

**PRÍLOHA I**

**SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU**

## 1. NÁZOV LIEKU

Sivextro 200 mg filmom obalené tablety

## 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá filmom obalená tableta obsahuje 200 mg tedizolídium-fosfátu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

## 3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta (tableta).

Oválna (13,8 mm dlhá a 7,4 mm široká), žltá, filmom obalená tableta s vyrazeným „TZD“ na jednej strane a „200“ na opačnej strane.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikácie

Sivextro je indikované dospelým a dospievajúcim vo veku 12 rokov a starším na liečbu akútnych bakteriálnych infekcií kože a kožných štruktúr (acute bacterial skin and skin structure infections, ABSSSI) (pozri časti 4.4 a 5.1).

Je potrebné vziať do úvahy oficiálne usmernenia týkajúce sa správneho používania antibiotík.

### 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

#### Dávkovanie

Tedizolídium-fosfát vo forme filmom obalených tabliet alebo prášku na koncentrát na infúzny roztok možno použiť na úvodnú liečbu. Pacienti, ktorí začnú liečbu parenterálnou liekovou formou, môžu prejsť na perorálnu formu, ak je to klinicky indikované.

#### *Odporúčaná dávka a trvanie liečby*

Odporúčané dávkovanie u dospelých a dospievajúcich vo veku 12 rokov a starších je 200 mg jedenkrát denne počas 6 dní.

Bezpečnosť a účinnosť tedizolídium-fosfátu pri podávaní po dobu dlhšiu ako 6 dní neboli stanovené (pozri časť 4.4).

#### *Vynechaná dávka*

Ak sa vynechá dávka, treba ju užiť čo najskôr, kedykoľvek do 8 hodín pred ďalšou plánovanou dávkou. Ak do nasledujúcej dávky zostáva menej ako 8 hodín, pacient má počkať až do nasledujúcej plánovanej dávky. Pacienti nemajú užívať dvojnásobnú dávku, aby nahradili vynechanú dávku.

#### *Staršie osoby (≥ 65 rokov)*

Nie je potrebná žiadna úprava dávkovania (pozri časť 5.2). Klinické skúsenosti u pacientov vo veku ≥ 75 rokov sú obmedzené.

#### *Porucha funkcie pečene*

Nie je potrebná žiadna úprava dávkovania (pozri časť 5.2).

### *Porucha funkcie obličiek*

Nie je potrebná žiadna úprava dávkovania (pozri časť 5.2).

### *Pediatriká populácia*

Bezpečnosť a účinnosť tedizolídium-fosfátu u detí vo veku menej ako 12 rokov neboli doteraz stanovené. V súčasnosti dostupné údaje sú opísané v časti 5.2, ale neumožňujú uviesť odporúčania na dávkovanie u detí vo veku menej ako 12 rokov.

### Spôsob podávania

Na perorálne použitie. Filmom obalené tablety možno užívať s jedlom alebo bez jedla. Čas na dosiahnutie maximálnej koncentrácie tedizolidu pri perorálnom podaní nalačno je o 6 hodín kratší ako v prípade podania s vysokokalorickým jedlom s vysokým obsahom tukov (pozri časť 5.2). Ak je potrebný rýchly antibiotický účinok, má sa zväžiť intravenózne podanie.

## **4.3 Kontraindikácie**

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

## **4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní**

### Pacienti s neutropéniou

Bezpečnosť a účinnosť tedizolídium-fosfátu u pacientov s neutropéniou (počet neutrofilov < 1 000 buniek/mm<sup>3</sup>) sa neskúmali. Antibakteriálna aktivita tedizolidu bola na zvieracích modeloch infekcie znížená v neprítomnosti granulocytov. Klinický význam tohto nálezu nie je známy. Pri liečbe pacientov s neutropéniou a ABSSSI sa majú zväžiť alternatívne možnosti liečby (pozri časť 5.1).

### Mitochondriálna dysfunkcia

Tedizolid inhibuje syntézu mitochondriálnych bielkovín. Táto inhibícia môže viesť k nežiaducim reakciám ako sú laktátová acidóza, anémia a neuropatia (zrakového nervu a periférna). Tieto udalosti sa pozorovali pri inom liečive triedy oxazolidinónov pri podávaní dlhšiu dobu, ako bola doba podávania odporúčaná pre tedizolídium-fosfát.

### Myelosupresia

Počas liečby tedizolídium-fosfátom sa pozorovala trombocytopénia, znížené množstvo hemoglobínu a znížený počet neutrofilov. U pacientov liečených iným liečivom triedy oxazolidinónov sa hlásila anémia, leukopénia a pancytopénia a riziko týchto účinkov sa zdá byť spojené s trvaním liečby. Väčšina prípadov trombocytopénie sa vyskytla pri liečbe trvajúcej dlhšie ako je odporúčaná dĺžka trvania. U pacientov s insuficienciou obličiek môže existovať súvislosť s trombocytopéniou. Pacienti, u ktorých sa objaví myelosupresia, majú byť sledovaní a má sa u nich opätovne vyhodnotiť pomer prínosu a rizika. V prípade pokračovania v liečbe sa má zaviesť dôkladné sledovanie krvného obrazu a vhodné stratégie liečby.

### Periférna neuropatia a poruchy zrakového nervu

U pacientov liečených iným liečivom triedy oxazolidinónov sa hlásila periférna neuropatia, ako aj neuropatia zrakového nervu, ktorá niekedy pokročila k strate zraku, pri dĺžkach liečby presahujúcich dobu odporúčanú pre tedizolídium-fosfát. U pacientov liečených tedizolídium-fosfátom sa počas odporúčanej doby liečby 6 dní nehlásila neuropatia (zrakového nervu ani periférna). Všetkých pacientov treba poučiť, aby hlásili príznaky poškodenia zraku, ako sú zmeny v zrakovej ostrosti, zmeny vo farebnom videní, rozmazané videnie alebo výpadok v zornom poli. V takých prípadoch sa odporúča okamžité vyšetrenie, podľa potreby s odporúčením k očnému lekárovi.

### Laktátová acidóza

Pri použití iného liečiva triedy oxazolidinónov sa hlásila laktátová acidóza. U pacientov liečených tedizolídium-fosfátom sa počas odporúčanej doby liečby 6 dní nehlásila laktátová acidóza.

### Reakcie z precitlivenosti

Tedizolídium-fosfát sa má podávať s opatrnosťou u pacientov so známou precitlivenosťou na iné oxazolidinóny, pretože môže dôjsť ku skríženej precitlivenosti.

### Hnačka vyvolaná *Clostridioides difficile*

V súvislosti s tedizolídium-fosfátom sa hlásila hnačka vyvolaná *Clostridioides difficile* (*Clostridioides difficile* associated diarrhoea, CDAD) (pozri časť 4.8). Rozsah závažnosti CDAD môže siahať od miernej hnačky až po život ohrozujúcu kolitídu. Liečba antibiotikami mení normálnu flóru hrubého čreva a umožňuje premnoženie *C. difficile*.

U všetkých pacientov, ktorí majú po použití antibiotík ťažkú hnačku sa musí zvážiť CDAD. Nutná je starostlivá anamnéza, keďže výskyt CDAD sa hlásil počas viac ako dvoch mesiacov po podaní antibiotík.

Ak existuje podozrenie na CDAD alebo sa CDAD potvrdí, má sa ukončiť podávanie tedizolídium-fosfátu a, ak je to možné, ostatných antibiotík, ktoré nie sú účinné proti *C. difficile* a okamžite sa majú prijať primerané liečebné opatrenia. Treba zvážiť vhodné podporné opatrenia, antibiotickú liečbu proti *C. difficile* a chirurgické vyšetrenie. Lieky inhibujúce peristaltiku sú v tomto prípade kontraindikované.

### Inhibícia monoaminoxidázy

Tedizolid je reverzibilný, neselektívny inhibítor monoaminoxidázy (MAO) *in vitro* (pozri časť 4.5).

### Sérotonínový syndróm

Pri súbežnom podávaní oxazolidinónov, vrátane tedizolídium-fosfátu, spolu so sérotonínernými liečivami (ako sú antidepresíva a opioidy) sa spontánne hlásil výskyt sérotonínového syndrómu (pozri časť 4.5).

Pri používaní tedizolidu s týmito liekmi je potrebná opatrnosť. U pacientov sa majú pozorne sledovať prejavy a príznaky sérotonínového syndrómu, ako sú kognitívna dysfunkcia, hyperpyrexia, hyperreflexia a nekoordinovanosť. Ak sa prejavy alebo príznaky objavia, lekári majú zvážiť prerušenie liečby buď jedným alebo oboma liečivami.

### Necitlivé mikroorganizmy

Predpisovanie tedizolídium-fosfátu bez prítomnosti preukázanej bakteriálnej infekcie alebo silného podozrenia na jej prítomnosť zvyšuje riziko vývinu baktérií rezistentných voči antibiotikám.

Tedizolid vo všeobecnosti nie je účinný proti gramnegatívnym baktériám.

### Obmedzenia klinických údajov

Bezpečnosť a účinnosť tedizolídium-fosfátu pri podávaní po dobu dlhšiu ako 6 dní neboli stanovené.

Medzi ABSSSI boli druhy liečených infekcií obmedzené iba na celulitídu/eryzipel alebo veľké kožné abscesy a infekcie rán. Iné druhy infekcií kože sa neskúmali.

K dispozícii sú obmedzené skúsenosti s tedizolídium-fosfátom v liečbe pacientov so súbežnými

akútnymi bakteriálnymi infekciami kože a kožných štruktúr a sekundárnou bakteriémiou, a nie sú žiadne skúsenosti v liečbe ABSSI so závažnou sepsou alebo septickým šokom.

Kontrolované klinické štúdie nezahrnovali pacientov s neutropéniou (počet neutrofilov < 1 000 buniek/mm<sup>3</sup>) alebo ťažko imunokompromitovaných pacientov.

#### **4.5 Liekové a iné interakcie**

##### Farmakokinetické interakcie

V klinickej štúdií porovnávajúcej farmakokinetiku jednorazovej dávky (10 mg) rosuvastatínu (substrát proteínu rezistencie rakoviny prsníka (Breast Cancer Resistance Protein, BCRP)) podaného samostatne alebo v kombinácii s tedizolídium-fosfátom (perorálna dávka 200 mg jedenkrát denne) sa pri súbežnom podávaní s tedizolídium-fosfátom zvýšila AUC rosuvastatínu približne o 70 % a C<sub>max</sub> približne o 55 %. Perorálne podávaný tedizolídium-fosfát preto môže viesť k inhibícii BCRP na úrovni čreva. Ak je to možné, počas 6 dní perorálnej liečby tedizolídium-fosfátom treba zvážiť prerušenie súbežného podávania lieku, ktorý je substrátom BCRP (ako je imatinib, lapatinib, metotrexát, pitavastatín, rosuvastatín, sulfasalazín a topotekán).

V klinickej štúdií porovnávajúcej farmakokinetiku jednorazovej dávky (2 mg) midazolamu (substrát CYP3A4) podaného samostatne alebo v kombinácii s tedizolídium-fosfátom (perorálna dávka 200 mg jedenkrát denne počas 10 dní) predstavovala AUC midazolamu pri súbežnom podaní s tedizolídium-fosfátom 81 % AUC samostatne podaného midazolamu a C<sub>max</sub> midazolamu pri súbežnom podaní s tedizolídium-fosfátom 83 % C<sub>max</sub> samostatne podaného midazolamu. Tento účinok nie je klinicky významný a počas liečby tedizolídium-fosfátom nie je potrebná žiadna úprava dávky súbežne podávaných substrátov CYP3A4.

##### Farmakodynamické interakcie

###### *Inhibícia monoaminoxidázy*

Tedizolid je reverzibilný inhibítor monoaminoxidázy (MAO) *in vitro*; pri porovnaní IC<sub>50</sub> pre inhibíciu MAO-A s očakávanými plazmatickými expozíciami u ľudí sa však neočakáva žiadna interakcia. U zdravých dobrovoľníkov sa vykonali štúdie liekových interakcií na stanovenie účinkov 200 mg tedizolídium-fosfátu podaného perorálne v rovnovážnom stave, na presorické účinky pseudoefedrínu a tyramínu. U zdravých dobrovoľníkov sa pri pseudoefedrínovej nepozorovali žiadne významné zmeny krvného tlaku alebo srdcovej frekvencie a nepozorovalo sa žiadne klinicky významné zvýšenie citlivosti na tyramín.

###### *Potenciálne sérotonínerné interakcie*

Možnosť sérotonínerných interakcií sa neskúmala ani u pacientov, ani u zdravých dobrovoľníkov (pozri časť 5.2).

Skúsenosti po uvedení lieku na trh: počas podávania tedizolidu a sérotonínerných liečiv (antidepresíva, opioidy) sa u pacientov hlásil výskyt sérotonínového syndrómu, ktorý sa upravil po prerušení liečby jedným alebo oboma liečivami.

#### **4.6 Fertilita, gravidita a laktácia**

##### Gravidita

K dispozícii nie sú žiadne údaje o použití tedizolídium-fosfátu u gravidných žien. Štúdie na myšiach a potkanoch preukázali účinky na vývin (pozri časť 5.3). Ako preventívne opatrenie je vhodnejšie vyhnúť sa užívaniu tedizolídium-fosfátu počas gravidity.

##### Dojčenie

Nie je známe, či sa tedizolídium-fosfát alebo jeho metabolity vylučujú do ľudského mlieka. Tedizolid

sa vylučuje do materského mlieka potkanov (pozri časť 5.3). Riziko u dojčiat nemôže byť vylúčené. Rozhodnutie, či ukončiť dojčenie alebo či ukončiť/prerušiť liečbu tedizolídium-fosfátom sa má urobiť po zvážení prínosu dojčenia pre dieťa a prínosu liečby pre ženu.

### Fertilita

Účinky tedizolídium-fosfátu na fertilitu u ľudí sa neskúmali. Štúdie tedizolídium-fosfátu na zvieratách nepreukázali škodlivé účinky z hľadiska fertility (pozri časť 5.3).

## **4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje**

Sivextro môže mať malý vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje, keďže môže spôsobiť závrat, únavu alebo, menej často, ospalosť (pozri časť 4.8).

## **4.8 Nežiaduce účinky**

### Súhrn bezpečnostného profilu

#### *Dospelí*

Najčastejšie hlásené nežiaduce reakcie vyskytujúce sa u pacientov, ktorí dostávali tedizolídium-fosfát v spojených kontrolovaných klinických štúdiách fázy 3 (200 mg tedizolídium-fosfátu jedenkrát denne počas 6 dní) boli nevoľnosť (6,9 %), bolesť hlavy (3,5 %), hnačka (3,2 %) a vracanie (2,3 %), a vo všeobecnosti boli mierne až stredne závažné.

Pri porovnaní pacientov, ktorí dostávali tedizolídium-fosfát iba intravenózne, s pacientmi, ktorým bol liek podávaný iba perorálne, bol bezpečnostný profil podobný, s výnimkou vyššej hlásenej miery porúch gastrointestinálneho traktu spojenej s perorálnym podávaním.

#### *Pediatrická populácia*

Bezpečnosť tedizolídium-fosfátu sa hodnotila v jednom klinickom skúšaní fázy 3, ktoré zahŕňalo 91 pediatrických pacientov (vo veku 12 až < 18 rokov) s ABSSSI liečených Sivextrom 200 mg i.v. a/alebo perorálne počas 6 dní a 29 pacientov liečených komparátormi počas 10 dní.

### Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Nasledujúce nežiaduce reakcie boli zaznamenané v dvoch porovnávacích pivotných štúdiách fázy 3 u dospelých liečených Sivextrom (tabuľka 1). Jedinými nežiaducimi liekovými reakciami hlásenými v jednej komparatívnej štúdií fázy 3 u pacientov vo veku 12 až < 18 rokov boli zvýšená hladina ALT, zvýšená hladina AST a neobvyklé výsledky vyšetrení funkcie pečene. Nežiaduce reakcie sú zatriedené podľa preferovaného termínu a triedy orgánových systémov a podľa frekvencie. Frekvencie sú definované nasledovne: veľmi časté ( $\geq 1/10$ ); časté ( $\geq 1/100$  až <  $1/10$ ); menej časté ( $\geq 1/1\,000$  až <  $1/100$ ); zriedkavé ( $\geq 1/10\,000$  až <  $1/1\,000$ ); veľmi zriedkavé (<  $1/10\,000$ ); neznáme (z dostupných údajov).

**Tabuľka 1 Nežiaduce reakcie podľa telesného systému a frekvencie, hlásené v klinických skúšaníach a/alebo v rámci používania po uvedení lieku na trh**

<b>Trieda orgánových systémov</b>	<b>Frekvencia</b>	<b>Nežiaduce reakcie</b>
Infekcie a nákazy	<i>Menej časté:</i>	vulvovaginálna mykotická infekcia, hubová infekcia, vulvovaginálna kandidóza, absces, kolitída vyvolaná <i>Clostridioides difficile</i> , dermatofytóza, orálna kandidóza, infekcia dýchacích ciest
Poruchy krvi a lymfatického systému	<i>Menej časté:</i> <i>Neznáme*:</i>	lymfadenopatia trombocytopenia*
Poruchy imunitného systému	<i>Menej časté:</i>	precitlivosť na liečivo

<b>Trieda orgánových systémov</b>	<b>Frekvencia</b>	<b>Nežiaduce reakcie</b>
Poruchy metabolizmu a výživy	<i>Menej časté:</i>	dehydrácia, nedostatočne kontrolovaný diabetes mellitus, hyperkaliémia
Psychické poruchy	<i>Menej časté:</i>	nespavosť, poruchy spánku, úzkosť, nočné mory
Poruchy nervového systému	<i>Časté:</i> <i>Menej časté:</i>	bolesť hlavy, závrat ospalosť, dysgeúzia, tras, parestézia, hypestézia
Poruchy oka	<i>Menej časté:</i>	rozmazané videnie, zákaly sklovca
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	<i>Menej časté:</i>	bradykardia
Poruchy ciev	<i>Menej časté:</i>	začervenanie, návaly tepla
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	<i>Menej časté:</i>	kašeľ, sucho v nose, pľúcna kongescia
Poruchy gastrointestinálneho traktu	<i>Časté:</i> <i>Menej časté:</i>	nevoľnosť, hnačka, vracanie bolesť brucha, zápcha, nepríjemný pocit v bruchu, sucho v ústach, dyspepsia, bolesť v hornej časti brucha, plynatosť, gastroezofágová refluxová choroba, hematochézia, napínanie na vracanie
Poruchy kože a podkožného tkaniva	<i>Časté:</i> <i>Menej časté:</i>	celkové svrbenie nadmerné potenie, svrbenie, vyrážka, žihľavka, alopecia, erytematózna vyrážka, generalizovaná vyrážka, akné, alergické svrbenie, makulopapulózna vyrážka, papulózna vyrážka, svrbivá vyrážka
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	<i>Menej časté:</i>	artralgia, svalové kŕče, bolesť chrbta, nepríjemný pocit v končatinách, bolesť krku
Poruchy obličiek a močových ciest	<i>Menej časté:</i>	abnormálny zápach moču
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov	<i>Menej časté:</i>	vulvovaginálne svrbenie
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	<i>Časté:</i> <i>Menej časté:</i>	únava triaška, podráždenosť, horúčka, periférny edém
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	<i>Menej časté:</i>	pokles sily stisku, zvýšená hladina transamináz, znížený počet bielych krviniek

\* Na základe hlásení po uvedení lieku na trh. Vzhľadom na to, že tieto reakcie sú hlásené dobrovoľne v rámci populácie neurčitej veľkosti, nie je možné spoľahlivo odhadnúť ich frekvenciu, ktorá je preto kategorizovaná ako „neznáme“.

#### Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**.

## **4.9 Predávkovanie**

V prípade predávkovania sa má liečba Sivextrom ukončiť a má sa poskytnúť celková podporná liečba. Hemodialýza nevedie k významnému odstráneniu tedizolidu zo systémovej cirkulácie. Najvyššia jednorazová dávka podaná v klinických štúdiách bola 1 200 mg. Všetky nežiaduce reakcie pri tejto dávke boli mierne až stredne závažné.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: Antibiotiká na systémové použitie, iné antibakteriálne liečivá, ATC kód: J01XX11

## Mechanizmus účinku

Tedizolidium-fosfát je oxazolidinónfosfátový prekurzor. Antibakteriálny účinok tedizolidu je sprostredkovaný väzbou na podjednotku 50S bakteriálneho ribozómu, čo vedie k inhibícii proteosyntézy.

Tedizolid je účinný najmä proti grampozitívnym baktériám.

Tedizolid má bakteriostatické účinky voči enterokokom, stafylokokom a streptokokom *in vitro*.

## Rezistencia

Najčastejšie pozorované mutácie u stafylokokov a enterokokov, ktoré vedú k rezistencii voči oxazolidinónom, sú v jednej alebo viacerých kópiách génov pre 23S rRNA (G2576U a T2500A). Organizmy rezistentné voči oxazolidinónom prostredníctvom mutácií chromozomálnych génov kódujúcich 23S rRNA alebo ribozomálne bielkoviny (L3 a L4), sú vo všeobecnosti skrížene rezistentné voči tedizolidu.

Druhý mechanizmus rezistencie je zakódovaný génom pre rezistenciu voči chloramfenikolu a florfenikolu (chloramphenicol-florfenicol resistance, *cfr*), ktorého nosičom sú plazmidy a ktorý je spojený s transpozónmi. Tento gén sprostredkuje rezistenciu stafylokokov a enterokokov voči oxazolidinónom, fenikolom, linkozamidom, pleuromutilínom, streptogramínu A a 16-členným makrolidom. Tedizolid má vďaka prítomnosti hydroxymetylovej skupiny v polohe C5 zachovanú účinnosť proti kmeňom *Staphylococcus aureus*, ktoré exprimujú gén *cfr* v neprítomnosti chromozomálnych mutácií.

Mechanizmus účinku je odlišný od mechanizmu účinku antibiotík, ktoré nepatria do triedy oxazolidinónov; skrížená rezistencia medzi tedizolidom a inými triedami antibiotík preto nie je pravdepodobná.

## Antibakteriálna aktivita v kombinácii s inými antibakteriálnymi a antifungálnymi liečivami

Štúdie kombinácie liečiv *in vitro* s tedizolidom a amfotericínom B, aztreonamom, ceftazidímom, ceftriaxónom, ciprofloxacínom, klindamycínom, kolistínom, daptomycínom, gentamicínom, imipenémom, ketokonazolom, minocyklínom, piperacilínom, rifampicínom, terbinafinom, trimetoprimom/sulfametoxazolom a vankomycínom naznačujú, že nebola preukázaná ani synergia, ani antagonizmus.

## Hraničné hodnoty testovania citlivosti

Hraničné hodnoty minimálnej inhibičnej koncentrácie (minimum inhibitory concentration, MIC) stanovené Európskym výborom pre testovanie antimikrobiálnej citlivosti (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing, EUCAST) sú:

Organizmy	Minimálne inhibičné koncentrácie (mg/l)	
	Citlivé ( $\leq S$ )	Rezistentné ( $R >$ )
druhy <i>Staphylococcus</i>	0,5	0,5
Betahemolytické streptokoky skupín A, B, C, G	0,5	0,5
Viridujúce streptokoky (iba skupina <i>Streptococcus anginosus</i> )	0,25	0,25



## Farmakokinetický/farmakodynamický vzťah

Pomer AUC/MIC bol farmakodynamický parameter, pri ktorom sa preukázala najlepšia korelácia s účinnosťou na modeloch infekcie *S. aureus* v stehne a pľúcach myší.

Na modele infekcie *S. aureus* v stehne myší bol antibakteriálny účinok tedizolidu znížený v neprítomnosti granulocytov. Pomer AUC/MIC na dosiahnutie bakteriostázy u neutropenických myší bol aspoň 16-násobkom pomeru u imunokompetentných zvierat (pozri časť 4.4).

## Klinická účinnosť proti špecifickým patogénom

V klinických štúdiách bola preukázaná účinnosť proti patogénom uvedeným pri každej z indikácií, ktoré boli citlivé na tedizolid *in vitro*.

### **Akútne bakteriálne infekcie kože a kožných štruktúr**

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

## Antibakteriálna účinnosť proti iným významným patogénom

Klinická účinnosť sa nestanovila proti nasledujúcim patogénom, hoci štúdie *in vitro* naznačujú, že by mohli byť citlivé na tedizolid v neprítomnosti získaných mechanizmov rezistencie:

- *Staphylococcus lugdunensis*

## Pediatrická populácia

Európska agentúra pre lieky udelila odklad z povinnosti predložiť výsledky štúdií so Sivextrom v jednej alebo vo viacerých podskupinách pediatrickej populácie v liečbe akútnych bakteriálnych infekcií kože a kožných štruktúr (informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2).

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

Tedizolídium-fosfát podaný perorálne a intravenózne je prekurzor, ktorý sa prostredníctvom fosfatáz rýchlo mení na mikrobiologicky účinnú formu, tedizolid. Táto časť sa zaoberá iba farmakokinetickým profilom tedizolidu. Farmakokinetické štúdie sa uskutočnili u zdravých dobrovoľníkov a populačné farmakokinetické analýzy sa vykonali u pacientov zo štúdií fázy 3.

### Absorpcia

Priemerné (ŠO) hodnoty  $C_{max}$  tedizolidu 2,2 (0,6) a 3,0 (0,7)  $\mu\text{g/ml}$  a AUC tedizolidu 25,6 (8,5) a 29,2 (6,2)  $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$  v rovnovážnom stave boli podobné v prípade perorálneho a intravenózneho podania tedizolídium-fosfátu, v uvedenom poradí. Absolútna biologická dostupnosť tedizolidu je viac ako 90 %. Maximálne plazmatické koncentrácie tedizolidu sa dosiahnu približne 3 hodiny po perorálnom podaní tedizolídium-fosfátu nalačno.

Maximálne koncentrácie ( $C_{max}$ ) tedizolidu, pri podaní tedizolídium-fosfátu po jedle s vysokým obsahom tukov, sú v porovnaní s podmienkami nalačno znížené približne o 26 % a oneskorené o 6 hodín, zatiaľ čo celková expozícia ( $AUC_{0-\infty}$ ) sa pri porovnaní podmienok nalačno a po jedle nemení.

### Distribúcia

Priemerná miera väzby tedizolidu na bielkoviny ľudskej plazmy je približne 70 – 90 %. Priemerný distribučný objem tedizolidu v rovnovážnom stave u zdravých dospelých ( $n = 8$ ) po

jednorazovej intravenózne dávke 200 mg tedizolídium-fosfátu sa pohyboval v rozmedzí 67 až 80 l.

### Biotransformácia

Tedizolídium-fosfát sa mení prostredníctvom endogénnych plazmatických a tkanivových fosfatáz na mikrobiologicky účinnú formu, tedizolid. Okrem tedizolidu, ktorý predstavuje približne 95 % celkovej AUC v plazme pri značení rádioaktívnym uhlíkom, sa nevyskytujú žiadne iné významné cirkulujúce metabolity. Tedizolid bol stabilný pri inkubácii so zmiešanými mikrozómami ľudskej pečene, čo svedčí o tom, že tedizolid nie je substrátom pre hepatálne enzýmy CYP450. Na biotransformácii tedizolidu sa podieľajú viaceré sulfotransferázy (SULT): SULT1A1, SULT1A2 a SULT2A1, ktoré tvoria neúčinné a necirkulujúce sulfátové konjugáty prítomné vo výlučkoch.

### Eliminácia

Tedizolid sa vylučuje telesnými výlučkami, najmä vo forme necirkulujúceho sulfátového konjugátu. Po jednorazovom perorálnom podaní tedizolídium-fosfátu značeného rádioizotopom  $^{14}\text{C}$  nalačno, prebehol najväčší podiel eliminácie prostredníctvom pečene s 81,5 % rádioizotopom značenej dávky zachytenej v stolici a 18 % v moči; k najväčšej časti eliminácie (> 85 %) došlo do 96 hodín. Menej ako 3 % podanej dávky tedizolídium-fosfátu sa vylučuje vo forme účinného tedizolidu. Polčas eliminácie tedizolidu je približne 12 hodín a intravenózne klírens je 6 – 7 l/h.

### Linearita/nelinearita

Tedizolid preukázal lineárnu farmakokinetiku z hľadiska dávky a času.  $C_{\max}$  a AUC tedizolidu sa zvýšili približne úmerne dávke v rámci rozsahu jednorazovej perorálnej dávky od 200 mg do 1 200 mg a v rámci rozsahu intravenózne dávky od 100 mg do 400 mg. Po viacnásobnom perorálnom podaní jedenkrát denne alebo viacnásobnom intravenóznom podaní jedenkrát denne tak, ako sa predpokladá na základe približne 12-hodinového biologického polčasu, sa rovnovážne koncentrácie dosiahnu v priebehu 3 dní a poukazujú na miernu akumuláciu liečiva, približne až 30 %.

### Osobitné skupiny pacientov

#### *Porucha funkcie obličiek*

Po podaní jednorazovej i.v. dávky 200 mg tedizolídium-fosfátu 8 osobám s ťažkou poruchou funkcie obličiek, definovanou ako eGFR < 30 ml/min, sa  $C_{\max}$  v podstate nezmenila a  $AUC_{0-\infty}$  sa zmenila o menej ako 10 % v porovnaní s príslušnou kontrolnou skupinou 8 zdravých osôb. Hemodialýza nevedie k významnému odstráneniu tedizolidu zo systémovej cirkulácie, čo bolo zistené u osôb v terminálnom štádiu ochorenia obličiek (eGFR < 15 ml/min). Hodnota eGFR bola vypočítaná pomocou rovnice MDRD4.

#### *Porucha funkcie pečene*

Po podaní jednorazovej perorálnej dávky 200 mg tedizolídium-fosfátu, sa farmakokinetika tedizolidu u pacientov so stredne ťažkou (n = 8) alebo ťažkou (n = 8) poruchou funkcie pečene (Childovo-Pughovo skóre B a C) nezmenila.

#### *Staršia populácia (≥ 65 rokov)*

Farmakokinetika tedizolidu u starších zdravých dobrovoľníkov (vo veku 65 rokov a starších, s najmenej 5 osobami vo veku aspoň 75 rokov; n = 14) bola po podaní jednorazovej perorálnej dávky 200 mg tedizolídium-fosfátu porovnateľná s kontrolnou skupinou mladších osôb (vo veku 25 až 45 rokov; n = 14).

#### *Pediatriká populácia*

Farmakokinetika tedizolidu sa hodnotila u dospievajúcich (12 až 17 rokov; n = 20) po podaní jednorazovej perorálnej alebo i.v. dávky 200 mg tedizolídium-fosfátu a u dospievajúcich (12 až < 18 rokov; n = 91) dostávajúci 200 mg tedizolídium-fosfátu i.v. alebo perorálne každých 24 hodín počas 6 dní. Odhadované priemerné hodnoty  $C_{\max}$  a  $AUC_{0-24\text{ h}}$  v rovnovážnom stave pre tedizolid boli u dospievajúcich 3,37 µg/ml a 30,8 µg h/ml, pričom boli podobné hodnotám u dospelých.

### *Pohlavie*

V klinických štúdiách a v populačnej farmakokinetickej analýze sa hodnotil vplyv pohlavia na farmakokinetiku tedizolídium-fosfátu u zdravých mužov a žien. Farmakokinetika tedizolidu bola podobná u mužov a žien.

### *Štúdie liekových interakcií*

#### Účinky iných liekov na Sivextro

*In vitro* štúdie preukázali, že sa neočakávajú liekové interakcie medzi tedizolidom a inhibítormi alebo induktormi izoenzýmov cytochrómu P450 (CYP).

V podmienkach *in vitro* sa identifikovali viaceré izoformy sulfotransferázy (SULT) (SULT1A1, SULT1A2 a SULT2A1), ktoré sú schopné konjugovať tedizolid, čo naznačuje, že pre klírens tedizolidu nie je rozhodujúci žiadny jednotlivý izoenzým.

#### Účinky Sivextra na iné lieky

##### *Enzýmy metabolizujúce liečivá*

*In vitro* štúdie na mikrozómoch ľudskej pečene naznačujú, že tedizolídium-fosfát, ani tedizolid významne neinhibujú metabolizmus sprostredkovaný žiadnym z nasledujúcich izoenzýmov CYP (CYP1A2, CYP2C19, CYP2A6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6 a CYP3A4). Tedizolid nemenil aktivitu vybraných izoenzýmov CYP, v hepatocytoch v podmienkach *in vitro* sa však pozorovala indukcia mRNA pre CYP3A4.

Klinická štúdia porovnávajúca farmakokinetiku jednorazovej dávky (2 mg) midazolamu (substrát CYP3A4) podaného samostatne alebo v kombinácii s tedizolídium-fosfátom (perorálna dávka 200 mg jedenkrát denne počas 10 dní) nepreukázala žiadny klinicky významný rozdiel v  $C_{max}$  alebo AUC midazolamu. Počas liečby Sivextrom nie je potrebná žiadna úprava dávky súbežne podávaných substrátov CYP3A4.

##### *Membránové transportéry*

V podmienkach *in vitro* sa skúmala schopnosť tedizolidu alebo tedizolídium-fosfátu inhibovať transport skúšobných substrátov významných transportérov na vychytávanie liečiv (OAT1, OAT3, OATP1B1, OATP1B3, OCT1 a OCT2) a na ich eflux (P-gp a BCRP). S výnimkou BCRP sa pri týchto transportéroch neočakáva výskyt žiadnych klinicky významných interakcií.

V klinickej štúdii porovnávajúcej farmakokinetiku jednorazovej dávky (10 mg) rosuvastatínu (substrát BCRP) podaného samostatne alebo v kombinácii s perorálne podávaným tedizolídium-fosfátom 200 mg, sa pri súbežnom podávaní so Sivextrom zvýšila AUC rosuvastatínu približne o 70 % a  $C_{max}$  približne o 55 %. Perorálne podávané Sivextro preto môže viesť k inhibícii BCRP na úrovni čreva.

##### *Inhibícia monoaminoxidázy*

Tedizolid je reverzibilný inhibítor MAO *in vitro*; pri porovnaní  $IC_{50}$  s očakávanými plazmatickými expozíciami u ľudí sa však neočakáva žiadna interakcia. V štúdiách fázy 1, špeciálne navrhnutých na preskúmanie možnosti tejto interakcie, sa nepozorovali žiadne dôkazy inhibície MAO-A.

##### *Adrenergiká*

U zdravých dobrovoľníkov sa uskutočnili dve placebo kontrolované skrížené štúdie na vyhodnotenie možnosti perorálnej dávky 200 mg tedizolídium-fosfátu v rovnovážnom stave zvýšiť presorické odpovede na pseudoefedrín a tyramín. Pri pseudoefedríne sa nepozorovali žiadne významné zmeny krvného tlaku ani srdcovej frekvencie. Medián dávky tyramínu potrebnej na zvýšenie systolického krvného tlaku o  $\geq 30$  mmHg z východiskovej hodnoty pred podaním bol 325 mg pre tedizolídium-fosfát v porovnaní so 425 mg pre placebo. Nepredpokladá sa, že podanie Sivextra s potravou bohatou na tyramín (t.j. obsahujúcou približne 100 mg tyramínu) vyvolá presorickú odpoveď.

### *Sérotonínergné liečivá*

Sérotonínergné účinky pri dávkach tedizolídium-fosfátu presahujúcich až 30-násobok ekvivalentnej dávky u ľudí sa na myšacom modeli, ktorý predpovedá sérotonínergnú aktivitu mozgu, nelíšili od kontrolnej skupiny s vehikulom. U pacientov sú k dispozícii obmedzené údaje o interakcii medzi sérotonínergnými liečivami a tedizolídium-fosfátom. Zo štúdií fázy 3 boli vylúčené osoby, ktoré užívali sérotonínergné liečivá, vrátane antidepresív, ako sú selektívne inhibítory spätného vychytávania sérotonínu (SSRI), tricyklické antidepresíva a agonisty sérotonínových receptorov typu 5-HT<sub>1</sub> (triptány), meperidín alebo buspirón.

### **5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti**

Dlhodobé štúdie karcinogenity s tedizolídium-fosfátom sa neuskutočnili.

Opakované perorálne a intravenózne podanie tedizolídium-fosfátu potkanom v 1-mesačných a 3-mesačných toxikologických štúdiách viedlo k dávkovo a časovo závislej hypocelularite kostnej drene (myeloidnej, erytroidnej a megakaryocytovej), s pridruženým znížením počtu cirkulujúcich červených krviniek, bielych krviniek a krvných doštičiek. Tieto účinky vykazovali známky reverzibility a vyskytovali sa pri hladinách plazmatickej expozície tedizolidu (AUC), ktoré boli  $\geq 6$ -násobne vyššie ako plazmatická expozícia spojená s terapeutickou dávkou u ľudí. V 1-mesačnej imunotoxikologickej štúdiu u potkanov sa ukázalo, že opakované perorálne podanie tedizolídium-fosfátu významne znížilo počet slezinových B buniek a T buniek a znížilo titre plazmatického IgG. Tieto účinky sa vyskytovali pri hladinách plazmatickej expozície tedizolidu (AUC), ktoré boli  $\geq 3$ -násobne vyššie ako očakávaná plazmatická expozícia u ľudí spojená s terapeutickou dávkou.

Uskutočnila sa osobitná neuropatologická štúdia na pigmentovaných potkanoch kmeňa Long Evans, ktorým bol denne podávaný tedizolídium-fosfát počas až 9 mesiacov. Táto štúdia využila citlivé morfológické vyšetrenie tkaniva periférneho a centrálného nervového systému fixovaného perfúziou. S perorálnym podávaním tedizolidu po 1, 3, 6 alebo 9 mesiacoch v dávkach s hladinami plazmatickej expozície (AUC) až 8-násobne vyššími ako je očakávaná plazmatická expozícia u ľudí po perorálnej terapeutickojej dávke, sa nespájali žiadne prejavy neurotoxicity, vrátane neurobehaviorálnych zmien alebo optickej či periférnej neuropatie.

Tedizolídium-fosfát bol negatívny na genotoxicitu vo všetkých testoch *in vitro* (bakteriálna reverzná mutácia [Ames], chromozómové aberácie v pľúcnych bunkách čínskeho škrečka [Chinese hamster lung, CHL]) a vo všetkých testoch *in vivo* (test mikrojadierok kostnej drene myši, neplánovaná syntéza DNA v pečeni potkanov). Tedizolid, vytvorený z tedizolídium-fosfátu po metabolickej aktivácii (*in vitro* a *in vivo*), bol tiež skúšaný na genotoxicitu. Tedizolid bol pozitívny v teste chromozómových aberácií v bunkách CHL *in vitro*, ale negatívny na genotoxicitu v iných testoch *in vitro* (Ames, mutagenita lymfómu u myši) a v teste mikrojadierok kostnej drene myši *in vivo*.

Tedizolídium-fosfát nemal žiadne nežiaduce účinky na fertilitu alebo reprodukčný výkon samcov potkana, vrátane spermatogenézy, pri perorálnych dávkach až do maximálnej testovanej dávky 50 mg/kg/deň, alebo dospelých samíc potkana pri perorálnych dávkach až do maximálnej testovanej dávky 15 mg/kg/deň. Tieto hladiny dávok sa rovnajú rozpätiam expozícií, ktoré sú pre samcov  $\geq 5,3$ -násobok a pre samice  $\geq 4,2$ -násobok plazmatických hladín AUC<sub>0-24</sub> tedizolidu po perorálnej terapeutickojej dávke u ľudí.

V štúdiách embryonálno-fetálneho vývinu u myši a potkanov sa nepreukázali žiadne prejavy teratogénneho účinku pri hladinách expozície vo výške 4-násobku a 6-násobku hladín očakávaných u ľudí, v uvedenom poradí. V embryonálno-fetálnych štúdiách sa ukázalo, že tedizolídium-fosfát spôsobuje fetálnu vývinovú toxicitu u myši a potkanov. Účinky na fetálny vývin vyskytujúce sa u myši v neprítomnosti materskej toxicity zahrnovali zníženú fetálnu hmotnosť a zvýšený výskyt fúzie rebrových chrupaviek (exacerbácia normálnej genetickej predispozície k odchýlkam hrudnej kosti v kmeni myši CD-1) pri vysokej dávke 25 mg/kg/deň (4-násobok odhadovanej hladiny expozície u ľudí na základe hodnôt AUC). U potkanov sa pozorovala znížená fetálna hmotnosť a zvýšený výskyt odchýlok kostry, vrátane zníženej osifikácie segmentov hrudnej kosti, stavcov a lebky pri vysokej dávke 15 mg/kg/deň (6-násobok odhadovanej expozície u ľudí na základe hodnôt AUC) a tie boli

spojené s materskou toxicitou (znižená telesná hmotnosť matky). Hladiny bez pozorovaných nežiaducich účinkov (no observed adverse effect levels, NOAEL) pre fetálnu toxicitu u myší (5 mg/kg/deň) ako aj materskú a fetálnu toxicitu u potkanov (2,5 mg/kg/deň) sa spájali s hodnotami plochy pod krivkou plazmatickej koncentrácie (area under curve, AUC) tedizolidu približne zodpovedajúcimi hodnotou AUC tedizolidu súvisiacej s perorálnou terapeutickou dávkou u ľudí.

Tedizolid sa vylučuje do mlieka dojčiacich samíc potkana a pozorované koncentrácie boli podobné koncentráciám v materskej plazme.

## **6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE**

### **6.1 Zoznam pomocných látok**

#### Jadro tablety

mikrokryštalická celulóza  
manitol  
povidón  
krospovidón  
stearát horečnatý

#### Filmový obal

polyvinylalkohol  
oxid titaničitý (E171)  
makrogol  
mastenec  
žltý oxid železitý (E172)

### **6.2 Inkompatibility**

Neaplikovateľné.

### **6.3 Čas použiteľnosti**

3 roky.

### **6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie**

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

### **6.5 Druh obalu a obsah balenia**

6 x 1 tabliet v perforovaných detských bezpečnostných blistroch s jednotlivými dávkami, zhotovených z hliníkovej/polyetyléntereftalátovej (PET)/papierovej fólie a polyvinylchloridového (PVC)/polyvinylidénchloridového (PVdC) priehľadného filmu.

### **6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu**

Žiadne zvláštne požiadavky.

## **7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

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

## **8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO**

EU/1/15/991/001

## **9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE**

Dátum prvej registrácie: 23. marca 2015  
Dátum posledného predĺženia registrácie: 9. januára 2020

## **10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky  
<http://www.ema.europa.eu>.

## 1. NÁZOV LIEKU

Sivextro 200 mg prášok na koncentrát na infúzny roztok

## 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá injekčná liekovka obsahuje disodnú soľ tedizolídium-fosfátu zodpovedajúcu 200 mg tedizolídium-fosfátu.

Po rekonštitúcii obsahuje každý ml 50 mg tedizolídium-fosfátu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

## 3. LIEKOVÁ FORMA

Prášok na koncentrát na infúzny roztok (prášok na koncentrát).

Biely až takmer biely prášok.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikácie

Sivextro je indikované dospelým a dospievajúcim vo veku 12 rokov a starším na liečbu akútnych bakteriálnych infekcií kože a kožných štruktúr (acute bacterial skin and skin structure infections, ABSSSI) (pozri časti 4.4 a 5.1).

Je potrebné vziať do úvahy oficiálne usmernenia týkajúce sa správneho používania antibiotík.

### 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

#### Dávkovanie

Tedizolídium-fosfát vo forme filmom obalených tabliet alebo prášku na koncentrát na infúzny roztok možno použiť na úvodnú liečbu. Pacienti, ktorí začnú liečbu parenterálnou liekovou formou, môžu prejsť na perorálnu formu, ak je to klinicky indikované.

#### *Odporúčaná dávka a trvanie liečby*

Odporúčané dávkovanie u dospelých a dospievajúcich vo veku 12 rokov a starších je 200 mg jedenkrát denne počas 6 dní.

Bezpečnosť a účinnosť tedizolídium-fosfátu pri podávaní po dobu dlhšiu ako 6 dní neboli stanovené (pozri časť 4.4).

#### *Vynechaná dávka*

Ak sa vynechá dávka, treba ju pacientovi podať čo najskôr, kedykoľvek do 8 hodín pred ďalšou plánovanou dávkou. Ak do nasledujúcej dávky zostáva menej ako 8 hodín, lekár má počkať až do nasledujúcej plánovanej dávky. Nemá sa podať dvojnásobná dávka, aby sa nahradila vynechaná dávka.

#### *Staršie osoby (≥ 65 rokov)*

Nie je potrebná žiadna úprava dávkovania (pozri časť 5.2). Klinické skúsenosti u pacientov vo veku ≥ 75 rokov sú obmedzené.

#### *Porucha funkcie pečene*

Nie je potrebná žiadna úprava dávkovania (pozri časť 5.2).

#### *Porucha funkcie obličiek*

Nie je potrebná žiadna úprava dávkovania (pozri časť 5.2).

#### *Pediatrická populácia*

Bezpečnosť a účinnosť tedizolídium-fosfátu u detí vo veku menej ako 12 rokov neboli doteraz stanovené. V súčasnosti dostupné údaje sú opísané v časti 5.2, ale neumožňujú uviesť odporúčania na dávkovanie u detí vo veku menej ako 12 rokov.

#### Spôsob podávania

Sivextro sa musí podávať intravenóznou infúziou počas 60 minút.

Pokyny na rekonštitúciu a riedenie lieku pred podaním, pozri časť 6.6.

### **4.3 Kontraindikácie**

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

### **4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní**

#### Pacienti s neutropéniou

Bezpečnosť a účinnosť tedizolídium-fosfátu u pacientov s neutropéniou (počet neutrofilov < 1 000 buniek/mm<sup>3</sup>) sa neskúmali. Antibakteriálna aktivita tedizolidu bola na zvieracích modeloch infekcie znížená v neprítomnosti granulocytov. Klinický význam tohto nálezu nie je známy. Pri liečbe pacientov s neutropéniou a ABSSSI sa majú zvážiť alternatívne možnosti liečby (pozri časť 5.1).

#### Mitochondriálna dysfunkcia

Tedizolid inhibuje syntézu mitochondriálnych bielkovín. Táto inhibícia môže viesť k nežiaducim reakciám ako sú laktátová acidóza, anémia a neuropatia (zrakového nervu a periférna). Tieto udalosti sa pozorovali pri inom liečive triedy oxazolidinónov pri podávaní dlhšiu dobu, ako bola doba podávania odporúčaná pre tedizolídium-fosfát.

#### Myelosupresia

Počas liečby tedizolídium-fosfátom sa pozorovala trombocytopénia, znížené množstvo hemoglobínu a znížený počet neutrofilov. U pacientov liečených iným liečivom triedy oxazolidinónov sa hlásila anémia, leukopénia a pancytopenia a riziko týchto účinkov sa zdá byť spojené s trvaním liečby. Väčšina prípadov trombocytopénie sa vyskytla pri liečbe trvajúcej dlhšie ako je odporúčaná dĺžka trvania. U pacientov s insuficienciou obličiek môže existovať súvislosť s trombocytopéniou. Pacienti, u ktorých sa objaví myelosupresia, majú byť sledovaní a má sa u nich opätovne vyhodnotiť pomer prínosu a rizika. V prípade pokračovania v liečbe sa má zaviesť dôkladné sledovanie krvného obrazu a vhodné stratégie liečby.

#### Periférna neuropatia a poruchy zrakového nervu

U pacientov liečených iným liečivom triedy oxazolidinónov sa hlásila periférna neuropatia, ako aj neuropatia zrakového nervu, ktorá niekedy pokročila k strate zraku, pri dĺžkach liečby presahujúcich dobu odporúčanú pre tedizolídium-fosfát. U pacientov liečených tedizolídium-fosfátom sa počas odporúčanej doby liečby 6 dní nehlásila neuropatia (zrakového nervu ani periférna). Všetkých pacientov treba poučiť, aby hlásili príznaky poškodenia zraku, ako sú zmeny v zrakovej ostrosti, zmeny vo farebnom videní, rozmazané videnie alebo výpadok v zornom poli. V takých prípadoch sa odporúča okamžité vyšetrenie, podľa potreby s odporúčením k očnému lekárovi.



### Laktátová acidóza

Pri použití iného liečiva triedy oxazolidinónov sa hlásila laktátová acidóza. U pacientov liečených tedizolídium-fosfátom sa počas odporúčanej doby liečby 6 dní nehlásila laktátová acidóza.

### Reakcie z precitlivenosti

Tedizolídium-fosfát sa má podávať s opatrnosťou u pacientov so známou precitlivenosťou na iné oxazolidinóny, pretože môže dôjsť ku skríženej precitlivenosti.

### Hnačka vyvolaná *Clostridioides difficile*

V súvislosti s tedizolídium-fosfátom sa hlásila hnačka vyvolaná *Clostridioides difficile* (*Clostridioides difficile* associated diarrhoea, CDAD) (pozri časť 4.8). Rozsah závažnosti CDAD môže siahať od miernej hnačky až po život ohrozujúcu kolitídu. Liečba antibiotikami mení normálnu flóru hrubého čreva a umožňuje premnoženie *C. difficile*.

U všetkých pacientov, ktorí majú po použití antibiotík ťažkú hnačku sa musí zvážiť CDAD. Nutná je starostlivá anamnéza, keďže výskyt CDAD sa hlásil počas viac ako dvoch mesiacov po podaní antibiotík.

Ak existuje podozrenie na CDAD alebo sa CDAD potvrdí, má sa ukončiť podávanie tedizolídium-fosfátu a, ak je to možné, ostatných antibiotík, ktoré nie sú účinné proti *C. difficile* a okamžite sa majú prijať primerané liečebné opatrenia. Treba zvážiť vhodné podporné opatrenia, antibiotickú liečbu proti *C. difficile* a chirurgické vyšetrenie. Lieky inhibujúce peristaltiku sú v tomto prípade kontraindikované.

### Inhibícia monoaminoxidázy

Tedizolid je reverzibilný, neselektívny inhibítor monoaminoxidázy (MAO) *in vitro* (pozri časť 4.5).

### Sérotonínový syndróm

Pri súbežnom podávaní oxazolidinónov, vrátane tedizolídium-fosfátu, spolu so sérotonínernými liečivami (ako sú antidepresíva a opioidy) sa spontánne hlásil výskyt sérotonínového syndrómu (pozri časť 4.5).

Pri používaní tedizolidu s týmito liekmi je potrebná opatrnosť. U pacientov sa majú pozorne sledovať prejavy a príznaky sérotonínového syndrómu, ako sú kognitívna dysfunkcia, hyperpyrexia, hyperreflexia a nekoordinovanosť. Ak sa prejavy alebo príznaky objavia, lekári majú zvážiť prerušenie liečby buď jedným alebo oboma liečivami.

### Necitlivé mikroorganizmy

Predpisovanie tedizolídium-fosfátu bez prítomnosti preukázanej bakteriálnej infekcie alebo silného podozrenia na jej prítomnosť zvyšuje riziko vývinu baktérií rezistentných voči antibiotikám.

Tedizolid vo všeobecnosti nie je účinný proti gramnegatívnym baktériám.

### Obmedzenia klinických údajov

Bezpečnosť a účinnosť tedizolídium-fosfátu pri podávaní po dobu dlhšiu ako 6 dní neboli stanovené.

Medzi ABSSSI boli druhy liečených infekcií obmedzené iba na celulitídu/eryzipel alebo veľké kožné abscesy a infekcie rán. Iné druhy infekcií kože sa neskúmali.

K dispozícii sú obmedzené skúsenosti s tedizolídium-fosfátom v liečbe pacientov so súbežnými akútnymi bakteriálnymi infekciami kože a kožných štruktúr a sekundárnou bakteriémiou, a nie sú žiadne skúsenosti v liečbe ABSSSI so závažnou sepsou alebo septickým šokom.

Kontrolované klinické štúdie nezahŕňovali pacientov s neutropéniou (počet neutrofilov < 1 000 buniek/mm<sup>3</sup>) alebo ťažko imunokompromitovaných pacientov.

### Sodík

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v injekčnej liekovke, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

## **4.5 Liekové a iné interakcie**

### Farmakokinetické interakcie

V klinickej štúdií porovnávajúcej farmakokinetiku jednorazovej dávky (10 mg) rosuvastatínu (substrát proteínu rezistencie rakoviny prsníka (Breast Cancer Resistance Protein, BCRP)) podaného samostatne alebo v kombinácii s tedizolídium-fosfátom (perorálna dávka 200 mg jedenkrát denne) sa pri súbežnom podávaní s tedizolídium-fosfátom zvýšila AUC rosuvastatínu približne o 70 % a C<sub>max</sub> približne o 55 %. Perorálne podávaný tedizolídium-fosfát preto môže viesť k inhibícii BCRP na úrovni čreva. Ak je to možné, počas 6 dní perorálnej liečby tedizolídium-fosfátom treba zvážiť prerušenie súbežného podávania lieku, ktorý je substrátom BCRP (ako je imatinib, lapatinib, metotrexát, pitavastatín, rosuvastatín, sulfasalazín a potekán).

### Farmakodynamické interakcie

#### *Inhibítory monoaminoxidázy*

Tedizolid je reverzibilný inhibítor monoaminoxidázy (MAO) *in vitro*; pri porovnaní IC<sub>50</sub> pre inhibíciu MAO-A s očakávanými plazmatickými expozíciami u ľudí sa však neočakáva žiadna interakcia. U zdravých dobrovoľníkov sa vykonali štúdie liekových interakcií na stanovenie účinkov 200 mg tedizolídium-fosfátu podaného perorálne v rovnovážnom stave, na presorické účinky pseudoefedrínu a tyramínu. U zdravých dobrovoľníkov sa pri pseudoefedrínovej nepozorovali žiadne významné zmeny krvného tlaku alebo srdcovej frekvencie a nepozorovalo sa žiadne klinicky významné zvýšenie citlivosti na tyramín.

#### *Potenciálne sérotonínergné interakcie*

Možnosť sérotonínerných interakcií sa neskúmala ani u pacientov, ani u zdravých dobrovoľníkov (pozri časť 5.2).

Skúsenosti po uvedení lieku na trh: počas podávania tedizolidu a sérotonínerných liečiv (antidepresíva, opioidy) sa u pacientov hlásil výskyt sérotonínového syndrómu, ktorý sa upravil po prerušení liečby jedným alebo oboma liečivami.

## **4.6 Fertilita, gravidita a laktácia**

### Gravidita

K dispozícii nie sú žiadne údaje o použití tedizolídium-fosfátu u gravidných žien. Štúdie na myšiach a potkanoch preukázali účinky na vývin (pozri časť 5.3). Ako preventívne opatrenie je vhodnejšie vyhnúť sa užívaniu tedizolídium-fosfátu počas gravidity.

### Dojčenie

Nie je známe, či sa tedizolídium-fosfát alebo jeho metabolity vylučujú do ľudského mlieka. Tedizolid sa vylučuje do materského mlieka potkanov (pozri časť 5.3). Riziko u dojčiat nemôže byť vylúčené. Rozhodnutie, či ukončiť dojčenie alebo či ukončiť/prerušiť liečbu tedizolídium-fosfátom sa má urobiť

po zvážení prínosu dojčenia pre dieťa a prínosu liečby pre ženu.

## Fertilita

Účinky tedizolídium-fosfátu na fertilitu u ľudí sa neskúmali. Štúdie tedizolídium-fosfátu na zvieratách nepreukázali škodlivé účinky z hľadiska fertility (pozri časť 5.3).

### **4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje**

Sivextro môže mať malý vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje, keďže môže spôsobiť závrat, únavu alebo, menej často, ospalosť (pozri časť 4.8).

### **4.8 Nežiaduce účinky**

#### Súhrn bezpečnostného profilu

##### *Dospelí*

Najčastejšie hlásené nežiaduce reakcie vyskytujúce sa u pacientov, ktorí dostávali tedizolídium-fosfát v spojených kontrolovaných klinických štúdiách fázy 3 (200 mg tedizolídium-fosfátu jedenkrát denne počas 6 dní) boli nevoľnosť (6,9 %), bolesť hlavy (3,5 %), hnačka (3,2 %) a vracanie (2,3 %), a vo všeobecnosti boli mierne až stredne závažné.

Pri porovnaní pacientov, ktorí dostávali tedizolídium-fosfát iba intravenózne, s pacientmi, ktorým bol liek podávaný iba perorálne, bol bezpečnostný profil podobný, s výnimkou vyššej hlásenej miery porúch gastrointestinálneho traktu spojenej s perorálnym podávaním.

Bezpečnosť sa dodatočne hodnotila v randomizovanej, dvojito zaslepenej, multicentrickej štúdií vykonávanej v Číne, na Filipínach, Taiwane a v Spojených štátoch, ktorá zahŕňala celkovo 292 dospelých pacientov liečených tedizolídium-fosfátom v dávke 200 mg podávanej i.v. a/alebo perorálne jedenkrát denne počas 6 dní a 297 pacientov liečených linezolidom v dávke 600 mg podávanej i.v. a/alebo perorálne každých 12 hodín počas 10 dní pri ABSSSI. Bezpečnostný profil v tejto štúdií bol podobný ako v klinických skúšaní fázy 3; u osôb liečených tedizolídium-fosfátom sa však častejšie (2,7 %) hlásili reakcie v mieste podanie infúzie (flebitída) ako v kontrolnej skupine s linezolidom (0 %), najmä u pacientov ázijskej rasy. Tieto zistenia naznačujú vyššiu frekvenciu výskytu reakcií súvisiacich s infúziou (flebitída) ako sa pozorovala v predchádzajúcich klinických štúdiách s tedizolídium-fosfátom.

##### *Pediatrická populácia*

Bezpečnosť tedizolídium-fosfátu sa hodnotila v jednom klinickom skúšaní fázy 3, ktoré zahŕňalo 91 pediatrických pacientov (vo veku 12 až < 18 rokov) s ABSSSI liečených Sivextrom 200 mg i.v. a/alebo perorálne počas 6 dní a 29 pacientov liečených komparátormi počas 10 dní.

#### Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Nasledujúce nežiaduce reakcie boli zaznamenané v dvoch porovnávacích pivotných štúdiách fázy 3 a jednej štúdií po registrácii lieku u dospelých liečených Sivextrom (tabuľka 1). Jedinými nežiaducimi liekovými reakciami hlásenými v jednej komparatívnej štúdií fázy 3 u pacientov vo veku 12 až < 18 rokov boli zvýšená hladina ALT, zvýšená hladina AST a neobvyklé výsledky vyšetrení funkcie pečene. Nežiaduce reakcie sú zatriedené podľa preferovaného termínu a triedy orgánových systémov a podľa frekvencie. Frekvencie sú definované nasledovne: veľmi časté ( $\geq 1/10$ ); časté ( $\geq 1/100$  až < 1/100); menej časté ( $\geq 1/1\ 000$  až < 1/100); zriedkavé ( $\geq 1/10\ 000$  až < 1/1 000); veľmi zriedkavé (< 1/10 000); neznáme (z dostupných údajov).

**Tabuľka 1 Nežiaduce reakcie podľa telesného systému a frekvencie, hlásené v klinických skúšaníach a/alebo v rámci používania po uvedení lieku na trh**

<b>Trieda orgánových systémov</b>	<b>Frekvencia</b>	<b>Nežiaduce reakcie</b>
Infekcie a nákazy	<i>Menej časté:</i>	vulvovaginálna mykotická infekcia, hubová infekcia, vulvovaginálna kandidóza, absces, kolitída vyvolaná <i>Clostridioides difficile</i> , dermatofytóza, orálna kandidóza, infekcia dýchacích ciest
Poruchy krvi a lymfatického systému	<i>Menej časté:</i> <i>Neznáme*:</i>	lymfadenopatia trombocytopenia*
Poruchy imunitného systému	<i>Menej časté:</i>	precitlivenosť na liečivo
Poruchy metabolizmu a výživy	<i>Menej časté:</i>	dehydratácia, nedostatočne kontrolovaný diabetes mellitus, hyperkaliémia
Psychické poruchy	<i>Menej časté:</i>	nespavosť, poruchy spánku, úzkosť, nočné mory
Poruchy nervového systému	<i>Časté:</i> <i>Menej časté:</i>	bolesť hlavy, závrat ospalosť, dysgeúzia, tras, parestézia, hypestézia
Poruchy oka	<i>Menej časté:</i>	rozmazané videnie, zákal sklovca
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	<i>Menej časté:</i>	bradykardia
Poruchy ciev	<i>Menej časté:</i>	začervenanie, návaly tepla
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	<i>Menej časté:</i>	kašeľ, sucho v nose, pľúcna kongescia
Poruchy gastrointestinálneho traktu	<i>Časté:</i> <i>Menej časté:</i>	nevoľnosť, hnačka, vracanie bolesť brucha, zápcha, nepríjemný pocit v bruchu, sucho v ústach, dyspepsia, bolesť v hornej časti brucha, plynatosť, gastroezofágová refluxová choroba, hematochézia, napínanie na vracanie
Poruchy kože a podkožného tkaniva	<i>Časté:</i> <i>Menej časté:</i>	celkové svrbenie nadmerné potenie, svrbenie, vyrážka, žihľavka, alopecia, erytematózna vyrážka, generalizovaná vyrážka, akné, alergické svrbenie, makulopapulózna vyrážka, papulózna vyrážka, svrbivá vyrážka
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	<i>Menej časté:</i>	artralgia, svalové kŕče, bolesť chrbta, nepríjemný pocit v končatinách, bolesť krku
Poruchy obličiek a močových ciest	<i>Menej časté:</i>	abnormálny zápach moču
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov	<i>Menej časté:</i>	vulvovaginálne svrbenie
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	<i>Časté:</i> <i>Menej časté:</i>	únava, reakcie v mieste podania infúzie (flebitída) triaška, bolesť v mieste podania infúzie, podráždenosť, horúčka, reakcia súvisiaca s infúziou, periférny edém
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	<i>Menej časté:</i>	pokles sily stisku, zvýšená hladina transamináz, znížený počet bielych krviniek

\* Na základe hlásení po uvedení lieku na trh. Vzhľadom na to, že tieto reakcie sú hlásené dobrovoľne v rámci populácie neurčitej veľkosti, nie je možné spoľahlivo odhadnúť ich frekvenciu, ktorá je preto kategorizovaná ako „neznáme“.

#### Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na [národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V](#).

## 4.9 Predávkovanie

V prípade predávkovania sa má liečba Sivextrom ukončiť a má sa poskytnúť celková podporná liečba. Hemodialýza nevedie k významnému odstráneniu tedizolidu zo systémovej cirkulácie. Najvyššia jednorazová dávka podaná v klinických štúdiách bola 1 200 mg. Všetky nežiaduce reakcie pri tejto dávke boli mierne až stredne závažné.

## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antibiotiká na systémove použítie, iné antibakteriálne liečivá, ATC kód: J01XX11

#### Mechanizmus účinku

Tedizolidium-fosfát je oxazolidinónfosfátový prekurzor. Antibakteriálny účinok tedizolidu je sprostredkovaný väzbou na podjednotku 50S bakteriálneho ribozómu, čo vedie k inhibícii proteosyntézy.

Tedizolid je účinný najmä proti grampozitívnym baktériám.

Tedizolid má bakteriostatické účinky voči enterokokom, stafylokokom a streptokokom *in vitro*.

#### Rezistencia

Najčastejšie pozorované mutácie u stafylokokov a enterokokov, ktoré vedú k rezistencii voči oxazolidinónom, sú v jednej alebo viacerých kópiách génov pre 23S rRNA (G2576U a T2500A). Organizmy rezistentné voči oxazolidinónom prostredníctvom mutácií chromozomálnych génov kódujúcich 23S rRNA alebo ribozomálne bielkoviny (L3 a L4), sú vo všeobecnosti skrížene rezistentné voči tedizolidu.

Druhý mechanizmus rezistencie je zakódovaný génom pre rezistenciu voči chloramfenikolu a florfenikolu (chloramphenicol-florfenicol resistance, *cfr*), ktorého nosičom sú plazmidy a ktorý je spojený s transpozónmi. Tento gén sprostredkuje rezistenciu stafylokokov a enterokokov voči oxazolidinónom, fenikolom, linkozamidom, pleuromutilínom, streptogramínu A a 16-členným makrolidom. Tedizolid má vďaka prítomnosti hydroxymetylovej skupiny v polohe C5 zachovanú účinnosť proti kmeňom *Staphylococcus aureus*, ktoré exprimujú gén *cfr* v neprítomnosti chromozomálnych mutácií.

Mechanizmus účinku je odlišný od mechanizmu účinku antibiotík, ktoré nepatria do triedy oxazolidinónov; skrížená rezistencia medzi tedizolidom a inými triedami antibiotík preto nie je pravdepodobná.

#### Antibakteriálna aktivita v kombinácii s inými antibakteriálnymi a antifungálnymi liečivami

Štúdie kombinácie liečiv *in vitro* s tedizolidom a amfotericínom B, aztreonamom, ceftazidímom, ceftriaxónom, ciprofloxacínom, klindamycínom, kolistínom, daptomycínom, gentamicínom, imipenémom, ketokonazolom, minocyklínom, piperacilínom, rifampicínom, terbinafínom, trimetoprimom/sulfametoxazolom a vankomycínom naznačujú, že nebola preukázaná ani synergia, ani antagonizmus.

#### Hraničné hodnoty testovania citlivosti

Hraničné hodnoty minimálnej inhibičnej koncentrácie (minimum inhibitory concentration, MIC) stanovené Európskym výborom pre testovanie antimikrobiálnej citlivosti (European Committee on

Antimicrobial Susceptibility Testing, EUCAST) sú:

Organizmy	Minimálne inhibičné koncentrácie (mg/l)	
	Citlivé ( $\leq S$ )	Rezistentné ( $R >$ )
druhy <i>Staphylococcus</i>	0,5	0,5
Betahemolytické streptokoky skupín A, B, C, G	0,5	0,5
Viridujúce streptokoky (iba skupina <i>Streptococcus anginosus</i> )	0,25	0,25

#### Farmakokinetický/farmakodynamický vzťah

Pomer AUC/MIC bol farmakodynamický parameter, pri ktorom sa preukázala najlepšia korelácia s účinnosťou na modeloch infekcie *S. aureus* v stehne a pľúcach myší.

Na modele infekcie *S. aureus* v stehne myší bol antibakteriálny účinok tedizolidu znížený v neprítomnosti granulocytov. Pomer AUC/MIC na dosiahnutie bakteriostázy u neutropenických myší bol aspoň 16-násobkom pomeru u imunokompetentných zvierat (pozri časť 4.4).

#### Klinická účinnosť proti špecifickým patogénom

V klinických štúdiách bola preukázaná účinnosť proti patogénom uvedeným pri každej z indikácií, ktoré boli citlivé na tedizolid *in vitro*.

#### **Akútne bakteriálne infekcie kože a kožných štruktúr**

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

#### Antibakteriálna účinnosť proti iným významným patogénom

Klinická účinnosť sa nestanovila proti nasledujúcim patogénom, hoci štúdie *in vitro* naznačujú, že by mohli byť citlivé na tedizolid v neprítomnosti získaných mechanizmov rezistencie:

- *Staphylococcus lugdunensis*

#### Pediatrická populácia

Európska agentúra pre lieky udelila odklad z povinnosti predložiť výsledky štúdií so Sivextrom v jednej alebo vo viacerých podskupinách pediatrickej populácie v liečbe akútnych bakteriálnych infekcií kože a kožných štruktúr (informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2).

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

Tedizolidium-fosfát podaný perorálne a intravenózne je prekurzor, ktorý sa prostredníctvom fosfatáz rýchlo mení na mikrobiologicky účinnú formu, tedizolid. Táto časť sa zaoberá iba farmakokinetickým profilom tedizolidu. Farmakokinetické štúdie sa uskutočnili u zdravých dobrovoľníkov a populačné farmakokinetické analýzy sa vykonali u pacientov zo štúdií fázy 3.

## Absorpcia

Priemerné (ŠO) hodnoty  $C_{max}$  tedizolidu 2,2 (0,6) a 3,0 (0,7)  $\mu\text{g/ml}$  a AUC tedizolidu 25,6 (8,5) a 29,2 (6,2)  $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$  v rovnovážnom stave boli podobné v prípade perorálneho a intravenózneho podania tedizolídium-fosfátu, v uvedenom poradí. Absolútna biologická dostupnosť tedizolidu je viac ako 90 %. Maximálne plazmatické koncentrácie tedizolidu sa dosiahnu približne 3 hodiny po perorálnom podaní tedizolídium-fosfátu nalačno.

Maximálne koncentrácie ( $C_{max}$ ) tedizolidu, pri podaní tedizolídium-fosfátu po jedle s vysokým obsahom tukov, sú v porovnaní s podmienkami nalačno znížené približne o 26 % a oneskorené o 6 hodín, zatiaľ čo celková expozícia ( $AUC_{0-\infty}$ ) sa pri porovnaní podmienok nalačno a po jedle nemení.

## Distribúcia

Priemerná miera väzby tedizolidu na bielkoviny ľudskej plazmy je približne 70 – 90 %. Priemerný distribučný objem tedizolidu v rovnovážnom stave u zdravých dospelých ( $n = 8$ ) po jednorazovej intravenózne dávke 200 mg tedizolídium-fosfátu sa pohyboval v rozmedzí 67 až 80 l.

## Biotransformácia

Tedizolídium-fosfát sa mení prostredníctvom endogénnych plazmatických a tkanivových fosfatáz na mikrobiologicky účinnú formu, tedizolid. Okrem tedizolidu, ktorý predstavuje približne 95 % celkovej AUC v plazme pri značení rádioaktívnym uhlíkom, sa nevyskytujú žiadne iné významné cirkulujúce metabolity. Tedizolid bol stabilný pri inkubácii so zmiešanými mikrozómami ľudskej pečene, čo svedčí o tom, že tedizolid nie je substrátom pre hepatálne enzýmy CYP450. Na biotransformácii tedizolidu sa podieľajú viaceré sulfotransferázy (SULT): SULT1A1, SULT1A2 a SULT2A1, ktoré tvoria neúčinné a necirkulujúce sulfátové konjugáty prítomné vo výlučkoch.

## Eliminácia

Tedizolid sa vylučuje telesnými výlučkami, najmä vo forme necirkulujúceho sulfátového konjugátu. Po jednorazovom perorálnom podaní tedizolídium-fosfátu značeného rádioizotopom  $^{14}\text{C}$  nalačno, prebehol najväčší podiel eliminácie prostredníctvom pečene s 81,5 % rádioizotopom značenej dávky zachytenej v stolici a 18 % v moči; k najväčšej časti eliminácie (> 85 %) došlo do 96 hodín. Menej ako 3 % podanej dávky tedizolídium-fosfátu sa vylučuje vo forme účinného tedizolidu. Polčas eliminácie tedizolidu je približne 12 hodín a intravenózný klírens je 6 – 7 l/h.

## Linearita/nelinearita

Tedizolid preukázal lineárnu farmakokinetiku z hľadiska dávky a času.  $C_{max}$  a AUC tedizolidu sa zvýšili približne úmerne dávke v rámci rozsahu jednorazovej perorálnej dávky od 200 mg do 1 200 mg a v rámci rozsahu intravenózne dávky od 100 mg do 400 mg. Po viacnásobnom perorálnom podaní jedenkrát denne alebo viacnásobnom intravenóznom podaní jedenkrát denne tak, ako sa predpokladá na základe približne 12-hodinového biologického polčasu, sa rovnovážne koncentrácie dosiahnu v priebehu 3 dní a poukazujú na miernu akumuláciu liečiva, približne až 30 %.

## Osobitné skupiny pacientov

### *Porucha funkcie obličiek*

Po podaní jednorazovej i.v. dávky 200 mg tedizolídium-fosfátu 8 osobám s ťažkou poruchou funkcie obličiek, definovanou ako  $e\text{GFR} < 30 \text{ ml/min}$ , sa  $C_{max}$  v podstate nezmenila a  $AUC_{0-\infty}$  sa zmenila o menej ako 10 % v porovnaní s príslušnou kontrolnou skupinou 8 zdravých osôb. Hemodialýza nevedie k významnému odstráneniu tedizolidu zo systémovej cirkulácie, čo bolo zistené u osôb v terminálnom štádiu ochorenia obličiek ( $e\text{GFR} < 15 \text{ ml/min}$ ). Hodnota  $e\text{GFR}$  bola vypočítaná pomocou rovnice MDRD4.

### *Porucha funkcie pečene*

Po podaní jednorazovej perorálnej dávky 200 mg tedizolídium-fosfátu, sa farmakokinetika tedizolidu u pacientov so stredne ťažkou (n = 8) alebo ťažkou (n = 8) poruchou funkcie pečene (Childovo-Pughovo skóre B a C) nezmenila.

### *Staršia populácia (≥ 65 rokov)*

Farmakokinetika tedizolidu u starších zdravých dobrovoľníkov (vo veku 65 rokov a starších, s najmenej 5 osobami vo veku aspoň 75 rokov; n = 14) bola po podaní jednorazovej perorálnej dávky 200 mg tedizolídium-fosfátu porovnateľná s kontrolnou skupinou mladších osôb (vo veku 25 až 45 rokov; n = 14).

### *Pediatrická populácia*

Farmakokinetika tedizolidu sa hodnotila u dospievajúcich (12 až 17 rokov; n = 20) po podaní jednorazovej perorálnej alebo i.v. dávky 200 mg tedizolídium-fosfátu a u dospievajúcich (12 až < 18 rokov; n = 91) dostávajúcich 200 mg tedizolídium-fosfátu i.v. alebo perorálne každých 24 hodín počas 6 dní. Odhadované priemerné hodnoty  $C_{max}$  a  $AUC_{0-24h}$  v rovnovážnom stave pre tedizolid boli u dospievajúcich 3,37 µg/ml a 30,8 µg h/ml, pričom boli podobné hodnotám u dospelých.

### *Pohlavie*

V klinických štúdiách a v populačnej farmakokinetickej analýze sa hodnotil vplyv pohlavia na farmakokinetiku tedizolídium-fosfátu u zdravých mužov a žien. Farmakokinetika tedizolidu bola podobná u mužov a žien.

### *Štúdie liekových interakcií*

#### Účinky iných liekov na Sivextro

*In vitro* štúdie preukázali, že sa neočakávajú liekové interakcie medzi tedizolidom a inhibítormi alebo induktormi izoenzýmov cytochrómu P450 (CYP).

V podmienkach *in vitro* sa identifikovali viaceré izoformy sulfotransferázy (SULT) (SULT1A1, SULT1A2 a SULT2A1), ktoré sú schopné konjugovať tedizolid, čo naznačuje, že pre klírens tedizolidu nie je rozhodujúci žiadny jednotlivý izoenzým.

#### Účinky Sivextra na iné lieky

##### *Enzýmy metabolizujúce liečivá*

*In vitro* štúdie na mikrozómoch ľudskej pečene naznačujú, že tedizolídium-fosfát, ani tedizolid významne neinhibujú metabolizmus sprostredkovaný žiadnym z nasledujúcich izoenzýmov CYP (CYP1A2, CYP2C19, CYP2A6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6 a CYP3A4). Tedizolid nemenil aktivitu vybraných izoenzýmov CYP, v hepatocytoch v podmienkach *in vitro* sa však pozorovala indukcia mRNA pre CYP3A4.

Klinická štúdia porovnávajúca farmakokinetiku jednorazovej dávky (2 mg) midazolamu (substrát CYP3A4) podaného samostatne alebo v kombinácii s tedizolídium-fosfátom (perorálna dávka 200 mg jedenkrát denne počas 10 dní) nepreukázala žiadny klinicky významný rozdiel v  $C_{max}$  alebo AUC midazolamu. Počas liečby Sivextrom nie je potrebná žiadna úprava dávky súbežne podávaných substrátov CYP3A4.

##### *Membránové transportéry*

V podmienkach *in vitro* sa skúmala schopnosť tedizolidu alebo tedizolídium-fosfátu inhibovať transport skúšobných substrátov významných transportérov na vychytávanie liečiv (OAT1, OAT3, OATP1B1, OATP1B3, OCT1 a OCT2) a na ich eflux (P-gp a BCRP). Pri podávaní parenterálnej liekovej formy sa pri týchto transportéroch neočakáva výskyt žiadnych klinicky významných interakcií.

V klinickej štúdiu porovnávajúcej farmakokinetiku jednorazovej dávky (10 mg) rosuvastatínu (substrát



BCRP) podaného samostatne alebo v kombinácii s perorálne podávaným tedizolídium-fosfátom 200 mg, sa pri súbežnom podávaní so Sivextrom zvýšila AUC rosuvastatínu približne o 70 % a  $C_{max}$  približne o 55 %. Perorálne podávané Sivextro preto môže inhibovať BCRP na úrovni čreva.

#### *Inhibícia monoaminoxidázy*

Tedizolid je reverzibilný inhibitor MAO *in vitro*; pri porovnaní  $IC_{50}$  s očakávanými plazmatickými expozíciami u ľudí sa však neočakáva žiadna interakcia. V štúdiách fázy 1, špeciálne navrhnutých na preskúmanie možnosti tejto interakcie, sa nepozorovali žiadne dôkazy inhibície MAO-A.

#### *Adrenergiká*

U zdravých dobrovoľníkov sa uskutočnili dve placebom kontrolované skrížené štúdie na vyhodnotenie možnosti perorálnej dávky 200 mg tedizolídium-fosfátu v rovnovážnom stave zvýšiť presorické odpovede na pseudoefedrín a tyramín. Pri pseudoefedríne sa nepozorovali žiadne významné zmeny krvného tlaku ani srdcovej frekvencie. Medián dávky tyramínu potrebnej na zvýšenie systolického krvného tlaku o  $\geq 30$  mmHg z východiskovej hodnoty pred podaním bol 325 mg pre tedizolídium-fosfát v porovnaní so 425 mg pre placebo. Nepredpokladá sa, že podanie Sivextra s potravou bohatou na tyramín (t.j. obsahujúcou približne 100 mg tyramínu) vyvolá presorickú odpoveď.

#### *Sérotonínerné liečivá*

Sérotonínerné účinky pri dávkach tedizolídium-fosfátu presahujúcich až 30-násobok ekvivalentnej dávky u ľudí sa na myšacom modeli, ktorý predpovedá sérotonínernú aktivitu mozgu, nelíšili od kontrolnej skupiny s vehikulom. U pacientov sú k dispozícii obmedzené údaje o interakcii medzi sérotonínernými liečivami a tedizolídium-fosfátom. Zo štúdií fázy 3 boli vylúčené osoby, ktoré užívali sérotonínerné liečivá, vrátane antidepresív, ako sú selektívne inhibitory spätného vychytávania sérotonínu (SSRI), tricyklické antidepresíva a agonisty sérotonínových receptorov typu 5-HT<sub>1</sub> (triptány), meperidín alebo buspirón.

### **5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti**

Dlhodobé štúdie karcinogenity s tedizolídium-fosfátom sa neuskutočnili.

Opakované perorálne a intravenózne podanie tedizolídium-fosfátu potkanom v 1-mesačných a 3-mesačných toxikologických štúdiách viedlo k dávkovo a časovo závislej hypocelularite kostnej drene (myeloidnej, erytroidnej a megakaryocytovej), s pridruženým znížením počtu cirkulujúcich červených krviniek, bielych krviniek a krvných doštičiek. Tieto účinky vykazovali známky reverzibility a vyskytovali sa pri hladinách plazmatickej expozície tedizolidu (AUC), ktoré boli  $\geq 6$ -násobne vyššie ako plazmatická expozícia spojená s terapeutickou dávkou u ľudí. V 1-mesačnej imunotoxikologickej štúdiu u potkanov sa ukázalo, že opakované perorálne podanie tedizolídium-fosfátu významne znížilo počet slezinových B buniek a T buniek a znížilo titre plazmatického IgG. Tieto účinky sa vyskytovali pri hladinách plazmatickej expozície tedizolidu (AUC), ktoré boli  $\geq 3$ -násobne vyššie ako očakávaná plazmatická expozícia u ľudí spojená s terapeutickou dávkou.

Uskutočnili sa osobitná neuropatologická štúdia na pigmentovaných potkanoch kmeňa Long Evans, ktorým bol denne podávaný tedizolídium-fosfát počas až 9 mesiacov. Táto štúdia využila citlivé morfológické vyšetrenie tkaniva periférneho a centrálného nervového systému fixovaného perfúziou. S perorálnym podávaním tedizolidu po 1, 3, 6 alebo 9 mesiacoch v dávkach s hladinami plazmatickej expozície (AUC) až 8-násobne vyššími ako je očakávaná plazmatická expozícia u ľudí po perorálnej terapeutickú dávku, sa nespájali žiadne prejavy neurotoxicity, vrátane neurobehaviorálnych zmien alebo optickej či periférnej neuropatie.

Tedizolídium-fosfát bol negatívny na genotoxicitu vo všetkých testoch *in vitro* (bakteriálna reverzná mutácia [Ames], chromozómové aberácie v pľúcnych bunkách čínskeho škrečka [Chinese hamster lung, CHL]) a vo všetkých testoch *in vivo* (test mikrojadierok kostnej drene myši, neplánovaná syntéza DNA v pečeni potkanov). Tedizolid, vytvorený z tedizolídium-fosfátu po metabolickej aktivácii (*in vitro* a *in vivo*), bol tiež skúšaný na genotoxicitu. Tedizolid bol pozitívny v teste chromozómových aberácií v bunkách CHL *in vitro*, ale negatívny na genotoxicitu v iných testoch *in vitro* (Ames, mutagenita lymfómu u myši) a v teste mikrojadierok kostnej drene myši *in vivo*.

Tedizolídium-fosfát nemal žiadne nežiaduce účinky na fertilitu alebo reprodukčný výkon samcov potkana, vrátane spermatogenézy, pri perorálnych dávkach až do maximálnej testovanej dávky 50 mg/kg/deň, alebo dospelých samíc potkana pri perorálnych dávkach až do maximálnej testovanej dávky 15 mg/kg/deň. Tieto hladiny dávok sa rovnajú rozpätiam expozícií, ktoré sú pre samcov  $\geq 5,3$ -násobok a pre samice  $\geq 4,2$ -násobok plazmatických hladín AUC<sub>0-24</sub> tedizolidu po perorálnej terapeutickú dávku u ľudí.

V štúdiách embryonálno-fetálneho vývinu u myši a potkanov sa nepreukázali žiadne prejavy teratogénneho účinku pri hladinách expozície vo výške 4-násobku a 6-násobku hladín očakávaných u ľudí, v uvedenom poradí. V embryonálno-fetálnych štúdiách sa ukázalo, že tedizolídium-fosfát spôsobuje fetálnu vývinovú toxicitu u myši a potkanov. Účinky na fetálny vývin vyskytujúce sa u myši v neprítomnosti materskej toxicity zahrnovali zníženú fetálnu hmotnosť a zvýšený výskyt fúzie rebrových chrupaviek (exacerbácia normálnej genetickej predispozície k odchýlkam hrudnej kosti v kmeni myši CD-1) pri vysokej dávke 25 mg/kg/deň (4-násobok odhadovanej hladiny expozície u ľudí na základe hodnôt AUC). U potkanov sa pozorovala znížená fetálna hmotnosť a zvýšený výskyt odchýlok kostry, vrátane zníženej osifikácie segmentov hrudnej kosti, stavcov a lebky pri vysokej dávke 15 mg/kg/deň (6-násobok odhadovanej expozície u ľudí na základe hodnôt AUC) a tie boli spojené s materskou toxicitou (znížená telesná hmotnosť matky). Hladiny bez pozorovaných nežiaducich účinkov (no observed adverse effect levels, NOAEL) pre fetálnu toxicitu u myši (5 mg/kg/deň) ako aj materskú a fetálnu toxicitu u potkanov (2,5 mg/kg/deň) sa spájali s hodnotami plochy pod krivkou plazmatickej koncentrácie (area under curve, AUC) tedizolidu približne zodpovedajúcimi hodnote AUC tedizolidu súvisiacej s perorálnou terapeutickou dávkou u ľudí.

Tedizolid sa vylučuje do mlieka dojčiacich samíc potkana a pozorované koncentrácie boli podobné koncentráciám v materskej plazme.

## **6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE**

### **6.1 Zoznam pomocných látok**

manitol  
hydroxid sodný (na úpravu pH)  
kyselina chlorovodíková (na úpravu pH)

### **6.2 Inkompatibility**

Tento liek sa nesmie miešať s inými liekmi okrem tých, ktoré sú uvedené v časti 6.6. Sivextro je inkompatibilné s akýmkoľvek roztokmi, ktoré obsahujú dvojmočné katióny (napr. Ca<sup>2+</sup>, Mg<sup>2+</sup>), vrátane Ringerovho injekčného roztoku s laktátom a Hartmannovho roztoku.

### **6.3 Čas použiteľnosti**

3 roky.

Kombinovaný čas uchovávania (od rekonštitúcie po zriedenie a po podanie) nesmie presiahnuť 24 hodín, ak sa uchováva buď pri izbovej teplote alebo v chladničke (2 °C – 8 °C).

### **6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie**

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie. Podmienky na uchovávanie po rekonštitúcii a riedení lieku, pozri časť 6.3.

### **6.5 Druh obalu a obsah balenia**

Injekčná liekovka z číreho borosilikátového trubičkového skla typu I (10 ml) so silikonizovanou sivou

zátkou z chlórbutylovej gummy. Dostupné v baleniach po 1 injekčnej liekovke a 6 injekčných liekovkách.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

## **6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom**

Injekčné liekovky Sivextra sú určené len na jednorazové použitie.

Sivextro sa musí podávať len formou intravenózneho infúzie. Nesmie sa podávať formou intravenózneho bolusu.

Pri príprave infúzneho roztoku musí byť dodržaný aseptický postup. Obsah liekovky sa musí rekonštituovať so 4 ml vody na injekcie a zamiešať jemným krúživým pohybom, až kým sa prášok úplne rozpustí. Je nutné sa vyhnúť pretrepávaniu alebo rýchlym pohybom, pretože môžu viesť k speneniu.

Aby sa mohol podať, rekonštituovaný roztok sa musí ďalej zriediť v 250 ml 0,9% roztoku chloridu sodného na injekciu. Vak sa nesmie pretrepávať. Výsledný roztok je číry, bezfarebný alebo svetložltý roztok a má sa podať počas približne 1 hodiny.

O kompatibilitate Sivextra s inými intravenózne podávanými liečivami sú k dispozícii iba obmedzené údaje; prídavné látky alebo iné lieky sa preto nesmú pridávať do injekčných liekoviek Sivextra na jednorazové použitie, ani sa nesmú súbežne podávať infúziou. Ak sa rovnaká intravenózna súprava používa na po sebe nasledujúce infúzne podanie niekoľkých rôznych liekov, súpravu treba prepláchnuť 0,9% roztokom chloridu sodného pred infúziou a po nej.

Rekonštituovaný roztok sa má pred podaním vizuálne skontrolovať na prítomnosť viditeľných častíc. Rekonštituované roztoky obsahujúce viditeľné častice sa majú zlikvidovať.

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

## **7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI**

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

## **8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA**

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

## **9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE**

Dátum prvej registrácie: 23. marca 2015  
Dátum posledného predĺženia registrácie: 9. januára 2020

## **10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky  
<http://www.ema.europa.eu>.

## **PRÍLOHA II**

- A. VÝROBCA (VÝROBCOVIA) ZODPOVEDNÝ  
(ZODPOVEDNÍ) ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA  
VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA  
BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

## **A. VÝROBCA (VÝROBCOVIA) ZODPOVEDNÝ (ZODPOVEDNÍ) ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**

Názov a adresa výrobcu (výrobcov) zodpovedného (zodpovedných) za uvoľnenie šarže

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

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

Tlačená písomná informácia pre používateľa lieku musí obsahovať názov a adresu výrobcu zodpovedného za uvoľnenie príslušnej šarže.

## **B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

## **C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**

- **Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti (Periodic safety update report, PSUR)**

Požiadavky na predloženie PSUR tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

## **D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

- **Plán riadenia rizík (RMP)**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

### **PRÍLOHA III**

#### **OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA**

## **A. OZNAČENIE OBALU**



**ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**

**VONKAJŠIA ŠKATUĽA**

**1. NÁZOV LIEKU**

Sivextro 200 mg filmom obalené tablety  
tedizolídium-fosfát

**2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)**

Každá filmom obalená tableta obsahuje 200 mg tedizolídium-fosfátu.

**3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK**

**4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

Filmom obalená tableta  
6 x 1 filmom obalených tabliet

**5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA**

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Perorálne použitie

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ**

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

**7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ**

**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

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

**12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)**

EU/1/15/991/001

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

**15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Sivextro

**17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD**

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

**18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM**

PC  
SN  
NN

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH**

**BLISTRE**

**1. NÁZOV LIEKU**

Sivextro 200 mg tablety  
tedizolídium-fosfát

**2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

MSD

**3. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**5. INÉ**

Stiahnite, potom vytlačte

**ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**

**VONKAJŠIA ŠKATUĽA (INJEKČNÁ LIEKOVKA)**

**1. NÁZOV LIEKU**

Sivextro 200 mg prášok na koncentrát na infúzny roztok  
tedizolídium-fosfát

**2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)**

Každá injekčná liekovka obsahuje disodnú soľ tedizolídium-fosfátu zodpovedajúcu 200 mg tedizolídium-fosfátu.  
Po rekonštitúcii obsahuje každý ml 50 mg tedizolídium-fosfátu.

**3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK**

Pomocné látky: manitol, hydroxid sodný, kyselina chlorovodíková

**4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

Prášok na koncentrát na infúzny roztok  
1 injekčná liekovka  
6 injekčných liekoviek

**5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA**

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

**Intravenózne použitie po rekonštitúcii a zriedení**

Len na jednorazové použitie

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĀDU A DOSAHU DETÍ**

Uchovávajújte mimo dohľadu a dosahu detí.

**7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ**

**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI**

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

**12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)**

EU/1/15/991/002 1 injekčná liekovka  
EU/1/15/991/003 6 injekčných liekoviek

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

**15. POKYNY NA POUŽITIE**

**16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Zdôvodnenie neuvádzať informáciu v Braillovom písme sa akceptuje.

**17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD**

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

**18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM**

PC  
SN  
NN

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE  
ŠTÍTKO INJEKČNEJ LIEKOVKY**

**1. NÁZOV LIEKU A CESTA (CESTY) PODÁVANIA**

Sivextro 200 mg prášok na koncentrát  
tedizolídium-fosfát  
i.v.

**2. SPÔSOB PODÁVANIA**

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

**3. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH**

200 mg

**6. INÉ**

## **B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA**

## Písomná informácia pre používateľa

### Sivextro 200 mg filmom obalené tablety tedizolídium-fosfát

**Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete užívať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.**

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

**V tejto písomnej informácii sa dozviete:**

1. Čo je Sivextro a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Sivextro
3. Ako užívať Sivextro
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Sivextro
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

#### **1. Čo je Sivextro a na čo sa používa**

Sivextro je antibiotikum, ktoré obsahuje liečivo tedizolídium-fosfát. Patrí do skupiny liekov nazývaných „oxazolidinóny“.

Používa sa na liečbu dospelých a dospievajúcich vo veku 12 rokov a starších s infekciami kože a podkožných tkanív.

Účinkuje tak, že zastavuje rast určitých baktérií, ktoré môžu spôsobiť závažné infekcie.

#### **2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Sivextro**

##### **Neužívajte Sivextro**

- ak ste alergický na tedizolídium-fosfát alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).

##### **Upozornenia a opatrenia**

Váš lekár rozhodne, či je Sivextro vhodné na liečbu vašej infekcie.

Predtým, ako začnete užívať Sivextro, obráťte sa na svojho lekára alebo zdravotnú sestru, ak sa vás týka ktorékoľvek z nasledujúceho:

- trpíte hnačkou, alebo ste trpeli hnačkou počas užívania (alebo až do 2 mesiacov po užití) antibiotík v minulosti;
- ste alergický na iné lieky patriace do skupiny „oxazolidinónov“ (napr. linezolid, cykloserín);
- vyskytlo sa u vás v minulosti krvácanie alebo zvýšená tvorba podliatin (čo môže byť prejavom nízkeho počtu krvných doštičiek, malých buniek zapojených do zrážania krvi);
- máte problémy s obličkami;
- užívate určité lieky na liečbu depresie, známe ako tricyklická, SSRI (selektívne inhibítory spätného vychytávania sérotonínu), opioidy alebo MAOI (inhibítory monoaminoxidázy). Používanie týchto liekov spolu s tedizolídium-fosfátom môže viesť k sérotonínovému syndrómu, potenciálne život ohrozujúcemu stavu (s príznakmi ako sú pocit dezorientácie,



- ťažkosti so sústredením, vysoká teplota, zvýšené reflexy, ťažkosti s koordináciou svalových pohybov). Príklady pozri v časti „Iné lieky a Sivextro“;
- užívate určité lieky na liečbu migrény známe ako „triptány“. Príklady pozri v časti „Iné lieky a Sivextro“.

Ak si nie ste istý, či užívate ktorýkoľvek z týchto liekov, opýtajte sa svojho lekára alebo lekárnika.

### Hnačka

Ak trpíte hnačkou počas liečby alebo po liečbe, ihneď sa obráťte na svojho lekára. Neužívajte žiadne lieky na liečbu hnačky bez predchádzajúcej konzultácie so svojim lekárom.

### Odolnosť voči antibiotikám

Baktérie sa môžu časom stať odolnými voči liečbe antibiotikami. Vtedy antibiotiká nedokážu zastaviť množenie baktérií a vyliečiť vašu infekciu. Váš lekár rozhodne, či máte užívať Sivextro na liečbu vašej infekcie.

### Možné vedľajšie účinky

V súvislosti so Sivextrom alebo iným členom triedy oxazolidinónov pri podávaní počas dlhšej doby, ako bola doba podávania odporúčaná pre Sivextro, sa pozorovali určité vedľajšie účinky. Ihneď informujte svojho lekára, ak počas užívania Sivextra trpíte ktorýmkoľvek z nasledujúceho:

- nízky počet bielych krviniek;
- anémia (nízky počet červených krviniek);
- krvácanie alebo zvýšená tvorba modrín;
- strata citlivosti rúk alebo chodidiel (napríklad znecitlivenie, pichanie/mravčenie alebo ostrá bolesť);
- akékoľvek problémy so zrakom, ako sú rozmazané videnie, zmeny vo vnímaní farieb, ťažkosti v rozoznávaní detailov, alebo ak dôjde k výpadku vo vašom zornom poli.

### **Deti**

Tento liek sa nesmie používať u detí vo veku menej ako 12 rokov, pretože sa v tejto populácii dostatočne neskúmal.

### **Iné lieky a Sivextro**

Ak teraz užívate, alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi. Je obzvlášť dôležité, aby ste svojmu lekárovi povedali, ak tiež užívate:

- amitriptylín, citalopram, klomipramín, dosulepín, doxepín, fluoxetín, fluvoxamín, imipramín, izokarboxazid, lofepramín, moklobemid, paroxetín, fenelzín, selegilín, sertralín, duloxetín a venlafaxín (používané na liečbu depresie). Existuje riziko, že tedizolídium-fosfát sa môže vzájomne ovplyvňovať s určitými liekmi, vrátane tých, ktoré sú uvedené, a vyvolať vedľajšie účinky ako sú zmeny krvného tlaku alebo teploty.
- sumatriptán, zolmitriptán (používané na liečbu migrény);
- opioidy (ako je fentanyl);
- imatinib, lapatinib (používané na liečbu rakoviny);
- metotrexát (používaný na liečbu rakoviny, reumatoidnej artritídy alebo psoriázy);
- sulfasalazín (používaný na liečbu zápalových ochorení čriev);
- topotekán (používaný na liečbu rakoviny);
- statíny, ako sú pitavastatín, rosuvastatín (používané na zníženie hladiny cholesterolu v krvi).

Sivextro môže ovplyvniť účinky týchto liekov. Váš lekár vám vysvetlí bližšie.

### **Tehotenstvo a dojčenie**

Ak ste tehotná alebo dojčíte, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojim lekárom alebo lekárnikom predtým, ako začnete užívať tento liek.

Nie je známe, či sa Sivextro vylučuje do ľudského materského mlieka. Poradte sa so svojim lekárom

predtým, ako začnete svoje dieťa dojčiť.

### **Vedenie vozidiel a obsluha strojov**

Nevedzte vozidlá a neobsluhujte stroje, ak po užití tohto lieku pociťujete závrat alebo únavu.

### **3. Ako užívať Sivextro**

Vždy užívajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár alebo lekárnik. Ak si nie ste ničím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

Odporúčaná dávka je jedna 200 mg tableta jedenkrát denne počas 6 dní. Tablety sa prehltajú vcelku a možno ich užívať s jedlom alebo nápojmi, alebo bez nich.

Ak sa po 6 dňoch necítite lepšie, alebo ak sa cítite horšie, obráťte sa na lekára.

#### **Ak užijete viac Sivextra, ako máte**

Ak ste užili viac tabliet, ako ste mali, čo najskôr vyhľadajte lekára, lekárnika alebo oddelenie pohotovosti najbližšej nemocnice a zoberte si so sebou svoj liek.

#### **Ak zabudnete užiť Sivextro**

Ak zabudnete užiť liek, užite dávku čo najskôr, kedykoľvek do 8 hodín pred ďalšou naplánovanou dávkou. Ak do nasledujúcej dávky zostáva menej ako 8 hodín, počkajte až do nasledujúcej naplánovanej dávky. Neužívajte dvojnásobnú dávku, aby ste nahradili vynechanú dávku. Ak máte akékoľvek pochybnosti, poraďte sa so svojim lekárnikom.

Je potrebné, aby ste užili všetkých 6 tabliet na dokončenie liečebného cyklu, aj v prípade, že ste vynechali dávku.

#### **Ak prestanete užívať Sivextro**

Ak prestanete užívať Sivextro bez konzultácie so svojim lekárom, vaše príznaky sa môžu zhoršiť. Predtým, ako prestanete užívať svoj liek, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára alebo lekárnika.

### **4. Možné vedľajšie účinky**

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

Ak trpíte hnačkou počas liečby alebo po liečbe, **ihneď sa obráťte na svojho lekára.**

#### **Ďalšie vedľajšie účinky môžu zahŕňať:**

Časté vedľajšie účinky (môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb)

- nevoľnosť,
- vracanie,
- bolesť hlavy,
- svrbenie po celom tele,
- únava,
- závrat.

Menej časté vedľajšie účinky (môžu postihovať menej ako 1 zo 100 osôb)

- hubové infekcie kože, úst a pošvy (orálna/vaginálna kandidóza),
- svrbenie (vrátane svrbenia spôsobeného alergickou reakciou), vypadávanie vlasov, akné, červená a/alebo svrbíaca vyrážka alebo žihľavka, nadmerné potenie,
- zníženie alebo strata citlivosti kože, pocit mravčenia/pichania kože,

- návaly tepla alebo sčervenanie tváre, krku alebo hornej časti hrudníka,
- absces (napuchnutá hrčka naplnená hnisom),
- infekcia, zápal alebo svrbenie pošvy,
- úzkosť, podráždenosť, tras alebo chvenie,
- infekcia dýchacích ciest (prinosových dutín, hrdla a hrudníka),
- sucho v nose, zahlienenie pľúc, kašeľ,
- ospalosť, neobvyklý spánkový režim, ťažkosti so spánkom, nočné mory (neprijemné/znepokojujúce sny),
- sucho v ústach, zápcha, porucha trávenia, bolesť/neprijemný pocit v bruchu, grganie, napínanie na vracanie, jasne červená krv v stolici,
- refluxová choroba (pálenie záhy, bolesť alebo ťažkosti pri prehĺtaní), nadúvanie/plynatosť,
- bolesť kĺbov, svalové kŕče, bolesť chrbta, bolesť krku, bolesť/neprijemný pocit v končatinách, pokles sily stisku,
- rozmazané videnie, „lietajúce mušky“ (malé útvary plávajúce v zornom poli),
- opuchnuté alebo zväčšené lymfatické uzliny,
- alergická reakcia,
- dehydratácia (nedostatok tekutín v tele),
- slabo kontrolovaná cukrovka,
- neobvyklé vnímanie chuti,
- pomalý tlkot srdca,
- horúčka,
- opuch členkov a/alebo chodidiel,
- neobvyklý zápach moču, neobvyklé výsledky vyšetrení krvi.

Neznáme (častosť sa nedá odhadnúť z dostupných údajov)

- zvýšené krvácanie alebo tvorba podliatin (v dôsledku nízkeho počtu krvných doštičiek, malých buniek zapojených do zrážania krvi).

### **Hlásenie vedľajších účinkov**

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnik. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

## **5. Ako uchovávať Sivextro**

Tento liek uchovávajú mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na škatuli alebo blistri po „EXP“. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

## **6. Obsah balenia a ďalšie informácie**

### **Čo Sivextro obsahuje**

- Liečivo je tedizolídium-fosfát. Každá filmom obalená tableta obsahuje 200 mg tedizolídium-fosfátu.
- Ďalšie zložky sú mikrokryštalická celulóza, manitol, povidón, krosopovidón a stearát horečnatý v jadre tablety. Filmový obal tablety obsahuje polyvinylalkohol, oxid titaničitý (E171), makrogol, mastenec a žltý oxid železitý (E172).

**Ako vyzerá Sivextro a obsah balenia**

Sivextro je oválna, žltá, filmom obalená tableta s potlačou „TZD“ na jednej strane a „200“ na druhej strane.

Je dostupné ako 6 x 1 tabliet v perforovaných blistroch s jednotlivými dávkami.

**Držiteľ rozhodnutia o registrácii a výrobca**

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

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

**België/Belgique/Belgien**

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

**България**

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

**Česká republika**

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

**Danmark**

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

**Deutschland**

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

**Eesti**

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

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**Lietuva**

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

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Magyarország**

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

**Malta**

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

**Nederland**

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

**Norge**

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

**Österreich**

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

**Polska**

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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: + 354 535 7000

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom (Northern Ireland)**

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

**Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v {MM/RRRR}.**

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky:  
<http://www.ema.europa.eu>.

## Písomná informácia pre používateľa

### Sivextro 200 mg prášok na koncentrát na infúzny roztok tedizolídium-fosfát

**Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako dostanete tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.**

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo zdravotnú sestru.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

**V tejto písomnej informácii sa dozviete:**

1. Čo je Sivextro a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako vám podajú Sivextro
3. Ako vám podajú Sivextro
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Sivextro
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

#### 1. Čo je Sivextro a na čo sa používa

Sivextro je antibiotikum, ktoré obsahuje liečivo tedizolídium-fosfát. Patrí do skupiny liekov nazývaných „oxazolidinóny“.

Používa sa na liečbu dospelých a dospievajúcich vo veku 12 rokov a starších s infekciami kože a podkožných tkanív.

Účinkuje tak, že zastavuje rast určitých baktérií, ktoré môžu spôsobiť závažné infekcie.

#### 2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako vám podajú Sivextro

**Nepoužívajte Sivextro:**

- ak ste alergický na tedizolídium-fosfát alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).

**Upozornenia a opatrenia**

Váš lekár rozhodne, či je Sivextro vhodné na liečbu vašej infekcie.

Predtým, ako dostanete Sivextro, obráťte sa na svojho lekára alebo zdravotnú sestru, ak sa vás týka ktorékoľvek z nasledujúceho:

- trpíte hnačkou, alebo ste trpeli hnačkou počas liečby (alebo až do 2 mesiacov po liečbe) antibiotikami v minulosti;
- ste alergický na iné lieky patriace do skupiny „oxazolidinónov“ (napr. linezolid, cykloserín);
- vyskytlo sa u vás v minulosti krvácanie alebo zvýšená tvorba podliatin (čo môže byť prejavom nízkeho počtu krvných doštičiek, malých buniek zapojených do zrážania krvi);
- máte problémy s obličkami;
- užívate určité lieky na liečbu depresie, známe ako tricyklická, SSRI (selektívne inhibítory spätného vychytávania sérotonínu), opioidy alebo MAOI (inhibítory monoaminoxidázy). Používanie týchto liekov spolu s tedizolídium-fosfátom môže viesť k sérotonínovému syndrómu, potenciálne život ohrozujúcemu stavu (s príznakmi ako sú pocit dezorientácie, ťažkosti so sústredením, vysoká teplota, zvýšené reflexy, ťažkosti s koordináciou svalových pohybov). Príklady pozri v časti „Iné lieky a Sivextro“;

- užívate určité lieky na liečbu migrény známe ako „triptány“. Príklady pozri v časti „Iné lieky a Sivextro“.

Ak si nie ste istý, či užívate ktorýkoľvek z týchto liekov, opýtajte sa svojho lekára alebo lekárnika.

### Hnačka

Ak trpíte hnačkou počas liečby alebo po liečbe, ihneď sa obráťte na svojho lekára. Neužívajte žiadne lieky na liečbu hnačky bez predchádzajúcej konzultácie so svojim lekárom.

### Odolnosť voči antibiotikám

Baktérie sa môžu časom stať odolnými voči liečbe antibiotikami. Vtedy antibiotiká nedokážu zastaviť množenie baktérií a vyliečiť vašu infekciu. Váš lekár rozhodne, či na liečbu vašej infekcie dostanete Sivextro.

### Možné vedľajšie účinky

V súvislosti so Sivextrom alebo iným členom triedy oxazolidinónov pri podávaní počas dlhšej doby, ako bola doba podávania odporúčaná pre Sivextro, sa pozorovali určité vedľajšie účinky. Ihneď informujte svojho lekára, ak počas užívania Sivextra trpíte ktorýmkoľvek z nasledujúceho:

- nízky počet bielych krviniek;
- anémia (nízky počet červených krviniek);
- krvácanie alebo zvýšená tvorba modrín;
- strata citlivosti rúk alebo chodidiel (napríklad znecitlivenie, pichanie/mravčenie alebo ostrá bolesť);
- akékoľvek problémy so zrakom, ako sú rozmazané videnie, zmeny vo vnímaní farieb, ťažkosti v rozoznávaní detailov, alebo ak dôjde k výpadku vo vašom zornom poli.

### **Deti**

Tento liek sa nesmie používať u detí vo veku menej ako 12 rokov, pretože sa v tejto populácii dostatočne neskúmal.

### **Iné lieky a Sivextro**

Ak teraz užívate, alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi alebo zdravotnej sestre. Je obzvlášť dôležité, aby ste svojmu lekárovi povedali, ak tiež užívate:

- amitriptylín, citalopram, klomipramín, dosulepín, doxepín, fluoxetín, fluvoxamín, imipramín, izokarboxazid, lofepramín, moklobemid, paroxetín, fenelzín, selegilín, sertralín, duloxetín a venlafaxín (používané na liečbu depresie). Existuje riziko, že tedizolídium-fosfát sa môže vzájomne ovplyvňovať s určitými liekmi, vrátane tých, ktoré sú uvedené, a vyvolať vedľajšie účinky ako sú zmeny krvného tlaku alebo teploty.
- sumatriptán, zolmitriptán (používané na liečbu migrény);
- opioidy (ako je fentanyl).

### **Tehotenstvo a dojčenie**

Ak ste tehotná alebo dojčíte, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojim lekárom alebo zdravotnou sestrou predtým, ako začnete používať tento liek.

Nie je známe, či sa Sivextro vylučuje do ľudského materského mlieka. Poradte sa so svojim lekárom predtým, ako začnete svoje dieťa dojčiť.

### **Vedenie vozidiel a obsluha strojov**

Nevedte vozidlá a neobsluhujte stroje, ak po použití tohto lieku pociťujete závrat alebo únavu.

### **Sivextro obsahuje sodík**

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v injekčnej liekovke, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

### 3. Ako vám podajú Sivextro

Sivextro vám podá zdravotná sestra alebo lekár.

Podajú vám ho infúziou po kvapkách priamo do žily (intravenózne) počas približne 1 hodiny.

Dostanete jednu 200 mg infúziu Sivextra jedenkrát denne počas 6 dní.

Ak sa po 6 dňoch necítite lepšie, alebo ak sa cítite horšie, obráťte sa na lekára.

#### **Ak vám podajú viac Sivextra, ako majú**

Ak máte obavy, že ste dostali príliš veľa Sivextra, okamžite to povedzte svojmu lekárovi alebo zdravotnej sestře.

#### **Ak vynecháte dávku Sivextra**

Ak máte obavy, že ste vynechali dávku, okamžite to povedzte svojmu lekárovi alebo zdravotnej sestře.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára alebo zdravotnej sestry.

### 4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

Ak trpíte hnačkou počas liečby alebo po liečbe, **ihneď sa obráťte na svojho lekára.**

#### **Ďalšie vedľajšie účinky môžu zahŕňať:**

Časté vedľajšie účinky (môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb)

- nevoľnosť,
- vracanie,
- bolesť hlavy,
- svrbenie po celom tele,
- únava,
- závrat,
- bolesť alebo opuch v mieste podania infúzie.

Menej časté vedľajšie účinky (môžu postihovať menej ako 1 zo 100 osôb)

- hubové infekcie kože, úst a pošvy (orálna/vaginálna kandidóza),
- svrbenie (vrátane svrbenia spôsobeného alergickou reakciou), vypadávanie vlasov, akné, červená a/alebo svrbiaca vyrážka alebo žihľavka, nadmerné potenie,
- zníženie alebo strata citlivosti kože, pocit mravčenia/pichania kože,
- návaly tepla alebo sčervenanie tváre, krku alebo hornej časti hrudníka,
- absces (napuchnutá hrčka naplnená hnisom),
- infekcia, zápal alebo svrbenie pošvy,
- úzkosť, podráždenosť, tras alebo chvenie,
- infekcia dýchacích ciest (prinosových dutín, hrdla a hrudníka),
- sucho v nose, zahlienenie pľúc, kašeľ,
- ospalosť, neobvyklý spánkový režim, ťažkosti so spánkom, nočné mory (neprijemné/znepokojujúce sny),
- sucho v ústach, zápcha, porucha trávenia, bolesť/neprijemný pocit v bruchu, grganie, napínanie na vracanie, jasne červená krv v stolici,
- refluxová choroba (pálenie záhy, bolesť alebo ťažkosti pri prehĺtaní), nadúvanie/plynatosť,
- bolesť kĺbov, svalové kŕče, bolesť chrčta, bolesť krku, bolesť/neprijemný pocit v končatinách, pokles sily stisku,
- rozmazané videnie, „lietajúce mušky“ (malé útvary plávajúce v zornom poli),
- opuchnuté alebo zväčšené lymfatické uzliny,



- alergická reakcia,
- dehydratácia (nedostatok tekutín v tele),
- slabo kontrolovaná cukrovka,
- neobvyklé vnímanie chuti,
- pomalý tlkot srdca,
- horúčka,
- opuch členkov a/alebo chodidiel,
- neobvyklý zápach moču, neobvyklé výsledky vyšetrení krvi,
- infúzne reakcie (triaška, tras alebo chvenie s horúčkou, bolesť svalov, opuch tváre, slabosť, mdloba, dýchavičnosť, tlak na hrudi a angina pectoris).

Neznáme (častosť sa nedá odhadnúť z dostupných údajov)

- zvýšené krvácanie alebo tvorba podliatin (v dôsledku nízkeho počtu krvných doštičiek, malých buniek zapojených do zrážania krvi).

### **Hlásenie vedľajších účinkov**

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii.

Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

## **5. Ako uchovávať Sivextro**

Tento liek uchovávať mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na štítku injekčnej liekovky po „EXP“. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

Nepoužívajte tento liek, ak spozorujete akékoľvek častice, alebo ak je roztok zakalený.

Tento liek sa musí po otvorení použiť okamžite. Ak sa nepoužije okamžite, rekonštituovaný a zriedený roztok sa musí uchovávať pri izbovej teplote alebo v chladničke pri 2 °C až 8 °C a musí sa podať v priebehu 24 hodín po rekonštitúcii.

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku, vrátane materiálu použitého na rekonštitúciu, riedenie a podanie, sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

## **6. Obsah balenia a ďalšie informácie**

### **Čo Sivextro obsahuje**

- Liečivo je tedizolídium-fosfát. Každá injekčná liekovka s práškom obsahuje disodnú soľ tedizolídium-fosfátu zodpovedajúcu 200 mg tedizolídium-fosfátu.
- Ďalšie zložky sú manitol, hydroxid sodný (na úpravu pH) a kyselina chlorovodíková (na úpravu pH).

### **Ako vyzerá Sivextro a obsah balenia**

Sivextro je biely až takmer biely prášok na koncentrát na infúzny roztok v sklenenej injekčnej liekovke. Prášok sa má rekonštituovať v injekčnej liekovke so 4 ml vody na injekcie. Rekonštituovaný roztok sa odoberie z injekčnej liekovky a pridá sa do infúzneho vaku 0,9% chloridu sodného v nemocnici.

Je dostupný v baleniach obsahujúcich 1 alebo 6 injekčných liekoviek.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

**Držiteľ rozhodnutia o registrácii**

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

**Výrobca**

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

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

**België/Belgique/Belgien**

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

**България**

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

**Česká republika**

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

**Danmark**

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

**Deutschland**

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

**Eesti**

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

**Ελλάδα**

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

**Lietuva**

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

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Magyarország**

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

**Malta**

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

**Nederland**

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

**Norge**

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

**Österreich**

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

**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)9 804 650  
info@msd.fi

**Sverige**

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

**United Kingdom (Northern Ireland)**

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

**Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v {MM/RRRR}.**

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky:  
<http://www.ema.europa.eu>.

**Nasledujúca informácia je určená len pre zdravotníckych pracovníkov:**

Dôležité: Pred predpísaním pozri súhrn charakteristických vlastností lieku (SPC).

Pacienti, ktorí začnú liečbu parenterálnou liekovou formou, môžu prejsť na perorálnu formu, ak je to klinicky indikované.

Sivextro sa musí rekonštituovať vodou na injekcie a následne zriediť v 250 ml 0,9% roztoku chloridu sodného na infúziu.

O kompatibilite Sivextra s inými intravenózne podávanými liečivami sú k dispozícii iba obmedzené údaje; prídavné látky alebo iné lieky sa preto nesmú pridávať do injekčných liekoviek Sivextra na jednorazové použitie, ani sa nesmú súbežne podávať infúziou. Ak sa rovnaká intravenózna súprava používa na po sebe nasledujúce infúzne podanie niekoľkých rôznych liekov, súpravu treba prepláchnuť 0,9% roztokom chloridu sodného pred infúziou a po nej. Nepoužívajte Ringerov injekčný roztok s laktátom alebo Hartmannov roztok.

#### *Rekonštitúcia*

Pri príprave infúzneho roztoku musí byť dodržaný aseptický postup. Obsah injekčnej liekovky rekonštituujte so 4 ml vody na injekcie a zamiešajte jemným krúživým pohybom, až kým sa prášok úplne rozpustí. Vyhnite sa pretrepávaniu alebo rýchlym pohybom, pretože môžu viesť k speneniu.

#### *Riedenie*

Aby sa mohol podať, rekonštituovaný roztok sa musí ďalej zriediť v 250 ml 0,9% roztoku chloridu sodného. Vak sa nesmie pretrepávať. Výsledný roztok je číry, bezfarebný alebo svetložltý roztok.

#### *Infúzia*

Rekonštituovaný roztok sa má pred podaním vizuálne skontrolovať na prítomnosť viditeľných častíc. Rekonštituované roztoky obsahujúce viditeľné častice sa majú zlikvidovať.

Sivextro sa podáva intravenózne počas približne 1 hodiny.

Rekonštituovaný roztok sa musí podávať len formou intravenózne infúzie. Nesmie sa podávať formou intravenózneho bolusu. Sivextro sa nesmie miešať s inými liekmi.

Každá injekčná liekovka je len na jednorazové použitie.

**PRÍLOHA IV**

**VEDECKÉ ZÁVERY A DÔVODY ZMENY PODMIENOK ROZHODNUTIA  
(ROZHODNUTÍ) O REGISTRÁCI**

## **Vedecké závery**

Vzhľadom na hodnotiacu správu Výboru pre hodnotenie rizík liekov (PRAC) o periodicky aktualizovanej správe (aktualizovaných správach) o bezpečnosti (PSUR) pre tedizolídium-fosfát dospel PRAC k týmto vedeckým záverom:

Vzhľadom na dostupné údaje o sérotonínovom syndróme z literatúry a zo spontánných hlásení, v niektorých prípadoch vrátane blízkej časovej súvislosti, pozitívnej reakcie na vysadenie (de-challenge) a/alebo opätovné zahájenie liečby (re-challenge) a vzhľadom na pravdepodobný mechanizmus účinku považuje PRAC kauzálny vzťah medzi tedizolídium-fosfátom a sérotonínovým syndrómom za prinajmenšom opodstatnenú možnosť. Výbor PRAC dospel k záveru, že informácie o liekoch s obsahom tedizolídium-fosfátu sa majú náležite upraviť.

Výbor pre humánne lieky (CHMP) preskúmal odporúčanie PRAC a súhlasí s jeho celkovými závermi a s odôvodnením odporúčania.

### **Dôvody zmeny podmienok rozhodnutia (rozhodnutí) o registrácii**

Na základe vedeckých záverov pre tedizolídium-fosfát je CHMP toho názoru, že pomer prínosu a rizika lieku (liekov) obsahujúceho (obsahujúcich) tedizolídium-fosfát je nezmenený za predpokladu, že budú prijaté navrhované zmeny v informáciách o lieku.

CHMP odporúča zmenu podmienok rozhodnutia o registrácii (rozhodnutí o registrácii).