ta' *C. difficile*, u evalwazzjoni kirurġika għandhom jiġu kkunsidrati. Prodotti mediċinali li jinibixxu l-peristalsi huma kontraindikati f'din is-sitwazzjoni.

### Inibizzjoni ta' monoamine oxidase

Tedizolid huwa inibitur reversibbli, mhux selettiv ta' monoamine oxidase (MAO) *in vitro* (ara sezzjoni 4.5).

### Sindrome ta' serotonin

Ġew irrapportati rapporti spontanji ta' sindrome ta' serotonin assoċjati mal-ghoti flimkien ta' oxazolidinones, inkluż tedizolid phosphate, flimkien mas-sustanzi serotonergici (bħal antidipressanti u opjojdi) (ara sezzjoni 4.5).

Għandu jkun hemm kawtela meta tedizolid jintuża ma' dawn il-prodotti mediċinali. Il-pazjenti għandhom jiġu osservati mill-qrib għal sinjali u sintomi tas-sindrome ta' serotonin bħal disfunzjoni konjittiva, deni għoli, iperriflessija u nuqqas ta' koordinazzjoni. Jekk iseħħu sinjali jew sintomi, it-tobba għandhom jikkunsidraw li jwaqqfu waħda mis-sustanzi jew it-tnejn li huma.

### Mikroorganizmi mhux suxxettibbli

L-ghoti ta' tedizolid phosphate fin-nuqqas ta' infezzjoni batterika ppruvata jew issuspettata sew iżid ir-riskju tal-iżvilupp ta' batterji rezistenti għall-mediċini.

Tedizolid ġeneralment mhuwiex attiv kontra batterji tat-tip Gram-negattivi.

### Limitazzjonijiet tad-data klinika

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' tedizolid phosphate meta jinghata għal perjodi itwal minn 6 ijiem ma għewx determinati.

F'ABSSSI, it-tipi ta' infezzjonijiet ittrattati kienu ristretti għal ċellulite/irsipli jew axxessi kutanji maġġuri, u infezzjonijiet fil-feriti biss. Tipi oħrajn ta' infezzjonijiet tal-ġilda ma għewx studjati.

Hemm esperjenza limitata b'tedizolid phosphate fit-trattament ta' pazjenti b'infezzjonijiet batterjali akuti tal-ġilda u tal-istruttura tal-ġilda konkomitanti u b'batterimja sekondarja u ebda esperjenza fit-trattament ta' ABSSSI b'sepsi gravi jew xokk settiku.

Studji kliniċi kkontrollati ma nkludewx pazjenti b'newtopenija (għadd ta' newtrofilu < 1000 ċellula/mm<sup>3</sup>) jew pazjenti immunokompromessi severament.

### Sodium

Dan il-prodott mediċinali fih anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull kunjett, jiġifieri essenzjalment 'hieles mis-sodium'.

## **4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali oħra u forom oħra ta' interazzjoni**

### Interazzjonijiet farmakokinetiċi

Fi studju kliniku li qabbel il-farmakokinetika ta' doża waħda (10 mg) ta' rosuvastatin (sustrat tal-Proteina ta' Reżistenza tal-Kanċer tas-Sider [BCRP - *Breast Cancer Resistant Protein*]) waħdu jew f'kombinazzjoni ma' tedizolid phosphate (doża orali ta' 200 mg darba kuljum), l-AUC u s-C<sub>max</sub> ta' rosuvastatin żiedu b'madwar 70% u 55%, rispettivament, meta inghata flimkien ma' tedizolid phosphate. Għalhekk, tedizolid phosphate mogħti mill-ħalq jista' jwassal għal inibizzjoni ta' BCRP fil-livell intestinali. Jekk possibbli, waqt is-6 ijiem ta' trattament b'tedizolid phosphate mill-ħalq, għandu jiġi kkunsidrat interruzzjoni tal-prodott mediċinali sustrati ta' BCRP mogħti fl-istess ħin (bħal imatinib, lapatinib, methotrexate, pitavastatin, rosuvastatin, sulfasalazine, u topotecan).

### Interazzjonijiet farmakodinamiċi

#### *Inibituri ta' monoamine oxidase*

Tedizolid huwa inibitur riversibbli ta' monoamine oxidase (MAO) *in vitro*; madankollu, ma hija mistennija l-ebda interazzjoni meta wieħed iqabbel l-IC<sub>50</sub> għall-inibizzjoni ta' MAO-A u l-espożizzjonijiet fil-plażma mistennija fil-bniedem. Studji tal-interazzjonijiet tal-mediċina, biex jiġu determinati l-effetti ta' 200 mg tedizolid phosphate orali fl-istat fiss fuq l-effetti ta' żieda fil-pressjoni permezz ta' tagħfis tal-kanali tad-demem ta' pseudoephedrine u tyramine, twettqu f'voluntiera f'saħħithom. Ma għew osservati l-ebda bidliet sinifikanti fil-pressjoni tad-demem jew fir-rata tat-taħbit tal-qalb b'pseudoephedrine fil-voluntiera f'saħħithom, u ma għet osservata l-ebda żieda klinikament rilevanti fis-sensittività għal tyramine.

#### *Interazzjonijiet serotonerġiċi potenzjali*

Il-potenzjal għal interazzjonijiet serotonerġiċi ma għex studjat la fuq pazjenti u lanqas fuq voluntiera f'saħħithom (ara sezzjoni 5.2).

L-esperjenza ta' wara t-tqeghid fis-suq: kien hemm rapporti ta' pazjenti li esperjenzaw is-sindrome ta' serotonin waqt li kienu qegħdin jiehdu tedizolid u sustanzi serotonerġiċi (antidipressanti, opjojdi) li għadda meta waqqfu waħda mill-mediċini jew it-tnejn li huma.

## **4.6 Fertilità, tqala u treddigh**

### Tqala

M'hemmx *data* dwar l-użu ta' tedizolid phosphate f'nisa tqal. Studji fil-ġrieden u l-firien urew effetti fuq l-iżvilupp (ara sezzjoni 5.3). Bħala prekawzjoni huwa preferribli li jiġi evitat l-użu ta' tedizolid phosphate waqt it-tqala.

### Treddiġh

Mhux magħruf jekk tedizolid phosphate jew il-metaboliti tiegħu jiġux eliminati mill-ħalib tas-sider tal-bniedem. Tedizolid hu eliminat fil-ħalib tas-sider tal-firien (ara sezzjoni 5.3). Riskju għat-tarbija li qiegħda titredda' ma jistax jiġi eskluż. Għandha tittiehed deċiżjoni jekk il-mara twaqqafx it-treddiġh jew twaqqafx it-ttrattament b'tedizolid phosphate, wara li jiġi kkunsidrat il-benefiċċju ta' treddiġh għat-tarbija u l-benefiċċju tat-ttrattament għall-mara.

### Fertilità

L-effett ta' tedizolid phosphate fuq il-fertilità fil-bnedmin ma ġiex studjat. Studji f'animali b'tedizolid phosphate ma jurux effetti ħżiena fir-rigward tal-fertilità (ara sezzjoni 5.3).

## **4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni**

Sivextro jista' jkollu effett zġhir fuq il-hila biex issuq u thaddem magni peress li jista' jikkawża sturdament, għeja jew, b'mod mhux komuni, nġhas (ara sezzjoni 4.8).

## **4.8 Effetti mhux mixtieqa**

### Sommarju tal-profil tas-sigurtà

#### *Adulti*

Ir-reazzjonijiet avversi rrapportati l-aktar ta' spiss li jseħħu f'pazjenti li jingħataw tedizolid phosphate f'għabra ta' studji kliniċi kkontrollati ta' Fażi 3 (tedizolid phosphate 200 mg darba kuljum għal 6 ijiem) kienu nawsja (6.9%), uġiġh ta' ras (3.5%), dijarea (3.2%) u rimettar (2.3%), u ġeneralment kienu ħfief sa moderati fis-severità tagħhom.

Il-profil tas-sigurtà kien simili meta tqabblu pazjenti li ngħataw tedizolid phosphate ġol-vina biss ma' pazjenti li ngħatalhom mill-ħalq biss, ħlief għal rapport ta' rata oġħla ta' disturbi gastrointestinali assoċjati ma' għoti mill-ħalq.

Is-sigurtà kienet evalwata b'mod addizzjonali fi studju arbitrarju, b'ħafna ċentri fejn la l-investigaturi u lanqas l-individwi ma kienu jafu liema sustanza qed tintuża li sar fiċ-Ċina, fil-Filippini, fit-Tajwan, u fl-Istati Uniti, li kien jinkludi totali ta' 292 pazjent adult ittrattati b'tedizolid phosphate 200 mg mogħti IV u/jew mill-ħalq darba kuljum għal 6 ijiem, u 297 pazjent ittrattati b'linezolid 600 mg mogħti IV u/jew mill-ħalq kull 12-il siegħa għal 10 ijiem għal ABSSSI. Il-profil ta' sigurtà f'dan l-istudju kien jixbah lill-provi kliniċi ta' Fażi 3; madankollu, reazzjonijiet fil-post tal-infużjoni (flebite) ġew irrappurtati b'mod aktar frekwenti (2.7%) f'individwi trattati b'tedizolid phosphate milli fil-grupp ta' kontroll ta' linezolid (0%), b'mod partikolari fost pazjenti Asjatiċi. Dawn is-sejbiet jissuġġerixxu frekwenza oġħla ta' reazzjonijiet marbuta mal-infużjoni (flebite) minn dak li kien osservat fi studji kliniċi preċedenti b'tedizolid phosphate.

#### *Popolazzjoni pedjatrika*

Is-sigurtà ta' tedizolid phosphate ġiet evalwata fi prova klinika waħda ta' Fażi 3, li kienet tinkludi 91 pazjent pedjatriku (b'età minn 12 sa <18-il sena) b'ABSSSI trattati b'Sivextro 200 mg IV u/jew orali għal 6 ijiem u 29 pazjent trattati b'sustanzi ta' paragon għal 10 ijiem.

### Lista tabulata ta' reazzjonijiet avversi

Ir-reazzjonijiet avversi li ġejjin ġew identifikati f'zewġ studji komparattivi piviali ta' Fażi 3 u studju wiehed wara l-awtorizzazzjoni f'adulti trattati b'Sivextro (Tabella 1). Żieda fl-ALT, żieda fl-AST u

riżultati mhux normali ta' testijiet tal-funzjoni tal-fwied kienu l-uniċi reazzjonijiet avversi għall-medicina rrapportati fi studju wiehed komparattiv ta' Fazi 3 f'pazjenti b'età minn 12 sa <18-il sena. Ir-reazzjonijiet avversi huma kklassifikati skont it-terminu ppreferut u al-Klassi tas-Sistemi u tal-Organu, u skont il-frekwenza. Il-frekwenzi huma ddefiniti bħala: komuni ħafna ( $\geq 1/10$ ); komuni ( $\geq 1/100$  sa  $< 1/10$ ); mhux komuni ( $\geq 1/1,000$  sa  $< 1/100$ ); rari ( $\geq 1/10,000$  sa  $< 1/1,000$ ); rari ħafna ( $< 1/10,000$ ); mhux magħrufa (ma tistax tittiehed stima mid-*data* disponibbli).

**Tabella 1 Reazzjonijiet avversi skont is-sistemi tal-ġisem u l-frekwenza rrapportati fi provi kliniċi u/jew mill-użu ta' wara t-tqeghid fis-suq**

<b>Klassi tas-sistemi u tal-organu</b>	<b>Frekwenza</b>	<b>Reazzjonijiet avversi</b>
Infezzjonijiet u infestazzjonijiet	<i>Mhux komuni:</i>	Infezzjoni mikotika vulvovaginali, infezzjoni fungali, kandidjaži vulvovaginali, axxessi, kolite kkawżata minn <i>Clostridioides difficile</i> , dermatofitozi, kandidjaži orali, infezzjoni fl-apparat respiratorju
Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika	<i>Mhux komuni:</i> <i>Mhux magħrufa*:</i>	Limfadenopatija Trombocitopenija*
Disturbi fis-sistema immuni	<i>Mhux komuni:</i>	Sensittività eċċessiva għall-medicina
Disturbi fil-metabolizmu u n-nutrizzjoni	<i>Mhux komuni:</i>	Deidratazzjoni, kontroll inadegwat ta' dijabete mellitus, iperkalemija
Disturbi psikjatriċi	<i>Mhux komuni:</i>	Insomnja, disturb fl-irqad, ansjetà, inkubi
Disturbi fis-sistema nervuża	<i>Komuni:</i> <i>Mhux komuni:</i>	Uġiġħ ta' ras, sturdament Ħedla ta' nġhas, disgewżja, roġħda, paraestesija, ipoestesija
Disturbi fl-għajnejn	<i>Mhux komuni</i>	Vista mċajpra, partikuli fil-wieċ tal-vitriju li jidhru bħala tikek u ħjut fil-vista
Disturbi fil-qalb	<i>Mhux komuni</i>	Bradikardija
Disturbi vaskulari	<i>Mhux komuni:</i>	Fwawar, fwawar ta' shana
Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali	<i>Mhux komuni:</i>	Sogħla, imnieher xott, kongestjoni pulmonari
Disturbi gastrointestinali	<i>Common:</i> <i>Mhux komuni:</i>	Nawsja, dijarea, rimettar Uġiġħ fl-addome, stitikezza, skumdità fl-addome, ħalq xott, dispepsja, uġiġħ fin-naħa ta' fuq tal-addome, gass, marda ta' rifluss gastroesofagali, ematokeżja, tqalligh
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda	<i>Komuni:</i> <i>Mhux komuni:</i>	Ħakk mifruż Għaraq eċċessiv, ħakk, raxx, urtikarja, alopeċja, raxx eritematuż, raxx mifruż, akne, ħakk allergiku, raxx makulopapulari, raxx papulari, raxx bil-ħakk
Disturbi muskoluskelettriċi u tat-tessuti konnettivi	<i>Mhux komuni:</i>	Artralġja, spażmi fil-muskoli, uġiġħ fid-dahar, skumdità fir-riġlejn u fid-dirġhajn, uġiġħ fl-għonq
Disturbi fil-kliewi u fis-sistema urinarja	<i>Mhux komuni:</i>	Riħa mhux normali tal-awrina
Disturbi fis-sistema riproduttiva u fis-sider	<i>Mhux komuni:</i>	Ħakk vulvovaginali

Klassi tas-sistemi u tal-organi	Frekwenza	Reazzjonijiet avversi
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata	<i>Komuni:</i> <i>Mhux komuni:</i>	Għeja, reazzjonijiet fis-sit tal-infużjoni (flebite) Tkexkix ta' bard, uġiġħ fis-sit tal-infużjoni, irritabilità, deni, reazzjoni relatata mal-infużjoni, edima periferali
Investigazzjonijiet	<i>Mhux komuni:</i>	Tnaqqis fil-forza tal-qabda, żieda fit-transaminases, tnaqqis fl-għadd ta' ċelluli bojod tad-demem

\* Abbażi ta' rapporti ta' wara t-tqegħid fis-suq. Peress li dawn ir-reazzjonijiet kienu rrapportati b'mod volontarju minn popolazzjoni ta' daqs mhux ċert, mhuwiex possibbli li tiġi stmata b'mod affidabbli l-frekwenza tagħhom li għalhekk hija kkategorizzata bħala mhux magħrufa.

\* Abbażi ta' rapporti wara t-tqegħid fis-suq. Minhabba li dawn ir-reazzjonijiet kienu rrapportati b'mod volontarju minn daqs mhux ċert ta' popolazzjoni, mhuwiex possibbli li tistma' b'mod affidabbli l-frekwenza tagħhom li għalhekk hija kkategorizzata bħala mhux magħrufa.

#### Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rrapportati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imniżżla f' [Appendiċi V](#).

#### **4.9 Doża eċċessiva**

F'każ ta' doża eċċessiva, Sivextro għandu jitwaqqaf u għandha tingħata trattament ġenerali ta' appoġġ. Emodijalisi ma tirriżultax fit-tneħħija sinifikanti ta' tedizolid miċ-ċirkolazzjoni sistemika. L-ogħla doża waħda mogħtija fl-istudji kliniċi kienet ta' 1,200 mg. Ir-reazzjonijiet avversi kollha kienu ġeneralment minn ħfief sa moderati fis-severità tagħhom.

### **5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI**

#### **5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi**

Kategorija farmakoterapewtika: Antibatteriči għal użu sistemiku, antibatteriči oħra, Kodiċi ATC: J01XX11

#### Mekkanizmu ta' azzjoni

Tedizolid phosphate huwa promediċina tal-fosfat ta' oxazolidinone. L-attività antibatterika ta' tedizolid hija medjata bit-twaħħil mas-subunità 50S tar-ribosoma batterjali li tirriżulta f'inibizzjoni tas-sintesi tal-proteina.

Tedizolid huwa primarjament attiv kontra batterji Gram pożittivi.

Tedizolid huwa batterjostatiku kontra enterokokki, staphylokokki, u streptokokki *in vitro*.

#### Reżistenza

Il-mutazzjonijiet osservati l-aktar komuni fi staphylokokki u enterokokki li jirriżultaw f'reżistenza għal oxazolidinone huma f'kopja waħda jew aktar tal-ġeni 23S rRNA (G2576U u T2500A). L-organizmi reżistenti għal oxazolidinones permezz ta' mutazzjonijiet fil-ġeni kromosomali li jispeċifikaw il-kowd ta' 23S rRNA jew il-proteini tar-ribosoma (L3 u L4) ġeneralment għandhom reżistentza inkroċjata għal tedizolid.

Mekkanizmu ta' reżistenza ieħor huwa kowd speċifikat minn ġene ta' reżistenza għal

chloramphenicol-florfenicol (*cf<sup>r</sup>* - chloramphenicol-florfenicol resistance) li jingarr mill-plasmid u huwa assoċjat ma' transposon, li jikkonferixxi rezistenza fi staphylokokki u enterokokki għal oxazolidinones, phenicols, lincosamides, pleuromutilins, streptogramini A u makrolidi b' 16-il membru. Minhabba grupp ta' hydroxymethyl fil-pożizzjoni C5, tedizolid iżomm attività kontra razez ta' *Staphylococcus aureus* li jesprimu l-gene *cf<sup>r</sup>* fin-nuqqas ta' mutazzjonijiet kromosomali.

Il-mekkaniżmu ta' azzjoni huwa differenti minn dak ta' prodotti mediċinali antibatterici tal-klassi non-oxazolidinone; għalhekk, rezistenza inkroċjata bejn tedizolid u klassijiet ohra ta' prodotti mediċinali antibatterici hija improbabbli.

#### Attività antibatterika flimkien ma' sustanzi antibatterici u antifungali oħrajn

Studji *in vitro* ta' taħlita mediċinali b' tedizolid u amphotericin B, aztreonam, ceftazidime, ceftriaxone, ciprofloxacin, clindamycin, colistin, daptomycin, gentamicin, imipenem, ketoconazole, minocycline, piperacillin, rifampicin, terbinafine, trimethoprim/sulfamethoxazole, u vancomycin, jindikaw li la ntweriet sinerġija u lanqas intwera antagoniżmu.

#### Valuri kritiċi għall-ittejtjar tas-suxxettibbiltà

Il-valuri kritiċi għall-koncentrazzjoni minima inibitorja (MIC - *minimum inhibitory concentration*) stabbiliti mill-Kumitat Ewropew għall-Ittejtjar tas-Suxxettibbiltà Antimikrobjali (EUCAST - *European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing*) huma.

Organizmi	Koncentrazzjonijiet Inibitorji Minimi (mg/L)	
	Suxxettibbli (≤S)	Reżistenti (R>)
<i>Staphylococcus</i> spp.	0.5	0.5
Streptokokki beta emolitici tal-Gruppi A,B,C,G	0.5	0.5
Streptokokki tal-grupp viridans (grupp <i>Streptococcus anginosus</i> biss)	0.25	0.25

#### Relazzjoni farmakokinetika/farmakodinamika

Il-proporzjon ta' AUC/MIC kien il-parametru farmakodinamiku muri li jikkorrelata l-aħjar mal-effikaċja fil-mudelli ta' infezzjoni *S. aureus* tal-koxxa u l-pulmun tal-ġrieden.

F' mudell ta' infezzjoni ta' koxxa ta' ġurdien ta' *S. aureus*, l-attività antibatterika ta' tedizolid tnaqqset fin-nuqqas ta' granulociti. Il-proporzjon tal-AUC/MIC biex tinkiseb batterjostasi fil-ġrieden newtrogeni kien mill-inqas 16-il darba dak f'annimali immunokompetenti (ara sezzjoni 4.4).

#### Effikaċja klinika kontra patoġeni speċifiċi

Intweriet effikaċja fi studji kliniċi kontra l-patoġeni elenkati taħt kull indikazzjoni li kienu suxxettibbli għal tedizolid *in vitro*.

#### **Infezzjonijiet batteriċi akuti fil-ġilda u fl-istruttura tal-ġilda**

- *Staphylococcus aureus*
- *Streptococcus pyogenes*
- *Streptococcus agalactiae*
- Grupp *Streptococcus anginosus* (fosthom *S. anginosus*, *S. intermedius* u *S. constellatus*)

#### Attività antibatterjali kontra patoġeni rilevanti oħrajn

Effikaċja klinika ma gietx stabbilita kontra l-patoġeni li ġejjin, għalkemm studji *in vitro* jissuġġerixxu li jkunu suxxettibbli għal tedizolid fin-nuqqas ta' mekkaniżmi ta' reżistenza miksuba:

- *Staphylococcus lugdunensis*

### Popolazzjoni pedjatrika

L-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini ddiferiet l-obbligu li jiġu ppreżentati riżultati tal-istudji b'Sivextro f'wieħed jew iktar kategoriji tal-popolazzjoni pedjatrika fit-trattament ta' infezzjonijiet batterjali akuti tal-ġilda u fl-istruttura tal-ġilda (ara sezzjoni 4.2 għal informazzjoni dwar l-użu pedjatriku).

## **5.2 Tagħrif farmakokinetiku**

Tedizolid phosphate orali jew ġol-vina huwa promediċina li tiġi kkonvertita malajr permezz ta' phosphatases għal tedizolid, il-parti mikrobijoloġikament attiva. F'din is-sezzjoni qiegħed jiġi diskuss biss il-profil farmakokinetiku ta' tedizolid. Studji farmakokinetiċi twettqu f'voluntiera f'saħħithom u analizijiet farmakokinetiċi tal-popolazzjoni twettqu f'pazjenti minn studji ta' Fażi 3.

### Assorbiment

Fi stat fiss, il-medja tal-valuri tas- $C_{max}$  (SD) ta' tedizolid ta' 2.2 (0.6) u 3.0 (0.7) mkg/mL u l-valuri tal-AUC ta' 25.6 (8.5) u 29.2 (6.2) mkg siegħa/mL kienu simili bl-ġhoti orali jew ġol-vina ta' tedizolid phosphate, rispettivament. Il-bijodisponibbiltà assoluta ta' tedizolid hija aktar minn 90%. L-ogħla konċentrazzjonijiet fil-plażma ta' tedizolid jintlaħqu madwar 3 sigħat wara d-dożaġġ wara l-ġhoti orali ta' tedizolid phosphate f'kundizzjonijiet ta' sawm.

L-ogħla konċentrazzjonijiet ( $C_{max}$ ) ta' tedizolid jitnaqqsu b'madwar 26% u mdewma b'6 sigħat meta tedizolid phosphate jingħata wara ikla b'ħafna xaħam, meta mqabbla ma' stat ta' sawm, filwaqt li l-espożizzjoni totali ( $AUC_{0-\infty}$ ) tibqa' l-istess bejn stat ta' sawm u wara l-ikel.

### Distribuzzjoni

It-twaħħil medju ta' tedizolid mal-proteini tal-plażma tal-bniedem huwa madwar 70-90%. Il-medja tal-volum ta' distribuzzjoni ta' tedizolid fl-istat fiss f'adulti f'saħħithom (n=8) wara doża ġol-vina waħda ta' tedizolid phosphate 200 mg varja minn 67 sa 80 L.

### Bijotrasformazzjoni

Tedizolid phosphate huwa kkonvertit minn plażma endoġena u phosphatases tat-tessuti għall-parti mikrobijoloġikament attiva, tedizolid. Minbarra tedizolid, li jammonta għal madwar 95% tal-AUC tal-karbonju radjuattiv totali fil-plażma, m'hemm ebda metabolit sinifikanti ieħor li jiċċirkola. Meta ġie inkubat ma' ġabra ta' mikrosomi tal-fwied tal-bniedem, tedizolid kien stabbli, u dan jissuġġerixxi li tedizolid mhux substrat għall-enzimi epatiċi CYP450. Diversi enzimi ta' sulfotransferase (SULT) (SULT1A1, SULT1A2, u SULT2A1) huma involuti fil-bijotrasformazzjoni ta' tedizolid, biex jiffurmaw konjugat ta' sulphate inattiv u li ma jiċċirkolax misjub fl-eskreta.

### Eliminazzjoni

Tedizolid huwa eliminat fl-eskreta, primarjament bħala konjugat ta' sulphate li ma jiċċirkolax. Wara ġhoti orali wieħed ta' tedizolid phosphate ttikkettat b'<sup>14</sup>C f'kundizzjonijiet ta' sawm, il-maġġoranza tal-eliminazzjoni seħħet fil-fwied b'81.5% tad-doża radjoattiva rkuprata fl-ippurgar u bi 18% fl-awrina, bil-biċċa l-kbira tal-eliminazzjoni (>85%) sseħħ fi żmien 96 siegħa. Inqas minn 3% tad-doża mogħtija ta' tedizolid phosphate tiġi eliminata bħala tedizolid attiv. Il-half life tal-eliminazzjoni ta' tedizolid hija madwar 12-il siegħa u l-eliminazzjoni mill-vina hija 6-7 L/siegħa.

## Linearità/nuqqas ta' linearità

Tedizolid wera farmakokinetika lineari fir-rigward tad-doża u l-ħin. Is- $C_{max}$  u l-AUC ta' tedizolid ždiedu bejn wiehed u ieħor proporzjonalment għad-doża f' medda ta' doża orali unika ta' 200 mg sa 1,200 mg u fil-medda kollha tad-doża ġol-vina ta' 100 mg sa 400 mg. Konċentrazzjonijiet fi stat fiss jintlaħqu fi żmien 3 ijiem u jindikaw akkumulazzjoni modest tas-sustanza attiva ta' madwar 30% wara għoti orali jew ġol-vina multipla darba kuljum kif imbassar minn half-life ta' madwar 12-il siegħa.

## Popolazzjonijiet speċjali

### *Indeboliment renali*

Wara għoti ta' doża waħda ġol-vina ta' 200 mg ta' tedizolid phosphate lil 8 individwi b'indeboliment renali sever iddefinit bhala eGFR <30 mL/min, is- $C_{max}$  baqa' bażikament mhux mibdul u l-AUC<sub>0-∞</sub> inbidel b'inqas minn 10% meta mqabbel ma' 8 kontrolli ta' individwi f'saħħithom korrispondenti. Emodijalisi ma tirriżultax fi tneħħija sinifikanti ta' tedizolid miċ-ċirkolazzjoni sistemika, kif ivvalutat f'individwi b'marda renali fl-aħħar stadju (eGFR <15 mL/min). L-eGFR kien ikkalkolat permezz tal-ekwazzjoni MDRD4.

### *Indeboliment epatiku*

Wara għoti ta' doża orali waħda ta' 200 mg ta' tedizolid phosphate, il-farmakokinetika ta' tedizolid ma tinbidilx f'pazjenti b'indeboliment moderat (n=8) jew sever (n=8) tal-fwied (Child-Pugh Klassi B u Ċ).

### *Popolazzjoni anzjana (≥65 sena)*

Il-farmakokinetika ta' tedizolid f'voluntiera anzjani f'saħħithom (li għandhom 65 sena u aktar, b'tal-inqas 5 individwi li għandhom tal-inqas 75 sena; n=14) kienet paragonabbli ma' individwi iżgħar bhala kontroll (25 sa 45 sena; n=14) wara għoti ta' doża orali waħda ta' tedizolid phosphate 200 mg.

### *Popolazzjoni pedjatrika*

Il-farmakokinetika ta' tedizolid giet evalwata f'adolessenti (12 sa 17-il sena; n=20) wara l-għoti ta' doża waħda orali jew ġol-vina ta' tedizolid phosphate 200 mg u f'adolessenti (12 sa <18-il sena; n=91) li kienu qed jirċievu tedizolid phosphate 200 mg ġol-vina jew mill-ħalq kull 24 siegħa għal 6 ijiem. Is- $C_{max}$  u l-AUC<sub>0-24</sub> siegħa medji stmati fi stat fiss għal tedizolid fl-adolessenti kienu 3.37 µg/mL u 30.8 µg·siegħa/mL li kienu simili għal dawg fl-adulti.

### *Sess tal-persuna*

L-impatt tal-ġeneru sesswali fuq il-farmakokinetika ta' tedizolid phosphate kien evalwat f'irġiel u f'nisa f'saħħithom fi studji kliniċi u f'analizi tal-farmakokinetika tal-popolazzjoni. Il-farmakokinetika ta' tedizolid kienet simili bejn l-irġiel u n-nisa.

### *Studji ta' interazzjoni tal-prodott mediċinali*

#### L-Effetti ta' mediċini oħra fuq Sivextro

Studji *in vitro* urew li mhumiex antiċipati interazzjonijiet bejn il-mediċini bejn tedizolid u inibituri jew indutturi tal-isoenzimi taċ-ċitokrom P450 (CYP).

Ġew identifikati isoformi multipli (SULT1A1, SULT1A2, u SULT2A1) ta' sulfotransferase (SULT) *in vitro* li huma kapaċi jikkonjugaw tedizolid li jissuggerixxi li l-ebda isoenzima waħedha ma hija kruċjali għat-tneħħija ta' tedizolid.

#### L-Effetti ta' Sivextro fuq mediċini oħra

##### *Enzimi li jimmetabolizzaw il-mediċina*

Studju *in vitro* f'mikrosomi tal-fwied tal-bniedem jindikaw li tedizolid phosphate u tedizolid mhumiex inibituri sostanzjali tal-metaboliżmu medjat minn xi waħda mill-isoenzimi ta' CYP li ġejjin (CYP1A2, CYP2C19, CYP2A6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6, u CYP3A4). Tedizolid ma bidilx l-attività ta'



isoenzimi magħżula ta' CYP, iżda kienet osservata induzzjoni tal-mRNA ta' CYP3A4 *in vitro* f'epatociti.

Studju kliniku li qabel il-farmakokinetika ta' doża waħda (2 mg) ta' midazolam (sustrat ta' CYP3A4) waħdu jew flimkien ma' tedizolid phosphate (doża ta' 200 mg darba kuljum mill-halq għal 10 ijiem), ma wera l-ebda differenza ta' sinifikat kliniku fis- $C_{max}$  jew l-AUC ta' midazolam. Mhux meħtieġ aġġustament fid-doża ta' sustrati ta' CYP3A4 mogħtija waqt trattament b'Sivextro.

#### *Trasportaturi tal-membrana*

Il-potenzjal għal tedizolid jew tedizolid phosphate li jinibixxu t-trasport ta' substrati użati biex jidentifikaw teħid mill-ġdid importanti tal-medicina (OAT1, OAT3, OATP1B1, OATP1B3, OCT1, u OCT2) u trasportaturi tal-effluss (P-gp u BCRP) kien ittestjat *in vitro*. Ma huma mistennija li jseħħu l-ebda interazzjonijiet rilevanti b'mod kliniku b'dawn it-trasportaturi, bl-eċċezzjoni ta' BCRP.

Fi studju kliniku li qabel il-farmakokinetika ta' doża waħda (10 mg) ta' rosuvastatin (sustrat ta' BCRP) waħdu jew flimkien ma' għoti mill-halq ta' tedizolid phosphate 200 mg, l-AUC u s- $C_{max}$  ta' rosuvastatin, żdiedu b'madwar 70% u 55%, rispettivament, meta ngħata flimkien ma' Sivextro (ara sezzjoni 4.5). Għalhekk, Sivextro li jingħata mill-halq jista' jwassal għal inibizzjoni ta' BCRP fil-livell tal-musrana.

#### *Inibizzjoni ta' monoamine oxidase*

Tedizolid huwa inibitur riversibbli ta' MAO *in vitro*; madankollu, ma hija mistennija l-ebda interazzjoni meta jitqabblu l- $IC_{50}$  u l-espożizzjonijiet mistennija fil-plażma fil-bniedem. Ma kienet osservata l-ebda evidenza ta' inibizzjoni ta' MAO-A fl-istudji ta' Fazi 1 imfassla speċifikament biex jinvestigaw il-potenzjal għal din l-interazzjoni.

#### *Sustanzi adrenergici*

Twettqu żewġ studji crossover ikkontrollati bi placebo biex jiġi vvalutat il-potenzjal ta' 200 mg tedizolid phosphate orali fi stat fiss li jsaħħaħ ir-risponsi ta' żieda fil-pressjoni permezz ta' taġġis tal-kanali tad-demmi ta' pseudoephedrine u tyramine f'individwi f'saħħithom. L-ebda bidla sinifikanti fil-pressjoni tad-demmi jew fir-rata tat-taħbit tal-qalb ma giet osservata b'pseudoephedrine. Id-doża medjana ta' tyramine meħtieġa li tikkawża żieda fil-pressjoni tad-demmi sistolika ta'  $\geq 30$  mmHg mill-linja bażi qabel id-doża kienet 325 mg b'tedizolid phosphate meta mqabbla ma' 425 mg bi placebo. L-għoti ta' Sivextro ma' ikel b'ħafna tyramine (jiġifieri, li fih livelli ta' tyramine ta' madwar 100 mg) mhux mistenni li jgħalluq rispons ta' żieda fil-pressjoni permezz ta' taġġis tal-kanali tad-demmi.

#### *Sustanzi serotonergici*

L-effetti serotonergici b'doži ta' tedizolid phosphate sa 30 darba aktar mid-doża ekwivalenti tal-bniedem ma kinux differenti mill-kontroll bis-sustanza li fiha tingarr is-sustanza attiva f'mudell ta' ġurdien li jbasar l-attività serotonergika tal-moħħ. Hemm *data* limitata f'pazjenti dwar l-interazzjoni bejn is-sustanzi serotonergici u tedizolid phosphate. Fi studji ta' Fazi 3, l-individwi li jieħdu sustanzi serotonergici inkluż antidepressanti bħal inibituri selettivi tat-teħid mill-ġdid ta' serotonin (SSRIs), antidepressanti triċikliċi, u agonisti tar-riċettur ta' 5-hydroxytryptamine (5-HT<sub>1</sub>) ta' serotonin (triptani), meperidine, jew buspirone ġew esklużi.

### **5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà**

Ma twettqux studji fit-tul dwar il-karċinogenità b'tedizolid phosphate.

Dożaġġ ripetut orali u ġol-vina ta' tedizolid phosphate fi studji tossikoloġici ta' xahar u 3-xhur fil-firien iproduċew ipoċellularità tal-mudullun tal-għadam (ċelluli mijelojdi, eritrojdi, u megakarjociti) li kienet tiddependi fuq id-doża u ż-żmien, bi tnaqqis assoċjat fl-RBCs, WBCs u plejtlits li jiċċirkolaw. Dawn l-effetti wrew evidenza ta' reversibbiltà u seħħew f'livelli ta' espożizzjoni għal tedizolid fil-plażma (AUC)  $\geq 6$ -darbiet aktar mill-espożizzjoni fil-plażma assoċjata mad-doża terapewtika tal-bniedem. Fi studju immunotossikoloġiku ta' xahar fil-firien, dożaġġ orali ripetut ta' tedizolid phosphate ntweraw li jnaqqas b'mod sinifikanti iċ-ċelluli B u ċ-ċelluli T tal-milsa u li jnaqqas it-titers IgG fil-plażma. Dawn l-effetti seħħew f'livelli ta' espożizzjoni għal tedizolid fil-plażma (AUC)  $\geq 3$  darbiet

aktar mill-espożizzjoni mistennija fil-plażma tal-bniedem assoċjata mad-doża terapewtika.

Studju newropatologiku speċjali twettaq f'firien Long Evans ippigmentati mogħtija tedizolid phosphate kuljum sa 9 xhur. Dan l-istudju uża evalwazzjoni morfologika sensitiva ta' tessut periferali u tas-sistema nervuża ċentrali ppreservat permezz ta' perfużjoni. Ma kien hemm l-ebda evidenza ta' newrotossicità, inkluż il-bidliet fl-imġiba newrologika jew in-newropatija ottika jew periferali, assoċjata ma' tedizolid wara l-1, 3, 6 jew 9 xhur ta' għoti orali sa doži b'livelli ta' espożizzjoni fil-plażma (AUC) sa 8-darbiet akbar mill-espożizzjoni mistennija fil-plażma tal-bniedem fid-doża terapewtika orali.

Tedizolid phosphate kien negattiv għal ġenotossicità fl-assaġġi *in vitro* kollha (mutazzjoni batterjali maqluba [Ames], aberrazzjoni kromosomali taċ-ċelluli tal-pulmun tal-hamster Ċiniż [CHL - *Chinese hamster lung*]) u fit-testijiet *in vivo* kollha (mikronukleu tal-mudullun tal-ghadam tal-ġurdien, sintesi tad-DNA mhux skedata tal-fwied tal-firien). Tedizolid, iġġenerat minn tedizolid phosphate wara attivazzjoni metabolika (*in vitro* u *in vivo*), kien ittestjat ukoll għal ġenotossicità. Tedizolid kien pożittiv f'assaġġ tal-aberrazzjoni kromosomali taċ-ċellula ta' CHL *in vitro*, iżda negattiv għal ġenotossicità f'assaġġi oħrajn *in vitro* (Ames, mutagenicità tal-limfoma tal-ġrieden) u *in vivo* f'assaġġ tal-mikronukleu tal-mudullun tal-ghadam tal-ġurdien.

Tedizolid phosphate ma kellu l-ebda effett avvers fuq il-fertilità jew fuq il-prestazzjoni riproduttiva ta' firien irġiel, inkluż l-ispermatogenezi, f'doži orali sal-akbar doża ttestjata ta' 50 mg/kg/jum, jew firien nisa adulti f'doži orali sal-akbar doża ttestjata ta' 15 mg/kg/jum. Dawn il-livelli ta' doži huma ekwivalenti għal margini ta' espożizzjoni ta'  $\geq 5.3$  darbiet għall-irġiel u  $\geq 4.2$  darbiet għan-nisa meta mqabbla mal-livelli tal-AUC<sub>0-24</sub> ta' tedizolid fil-plażma bid-doża terapewtika orali tal-bniedem.

Studji tal-iżvilupp tal-embriju u tal-fetu fil-ġrieden u l-firien ma wrew l-ebda evidenza ta' effett teratoġeniku f'livelli ta' espożizzjoni ta' 4-darbiet u 6-darbiet aktar, rispettivament, minn dawk mistennija fil-bniedem. Fi studji tal-embriju u tal-fetu, tedizolid phosphate ntweraw li jipproduċi tossicitajiet fl-iżvilupp tal-fetu fil-ġrieden u l-firien. Effetti fl-iżvilupp tal-fetu li jseħħu fil-ġrieden fin-nuqqas ta' tossicità tal-omm inkluż tnaqqis fil-piżijiet tal-fetu u żieda fl-incidanza ta' fużjoni tal-qarquċa kostali (taħrix tal-predisposizzjoni ġenetika normali għal varjazzjonijiet sternali fir-razza CD-1 tal-ġrieden) bid-doża għolja ta' 25 mg/kg/jum (4-darbiet il-livell ta' espożizzjoni tal-bniedem ibbażat fuq l-AUCs). Fil-firien, tnaqqis fil-piż tal-fetu u żieda fil-varjazzjonijiet skeletriċi inkluż tnaqqis fl-ossifikazzjoni tal-isternabrae, il-vertebri, u l-kranju kienu osservati fid-doża għolja ta' 15 mg/kg/jum (6-darbiet l-espożizzjoni tal-bniedem ibbażata fuq l-AUCs) u kienu assoċjati ma' tossicità tal-omm (tnaqqis fil-piżijiet tal-ġisem tal-omm). Il-livelli mingħajr ebda effett avvers osservati (NOAELs - *no observed adverse effect levels*) għal tossicità tal-fetu fil-ġrieden (5 mg/kg/jum) kif ukoll tossicità tal-omm u tal-fetu fil-firien (2.5 mg/kg/jum) kienu assoċjati ma' valuri tal-erġa taħt il-kurva (AUC) tal-plażma ta' tedizolid bejn wieħed u ieħor ekwivalenti għall-valur tal-AUC ta' tedizolid assoċjat mad-doża orali terapewtika tal-bniedem.

Tedizolid jiġi eliminat fil-halib tal-firien li jkunu qegħdin iredgħu u l-koncentrazzjonijiet osservati kienu simili għal dawk fil-plażma tal-omm.

## 6. TAGHRIF FARMACEWTIKU

### 6.1 Lista ta' eċċipjenti

Mannitol  
Sodium hydroxide (għall-aġġustament tal-pH)  
Hydrochloric acid (għall-aġġustament tal-pH)

### 6.2 Inkompatibbiltajiet

Dan il-prodott mediċinali m'għandux jithallat ma' prodotti mediċinali oħrajn ħlief dawk imsemmija f'sezzjoni 6.6. Sivextro huwa inkompatibbli ma' kwalunkwe soluzzjoni li fiha katjoni divalenti (eż.,

Ca<sup>2+</sup>, Mg<sup>2+</sup>), inkluz l-Injezzjoni ta' Lactated Ringer u s-Soluzzjoni ta' Hartmann.

### **6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali**

3 snin.

Il-hin kombinat tal-ħażna (mir-rikostituzzjoni sad-dilwizzjoni sal-ghoti) m'għandux jaqbez l-24 siegħa meta jinħażen f'temperatura ambjentali jew fi frigg (2°C - 8°C).

### **6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna**

Dan il-prodott mediċinali m'għandux bżonn ħażna speċjali. Għall-kondizzjonijiet ta' ħażna wara r-rikostituzzjoni u d-dilwizzjoni tal-prodott mediċinali, ara sezzjoni 6.3.

### **6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih**

Kunjett tal-ħġieġ tat-Tip I (10 mL) ċar tal-borosilicate forma ta' tubu b'tapp tal-gomma chlorobutyl griż silikonizzat. Disponibbli f'pakketti ta' kunjett 1 u 6 kunjetti.

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkun fis-suq.

### **6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi u għal immaniġġar iehor**

Il-kunjetti ta' Sivextro għandhom jintużaw darba biss.

Għandu jingħata bhala infużjoni ġol-vina biss. Ma għandux jingħata bhala bolus ġol-vina.

Għandha tiġi segwita teknika asettika fil-preparazzjoni tas-soluzzjoni għall-infużjoni. Il-kontenut tal-kunjett għandu jiġi rikostitwit b'4 mL ta' ilma għall-injezzjonijiet, u għandu jithallat bil-mod sakemm it-trab jinħall kompletament. M'għandekx thawdu jew iċċaqalqu bil-qawwi peress li dan jista' jikkawża raġħwa.

Għall-ghoti, is-soluzzjoni rikostitwita għandha tkompli tiġi ddilwita aktar b'250 mL ta' soluzzjoni ta' 0.9% sodium chloride għall-injezzjoni. Il-borża ma għandhiex titħawwad. Is-soluzzjoni li tinkiseb hija soluzzjoni ċara bla kulur jew safra ċara u għandha tingħata fuq medda ta' madwar siegħa.

Hija disponibbli biss *data* limitata dwar il-kompatibbiltà ta' Sivextro ma' sustanzi għal ġol-vina oħrajn, għalhekk addittivi jew prodotti mediċinali oħrajn ma għandhomx jizdiedu mal-kunjetti għal użu ta' darba ta' Sivextro jew jiġu infużi simultanjament. Jekk jintuża l-istess pajp irqiq ġol-vina għal infużjoni ta' diversi prodotti mediċinali differenti wara xulxin, il-pajp għandu jitlahlah b'0.9% sodium chloride qabel u wara l-infużjoni.

Is-soluzzjoni rikostitwita għandha tiġi eżaminata viżwalment għal materjal f'sura ta' frak qabel ma tingħata. Soluzzjonijiet rikostitwiti li fihom frak viżibbli għandhom jintremew.

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.

## **7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGHID FIS-SUQ**

Merck Sharp & Dohme B.V.  
Waarderweg 39  
2031 BN Haarlem  
L-Olanda

**8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

EU/1/15/991/002

EU/1/15/991/003

**9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI**

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 23 ta' Marzu 2015

Data tal-aħħar tiġdid: 9 ta' Jannar 2020

**10. DATA TA' REVIZJONI TAT-TEST**

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <http://www.ema.europa.eu>.

## **ANNEX II**

- A. MANIFATTURI RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-  
LOTT**
- B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD  
IL-PROVVISTA U L-UŻU**
- C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-  
AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**
- D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-  
RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFETTIV TAL-PRODOTT  
MEDIĊINALI**

## **A. MANIFATTURI RESPONSABBLI GĦALL-ĦRUĠ TAL-LOTT**

Isem u indirizz tal-manifatturi responsabbli għall-ħruġ tal-lott

Merck Sharp & Dohme B.V.  
Waarderweg 39  
2031 BN Haarlem  
L-Olanda

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

Fuq il-fuljett ta' tagħrif tal-prodott mediċinali għandu jkun hemm l-isem u l-indirizz tal-manifattur responsabbli għall-ħruġ tal-lott ikkonċernat.

## **B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU**

Prodott mediċinali li jingħata bir-riċetta tat-tabib.

## **C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OĦRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ**

- **Rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà (PSURs)**

Ir-rekwiżiti biex jiġu pprezentati PSURs għal dan il-prodott mediċinali huma mnizzla fil-lista tad-dati ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u kwalunkwe aġġornament sussegwenti ppubblikat fuq il-portal elettroniku Ewropew tal-mediċini.

## **D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFIKAĊI TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

- **Pjan tal-ġestjoni tar-riskju (RMP)**

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq (MAH) għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi meħtieġa ta' farmakoviġilanza dettaljati fl-RMP maqbul ipprezentat fil-Modulu 1.8.2 tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP aġġornat għandu jiġi pprezentat:

- Meta l-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini titlob din l-informazzjoni;
- Kull meta s-sistema tal-ġestjoni tar-riskju tiġi modifikata speċjalment minhabba li tasal informazzjoni ġdida li tista' twassal għal bidla sinifikanti fil-profil bejn il-benefiċċju u r-riskju jew minhabba li jintlaħaq għan importanti (farmakoviġilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji).

**ANNEX III**

**TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF**

## **A. TIKKETTAR**



**TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**

**KARTUNA TA' BARRA**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Sivextro 200 mg pilloli miksijin b'rita  
tedizolid phosphate

**2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)**

Kull pillola miksija b'rita fiha 200 mg tedizolid phosphate.

**3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI**

**4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

Pillola miksija b'rita

6 x 1 pilloli miksijin b'rita

**5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA**

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

Għal użu orali.

**6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

**7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**

**8. DATA TA' SKADENZA**

JIS

**9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN**

**10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN**

**11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

Merck Sharp & Dohme B.V.  
Waarderweg 39  
2031 BN Haarlem  
L-Olanda

**12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

EU/1/15/991/001

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lott

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA**

Prodott mediċinali li jinghata bir-riċetta tat-tabib.

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

Sivextro

**17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D**

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

**18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM**

PC  
SN  
NN

**TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI  
FOLJI**

**1. ISEM IL-PRODOTT MEDICINALI**

Sivextro 200 mg pilloli  
tedizolid phosphate

**2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

MSD

**3. DATA TA' SKADENZA**

JIS

**4. NUMRU TAL-LOTT**

Lott

**5. OHRAJN**

Qaxxar, imbaghad imbotta

**TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**

**KARTUNA TA' BARRA (KUNJETT)**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Sivextro 200 mg trab għal konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni  
tedizolid phosphate

**2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)**

Kull kunjett fih disodium tedizolid phosphate li jikkorrispondi għal 200 mg tedizolid phosphate.  
Wara r-rikostituzzjoni, kull mL fih 50 mg tedizolid phosphate.

**3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI**

Eċċipjenti: mannitol, sodium hydroxide, hydrochloric acid

**4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

Trab għal konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni  
kunjett 1  
6 kunjetti

**5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA**

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

**Użu għol-vina wara rikostituzzjoni u dilwizzjoni.**  
Sabiex jintuża darba biss

**6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

**7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**

**8. DATA TA' SKADENZA**

JIS

**9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN**

**10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN**

**11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

Merck Sharp & Dohme B.V.  
Waarderweg 39  
2031 BN Haarlem  
L-Olanda

**12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

EU/1/15/991/002 kunjett 1  
EU/1/15/991/003 6 kunjetti

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lott

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA**

Prodott mediċinali li jingħata bir-ricetta tat-tabib.

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

Il-gustifikazzjoni biex ma jkunx inkluz il-Braille hija aċċettata.

**17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D**

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluz.

**18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM**

PC  
SN  
NN

**TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTI Ż-ŻGHAR EWLENIN  
TIKKETTA TAL-KUNJETT**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA**

Sivextro 200 mg trab għal konċentrat  
tedizolid phosphate  
IV

**2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA**

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

**3. DATA TA' SKADENZA**

JIS

**4. NUMRU TAL-LOTT**

Lott

**5. IL-KONTENUT SKONT IL-PIŻ, VOLUM, JEW PARTI INDIVIDWALI**

200 mg

**6. OHRAJN**

## **B. FULJETT TA' TAGHRIF**

## Fuljett ta' tagħrif: Informazzjoni għall-pazjent

### Sivextro 200 mg pilloli miksijin b'rita tedizolid phosphate

#### Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tiehu din il-medicina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.
- Din il-medicina għet mogħtija lilek biss. M'għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara anke jekk għandhom l-istess sinjali ta' mard bħal tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju possibbli li mhux elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

#### F'dan il-fuljett

1. X'inhum Sivextro u għalxiex jintuza
2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Sivextro
3. Kif għandek tiehu Sivextro
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħzen Sivextro
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

#### 1. X'inhum Sivextro u għalxiex jintuza

Sivextro huwa antibijotiku li fih is-sustanza attiva tedizolid phosphate. Huwa jifforma parti minn grupp ta' medicini msejha "oxazolidinones".

Huwa jintuza biex jittratta adulti u adolexxenti li għandhom 12-il sena u aktar b'infekzjonijiet fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda.

Huwa aħdem billi jwaqqaf it-tkabbir ta' ċerti batterji li jistgħu jikkawżaw infekzjonijiet serji.

#### 2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Sivextro

##### Tihux Sivextro

- jekk inti allergiku għal tedizolid phosphate jew għal xi sustanza oħra ta' din il-medicina (imnizzla fis-sezzjoni 6).

##### Twissijiet u prekawzjonijiet

It-tabib tiegħek ser ikun iddeċieda jekk Sivextro huwiex xieraq biex jittratta l-infezzjoni tiegħek.

Kellem lit-tabib jew lill-infermier tiegħek qabel tiehu Sivextro jekk xi waħda mill-kundizzjonijiet li ġejjin japplikaw għalik:

- qed tbatu minn dijarea, jew batejt minn dijarea waqt (jew sa xahrejn wara) li kont qed tiehu antibijotiċi fil-passat.
- inti allergiku/a għal medicini oħrajn li jagħmlu parti mill-grupp "oxazolidinones" (eż. linezolid, cycloserine).
- għandek storja ta' ħruġ ta' demm jew titbenġel faċilment (li jistgħu jkunu sinjal ta' numru baxx ta' plejtlits, iċ-ċelluli żgħar involuti fit-tagħqid tad-demm tiegħek).
- għandek problemi fil-kliewi.
- qed tiehu ċerti medicini għat-trattament tad-depressjoni, magħrufin bħala triċikliċi, SSRIs (inibituri selettivi tat-teħid mill-ġdid ta' serotonin), opjojdi jew MAOIs (inibituri ta' monoamine oxidase). L-użu ta' dawn il-medicini flimkien ma' tedizolid phosphate jista' jwassal għas-sindrome ta' serotonin, kundizzjoni li potenzjalment tista' tkun ta' periklu għall-ħajja (b'sintomi



bħal sens ta' diżorjentament, diffikultà biex tikkoncentra, temperatura għolja, riflessi miżjuda, diffikultà biex tikkoordina l-movimenti tal-muskoli). Ara Mediċini oħra u Sivextro għal eżempji.

- qed tieħu ċerti mediċini użati għat-trattament tal-emigranja magħrufin bħala “triptans” Ara Mediċini oħra u Sivextro għal eżempji.

Staqsì lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek jekk m'intix ċert jekk intix tieħu xi waħda minn dawn il-mediċini.

### Dijarea

Ikkuntattja lit-tabib tiegħek minnufih jekk tbatì minn dijarea waqt jew wara t-trattament tiegħek. Tihux xi mediċini biex tittratta d-dijarea tiegħek mingħajr ma l-ewwel tiċċekkja mat-tabib tiegħek.

### Reżistenza għall-antibijotiċi

Maz-żmien il-batterji jistgħu jsiru reżistenti għat-trattament b'antibijotiċi. Dan huwa meta l-antibijotiċi ma jistgħux iwaqqfu t-tkabbir tal-batterji u jitrattaw l-infezzjoni tiegħek. It-tabib tiegħek se jiddeċiedi jekk għandekx tingħata Sivextro biex tittratta l-infezzjoni tiegħek.

### Effetti sekondarji possibbli

Ċerti effetti sekondarji ġew osservati b'Sivextro jew membru ieħor tal-klassi ta' oxazolidinone meta jingħata fuq perjodu li jaqbeż dak rakkomandat għal Sivextro. Għid lit-tabib tiegħek minnufih jekk tbatì minn xi wieħed minn dawn waqt li tkun qed tieħu Sivextro:

- għadd baxx ta' ċelluli tad-demem bojod
- anemija (għadd baxx ta' ċelluli tad-demem ħomor)
- joħroġ id-demem jew titbenġel faċilment
- telf ta' sensittività f'idejk jew f'saqajk (bħal titrix, tingiż/tnemnim, jew uġiġh qawwi)
- xi problemi fil-vista tiegħek bħal vista mċajpra, tibdil fil-mod kif tara l-kuluri, diffikultà biex tara d-dettall jew jekk il-kamp viżiv tiegħek isir ristrett.

### **Tfal**

Din il-mediċina ma għandhiex tintuża fi tfal ta' taħt it-12-il sena minħabba li għadha ma ġietx studjata biżżejjed f'din il-popolazzjoni.

### **Mediċini oħra u Sivextro**

Għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek jekk qed tieħu, ħadt dan l-aħħar jew tista' tieħu xi mediċini oħra. Huwa speċjalment importanti li tgħid lit-tabib tiegħek jekk qed tieħu wkoll:

- amitriptyline, citalopram, clomipramine, dosulepin, doxepin, fluoxetine, fluvoxamine, imipramine, isocarboxazid, lofepramine, moclobemide, paroxetine, phenelzine, selegiline, sertraline, duloxetine u venlafaxine (użati għat-trattament tad-depressjoni). Hemm riskju li tedizolid phosphate jista' jinteraġixxi ma' ċerti mediċini, inklużi dawk imsemmija, biex jikkawża effetti sekondarji bħal bidla fil-pressjoni tad-demem jew fit-temperatura.
- sumatriptan, zolmitriptan (użati għat-trattament tal-emigranja)
- opjojdi (bħal fentanyl)
- imatinib, lapatinib (jintużaw għat-trattament tal-kanċer)
- methotrexate (jintuża għat-trattament tal-kanċer, artrite reumatoidje jew psorjasi)
- sulfasalazine (jintuża għat-trattament ta' mard infjammatorju fil-musrana)
- topotecan (jintuża għat-trattament tal-kanċer)
- statins bħal pitavastatin, rosuvastatin (jintużaw biex ibaxxu l-kolesterol fid-demem)

Sivextro jista' jinterferixxi mal-effetti ta' dawn il-mediċini. It-tabib tiegħek se jispjegalek aktar.

### **Tqala u treddiġh**

Jekk inti tqila jew qed tredda', taħseb li tista' tkun tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija, itlob il-parir tat-tabib jew tal-ispizjar tiegħek qabel tieħu din il-mediċina.

Mhux magħruf jekk Sivextro jgħaddix fil-ħalib tas-sider tal-bniedem. Staqsì lit-tabib tiegħek għal parir

qabel ma tredda' lit-tarbija tiegħek.

### **Sewqan u thaddim ta' magni**

M'għandekx issuq jew thaddem magni jekk thossok stordut/a jew għajjen/a wara li tieħu din il-mediċina.

### **3. Kif għandek tieħu Sivextro**

Dejjem għandek tieħu din il-mediċina skont il-parir eżatt tat-tabib jew l-ispizjar tiegħek. Iċċekkja mat-tabib jew mal-ispizjar tiegħek jekk ikollok xi dubju.

Id-doża rakkomandata hija pillola waħda ta' 200 mg darba kuljum għal 6 ijiem. Il-pilloli jinbelgħu shaħ u jistgħu jittieħdu kemm mal-ikel jew xorb kif ukoll mingħajr ikel jew xorb. Kellem tabib jekk ma thossokx aħjar, jew jekk tmur għall-aġar wara 6 ijiem.

#### **Jekk tieħu Sivextro aktar milli suppost**

Ikkuntattja lit-tabib, lill-ispizjar jew lid-dipartiment tal-emergenza tal-eqreb sptar malajr kemm jista' jkun jekk tieħu aktar pilloli milli suppost tieħu, u hu l-mediċina tiegħek miegħek.

#### **Jekk tinsa tieħu Sivextro**

Jekk tinsa tieħu l-mediċina tiegħek, hu d-doża malajr kemm jista' jkun fi kwalunkwe hin sa 8 sigħat qabel id-doża skedata li jkun imiss. Jekk ikun fadal inqas minn 8 sigħat qabel id-doża li jmiss, allura stenna d-doża skedata li jmiss. M'għandekx tieħu doża doppja biex tpatti għal kull doża li tkun insejt tieħu. Jekk ikollok xi dubju, ikkuntattja lill-ispizjar għal parir.

Għandek tieħu s-6 pilloli kollha biex ittemm il-kors ta' trattament tiegħek, anki jekk tkun qbiżt doża.

#### **Jekk tieqaf tieħu Sivextro**

Jekk tieqaf tieħu Sivextro mingħajr il-parir tat-tabib tiegħek, is-sintomi tiegħek jistgħu jaggravaw. Kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek qabel tieqaf tieħu l-mediċina tiegħek.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-mediċina, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.

### **4. Effetti sekondarji possibbli**

Bħal kull mediċina oħra, din il-mediċina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd.

**Kellem lit-tabib tiegħek mill-ewwel** jekk issofri minn dijarea waqt jew wara t-trattament tiegħek.

#### **Effetti sekondarji oħra jistgħu jinkludu:**

Effetti sekondarji komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 10)

- Nawsja
- Rimettar
- Uġiġħ ta' ras
- Ħakk madwar il-ġisem kollu
- Għeja
- Sturdament

Effetti sekondarji mhux komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 100)

- Infezzjonijiet fungali tal-ġilda, il-ħalq u l-vaġina (traxx orali/vaġinali)
- Ħakk (inkluz ħakk minħabba reazzjoni allergika), telf ta' xagħar, akne, raxx jew horriqija ħamra u/jew bil-ħakk, jew tegħreq b'mod eċċessiv
- Tnaqqis jew telf ta' sensitività tal-ġilda, sensazzjoni ta' tnefnim/tingiż fil-ġilda

- Fwawar ta' shana jew hmura fil-wicc, l-ghonq jew fil-parti ta' fuq tas-sider
- Axxess (boċċa minfuha, mimlija bil-materja)
- Infjezzjoni, infjammazzjoni jew ħakk fil-vagina
- Ansjeta, irritabbiltà, tregħid jew tertir
- Infjezzjoni fil-passaġġ respiratorju (sinus, grizmejn u sider)
- Nixfa fl-imnieher, kongestjoni fis-sider, sogħla
- Ngħas, mod ta' rقاد mhux normali, diffikultà biex torqod, inkubi (holm mhux pjaċevoli/tad-dwejjaq)
- Ħalq xott, stitikezza, indigestjoni, ugiġh/skumdità fiż-żaqq (addome), tqalligħ, skossi mingħajr rimettar, demm aħmar qawwi fl-ippurgar
- Marda ta' rifluss tal-aċidu (hruq ta' stonku, ugiġh jew diffikultà biex tibra'), gass
- Ugiġh fil-ġogi, spażmi fil-muskoli, ugiġh fid-dahar, ugiġh fl-ghonq, ugiġh/skumdità fid-dirghajn/riglejn, tnaqqis fil-forza tal-qabda
- Vista mċajpra, "floaters" (forom żgħar għaddejjin fil-kamp viziv)
- Nodi limfatiċi minfuħin jew imkabbra
- Reazzjoni allergika
- Deidratazzjoni
- Kontroll ħazin tad-dijabete
- Sens anormali tat-togħma
- Tahbit tal-qalb bil-mod
- Deni
- Nefha fl-għekiesi u/jew is-saqajn
- Awrina li tinxtamm mhux normali, testijiet tad-demmm mhux normali

Frekwenza mhux magħrufa (ma tistax tittiehed stima tal-frekwenza mid-*data* disponibbli)

- Hruq ta' demm jew titbenġel faċilment (minħabba numru baxx ta' plejtlits fid-demmm, iċ-ċelluli żgħar involuti fit-tagħqid tad-demmm tiegħek)

### **Rappurtar tal-effetti sekondarji**

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellek lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla f'[Appendiċi V](#). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

## **5. Kif taħzen Sivextro**

Żomm din il-medicina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Tużax din il-medicina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq it-tikketta tal-kartuna jew tal-folja wara "JIS". Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.

Dan il-prodott medicinali m'għandux bżonn ħażna speċjali

Tarmix medicini mal-ilma tad-dranaġġ jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispizjar tiegħek dwar kif għandek tarmi medicini li m'għadexx tuża. Dawn il-miżuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

## **6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra**

### **X'fih Sivextro**

- Is-sustanza attiva hi tedizolid phosphate. Kull pillola miksija b'rita fiha 200 mg ta' tedizolid phosphate.
- Is-sustanzi mhux attivi l-oħra huma microcrystalline cellulose, mannitol, povidone, crospovidone u magnesium stearate fi ħdan il-qalba tal-pillola. Il-kisja tar-rita tal-pillola fiha

polyvinyl alcohol, titanium dioxide (E171), macrogol, talc u iron isfar (E172).

### **Kif jidher Sivextro u l-kontenut tal-pakkett**

Sivextro huwa pillola ovali, miksija b'rita safra mmarkata b' 'TZD' fuq naħa waħda u b' '200' fuq in-naħa l-oħra.

Huwa disponibbli bhala 6 pilloli× 1 f'folji mtaqqbin b'doži waħdiet.

### **Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq u Manifattur**

Merck Sharp & Dohme B.V.

Waarderweg 39

2031 BN Haarlem

L-Olanda

Għal kull tagħrif dwar din il-mediċina, jekk jogħġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq:

#### **België/Belgique/Belgien**

MSD Belgium

Tél/Tel: +32(0)27766211

dpoc\_belux@merck.com

#### **Lietuva**

UAB Merck Sharp & Dohme

Tel.: +370 5 278 02 47

msd\_lietuva@merck.com

#### **България**

Мерк Шарп и Доум България ЕООД

Тел.: +359 2 819 3737

info-msdbg@merck.com

#### **Luxembourg/Luxemburg**

MSD Belgium

Tél/Tel: +32(0)27766211

dpoc\_belux@merck.com

#### **Česká republika**

Merck Sharp & Dohme s.r.o.

Tel.: +420 233 010 111

dpoc\_czechslovak@merck.com

#### **Magyarország**

MSD Pharma Hungary Kft.

Tel.: +36 1 888 53 00

hungary\_msd@merck.com

#### **Danmark**

MSD Danmark ApS

Tlf: +45 4482 4000

dkmail@merck.com

#### **Malta**

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited

Tel: 8007 4433 (+356 99917558)

malta\_info@merck.com

#### **Deutschland**

MSD Sharp & Dohme GmbH

Tel: 0800 673 673 673 (+49 (0) 89 4561 0)

e-mail@msd.de

#### **Nederland**

Merck Sharp & Dohme B.V.

Tel: 0800 9999000 (+31 23 5153153)

medicalinfo.nl@merck.com

#### **Eesti**

Merck Sharp & Dohme OÜ

Tel.: +372 6144 200

msdeesti@merck.com

#### **Norge**

MSD (Norge) AS

Tlf: +47 32 20 73 00

msdnorge@msd.no

#### **Ελλάδα**

MSD Α.Φ.Β.Ε.Ε.

Τηλ: +30 210 98 97 300

dpoc\_greece@merck.com

#### **Österreich**

Merck Sharp & Dohme Ges.m.b.H.

Tel: +43 (0) 1 26 044

dpoc\_austria@merck.com

#### **España**

Merck Sharp & Dohme de España, S.A.

Tel: +34 91 321 06 00

msd\_info@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 804650  
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

**Dan il-fuljett kien rivedut l-aħħar f' {XX/SSSS}.**

Informazzjoni ddettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini: <http://www.ema.europa.eu>.

## Fuljett ta' tagħrif: Informazzjoni għall-pazjent

### Sivextro 200 mg trab għal koncentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni tedizolid phosphate

#### Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tirċievi din il-mediċina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib jew l-infermier tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib jew lill-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

#### F'dan il-fuljett

1. X'inhum Sivextro u għalxiex jintuża.
2. X'għandek tkun taf qabel ma tingħata Sivextro
3. Kif ser tingħata Sivextro
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħzen Sivextro
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

#### 1. X'inhum Sivextro u għalxiex jintuża

Sivextro huwa antibijotiku li fih is-sustanza attiva tedizolid phosphate. Huwa jifforma parti minn grupp ta' mediċini msejha "oxazolidinones."

Huwa jintuża biex jittratta adulti u adolexxenti li għandhom 12-il sena u aktar b'infekzjonijiet fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda.

Huwa aħdem billi jwaqqaf it-tkabbir ta' ċerti batterji li jistgħu jikkawżaw infekzjonijiet serji.

#### 2. X'għandek tkun taf qabel ma tingħata Sivextro

##### Tużax Sivextro:

- jekk inti allergiku għal tedizolid phosphate jew għal xi sustanza oħra ta' din il-mediċina (imnizzla fis-sezzjoni 6).

##### Twissijiet u prekawzjonijiet

It-tabib tiegħek se jkun iddeċieda jekk Sivextro huwiex adattat biex jittratta l-infezzjoni tiegħek.

Kellem lit-tabib jew lill-infermier tiegħek qabel ma tingħata Sivextro jekk xi waħda minn dawn li ġejjin tapplika għalik:

- qed tbatu minn dijarea, jew batejt minn dijarea waqt (jew sa xahrejn wara) li kont qed tiġi ttrattat b'antibijotiċi fil-passat.
- inti allergiku/a għal mediċini oħrajn li jagħmlu parti mill-grupp "oxazolidinones" (eż. linezolid, cycloserine).
- għandek storja ta' ħrug ta' demm jew titbenġel faċilment (li jistgħu jkunu sinjal ta' numru baxx ta' plejtlits, iċ-ċelluli żgħar involuti fit-tagħqid tad-demm tiegħek).
- għandek problemi fil-kliewi.
- qed tiehu ċerti mediċini għat-trattament tad-depressjoni, magħrufin bhala triċikliċi, SSRIs (inibituri selettivi tat-teħid mill-ġdid ta' serotonin), opjojdi jew MAOIs (inibituri ta' monoamine oxidase). L-użu ta' dawn il-mediċini flimkien ma' tedizolid phosphate jista' jwassal għas-sindrome ta' serotonin, kundizzjoni li potenzjalment tista' tkun ta' periklu għall-ħajja (b'sintomi bħal sens ta' diżorjentament, diffikultà biex tikkoncentra, temperatura għolja, riflessi miżjudi, diffikultà biex tikkordina l-movimenti tal-muskoli). Ara Mediċini oħra u Sivextro għal

eżempji.

- qed tiehu ċerti mediċini użati għat-trattament tal-emigranja magħrufin bħala “triptans”. Ara Mediċini oħra u Sivextro għal eżempji.

Staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek jekk m'intix ċert jekk intix tieħu xi waħda minn dawn il-mediċini.

### Dijarea

Ikkuntattja lit-tabib tiegħek minnufih jekk tbatu minn dijarea waqt jew wara t-trattament tiegħek. Tihux xi mediċini biex tittratta d-dijarea tiegħek mingħajr ma l-ewwel tiċċekkja mat-tabib tiegħek.

### Reżistenza għall-antibijotiċi

Maz-żmien, il-batterji jistgħu jsiru reżistenti għat-trattament b'antibijotiċi. Dan huwa meta l-antibijotiċi ma jistgħux iwaqqfu t-tkabbir tal-batterji u jittrattaw l-infezzjoni tiegħek. It-tabib tiegħek jiddeċiedi jekk għandekx tingħata Sivextro biex tittratta l-infezzjoni tiegħek.

### Effetti sekondarji possibbli

Ċerti effetti sekondarji ġew osservati b'Sivextro jew membru ieħor tal-klassi oxazolidinone meta jingħata fuq perjodu li jaqbeż dak rakkomandat għal Sivextro. Għid lit-tabib tiegħek minnufih jekk tbatu minn xi wieħed minn dawn waqt li tkun qed tieħu Sivextro:

- għadd baxx ta' ċelluli tad-demem bojod
- anemija (għadd baxx ta' ċelluli tad-demem ħomor)
- jorog id-demem jew titbenġel faċilment
- telf ta' sensitività f'idejk jew f'saqajk (bħal titrix, tingiż/tnemnim, jew ugiġh qawwi)
- xi problemi fil-vista tiegħek bħal vista m'ajpra, tibdil fil-mod kif tara l-kuluri, diffikultà biex tara d-dettall jew jekk il-kamp viżiv tiegħek isir ristrett.

### **Tfal**

Din il-mediċina ma għandhiex tintuża fi tfal ta' taht it-12-il sena minħabba li għadha ma ġietx studjata biżżejjed f'din il-popolazzjoni.

### **Mediċini oħra u Sivextro**

Għid lit-tabib jew lill-infermier tiegħek jekk qiegħed tieħu, hadt dan l-aħħar jew tista' tieħu xi mediċini oħra. Huwa speċjalment importanti li tgħid lit-tabib tiegħek jekk qed tieħu wkoll:

- amitriptyline, citalopram, clomipramine, dosulepin, doxepin, fluoxetine, fluvoxamine, imipramine, isocarboxazid, lofepramine, moclobemide, paroxetine, phenelzine, selegiline, sertraline, duloxetine u venlafaxine (użati għat-trattament tad-depressjoni). Hemm riskju li tedizolid phosphate jista' jinteraġixxi ma' ċerti mediċini, inklużi dawk imsemmija, biex jikkawża effetti sekondarji bħal bidla fil-pressjoni tad-demem jew fit-temperatura.
- sumatriptan, zolmitriptan (użati għat-trattament tal-emigranja)
- opjojdi (bħal fentanyl)

### **Tqala u treddiġh**

Jekk inti tqila jew qed tredda', taħseb li tista' tkun tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija, itlob il-parir tat-tabib jew tal-infermier tiegħek qabel tuża din il-mediċina.

Mhux magħruf jekk Sivextro jgħaddix fil-ħalib tas-sider tal-bniedem. Staqsi lit-tabib tiegħek għal parir qabel ma tredda' lit-tarbija tiegħek.

### **Sewqan u thaddim ta' magni**

M'għandekx issuq jew thaddem magni jekk thossok stordut/a jew għajjen/a wara li tieħu din il-mediċina.

### **Sivextro fih sodium**

Din il-mediċina fiha anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull kunjett, jiġifieri essenzjalment 'hielsa mis-sodium'.

### 3. Kif ser tinghata Sivextro

Sivextro ser jinghatalek minn infermier jew tabib.

Ser jinghatalek permezz ta' dripp direttament ġol-vina fuq medda ta' madwar siegħa.

Ser tinghata infużjoni waħda ta' 200 mg ta' Sivextro darba kuljum għal 6 ijiem.

Kellem tabib jekk ma tħossokx aħjar, jew jekk tmur għall-aġar wara 6 ijiem.

#### **Jekk tinghata Sivextro aktar milli support**

Għid lit-tabib jew lill-infermier tiegħek immedjatement jekk tinsab imħasseb/imħassba li stajt inghatajt wisq Sivextro.

#### **Jekk taqbeż doża ta' Sivextro**

Għid lit-tabib jew lill-infermier tiegħek immedjatement jekk tinsab imħasseb/imħassba li jaf insejt tiegħu doża.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-medicina, staqsi lit-tabib jew lill-infermier tiegħek.

### 4. Effetti sekondarji possibbli

Bhal kull medicina oħra, din il-medicina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd.

**Kellem lit-tabib tiegħek mill-ewwel** jekk issofri minn dijarea waqt jew wara t-trattament tiegħek.

#### **Effetti sekondarji oħra jistgħu jinkludu:**

Effetti sekondarji komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 10)

- Nawsja
- Rimettar
- Uġiġħ ta' ras
- Ħakk madwar il-ġisem kollu
- Gheja
- Sturdament
- Uġiġħ jew nefha fil-post tal-infużjoni.

Effetti sekondarji mhux komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 100)

- Infezzjonijiet fungali tal-ġilda, il-ħalq u l-vaġina (traxx orali/vaġinali)
- Ħakk (inkluz ħakk minħabba reazzjoni allergika), telf ta' xagħar, akne, raxx jew ħorriqja ħamra u/jew bil-ħakk, jew tegħreq b'mod eċċessiv
- Tnaqqis jew telf ta' sensitività tal-ġilda, sensazzjoni ta' tnefnim/tingiż fil-ġilda
- Fwawar ta' sħana jew ħmura fil-wiċċ, l-għonq jew fil-parti ta' fuq tas-sider
- Axxess (boċċa minfuħa, mimlija bil-materja)
- Infezzjoni, infjammazzjoni jew ħakk fil-vaġina
- Ansjetà, irritabbiltà, tregħid jew tertir
- Infezzjoni fil-passaġġ respiratorju (sinus, griżmejn u sider)
- Nixfa fl-imnieher, kongestjoni fis-sider, sogħla
- Nġhas, mod ta' rqaq mhux normali, diffikultà biex torqod, inkubi (ħolm mhux pjaċevoli/tad-dwejjaq)
- Ħalq xott, stitikezza, indigestjoni, uġiġħ/skumdità fiż-żaqq (addome), tqalligħ, skossi mingħajr rimettar, demm aħmar qawwi fl-ippurgar
- Marda ta' rifluss tal-aċidu (ħruq ta' stonku, uġiġħ jew diffikultà biex tibra'), gass
- Uġiġħ fil-ġogi, spażmi fil-muskoli, uġiġħ fid-dahar, uġiġħ fl-għonq, uġiġħ/skumdità fid-



- dirgħajn/riglejn, tnaqqis fil-forza tal-qabda
- Vista mċajpra, "floaters" (forom żgħar għaddejjin fil-kamp viżiv)
- Nodi limfatiċi minfuħin jew imkabbra
- Reazzjoni allergika
- Deidratazzjoni
- Kontroll hażin tad-dijabete
- Sens anormali tat-togħma
- Tahbit tal-qalb bil-mod
- Deni
- Nefha fl-għekiesi u/jew is-saqajn
- Awrina li jkollha riha mhux tas-soltu, testijiet tad-demem anormali
- Reazzjonijiet għall-infużjoni (tertir, roghda jew tregħid bid-deni, uġiġh fil-muskoli, nefha tal-wiċċ, dgħjufija, hażin, qtugħ ta' nifs, għafis fis-sider u anġina pectoris).

Frekwenza mhux magħrufa (ma tistax tittiehed stima tal-frekwenza mid-*data* disponibbli)

- Ħruġ ta' demm jew titbengel faċilment (minħabba numru baxx ta' plejtlits fid-demem, iċ-ċelluli żgħar involuti fit-tagħqid tad-demem tiegħek)

### Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellek lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla f'[Appendiċi V](#). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

## 5. Kif taħzen Sivextro

Żomm din il-medicina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Tużax din il-medicina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq it-tikketta tal-kunjett wara "JIS". Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.

Din il-medicina m'għandhiex bżonn hażna speċjali.

Tużax din il-medicina jekk tinnota xi frak fis-soluzzjoni jew jekk is-soluzzjoni mhijiex ċara.

Ladarba tinfetaħ din il-medicina għandha tintuża minnufih. Jekk le, is-soluzzjoni rikostitwita u ddilwita għandha tinhażen f'temperatura ambjentali jew fi friġġ f'temperatura ta' 2°C sa 8°C, u tingħata fi żmien 24 siegħa wara r-rikostituzzjoni.

Kull fdal tal-prodott medicinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott, inkluz materjal użat għar-rikostituzzjoni, id-dilwizzjoni u l-għoti, għandu jintrema skont kif jitolbu l-liġijiet lokali.

## 6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

### X'fih Sivextro

- Is-sustanza attiva hi tedizolid phosphate. Kull kunjett ta' trab fih disodium tedizolid phosphate li huwa ugwali għal 200 mg ta' tedizolid phosphate.
- Is-sustanzi mhux attivi l-oħra huma mannitol, sodium hydroxide (għall-aġġustament tal-pH) u hydrochloric acid (għall-aġġustament tal-pH).

### Kif jidher Sivextro u l-kontenut tal-pakkett

Sivextro huwa trab abjad jagħti fl-offwajt, għal konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni f'kunjett tal-ħġieġ. It-trab jiġi rikostitwit fil-kunjett b'4 mL ta' ilma għall-injezzjonijiet. Is-soluzzjoni rikostitwita

tingibed mill-kunjett u tizzied ma' borża tal-infużjoni ta' 0.9% sodium chloride ġewwa l-isptar.

Huwa disponibbli f'pakketti li fihom kunjett wiehed jew 6 kunjetti.

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu fis-suq.

### **Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq**

Merck Sharp & Dohme B.V.  
Waarderweg 39  
2031 BN Haarlem  
L-Olanda

### **Manifattur**

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

Għal kull tagħrif dwar din il-medicina, jekk jogħġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq:

#### **België/Belgique/Belgien**

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

#### **Lietuva**

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

#### **България**

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

#### **Luxembourg/Luxemburg**

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

#### **Česká republika**

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

#### **Magyarország**

MSD Pharma Hungary Kft.  
Tel.: +361 888 5300  
hungary\_msd@merck.com

#### **Danmark**

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

#### **Malta**

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

#### **Deutschland**

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

#### **Nederland**

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

#### **Eesti**

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

#### **Norge**

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

#### **Ελλάδα**

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

#### **Österreich**

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

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: + 354 535 7000

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

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

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

MSD Finland Oy  
Puh/Tel: +358 (0) 9 804650  
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

**Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f' {XX/SSSS}.**

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini: <http://www.ema.europa.eu>.

**It-tagħrif li jmiss qed jinghata għall-professionisti tal-kura tas-saħħa biss:**

Importanti: Jekk jogħġbok irreferi għas-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott (SmPC- *Summary of Product Characteristics*) qabel tordnah b'ricetta.

Il-pazjenti li jibdew trattament bil-formulazzjoni parenterali jistgħu jinqalbu għall-prezentazzjoni orali meta indikat klinikament.

Sivextro għandu jiġi rikostitwit bl-ilma għall-injezzjonijiet u sussegwentement għandu jiġi dilwit

b'250 mL ta' 0.9% ta' sodium chloride għall-infużjoni.

Hija disponibbli biss *data* limitata dwar il-kompatibbiltà ta' Sivextro ma' sustanzi għal ġol-vina oħrajn, għalhekk addittivi jew prodotti mediċinali oħrajn ma għandhomx jizdiedu mal-kunjetti għal użu ta' darba ta' Sivextro jew jiġu infużi simultanjament. Jekk jintuża l-istess pajp irqiq ġol-vina għal infużjoni ta' diversi prodotti mediċinali differenti wara xulxin, il-pajp irqiq għandu jitlaħlaħ b'0.9% ta' sodium chloride qabel u wara l-infużjoni. Tużax Injezzjoni ta' Lactated Ringer jew Soluzzjoni ta' Hartmann.

#### *Rikostituzzjoni*

Għandha tiġi segwita teknika asettika meta tiġi ppreparata s-soluzzjoni għall-infużjoni. Irrikostitwixxi l-kontenut tal-kunjett b'4 mL ta' ilma għall-injezzjonijiet, u ħawwad bil-mod sakemm it-trab jinħall kompletament. M'għandekx tħawdu jew iċċaqalqu b'mod qawwi minhabba li dan jista' jikkawża raġwa.

#### *Dilwizzjoni*

Għall-ġhoti, is-soluzzjoni rikostitwita għandha tithallat aktar b'250 mL ta' 0.9% sodium chloride. Thawwadx il-borża. Is-soluzzjoni li tinkiseb hija soluzzjoni ċara, bla kulur jew safra ċara.

#### *Infużjoni*

Is-soluzzjoni rikostitwita għandha tiġi eżaminata viżwalment għal materjal f'sura ta' frak qabel ma tingħata. Soluzzjonijiet rikostitwiti li fihom frak viżibbli għandhom jintremew.

Sivextro jingħata ġol-vina fuq medda ta' madwar siegħa.

Is-soluzzjoni rikostitwita għandha tingħata bħala infużjoni ġol-vina biss. Ma għandux jingħata bħala bolus ġol-vina. Sivextro ma għandux jithallat ma' prodotti mediċinali oħra.

Kull kunjett jintuża darba waħda biss.

**ANNEX IV**

**KONKLUŻJONIJIET XJENTIFIĊI U RAĠUNIJIET GHALL-VARJAZZJONI GHAT-  
TERMINI TAL-AWTORIZZAZZJONI(JIET) GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

## **Konklużjonijiet xjentifiċi**

Meta jiġi kkunsidrat ir-Rapport ta' Valutazzjoni tal-PRAC dwar il-PSUR(s) għal tedizolid phosphate, il-konklużjonijiet xjentifiċi tal-PRAC huma kif ġej:

Fid-dawl tad-*data* disponibbli dwar is-sindrome ta' serotonin mill-letteratura u minn rapporti spontanji inkluż f'xi każijiet relazzjoni temporali mill-qrib, de-challenge u/jew re-challenge pożittivi u fid-dawl ta' mekkaniżmu ta' azzjoni plawżibbli, il-PRAC iqis li hemm mill-inqas possibbiltà raġonevoli ta' relazzjoni kawżali bejn tedizolid phosphate u s-sindrome ta' serotonin. Il-PRAC ikkonkluda li l-informazzjoni dwar il-prodott tal-prodotti li fihom tedizolid phosphate għandha tiġi emendata skont dan.

Wara li reġa' eżamina r-rakkomandazzjoni tal-PRAC, is-CHMP jaqbel mal-konklużjonijiet globali u mar-raġunijiet għar-rakkomandazzjoni tal-PRAC.

## **Raġunijiet għall-varjazzjoni għat-termini tal-awtorizzazzjoni(jiet) għat-tqeghid fis-suq**

Abbażi tal-konklużjonijiet xjentifiċi għal tedizolid phosphate is-CHMP huwa tal-fehma li l-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju ta' prodott(i) mediċinali li fih/fihom tedizolid phosphate huwa favorevoli sugġett għall-bidliet proposti għall-informazzjoni tal-prodott.

Is-CHMP jirrakkomanda li t-termini għall-awtorizzazzjoni(jiet) għat-tqeghid fis-suq għandhom ikunu varjati.