

**ПРИЛОЖЕНИЕ I**  
**КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА**

## **1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Sivextro 200 mg филмирани таблетки

## **2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ**

Всяка филмирана таблетка съдържа 200 mg тедизолидов фосфат (tedizolid phosphate).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

## **3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА**

Филмирана таблетка (таблетка)

Овална (с дължина 13,8 mm на 7,4 mm широчина), жълта, филмирана таблетка, с вдлъбнато релефно означение „TZD“ върху предната и „200“ върху обратната страна.

## **4. КЛИНИЧНИ ДАННИ**

### **4.1 Терапевтични показания**

Sivextro е показан за лечение на остри бактериални инфекции на кожата и меките тъкани (acute bacterial skin and skin structure infections, ABSSSI) при възрастни и юноши на възраст 12 години и по-големи (вж. точки 4.4 и 5.1).

Трябва да се имат предвид официалните насоки относно правилната употреба на антибактериални средства.

### **4.2 Дозировка и начин на приложение**

#### Дозировка

Тедизолидов фосфат филмирани таблетки или прах за концентрат за инфузионен разтвор може да се използват като начална терапия. Пациентите, които започват лечение с парентералната форма, могат да преминат към пероралната, когато е клинично показано.

#### *Препоръчителна доза и продължителност*

Препоръчителната дозировка при възрастни и юноши на възраст 12 години и по-големи е 200 mg веднъж дневно, в продължение на 6 дни.

Безопасността и ефикасността на тедизолидов фосфат, когато се прилага за периоди, по-дълги от 6 дни, не са установени (вж. точка 4.4).

#### *Пропуснатата доза*

Ако е пропусната доза, тя трябва да бъде приета възможно най-скоро, по всяко време до 8 часа преди следващата планирана доза. Ако остават по-малко от 8 часа преди следващата доза, пациентът трябва да изчака до следващата планирана доза. Пациентите не трябва да приемат двойна доза, за да наваксат пропуснатата.

#### *Старческа възраст ( $\geq 65$ години)*

Не се изисква корекция на дозата (вж. точка 5.2). Клиничният опит при пациенти  $\geq 75$  години е ограничен.

### *Чернодробно увреждане*

Не се изисква корекция на дозата (вж. точка 5.2).

### *Бъбречно увреждане*

Не се изисква корекция на дозата (вж. точка 5.2).

### *Педиатрична популация*

Безопасността и ефикасността на тедизолидов фосфат при деца на възраст под 12 години все още не са установени. Наличните понастоящем данни са описани в точка 5.2, но препоръки за дозировката при деца на възраст под 12 години не могат да бъдат дадени.

### Начин на приложение

За перорално приложение. Филмираните таблетки могат да се приемат със или без храна. Времето до достигане на пикова концентрация на тедизолид, след перорално приложение на гладно, настъпва 6 часа по-бързо, отколкото когато се прилага с богата на мазнини, висококалорична храна (вж. точка 5.2). Ако е необходим бърз антибиотичен ефект, се препоръчва интравенозно приложение.

## **4.3 Противопоказания**

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

## **4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба**

### Пациенти с неутропения

Безопасността и ефикасността на тедизолидов фосфат, при пациенти с неутропения (брой на неутрофилите  $<1\ 000$  клетки/ $\text{mm}^3$ ), не са изследвани. В модел на инфекция на животно, антибактериалното действие на тедизолид е намален при липса на гранулоцити. Клиничното значение на това откритие е неизвестно. Трябва да се обмислят алтернативни терапии при лечение на пациенти с неутропения и ABSSEI (вж. точка 5.1).

### Митохондриална дисфункция

Тедизолид инхибира синтеза на митохондриални протеини. В резултат на това инхибиране могат да възникнат нежелани реакции като лактатна ацидоза, анемия и невропатия (зрителна и периферна). Тези събития са наблюдавани с друг представител на клас оксазолидинони, когато е прилаган за период, надвишаващ препоръчителния за тедизолидов фосфат.

### Миелосупресия

При лечение с тедизолидов фосфат, са наблюдавани тромбоцитопения, понижен хемоглобин и понижени неутрофили. Съобщени са анемия, левкопения и панцитопения при пациенти, лекувани с друг представител на клас оксазолидинони, като рискът от тези ефекти изглежда е свързан с продължителността на лечение.

Повечето случаи на тромбоцитопения възникват при лечение, което продължава по-дълго от препоръчителната продължителност. Може да има връзка с тромбоцитопения при пациенти с бъбречна недостатъчност. Пациентите, които развият миелосупресия, трябва да се проследяват и съотношението полза/риск трябва да се оцени отново. Ако лечението бъде продължено, трябва да се приложи стриктно проследяване на кръвната картина и подходяща терапия.

### Периферна невропатия и нарушения на зрителния нерв

Периферна невропатия, както и оптична невропатия, която понякога прогресира до загуба на зрение, са съобщени при пациенти, лекувани с друг представител на клас оксазолидинони, като

продължителността на лечение е надвишавала препоръчителната за тедизолидов фосфат. Не е съобщена невропатия (оптична и периферна) при пациенти, лекувани с тедизолидов фосфат при препоръчителната продължителност на лечение от 6 дни. На всички пациенти трябва да се препоръча да съобщават за симптоми на зрително увреждане, като промени в зрителната острота, промени в цветното зрение, замъглено зрение или дефект в зрителното поле. В такива случаи се препоръчва бърза оценка, с насочване към офталмолог, когато е необходимо.

#### Лактатна ацидоза

Съобщена е лактатна ацидоза при приложение на друг представител на клас оксазолидинони. Не се съобщава за лактатна ацидоза при пациенти, лекувани с тедизолидов фосфат при препоръчителната продължителност на лечение от 6 дни.

#### Реакции на свръхчувствителност

Тедизолидов фосфат трябва да се прилага внимателно при пациенти с известна свръхчувствителност към други оксазолидинони, тъй като може да възникне кръстосана свръхчувствителност.

#### Диария, свързана с *Clostridioides difficile*

Съобщава се за диария, свързана с *Clostridioides difficile* (*Clostridioides difficile* associated diarrhoea, CDAD), при приложение на тедизолидов фосфат (вж. точка 4.8). CDAD може да варира по тежест от лека диария до фатален колит. Лечението с антибактериални средства променя нормалната флора на дебелото черво и може да доведе до свръхрастеж на *C. difficile*.

CDAD трябва да се има предвид при всички пациенти, които имат тежка диария след приложение на антибиотици. Необходима е внимателна медицинска анамнеза, тъй като се съобщава, че CDAD възниква повече от два месеца след прилагане на антибактериални средства.

Ако се подозира или потвърди CDAD, приложението на тедизолидов фосфат и, ако е възможно, на другите антибактериални средства, които не са насочени срещу *C. difficile*, трябва да бъде преустановено и незабавно да бъдат взети адекватни терапевтични мерки. Трябва да се обмислят подходящи поддържащи мерки, антибиотично лечение на *C. difficile* и хирургическа оценка. Лекарствените продукти, инхибиращи перисталтиката, са противопоказани в тази ситуация.

#### Инхибиране на моноаминооксидазата

Тедизолид е обратим, неселективен инхибитор на моноаминооксидазата (MAO) *in vitro* (вж. точка 4.5).

#### Серотонинов синдром

Има спонтанни съобщения за серотонинов синдром, свързан с едновременното приложение на оксазолидинони, включително тедизолидов фосфат, заедно със серотонинергични средства (като антидепресанти и опиоиди) (вж. точка 4.5).

Трябва да се внимава, когато се прилага тедизолид с тези лекарствени продукти. Пациентите трябва внимателно да бъдат наблюдавани за признаци и симптоми на серотонинов синдром като когнитивната дисфункция, хиперпирексия, хиперрефлексия и некоординираност. Ако се появят признаци или симптоми, лекарите трябва да обмислят прекратяване или на едното или и на двете лекарствени средства.

## Нечувствителни микроорганизми

Предписването на тедизолидов фосфат при липса на доказателства или силни подозрения за бактериална инфекция, повишава риска от развитие на резистентни към лекарството бактерии.

Тедизолид, по принцип, не е активен срещу Грам-отрицателни бактерии.

## Ограничения на клиничните данни

Не са установени безопасността и ефикасността на тедизолидов фосфат, когато се прилага за периоди, по-дълги от 6 дни.

При ABSSSI лекуваните видове инфекции се ограничават само до целулит/еризипел или големи кожни абсцеси и раневи инфекции. Не са проучени други видове кожни инфекции.

Има ограничен опит с тедизолидов фосфат при лечението на пациенти със съпровождащи остри бактериални инфекции на кожата и меките тъкани и вторична бактериемия, също липсва опит в лечението на ABSSSI при тежък сепсис или септичен шок.

Контролираните клинични проучвания не включват пациенти с неутропения (брой на неутрофилите  $<1\ 000$  клетки/ $\text{mm}^3$ ) или тежко имунокомпрометирани пациенти.

## **4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие**

### Фармакокинетични взаимодействия

В клинично проучване, сравняващо фармакокинетиката на единична доза (10 mg) розувастатин (субстрат на протеина на резистентност към рака на гърдата [Breast Cancer Resistant Protein, BCRP]), приложена самостоятелно или в комбинация с тедизолидов фосфат (200 mg перорална доза веднъж дневно), AUC и  $C_{\text{max}}$  на розувастатин се повишават съответно с приблизително 70 % и 55 %, когато се прилага едновременно с тедизолидов фосфат. Поради това, перорално приложен, тедизолидовият фосфат може да доведе до инхибиране на BCRP на чревно ниво. Ако е възможно, по време на 6-дневния период на лечение с перорален тедизолидов фосфат трябва да се обмисли преустановяване на едновременно прилагания лекарствен продукт, който е субстрат на BCRP (като иматиниб, лапатиниб, метотрексат, питавастатин, розувастатин, сулфасалазин и топотекан).

В клинично проучване, сравняващо фармакокинетиката на единична доза (2 mg) мидазолам (субстрат на CYP3A4), приложена самостоятелно или в комбинация с тедизолидов фосфат (200 mg перорална доза веднъж дневно за 10 дни), AUC и  $C_{\text{max}}$  на мидазолам, прилаган едновременно с тедизолидов фосфат, са съответно 81 % и 83 % от AUC и  $C_{\text{max}}$  на мидазолам, когато се прилага самостоятелно. Този ефект не е клинично значим и не е необходима корекция на дозата на едновременно прилаганите субстрати на CYP3A4 по време на лечението с тедизолидов фосфат.

### Фармакодинамични взаимодействия

#### *Инхибиране на моноаминооксидазата*

Тедизолид е обратим инхибитор на моноаминооксидазата (MAO) *in vitro*. Въпреки това не се очаква взаимодействие, при сравнението на  $IC_{50}$  за MAO-A инхибирането с очакваните плазмени експозиции при човека. Проведени са проучвания на лекарствените взаимодействия при здрави участници, за да се определят ефектите от приложените перорално 200 mg тедизолидов фосфат в стационарно състояние върху пресорните ефекти на псевдоефедрин и тирамин. Не са наблюдавани значими промени в кръвното налягане или сърдечната честота след прием на псевдоефедрин при здрави участници и не е наблюдавано клинично значимо повишение на тираминовата чувствителност.

#### *Потенциал за взаимодействия със серотонинергични средства*

Потенциалът за взаимодействия със серотонинергични средства не е проучен при пациенти или здрави участници (вж. точка 5.2).

Постмаркетингов опит: има съобщения за пациенти, получили серотонинов синдром по време на прием на тедизолид и серотонинергични средства (антидепресанти, опиоиди), който е отшумял след прекратяване на едното или и на двете лекарства.

#### **4.6 Фертилитет, бременност и кърмене**

##### Бременност

Липсват данни от употребата на тедизолидов фосфат при бременни жени. Проучванията при плъхове и мишки показват ефекти върху развитието (вж. точка 5.3). Като предпазна мярка е за предпочитане да се избягва употребата на тедизолидов фосфат по време на бременност.

##### Кърмене

Не е известно дали тедизолидов фосфат или неговите метаболити се екскретират в кърмата. Тедизолид се екскретира в млякото на плъхове (вж. точка 5.3). Не може да се изключи риск за кърмачетата. Трябва да се приеме решение дали да се преустанови кърменето или да се преустанови/не се приложи терапията с тедизолидов фосфат, като се вземат предвид ползата от кърменето за детето и ползата от терапията за жената.

##### Фертилитет

Не са проучени ефектите на тедизолидов фосфат върху фертилитета при хора. Проучванията при животни с тедизолидов фосфат не показват вредни ефекти по отношение на фертилитета (вж. точка 5.3).

#### **4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини**

Sivextro може да повлияе в малка степен способността за шофиране и работа с машини, тъй като може да причини замаяване, умора или нечесто сънливост (вж. точка 4.8).

#### **4.8 Нежелани лекарствени реакции**

##### Обобщение на профила на безопасност

##### *Възрастни*

В сборни данни от контролирани клинични проучвания фаза 3, най-често съобщаваните нежелани реакции, възникнали при пациенти, приемащи тедизолидов фосфат (тедизолидов фосфат 200 mg веднъж дневно в продължение на 6 дни), са гадене (6,9 %), главоболие (3,5 %), диария (3,2 %) и повръщане (2,3 %), и по принцип са леки до умерени по тежест.

Профилът на безопасност е сходен, когато се сравнят пациентите, на които е приложен само интравенозен тедизолидов фосфат, с пациентите, приемащи само перорална доза, с изключение на съобщената по-висока честота на стомашно-чревни нарушения, свързани с пероралното приложение.

##### *Педиатрична популация*

Безопасността на тедизолидов фосфат е оценена в едно клинично изпитване фаза 3, което включва 91 педиатрични пациенти (на възраст от 12 до <18 години) с ABSSSI, лекувани със Sivextro 200 mg i.v. и/или перорално в продължение на 6 дни и 29 пациенти, лекувани със сравнителни лекарствени продукти в продължение на 10 дни.

##### Списък на нежеланите реакции в табличен вид

Следните нежелани реакции са идентифицирани в две сравнителни основни фаза 3 проучвания при възрастни, лекувани със Sivextro (Таблица 1). В едно сравнително фаза 3 проучване при пациенти на възраст от 12 до <18 години, единствените съобщени нежелани лекарствени реакции са повишена аланин аминотрансфераза (АЛАТ), повишена аспартат аминотрансфераза (АСАТ) и отклонения в чернодробните функционални показатели. Нежеланите реакции са класифицирани по предпочитан термин и системно-органен клас, както и по честота. Честотите се определят като: много чести ( $\geq 1/10$ ), чести ( $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ), нечести ( $\geq 1/1\ 000$  до  $< 1/100$ ), редки ( $\geq 1/10\ 000$  до  $< 1/1\ 000$ ), много редки ( $< 1/10\ 000$ ); с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

**Таблица 1 Нежелани реакции по органи системи и честота, съобщени при клинични изпитвания и/или постмаркетингова употреба**

Системо-органен клас	Честота	Adverse reactions
Инфекции и инфестации	<i>Нечести:</i>	Вулвовагинална микотична инфекция, гъбична инфекция, вулвовагинална кандидоза, абсцес, колит, свързан с <i>Clostridioides difficile</i> , дерматофитоза, орална кандидоза, инфекция на дихателните пътища
Нарушения на кръвта и лимфната система	<i>Нечести:</i> <i>C</i> <i>неизвестна честота</i> *:	Лимфаденопатия Тромбоцитопения*
Нарушения на имунната система	<i>Нечести:</i>	Свръхчувствителност към лекарството
Нарушения на метаболизма и храненето	<i>Нечести:</i>	Дехидратация, незадоволителен контрол на захарния диабет, хиперкалиемия
Психични нарушения	<i>Нечести:</i>	Безсъние, нарушение на съня, безпокойство, кошмари
Нарушения на нервната система	<i>Соттон:</i> <i>Нечести:</i>	Главоболие, замайване Сомнолентност, дисгеузия, тремор, парестезии, хипоестезия
Нарушения на очите	<i>Нечести:</i>	Замъглено зрение, мътнини в стъкловидното тяло
Сърдечни нарушения	<i>Нечести:</i>	Брадикардия
Съдови нарушения	<i>Нечести:</i>	Зачервяване, горещи вълни
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	<i>Нечести:</i>	Кашлица, сухота в носа, белодробен застой
Стомашно-чревни нарушения	<i>Соттон:</i> <i>Нечести:</i>	Гадене, диария, повръщане Коремна болка, констипация, дискомфорт в корема, сухота в устата, диспепсия, болка в горната част на корема, флатуленция, гастроезофагеална рефлуксна болест, хематохезия, гадене
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	<i>Соттон:</i> <i>Нечести:</i>	Генерализиран пруритус Хиперхидроза, пруритус, обрив, уртикария, алоpecia, еритематозен обрив, генерализиран обрив, акне, алергичен пруритус, макуло-папулозен обрив, папулозен обрив, сърбящ обрив
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	<i>Нечести:</i>	Артралгия, мускулни спазми, болка в гърба, дискомфорт в крайниците, болка във врата
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	<i>Нечести:</i>	Необичайна миризма на урината

Системо-органен клас	Честота	Adverse reactions
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата	<i>Нечести:</i>	Вулвовагинален пруритус
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	<i>Чести:</i> <i>Нечести:</i>	Умора Втрисане, раздразнителност, пирексия, периферен оток
Изследвания	<i>Нечести:</i>	Намаляване силата на захвата, повишени трансаминази, намален брой на белите кръвни клетки

\* Въз основа на постмаркетингови съобщения. Тъй като тези реакции са съобщени доброволно от популация с неустановен размер, не е възможно надеждно да бъде установена тяхната честота. Поради това те са включени в категорията „с неизвестна честота“.

#### Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в [Приложение V](#).

## 4.9 Предозиране

В случай на предозиране, приемът на Sivextro трябва да се преустанови и да се приложи общо поддържащо лечение. Хемодиализата не води до значимо извеждане на тедизолид от системната циркулация. Най-високата единична приложена доза в клинични проучвания е 1 200 mg. Всички нежелани реакции при тази доза са леки или умерени по тежест.

## 5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

### 5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Антибактериални средства за системно приложение, други антибактериални средства, АТС код: J01XX11

#### Механизъм на действие

Тедизолидов фосфат е предлекарство на оксазолидиновия фосфат. Антибактериалното действие на тедизолид е медирано чрез свързване с 50S субединицата на бактериалните рибозоми, което води до инхибиране на протеиновия синтез.

Тедизолид е активен предимно срещу Грам-положителни бактерии.

*In vitro* тедизолид проявява бактериостатична активност срещу ентерококи, стафилококи и стрептококи.

#### Резистентност

Най-често наблюдаваните мутации при стафилококи и ентерококи, които водят до оксазолидинова резистентност, са в едно или повече копия на 23S рРНК гените (G2576U и T2500A). Организмите, резистентни към оксазолидинони, чрез мутации в хромозомните гени кодиращи 23S рРНК или рибозомните протеини (L3 и L4), по принцип са кръстосано резистентни към тедизолид.

Втори механизъм на резистентност се кодира от носения от плазмида и свързан с



транспозоните ген на резистентност към хлорамфеникол/флорфеникол (*cfi*), придаващ резистентност на стафилококите и ентерококите към оксазолидинони, фениколи, линкозамиди, плевомутилини, стрептограмин А и 16-членни макролиди. Поради наличие на хидроксиметилова група в позиция С5, тедизолид запазва действието си срещу щамове на *Staphylococcus aureus*, които експресират *cfi* гена, при липсата на хромозомни мутации.

Механизмът на действие е различен от този на антибактериалните лекарствени продукти, които не принадлежат към класа на оксазолидиноните, ето защо вероятността за кръстосана резистентност между тедизолид и други класове антибактериални лекарствени продукти е малка.

#### Антибактериално действие в комбинация с други антибактериални и противогъбични средства

*In vitro* проучвания на лекарствени комбинации с тедизолид и амфотерицин В, азтреонам, цефтазидим, цефтриаксон, ципрофлоксацин, клиндамицин, колистин, даптомицин, гентамицин, имипенем, кетоконазол, миноциклин, пиперацилин, рифампицин, тербинафин, триметоприм/сулфаметоксазол и ванкомицин показват, че не са демонстрирани нито синергизъм, нито антагонизъм.

#### Гранични стойности за изпитване на чувствителността

Граничните стойности на минималната инхибираща концентрация (МИК), определени от Европейският комитет за изпитване на антимикробната чувствителност (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing, EUCAST), са:

Организми	Минимални инхибиращи концентрации (mg/l)	
	Чувствителен (≤S)	Резистентен (R>)
<i>Staphylococcus spp.</i>	0,5	0,5
Бета-хемолитични стрептококи от групи А, В, С, G	0,5	0,5
Стрептококи от групата на зеленеещите стрептококи (само група <i>Streptococcus anginosus</i> )	0,25	0,25

#### Връзка(и) фармакокинетика-фармакодинамика

Съотношението AUC/MIC е фармакодинамичният параметър, показал най-добра корелация с ефикасността в модели на инфекция със *S. aureus* на бедрото и белите дробове при мишки.

В модел на инфекция със *S. aureus* на бедрото при мишки, антибактериалното действие на тедизолид е намаляло, при липсата на гранулоцити. Съотношението AUC/MIC, за постигане на бактериостаза при мишки с неутропения, е поне 16 пъти по-високо от това при имунокомпрометирани животни (вж. точка 4.4).

#### Клинична ефикасност срещу определени патогени

В клинични проучвания е демонстрирана ефикасност срещу изброените под всяко показание патогени, чувствителни на тедизолид *in vitro*.

#### **Остри бактериални инфекции на кожата и меките тъкани**

- *Staphylococcus aureus*

- *Streptococcus pyogenes*
- *Streptococcus agalactiae*
- Група на *Streptococcus anginosus* (включително *S. anginosus*, *S. intermedius* и *S. constellatus*)

#### Антибактериално действие срещу други, подобни, патогени

Не е установена клинична ефикасност срещу следните патогени, въпреки че *in vitro* проучванията предполагат, че те са чувствителни на тедизолид при липса на придобити механизми на резистентност:

- *Staphylococcus lugdunensis*

#### Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата отлага задължението за предоставяне на резултатите от проучванията със Sivextro в една или повече подгрупи на педиатричната популация при лечението на остри бактериални инфекции на кожата и кожните структури (вж. точка 4.2 за информацията относно употребата в педиатрията).

## **5.2 Фармакокинетични свойства**

Тедизолидов фосфат за перорално и интравенозно приложение представлява предлекарство, което бързо се превръща чрез фосфатазите в тедизолид, микробиологично активната група. В тази точка се разглежда само фармакокинетичният профил на тедизолид. Проведени са фармакокинетични проучвания при здрави участници и популационни фармакокинетични анализи при пациенти от проучвания фаза 3.

#### Абсорбция

В стационарно състояние, средните стойности (SD) на  $C_{max}$  на тедизолид 2,2 (0,6) и 3,0 (0,7) mcg/ml и стойностите на AUC 25,6 (8,5) и 29,2 (6,2) mcg h/ml са сходни, съответно при перорално и i.v. приложение на тедизолидов фосфат. Абсолютната бионаличност на тедизолид е над 90 %. Пиковите плазмени концентрации на тедизолид се достигат в рамките на около 3 часа, след приложение на перорална доза тедизолидов фосфат на гладно.

Пиковите концентрации ( $C_{max}$ ) на тедизолид намаляват с приблизително 26 % и се забавят с 6 часа, когато тедизолидов фосфат се приложи след прием на богата на мазнини храна, в сравнение с приложение на гладно, като общата експозиция ( $AUC_{0-\infty}$ ) остава непроменена при състояние на гладно и след прием на храна.

#### Разпределение

Средното свързване на тедизолид с човешките плазмени протеини е приблизително 70-90 %. Средният обем на разпределение на тедизолид в стационарно състояние, при здрави възрастни (n=8), след единична интравенозна доза тедизолидов фосфат 200 mg, варира от 67 до 80 l.

#### Биотрансформация

Тедизолидов фосфат се превръща, от ендогенните фосфатази в плазмата и тъканите, до микробиологично активната група тедизолид. Освен тедизолид, който формира приблизително 95 % от AUC на общия радиовъглерод в плазмата, няма други значими циркулиращи метаболити. При инкубация със сборни човешки чернодробни микросоми, тедизолид е стабилен, което предполага, че тедизолид не е субстрат на чернодробните CYP450 ензими. В биотрансформацията на тедизолид участват множество сулфотрансферазни (SULT) ензими (SULT1A1, SULT1A2 и SULT2A1), за да образуват неактивен и нециркулиращ сулфатен конюгат, откриваш се в екскретите.

## Елиминиране

Тедизолид се елиминира чрез екскретите, предимно под формата на нециркулиращ сулфатен конюгат. След еднократно перорално приложение на <sup>14</sup>C-маркиран тедизолидов фосфат на гладно, по-голямата част от елиминирането се осъществява чрез черния дроб, като 81,5 % от радиоактивната доза се възстановява в изпражненията и 18 % в урината, и по-голямата част от елиминирането (>85 %) се осъществява в рамките на 96 часа. По-малко от 3 % от приложената доза тедизолидов фосфат се екскретира под формата на активен тедизолид. Елиминационният полуживот на тедизолид е приблизително 12 часа и клирънсът при интравенозно приложение е 6-7 l/h.

## Линейност/нелинейност

Тедизолид демонстрира линейна фармакокинетика по отношение на дозата и времето.  $C_{max}$  и AUC на тедизолид нарастват, приблизително пропорционално на дозата, в рамките на диапазон на единичната перорална доза от 200 mg до 1 200 mg и при диапазон на интравенозната доза от 100 mg до 400 mg. Стационарните концентрации се достигат в рамките на 3 дни и показват умерена кумулация на активното вещество приблизително 30 %, след многократни перорални или интравенозни приложения веднъж дневно, както е прогнозирано при полуживот приблизително 12 часа.

## Специални популации

### *Бъбречно увреждане*

След еднократно i.v. приложение на доза 200 mg тедизолидов фосфат на 8 пациенти с тежко бъбречно увреждане, дефинирано като eGFR <30 ml/min,  $C_{max}$  на практика не се променя и AUC<sub>0-∞</sub> се променя с по-малко от 10 %, в сравнение с 8 здрави участници, приемащи еквивалентни контроли. Хемодиализата не води до значимо извеждане на тедизолид от системната циркулация, както е оценено при пациенти с терминална бъбречна недостатъчност (eGFR <15 ml/min). eGFR е изчислен с използване на уравнението MDRD4.

### *Чернодробно увреждане*

След еднократно перорално приложение на доза 200 mg тедизолидов фосфат, фармакокинетиката на тедизолид не се променя при пациенти с умерено (n=8) или тежко (n=8) чернодробно увреждане (клас B и C по Child-Pugh).

### *Старческа възраст (≥ 65 години)*

Фармакокинетиката на тедизолид при здрави участници в старческа възраст (на възраст 65 години и повече, като най-малко 5 пациенти са на възраст поне 75 години; n=14) е сравнима с по-младите пациенти, явяващи се контрола (на възраст от 25 до 45 години; n=14) след приложение на еднократна перорална доза тедизолидов фосфат 200 mg.

### *Педиатрична популация*

Фармакокинетиката на тедизолид е оценена при юноши (от 12 до 17 години; n=20), след приложение на единична перорална или i.v. доза тедизолидов фосфат 200 mg и при юноши (от 12 до < 18 години; n=91), получаващи тедизолидов фосфат 200 mg i.v. или перорално на всеки 24 часа в продължение на 6 дни. Изчислените средна  $C_{max}$  и AUC<sub>0-24h</sub> в стационарно състояние при тедизолид при юноши са 3,37 µg/ml и 30,8 µg·h/ml, които са сходни с тези при възрастни.

### *Пол*

Влиянието на пола върху фармакокинетиката на тедизолидов фосфат е оценено при здрави мъже и жени в клинични проучвания и в популационен фармакокинетичен анализ. Фармакокинетиката на тедизолид е сходна при мъже и жени.

### *Проучвания за лекарствени взаимодействия*

## Ефекти на други лекарства върху Sivextro

*In vitro* проучванията показват, че не се очакват лекарствени взаимодействия между тедизолид и инхибитори или индуктори на цитохром P450 (CYP) изоензимите.

*In vitro* са определени множество изоформи на сулфотрансферази (SULT) (SULT1A1, SULT1A2 и SULT2A1), които са способни да конюгира тедизолид, което предполага, че няма определен изоензим от критично значение за клирънса на тедизолид.

## Ефекти на Sivextro върху други лекарства

### *Лекарство-метаболизиращи ензими*

*In vitro* проучванията с човешки чернодробни микрозоми показват, че тедизолидов фосфат и тедизолид не инхибират значително метаболизма, медиран от следните CYP изоензими (CYP1A2, CYP2C19, CYP2A6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6 и CYP3A4). Тедизолид не променя активността на избраните CYP изоензими, но се наблюдава индукция на CYP3A4 и P-гПНК *in vitro* в хепатоцити.

Клинично проучване, сравняващо фармакокинетиката на единична доза (2 mg) мидазолам (субстрат на CYP3A4), самостоятелно или в комбинация с тедизолидов фосфат (перорална доза от 200 mg веднъж дневно за 10 дни), не показва клинично значима разлика в  $C_{max}$  или AUC на мидазолам. Не е необходима корекция на дозата на субстратите на CYP3A4, прилагани едновременно с лечението със Sivextro.

### *Мембранни транспортери*

Потенциалът на тедизолид или тедизолидов фосфат да инхибира транспорта на пробни субстрати на важните транспортери на ъптейка (OAT1, OAT3, OATP1B1, OATP1B3, OCT1 и OCT2) и ефлукса (P-гП и BCRP) на лекарства, е изследван *in vitro*. Не се очаква да се появят клинично значими взаимодействия с тези транспортери, с изключение на BCRP.

В клинично проучване, сравняващо фармакокинетиката на единична доза (10 mg) розувастатин (субстрат на BCRP), самостоятелно или в комбинация с перорално приложение на тедизолидов фосфат 200 mg, AUC и  $C_{max}$  на розувастатин се повишават съответно с приблизително 70 % и 55 %, когато се прилага едновременно със Sivextro. Поради това, перорално приложен, Sivextro може да доведе до инхибиране на BCRP на ниво черва.

### *Инхибиране на моноаминооксидазата*

Тедизолид е обратим инхибитор на MAO *in vitro*. Въпреки това не се очаква взаимодействие, когато се сравнява  $IC_{50}$  и очакваните плазмени експозиции при човека. Не са наблюдавани доказателства за инхибиране на MAO-A във фаза 1 проучвания, специално разработени да изследват потенциала за това взаимодействие.

### *Адренергични средства*

Проведени са две плацебо-контролирани, кръстосани проучвания, за да се оцени потенциалът на 200 mg перорален тедизолидов фосфат в стационарно състояние, да засилва пресорните отговори към псевдоефедрин и тирамин при здрави хора. При прием на псевдоефедрин не са наблюдавани значими промени в кръвното налягане или сърдечната честота. Средната доза тирамин, необходима за повишение на систоличното кръвно налягане с  $\geq 30$  mmHg от изходното ниво преди прием на доза, е 325 mg за тедизолидов фосфат в сравнение с 425 mg за плацебо. Не се очаква приложението на Sivextro, с богати на тирамин храни (т.е. съдържащи количество тирамин приблизително 100 mg), да доведе до пресорен отговор.

### *Серотонинергични средства*

В модел с мишка, който прогнозира мозъчното серотонинергично действие, серотонинергичните ефекти в дози на тедизолидовия фосфат до 30 пъти над еквивалентната доза при хора, не се различават от тези при прием на контролния разтворител. Данните при пациенти, относно взаимодействието между серотонинергични средства и тедизолидов фосфат,

са ограничени. В проучвания фаза 3 са изключени участниците, приемащи серотонинергични средства, включително антидепресанти, като селективни инхибитори на обратното захващане на серотонина (SSRI), трициклични антидепресанти и серотонин 5-хидрокситриптаминови (5-HT<sub>1</sub>) рецепторни агонисти (триптани), меперидин или буспирон.

### 5.3 Предклинични данни за безопасност

Не са провеждани дългосрочни проучвания за канцерогенност с тедизолидов фосфат.

Многократното перорално и интравенозно прилагане на тедизолидов фосфат при плъхове в 1-месечни и 3-месечни токсикологични проучвания, водят до зависима от дозата и времето костномозъчна хипоцелуларност (миелоидна, еритроидна и мегакариоцитна), със свързано намаление на циркулиращите червени кръвни клетки (RBC), бели кръвни клетки (WBC) и тромбоцити. Тези ефекти се явяват като доказателство за обратимост и възникват при плазмени нива на експозицията на тедизолид ( $AUC$ )  $\geq$  6-кратно по-високи от плазмената експозиция, свързана с терапевтичната доза при хора. 1-месечно имунотоксикологично проучване при плъхове е показало, че многократното перорално прилагане на тедизолидов фосфат значително намалява В клетките и Т клетките на далака и намалява плазмените IgG титри. Тези ефекти възникват при плазмени нива на експозицията на тедизолид ( $AUC$ )  $\geq$  3-кратно по-високи от очакваната плазмена експозиция при хора, свързана с терапевтичната доза.

Проведено е специално невропатологично проучване при пигментирани плъхове Long Evans, на които е прилаган тедизолидов фосфат всеки ден, в продължение на период до 9 месеца. Това проучване използва чувствителна морфологична оценка на фиксирана чрез перфузия тъкан от периферната и централната нервна система. Няма свързани с тедизолид доказателства за невротоксичност, включително невроповеденчески промени или оптична или периферна невропатия, след 1, 3, 6 или 9 месеца перорално приложение на дози при плазмени нива на експозиция ( $AUC$ ) до 8 пъти по-високи от очакваната плазмена експозиция при хора, в пероралната терапевтична доза.

Тедизолидов фосфат е отрицателен за генотоксичност във всички *in vitro* изследвания (бактериална обратна мутация [Ames], клетъчна хромозомна аберация на бял дроб на китайски хамстер [CHL]) и във всички *in vivo* тестове (микронуклеус тест върху костен мозък на мишка, непланиран ДНК синтез на черен дроб на плъх). Тедизолид, генериран от тедизолидов фосфат след метаболитна активация (*in vitro* и *in vivo*), също е изследван за генотоксичност. Тедизолид дава положителни резултати в *in vitro* изследване с клетъчна хромозомна аберация на CHL, но е отрицателен за генотоксичност в други *in vitro* изследвания (Ames, лимфомна мутагенност при мишки) и *in vivo* при микронуклеус-тест върху костен мозък на мишка.

Тедизолидов фосфат няма нежелани реакции върху фертилитета или репродуктивните способности на мъжки плъхове, включително върху сперматогенезата, в перорални дози до максималната изследвана доза 50 mg/kg/ден или при възрастни женски плъхове в перорални дози до максималната изследвана доза от 15 mg/kg/ден. Тези дозови нива са равни на граници на експозиция  $\geq$  5,3 пъти по-високи за мъжете и  $\geq$  4,2 пъти по-високи за жените спрямо плазмените  $AUC_{0-24}$  нива на тедизолид в пероралната терапевтична доза при хора.

Проучвания на ембриофеталното развитие при плъхове и мишки не показват доказателства за тератогенност при нива на експозиция съответно 4-кратно и 6-кратно по-високи от очакваните при хора. В проучвания по отношение на ембриофеталното развитие е установено, че тедизолидов фосфат води до токсичности за развитието на плода при плъхове и мишки. Ефектите върху развитието на плода, възникващи при мишки при липса на токсичност за майката, включват намалено тегло на зародишите и повишена честота на срастване на ребрените хрущяли (екзацербация на нормалното генетично предразположение към вариации на гръдната кост в CD-1 щам от мишки) във високата доза от 25 mg/kg/ден (4-кратно по-висока от оцененото ниво на експозиция при хора въз основа на  $AUC$ ). При плъхове са наблюдавани намалено тегло на зародишите и повишени скелетни вариации, включително намалена осификация на гръдната кост, прешлените и черепа във високата доза от 15 mg/kg/ден (6-кратно

по-висока от прогнозната експозиция при хора въз основа на AUC), и са свързани с токсичност за майката (намалено телесно тегло на майките). Нивата, при които не се наблюдават нежелани реакции (NOAEL), свързани с токсичност за плода при мишки (5 mg/kg/ден), както и с токсичност за майката и плода при плъхове (2,5 mg/kg/ден), съответстват на тези стойности на площта под кривата плазмена концентрация/време (AUC), които са приблизително равни на стойностите на AUC след приложение на перорална терапевтична доза тедизолид при хора.

Тедизолид се екскретира в млякото на плъхове в период на лактация и наблюдаваните концентрации са сходни с тези в плазмата на майката.

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

### **6.1 Списък на помощните вещества**

#### Ядро на таблетката

Микрокристална целулоза  
Манитол  
Повидон  
Кросповидон  
Магнезиев стеарат

#### Филмово покритие

Поливинилов алкохол  
Титанов диоксид (E171)  
Макрогол  
Талк  
Железен оксид, жълт (E172)

### **6.2 Несъвместимости**

Неприложимо

### **6.3 Срок на годност**

3 години

### **6.4 Специални условия на съхранение**

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

### **6.5 Вид и съдържание на опаковката**

6 × 1 таблетки в перфорирани блистери с единични дози, защитени от деца, от алуминий/полиетилен терефталат (PET)/хартиено фолио и прозрачен филм от поливинилхлорид (PVC)/поливинилиденхлорид (PVdC).

### **6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне**

Няма специални изисквания.

## **7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

**8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/15/991/001

**9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Дата на първо разрешаване: 23 март 2015 г.

Дата на последно подновяване: 09 януари 2020 г.

**10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

## **1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Sivextro 200 mg прах за концентрат за инфузионен разтвор

## **2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ**

Всеки флакон съдържа динатриев тедизолидов фосфат (disodium tedizolid phosphate), съответстващ на 200 mg тедизолидов фосфат (tedizolid phosphate).

След реконституиране всеки ml съдържа 50 mg тедизолидов фосфат.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

## **3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА**

Прах за концентрат за инфузионен разтвор (прах за концентрат)

Бял, до почти бял прах.

## **4. КЛИНИЧНИ ДАННИ**

### **4.1 Терапевтични показания**

Sivextro е показан за лечение на остри бактериални инфекции на кожата и меките тъкани (acute bacterial skin and skin structure infections, ABSSSI) при възрастни и юноши на възраст 12 години и по-големи (вж. точки 4.4 и 5.1).

Трябва да се имат предвид официалните насоки относно правилната употреба на антибактериални средства.

### **4.2 Дозировка и начин на приложение**

#### Дозировка

Тедизолидов фосфат филмирани таблетки или прах за концентрат за инфузионен разтвор може да се използват като начална терапия. Пациентите, които започват лечение с парентералната форма, могат да преминат към пероралната, когато е клинично показано.

#### *Препоръчителна доза и продължителност*

Препоръчителната дозировка при възрастни и юноши на възраст 12 години и по-големи е 200 mg веднъж дневно в продължение на 6 дни.

Безопасността и ефикасността на тедизолидов фосфат, когато се прилага за периоди, по-дълги от 6 дни не са установени (вж. точка 4.4).

#### *Пропусната доза*

Ако е пропусната доза, тя трябва да бъде приложена на пациента възможно най-скоро, по всяко време до 8 часа преди следващата планирана доза. Ако остават по-малко от 8 часа преди следващата доза, лекарят трябва да изчака до следващата планирана доза. Не трябва да се прилага двойна доза, за да се навакса пропуснатата.

#### *Старческа възраст ( $\geq 65$ години)*

Не се изисква корекция на дозата (вж. точка 5.2). Клиничният опит при пациенти  $\geq 75$  години е ограничен.



#### *Чернодробно увреждане*

Не се изисква корекция на дозата (вж. точка 5.2).

#### *Бъбречно увреждане*

Не се изисква корекция на дозата (вж. точка 5.2).

#### *Педиатрична популация*

Безопасността и ефикасността на тедизолидов фосфат при деца на възраст под 12 години все още не са установени. Наличните понастоящем данни са описани в точка 5.2, но препоръки за дозировката при деца на възраст под 12 години не могат да бъдат дадени.

#### Начин на приложение

Sivextro трябва да се приложи чрез интравенозна инфузия в продължение на 60-минутен период.

За указания относно реконституирането и разреждането на лекарствения продукт преди приложение вижте точка 6.6.

### **4.3 Противопоказания**

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

### **4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба**

#### Пациенти с неутропения

Безопасността и ефикасността на тедизолидов фосфат, при пациенти с неутропения (брой на неутрофилите  $<1\ 000$  клетки/ $\text{mm}^3$ ), не са изследвани. В модел на инфекция на животно, антибактериалното действие на тедизолид е намален при липса на гранулоцити. Клиничното значение на това откритие е неизвестно. Трябва да се обмислят алтернативни терапии при лечение на пациенти с неутропения и ABSSEI (вж. точка 5.1).

#### Митохондриална дисфункция

Тедизолид инхибира синтеза на митохондриални протеини. В резултат на това инхибиране могат да възникнат нежелани реакции като лактатна ацидоза, анемия и невропатия (зрителна и периферна). Тези събития са наблюдавани с друг представител на клас оксазолидинони, когато е прилаган за период, надвишаващ препоръчителния за тедизолидов фосфат.

#### Миелосупресия

При лечение с тедизолидов фосфат, са наблюдавани тромбоцитопения, понижен хемоглобин и понижени неутрофили. Съобщени са анемия, левкопения и панцитопения при пациенти, лекувани с друг представител на клас оксазолидинони, като рискът от тези ефекти изглежда е свързан с продължителността на лечение.

Повечето случаи на тромбоцитопения възникват при лечение, което продължава по-дълго от препоръчителната продължителност. Може да има връзка с тромбоцитопения при пациенти с бъбречна недостатъчност. Пациентите, които развият миелосупресия, трябва да се проследяват и съотношението полза/риск трябва да се оцени отново. Ако лечението бъде продължено, трябва да се приложи стриктно проследяване на кръвната картина и подходяща терапия.

#### Периферна невропатия и нарушения на зрителния нерв

Периферна невропатия, както и оптична невропатия, която понякога прогресира до загуба на

зрение, са съобщени при пациенти, лекувани с друг представител на клас оксазолидинони, като продължителността на лечение е надвишавала препоръчителната за тедизолидов фосфат. Не е съобщена невропатия (оптична и периферна) при пациенти, лекувани с тедизолидов фосфат при препоръчителната продължителност на лечение от 6 дни. На всички пациенти трябва да се препоръча да съобщават за симптоми на зрително увреждане, като промени в зрителната острота, промени в цветното зрение, замъглено зрение или дефект в зрителното поле. В такива случаи се препоръчва бърза оценка, с насочване към офталмолог, когато е необходимо.

#### Лактатна ацидоза

Съобщена е лактатна ацидоза при приложение на друг представител на клас оксазолидинони. Не се съобщава за лактатна ацидоза при пациенти, лекувани с тедизолидов фосфат при препоръчителната продължителност на лечение от 6 дни.

#### Реакции на свръхчувствителност

Тедизолидов фосфат трябва да се прилага внимателно при пациенти с известна свръхчувствителност към други оксазолидинони, тъй като може да възникне кръстосана свръхчувствителност.

#### Диария, свързана с *Clostridioides difficile*

Съобщава се за диария, свързана с *Clostridioides difficile* (*Clostridioides difficile* associated diarrhoea, CDAD) (вж. точка 4.8), при приложение на тедизолидов фосфат. CDAD може да варира по тежест от лека диария до фатален колит. Лечението с антибактериални средства променя нормалната флора на дебелото черво и може да доведе до свръхрастеж на *C. difficile*.

CDAD трябва да се има предвид при всички пациенти, които имат тежка диария след приложение на антибиотици. Необходима е внимателна медицинска анамнеза, тъй като се съобщава, че CDAD възниква повече от два месеца след прилагане на антибактериални средства.

Ако се подозира или потвърди CDAD, приложението на тедизолидов фосфат и, ако е възможно, на другите антибактериални средства, които не са насочени срещу *C. difficile*, трябва да бъде преустановено и незабавно да бъдат взети адекватни терапевтични мерки. Трябва да се обмислят подходящи поддържащи мерки, антибиотично лечение на *C. difficile* и хирургическа оценка. Лекарствените продукти, инхибиращи перисталтиката, са противопоказани в тази ситуация.

#### Инхибиране на моноаминооксидазата

Тедизолид е обратим, неселективен инхибитор на моноаминооксидазата (MAO) *in vitro* (вж. точка 4.5).

#### Серотонинов синдром

Има спонтанни съобщения за серотонинов синдром, свързан с едновременното приложение на оксазолидинони, включително тедизолидов фосфат, заедно със серотонинергични средства (като антидепресанти и опиоиди) (вж. точка 4.5).

Трябва да се внимава, когато се прилага тедизолид с тези лекарствени продукти. Пациентите трябва внимателно да бъдат наблюдавани за признаци и симптоми на серотонинов синдром като когнитивната дисфункция, хиперпирексия, хиперрефлексия и некоординираност. Ако се появят признаци или симптоми, лекарите трябва да обмислят прекратяване или на едното или и на двете лекарствени средства.

### Нечувствителни микроорганизми

Предписването на тедизолидов фосфат при липса на доказателства или силни подозрения за бактериална инфекция, повишава риска от развитие на резистентни към лекарството бактерии.

Тедизолид, по принцип, не е активен срещу Грам-отрицателни бактерии.

### Ограничения на клиничните данни

Не са установени безопасността и ефикасността на тедизолидов фосфат, когато се прилага за периоди, по-дълги от 6 дни.

При ABSSSI лекуваните видове инфекции се ограничават само до целулит/еризипел или големи кожни абсцеси и раневи инфекции. Не са проучени други видове кожни инфекции.

Има ограничен опит с тедизолидов фосфат при лечението на пациенти със съпровождащи остри бактериални инфекции на кожата и меките тъкани и вторична бактериемия, също липсва опит в лечението на ABSSSI при тежък сепсис или септичен шок.

Контролираните клинични проучвания не включват пациенти с неутропения (брой на неутрофилите  $<1\ 000$  клетки/ $\text{mm}^3$ ) или тежко имунокомпрометирани пациенти.

### Натрий

Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на флакон, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

## **4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие**

### Фармакокинетични взаимодействия

В клинично проучване, сравняващо фармакокинетиката на единична доза (10 mg) розувастатин (субстрат на протеина на резистентност към рака на гърдата [Breast Cancer Resistant Protein, BCRP]), приложена самостоятелно или в комбинация с тедизолидов фосфат (200 mg перорална доза веднъж дневно), AUC и  $C_{\text{max}}$  на розувастатин се повишават съответно с приблизително 70 % и 55 %, когато се прилага едновременно с тедизолидов фосфат. Поради това, перорално приложен, тедизолидовият фосфат може да доведе до инхибиране на BCRP на чревно ниво. Ако е възможно, по време на 6-дневния период на лечение с перорален тедизолидов фосфат трябва да се обмисли преустановяване на едновременно прилагания лекарствен продукт, който е субстрат на BCRP (като иматиниб, лапатиниб, метотрексат, питавастатин, розувастатин, сулфасалазин и топотекан).

### Фармакодинамични взаимодействия

#### *Инхибитори на моноаминооксидазата*

Тедизолид е обратим инхибитор на моноаминооксидазата (MAO) *in vitro*. Въпреки това не се очаква взаимодействие, при сравнението на  $IC_{50}$  за MAO-A инхибирането с очакваните плазмени експозиции при човека. Проведени са проучвания на лекарствените взаимодействия при здрави участници, за да се определят ефектите от приложени перорално 200 mg тедизолидов фосфат в стационарно състояние върху пресорните ефекти на псевдоефедрин и тирамин. Не са наблюдавани значими промени в кръвното налягане или сърдечната честота след прием на псевдоефедрин при здрави участници и не е наблюдавано клинично значимо повишение на тираминовата чувствителност.

#### *Потенциал за взаимодействия със серотонинергични средства*

Потенциалът за взаимодействия със серотонинергични средства не е проучен при пациенти или здрави участници (вж. точка 5.2).

Постмаркетингов опит: има съобщения за пациенти, получили серотонинов синдром по време на прием на тедизолид и серотонинергични средства (антидепресанти, опиоиди), който е отшумял след прекратяване на едното или и на двете лекарства.

#### **4.6 Фертилитет, бременност и кърмене**

##### Бременност

Липсват данни от употребата на тедизолидов фосфат при бременни жени. Проучванията при плъхове и мишки показват ефекти върху развитието (вж. точка 5.3). Като предпазна мярка е за предпочитане да се избягва употребата на тедизолидов фосфат по време на бременност.

##### Кърмене

Не е известно дали тедизолидов фосфат или неговите метаболити се екскретират в кърмата. Тедизолид се екскретира в млякото на плъхове (вж. точка 5.3). Не може да се изключи риск за кърмачетата. Трябва да се приеме решение дали да се преустанови кърменето или да се преустанови/не се приложи терапията с тедизолидов фосфат, като се вземат предвид ползата от кърменето за детето и ползата от терапията за жената.

##### Фертилитет

Не са проучени ефектите на тедизолидов фосфат върху фертилитета при хора. Проучванията при животни с тедизолидов фосфат не показват вредни ефекти, по отношение на фертилитета (вж. точка 5.3).

#### **4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини**

Sivextro може да повлияе в малка степен способността за шофиране и работа с машини, тъй като може да причини замаяване, умора или нечесто сънливост (вж. точка 4.8).

#### **4.8 Нежелани лекарствени реакции**

##### Обобщение на профила на безопасност

##### *Възрастни*

В сборни данни от контролирани клинични проучвания фаза 3 най-често съобщаваните нежелани реакции, възникнали при пациенти, приемащи тедизолидов фосфат (тедизолидов фосфат 200 mg веднъж дневно в продължение на 6 дни), са гадене (6,9 %), главоболие (3,5 %), диария (3,2 %) и повръщане (2,3 %), и, по принцип, са леки до умерени по тежест.

Профилът на безопасност е сходен, когато се сравнят пациентите, на които е приложен само интравенозен тедизолидов фосфат, с пациентите, приемащи само перорална доза, с изключение на съобщената по-висока честота на стомашно-чревни нарушения, свързани с пероралното приложение.

Безопасността е допълнително оценена и в рандомизирано, двойносляпо, многоцентрово проучване, проведено в Китай, Филипините, Тайван и САЩ, включващо общо 292 възрастни пациенти, лекувани с тедизолидов фосфат 200 mg, прилаган i.v. и/или перорално веднъж дневно в продължение на 6 дни, и 297 пациенти, лекувани с линезолид 600 mg, прилаган i.v. и/или перорално на всеки 12 часа в продължение на 10 дни за ABSSSI. Профилът на безопасност при това проучване е сходен с този на клиничните проучвания фаза 3, въпреки, че реакции на мястото на инфузията (флебит) са съобщавани по-често (2,7 %) при пациенти, лекувани с тедизолидов фосфат, отколкото при контролната група на линезолид (0 %), главно сред пациенти с азиатски произход. Тези находки предполагат по-висока честота на реакциите, свързани с инфузията (флебит), отколкото наблюдаваната при предишни клинични проучвания

с тедизолидов фосфат.

#### Педиатрична популация

Безопасността на тедизолидов фосфат е оценена в едно клинично изпитване фаза 3, което включва 91 педиатрични пациенти (на възраст от 12 до <18 години) с ABSSSI, лекувани със Sivextro 200 mg i.v. и/или перорално в продължение на 6 дни и 29 пациенти, лекувани със сравнителни лекарствени продукти в продължение на 10 дни.

#### Списък на нежеланите реакции в табличен вид

Следните нежелани реакции са идентифицирани в две сравнителни основни фаза 3 проучвания и едно постмаркетингово проучване при възрастни, лекувани със Sivextro (Таблица 1). В едно сравнително фаза 3 проучване при пациенти на възраст от 12 до <18 години, единствените съобщени нежелани лекарствени реакции са повишена аланин аминотрансфераза (АЛАТ), повишена аспартат аминотрансфераза (АСАТ) и отклонения в чернодробните функционални показатели. Нежеланите реакции са класифицирани по предпочитан термин и системно-органен клас, както и по честота. Честотите се определят като: много чести ( $\geq 1/10$ ), чести ( $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ), нечести ( $\geq 1/1\ 000$  до  $< 1/100$ ), редки ( $\geq 1/10\ 000$  до  $< 1/1\ 000$ ), много редки ( $< 1/10\ 000$ ); с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

**Таблица 1 Нежелани реакции по органни системи и честота, съобщени при клинични изпитвания и/или постмаркетингова употреба**

Системо-органен клас	Честота	Adverse reactions
Инфекции и инфестации	Нечести:	Вулвовагинална микотична инфекция, гъбична инфекция, вулвовагинална кандидоза, абсцес, колит, свързан с <i>Clostridioides difficile</i> , дерматофитоза, орална кандидоза, инфекция на дихателните пътища
Нарушения на кръвта и лимфната система	Нечести: С неизвестна честота*:	Лимфаденопатия Тромбоцитопения*
Нарушения на имунната система	Нечести:	Свръхчувствителност към лекарството
Нарушения на метаболизма и храненето	Нечести:	Дехидратация, незадоволителен контрол на захарния диабет, хиперкалиемия
Психични нарушения	Нечести:	Безсъние, нарушение на съня, безпокойство, кошмари
Нарушения на нервната система	Соттон: Нечести:	Главоболие, замайване Сомнолентност, дисгеузия, тремор, парестезии, хипоестезия
Нарушения на очите	Нечести:	Замъглено зрение, мътнини в стъкловидното тяло
Сърдечни нарушения	Нечести:	Брадикардия
Съдови нарушения	Нечести:	Зачервяване, горещи вълни
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	Нечести:	Кашлица, сухота в носа, белодробен застой
Стомашно-чревни нарушения	Соттон: Нечести:	Гадене, диария, повръщане Коремна болка, констипация, дискомфорт в корема, сухота в устата, диспепсия, болка в горната част на корема, флатуленция, гастроезофагеална рефлуксна болест, хематохезия, гадене

Системо-органен клас	Честота	Adverse reactions
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	<i>Common:</i> <i>Нечести:</i>	Генерализиран пруритус Хиперхидроза, пруритус, обрив, уртикария, алоpecia, еритематозен обрив, генерализиран обрив, акне, алергичен пруритус, макулопапулозен обрив, папулозен обрив, сърбящ обрив
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	<i>Нечести:</i>	Артралгия, мускулни спазми, болка в гърба, дискомфорт в крайниците, болка във врата
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	<i>Нечести:</i>	Необичайна миризма на урината
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата	<i>Нечести:</i>	Вулвовагинален пруритус
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	<i>Чести:</i> <i>Нечести:</i>	Умора, реакции на мястото на инфузия (флебит) Втрисане, болка на мястото на инфузия, раздразнителност, пирексия, реакция, свързана с инфузията, периферен оток
Изследвания	<i>Нечести:</i>	Намаляване силата на захвата, повишени трансминази, намален брой на белите кръвни клетки

\* Въз основа на постмаркетингови съобщения. Тъй като тези реакции са съобщени доброволно от популация с неустановен размер, не е възможно надеждно да бъде установена тяхната честота. Поради това те са включени в категорията „с неизвестна честота“.

#### Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез **национална система за съобщаване, посочена в Приложение V.**

## 4.9 Предозиране

В случай на предозиране, приемът на Sivextro трябва да се преустанови и да се приложи общо поддържащо лечение. Хемодиализата не води до значимо извеждане на тедизолид от системната циркулация. Най-високата единична приложена доза в клинични проучвания е 1 200 mg. Всички нежелани реакции при тази доза са леки или умерени по тежест.

## 5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

### 5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Антибактериални средства за системно приложение, други антибактериални средства, АТС код: J01XX11.

#### Механизъм на действие

Тедизолидов фосфат е предлекарство на оксазолидиновия фосфат. Антибактериалното действие на тедизолид е медирано чрез свързване с 50S субединицата на бактериалните рибозоми, което води до инхибиране на протеиновия синтез.

Тедизолид е активен предимно срещу Грам-положителни бактерии.

Тедизолид проявява бактериостатична активност срещу ентерококи, стафилококи и

стрептококи *in vitro*.

### Резистентност

Най-често наблюдаваните мутации при стафилококи и ентерококи, които водят до оксазолидинонова резистентност, са в едно или повече копия на 23S рРНК гените (G2576U и T2500A). Организмите, резистентни към оксазолидинони, чрез мутации в хромозомните гени кодиращи 23S рРНК или рибозомните протеини (L3 и L4), по принцип са кръстосано резистентни към тедизолид.

Втори механизъм на резистентност се кодира от носения от плазмидата и свързан с транспозоните ген на резистентност към хлорамфеникол/флорфеникол (*cfi*), придаващ резистентност на стафилококите и ентерококите към оксазолидинони, фениколи, линкозамиди, плевромутилини, стрептограмин А и 16-членни макролиди. Поради наличие на хидроксиметилова група в позиция С5, тедизолид запазва действието си срещу щамове на *Staphylococcus aureus*, които експресират *cfi* гена, при липсата на хромозомни мутации.

Механизмът на действие е различен от този на антибактериалните лекарствени продукти, които не принадлежат към класа на оксазолидиноните, ето защо вероятността за кръстосана резистентност между тедизолид и други класове антибактериални лекарствени продукти е малка.

### Антибактериално действие в комбинация с други антибактериални и противогъбични средства

*In vitro* проучвания на лекарствени комбинации с тедизолид и амфотерицин В, азтреонам, цефтазидим, цефтриаксон, ципрофлоксацин, клиндамицин, колистин, даптомицин, гентамицин, имипенем, кетоконазол, миноциклин, пиперацилин, рифампицин, тербинафин, триметоприм/сулфаметоксазол и ванкомицин показват, че не са демонстрирани нито синергизъм, нито антагонизъм.

### Гранични стойности за изпитване на чувствителността

Граничните стойности на минималната инхибираща концентрация (МИК), определени от Европейският комитет за изпитване на антимикробната чувствителност (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing, EUCAST), са:

Организми	Минимални инхибиращи концентрации (mg/l)	
	Чувствителен ( $\leq S$ )	Резистентен ( $R >$ )
<i>Staphylococcus</i> spp.	0,5	0,5
Бета-хемолитични стрептококи от групи А, В, С, G	0,5	0,5
Стрептококи от групата на зеленеещите стрептококи (само група <i>Streptococcus anginosus</i> )	0,25	0,25

### Връзка(и) фармакокинетика-фармакодинамика

Съотношението AUC/MIC е фармакодинамичният параметър, показал най-добра корелация с ефикасността в модели на инфекция със *S. aureus* на бедрото и белите дробове при мишки.

В модел на инфекция със *S. aureus* на бедрото при мишки антибактериалното действие на тедизолид е намаляло при липсата на гранулоцити. Съотношението AUC/MIC за постигане на

бактериостаза при мишки с неутропения е поне 16 пъти по-високо от това при имунокомпрометирани животни (вж. точка 4.4).

#### Клинична ефикасност срещу определени патогени

В клинични проучвания е демонстрирана ефикасност срещу изброените под всяко показание патогени, чувствителни на тедизолид *in vitro*.

#### **Остри бактериални инфекции на кожата и меките тъкани**

- *Staphylococcus aureus*
- *Streptococcus pyogenes*
- *Streptococcus agalactiae*
- Група на *Streptococcus anginosus* (включително *S. anginosus*, *S. intermedius* и *S. constellatus*)

#### Антибактериално действие срещу други, подобни патогени

Не е установена клинична ефикасност срещу следните патогени, въпреки че *in vitro* проучванията предполагат, че те са чувствителни на тедизолид при липса на придобити механизми на резистентност:

- *Staphylococcus lugdunensis*

#### Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата отлага задължението за предоставяне на резултатите от проучванията със Sivextro в една или повече подгрупи на педиатричната популация при лечението на остри бактериални инфекции на кожата и кожните структури (вж. точка 4.2 за информацията относно употребата в педиатрията).

### **5.2 Фармакокинетични свойства**

Тедизолидов фосфат за перорално и интравенозно приложение представлява предлекарство, което бързо се превръща чрез фосфатазите в тедизолид, микробиологично активната група. В тази точка се разглежда само фармакокинетичният профил на тедизолид. Проведени са фармакокинетични проучвания при здрави участници и популационни фармакокинетични анализи при пациенти от проучвания фаза 3.

#### Абсорбция

В стационарно състояние, средните стойности (SD) на  $C_{max}$  на тедизолид 2,2 (0,6) и 3,0 (0,7) mcg/ml и стойностите на AUC 25,6 (8,5) и 29,2 (6,2) mcg h/ml са сходни, съответно при перорално и i.v. приложение на тедизолидов фосфат. Абсолютната бионаличност на тедизолидов фосфат е над 90 %. Пиковите плазмени концентрации на тедизолид се достигат в рамките на около 3 часа след приложение на перорална доза тедизолидов фосфат на гладно.

Пиковите концентрации ( $C_{max}$ ) на тедизолид намаляват с приблизително 26 % и се забавят с 6 часа, когато тедизолидов фосфат се приложи след прием на богата на мазнини храна в сравнение с приложение на гладно, като общата експозиция ( $AUC_{0-\infty}$ ) остава непроменена при състояние на гладно и след прием на храна.

#### Разпределение

Средното свързване на тедизолид с човешките плазмени протеини е приблизително 70-90 %. Средният обем на разпределение на тедизолид в стационарно състояние при здрави възрастни (n=8) след единична интравенозна доза тедизолидов фосфат 200 mg варира от 67 до 80 l.



## Биотрансформация

Тедизолидов фосфат се превръща от ендogenousните фосфатази в плазмата и тъканите до микробиологично активната група тедизолид. Освен тедизолид, който формира приблизително 95 % от AUC на общия радиовъглерод в плазмата, няма други значими циркулиращи метаболити. При инкубация със сборни човешки чернодробни микросоми, тедизолид е стабилен, което предполага, че тедизолид не е субстрат на чернодробните CYP450 ензими. В биотрансформацията на тедизолид участват множество сулфотрансферазни (SULT) ензими (SULT1A1, SULT1A2 и SULT2A1), за да образуват неактивен и нециркулиращ сулфатен конюгат, откриваш се в екскретите.

## Елиминиране

Тедизолид се елиминира чрез екскретите, предимно под формата на нециркулиращ сулфатен конюгат. След еднократно перорално приложение на <sup>14</sup>C-маркиран тедизолидов фосфат на гладно по-голямата част от елиминирането се осъществява чрез черния дроб, като 81,5 % от радиоактивната доза се възстановява в изпражненията и 18 % в урината, и по-голямата част от елиминирането (> 85 %) се осъществява в рамките на 96 часа. По-малко от 3 % от приложената доза тедизолидов фосфат се екскретира под формата на активен тедизолид. Елиминационният полуживот на тедизолид е приблизително 12 часа и клирънсът при интравенозно приложение е 6-7 l/h.

## Линейност/нелинейност

Тедизолид демонстрира линейна фармакокинетика по отношение на дозата и времето.  $C_{max}$  и AUC на тедизолид нарастват, приблизително пропорционално на дозата, в рамките на диапазон на единичната перорална доза от 200 mg до 1 200 mg и при диапазон на интравенозната доза от 100 mg до 400 mg. Стационарните концентрации се достигат в рамките на 3 дни и показват умерена кумулация на активното вещество, приблизително 30 %, след многократни перорални или интравенозни приложения веднъж дневно, както е прогнозирано при полуживот от приблизително 12 часа.

## Специални популации

### *Бъбречно увреждане*

След еднократно i.v. приложение на доза 200 mg тедизолидов фосфат на 8 пациенти с тежко бъбречно увреждане, дефинирано като eGFR < 30 ml/min,  $C_{max}$  на практика не се променя и AUC<sub>0-∞</sub> се променя с по-малко от 10 % в сравнение с 8 здрави участници, приемащи еквивалентни контроли. Хемодиализата не води до значимо извеждане на тедизолид от системната циркулация, както е оценено при пациенти с терминална бъбречна недостатъчност (eGFR < 15 ml/min). eGFR е изчислен с използване на уравнението MDRD4.

### *Чернодробно увреждане*

След еднократно перорално приложение на доза 200 mg тедизолидов фосфат, фармакокинетиката на тедизолид не се променя при пациенти с умерено (n=8) или тежко (n=8) чернодробно увреждане (клас B и C по Child-Pugh).

### *Старческа възраст (≥ 65 години)*

Фармакокинетиката на тедизолид при здрави участници в старческа възраст (на възраст 65 години и повече, като най-малко 5 пациенти са на възраст поне 75 години; n=14) е сравнима с по-младите пациенти, явяващи се контрола (на възраст от 25 до 45 години; n=14) след приложение на еднократна перорална доза тедизолидов фосфат 200 mg.

### *Педиатрична популация*

Фармакокинетиката на тедизолид е оценена при юноши (от 12 до 17 години; n=20), след приложение на единична перорална или i.v. доза тедизолидов фосфат 200 mg и при юноши (от

12 до < 18 години; n=91), получаващи тедизолидов фосфат 200 mg i.v. или перорално на всеки 24 часа в продължение на 6 дни. Изчислените средна  $C_{max}$  и  $AUC_{0-24h}$  в стационарно състояние при тедизолид при юноши са 3,37  $\mu\text{g/ml}$  и 30,8  $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ , които са сходни с тези при възрастни.

#### *Пол*

Влиянието на пола върху фармакокинетиката на тедизолидов фосфат е оценено при здрави мъже и жени в клинични проучвания и в популационен фармакокинетичен анализ. Фармакокинетиката на тедизолид е сходна при мъже и жени.

#### *Проучвания за лекарствени взаимодействия*

##### Ефекти на други лекарства върху Sivextro

*In vitro* проучванията показват, че не се очакват лекарствени взаимодействия между тедизолид и инхибитори или индуктори на цитохром P450 (CYP) изоензимите.

*In vitro* са определени множество изоформи на сулфотрансферази (SULT) (SULT1A1, SULT1A2 и SULT2A1), които са способни да конюгира тедизолид, което предполага, че няма определен изоензим от критично значение за клирънс на тедизолид.

##### Ефекти на Sivextro върху други лекарства

#### *Лекарство-метаболизираци ензими*

*In vitro* проучванията с човешки чернодробни микрозомни препарати показват, че тедизолидов фосфат и тедизолид не инхибират значително метаболизма, медиран от следните CYP изоензими (CYP1A2, CYP2C19, CYP2A6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6 и CYP3A4). Тедизолид не променя активността на избраните CYP изоензими, но се наблюдава индукция на CYP3A4 и P-глюкозилна трансфераза *in vitro* в хепатоцити.

Клинично проучване, сравняващо фармакокинетиката на единична доза (2 mg) мидазолам (субстрат на CYP3A4), самостоятелно или в комбинация с тедизолидов фосфат (перорална доза от 200 mg веднъж дневно за 10 дни), не показва клинично значима разлика в  $C_{max}$  или AUC на мидазолам. Не е необходима корекция на дозата на субстратите на CYP3A4, прилагани едновременно с лечението със Sivextro.

#### *Мембранни транспортери*

Потенциалът на тедизолид или тедизолидов фосфат да инхибира транспорта на пробни субстрати на важните транспортери на вътреклетъчна (OAT1, OAT3, OATP1B1, OATP1B3, OCT1 и OCT2) и ефлукса (P-гр и BCRP) на лекарствата е изследван *in vitro*. Не се очаква да се появят клинично значими взаимодействия с тези транспортери при прилагането на парентералната форма.

В клинично проучване, сравняващо фармакокинетиката на единична доза (10 mg) розувастатин (субстрат на BCRP), самостоятелно или в комбинация с перорално приложение на тедизолидов фосфат 200 mg, AUC и  $C_{max}$  на розувастатин се повишават съответно с приблизително 70 % и 55 %, когато се прилага едновременно със Sivextro. Следователно, перорално приложение на Sivextro може да доведе до инхибиране на BCRP на ниво черва.

#### *Инхибиране на моноаминоксидазата*

Тедизолид е обратим инхибитор на MAO *in vitro*. Въпреки това не се очаква взаимодействие, когато  $IC_{50}$  се сравни с очакваните плазмени експозиции при човека. Не са наблюдавани доказателства за инхибиране на MAO-A във фаза 1 проучвания, специално разработени да изследват потенциала за това взаимодействие.

#### *Адренергични средства*

Проведени са две плацебо-контролирани, кръстосани проучвания, за да се оцени потенциалът на 200 mg перорален тедизолидов фосфат в стационарно състояние да засилва на пресорните

отговори към псевдофедрин и тирамин при здрави хора. При прием на псевдофедрин не са наблюдавани значими промени в кръвното налягане или сърдечната честота. Средната доза тирамин, необходима за повишение на систоличното кръвно налягане с  $\geq 30$  mmHg от изходното ниво преди прием на доза, е 325 mg за тедизолидов фосфат в сравнение с 425 mg за плацебо. Не се очаква приложението на Sivextro, с богати на тирамин храни (т.е. съдържащи количества тирамин от приблизително 100 mg), да доведе до пресорен отговор.

#### *Серотонинергични средства*

В модел с мишка, който прогнозира мозъчното серотонинергично действие, серотонинергичните ефекти в дози на тедизолидовия фосфат до 30 пъти над еквивалентната доза при хора, не се различават от тези при прием на контролния разтворител. Данните при пациенти, относно взаимодействието между серотонинергични средства и тедизолидов фосфат, са ограничени. В проучвания фаза 3 са изключени участниците, приемащи серотонинергични средства, включително антидепресанти като селективни инхибитори на обратното захващане на серотонина (SSRI), трициклични антидепресанти и серотонин 5-хидрокситриптаминови (5-HT<sub>1</sub>) рецепторни агонисти (триптани), меперидин или буспирон.

### **5.3 Предклинични данни за безопасност**

Не са провеждани дългосрочни проучвания за канцерогенност с тедизолидов фосфат.

Многократното перорално и интравенозно прилагане на тедизолидов фосфат при плъхове в 1-месечни и 3-месечни токсикологични проучвания, водят до зависима от дозата и времето костномозъчна хипоцелуларност (миелоидна, еритроидна и мегакариоцитна), със свързано намаление на циркулиращите червени кръвни клетки (RBC), бели кръвни клетки (WBC) и тромбоцити. Тези ефекти се явяват като доказателство за обратимост и възникват при плазмени нива на експозицията на тедизолид (AUC)  $\geq 6$ -кратно по-високи от плазмената експозиция, свързана с терапевтичната доза при хора. 1-месечно имунотоксикологично при плъхове е показало, че многократното перорално прилагане на тедизолидов фосфат значително намалява В клетките и Т клетките на далака и намалява плазмените IgG титри. Тези ефекти възникват при плазмени нива на експозицията на тедизолид (AUC)  $\geq 3$ -кратно по-високи от очакваната плазмена експозиция при хора, свързана с терапевтичната доза.

Проведено е специално невропатологично проучване при пигментирани плъхове Long Evans, на които е прилаган тедизолидов фосфат всеки ден, в продължение на период до 9 месеца. Това проучване използва чувствителна морфологична оценка на фиксирана чрез перфузия тъкан от периферната и централната нервна система. Няма свързани с тедизолид доказателства за невротоксичност, включително невроповеденчески промени или оптична или периферна невропатия, след 1, 3, 6 или 9 месеца перорално приложение на дози при плазмени нива на експозиция (AUC) до 8 пъти по-високи от очакваната плазмена експозиция при хора в пероралната терапевтична доза.

Тедизолидов фосфат е отрицателен за генотоксичност във всички *in vitro* изследвания (бактериална обратна мутация [Ames], клетъчна хромозомна аберация на бял дроб на китайски хамстер [CHL]) и във всички *in vivo* тестове (микронуклеус тест върху костен мозък на мишка, непланиран ДНК синтез на черен дроб на плъх). Тедизолид, генериран от тедизолидов фосфат след метаболитна активация (*in vitro* и *in vivo*), също е изследван за генотоксичност. Тедизолид дава положителни резултати в *in vitro* изследване с клетъчна хромозомна аберация на CHL, но е отрицателен за генотоксичност в други *in vitro* изследвания (Ames, лимфомна мутагенност при мишки) и *in vivo* при микронуклеус-тест върху костен мозък на мишка.

Тедизолидов фосфат няма нежелани реакции върху фертилитета или репродуктивните способности на мъжки плъхове, включително върху сперматогенезата, в перорални дози до максималната изследвана доза 50 mg/kg/ден или при възрастни женски плъхове в перорални дози до максималната изследвана доза от 15 mg/kg/ден. Тези дозови нива са равни на граници на експозиция  $\geq 5,3$  пъти по-високи за мъжете и  $\geq 4,2$  пъти по-високи за жените спрямо плазмените AUC<sub>0-24</sub> нива на тедизолид в пероралната терапевтична доза при хора.

Проучвания на ембриофеталното развитие при плъхове и мишки не показват доказателства за тератогенност при нива на експозиция съответно 4-кратно и 6-кратно по-високи от очакваните при хора. В проучвания по отношение на ембриофеталното развитие е установено, че тедизолидов фосфат води до токсичности за развитието на плода при плъхове и мишки. Ефектите върху развитието на плода, възникващи при мишки при липса на токсичност за майката, включват намалено тегло на зародишите и повишена честота на срастване на ребрените хрущяли (екзацербация на нормалното генетично предразположение към вариации на гръдната кост в CD-1 щам от мишки) във високата доза от 25 mg/kg/ден (4-кратно по-висока от оцененото ниво на експозиция при хора въз основа на AUC). При плъхове са наблюдавани намалено тегло на зародишите и повишени скелетни вариации, включително намалена осификация на гръдната кост, прешлените и черепа във високата доза от 15 mg/kg/ден (6-кратно по-висока от прогнозната експозиция при хора въз основа на AUC), и са свързани с токсичност за майката (намалено телесно тегло на майките). Нивата, при които не се наблюдават нежелани реакции (NOAEL), свързани с токсичност за плода при мишки (5 mg/kg/ден) както и с токсичност за майката и плода при плъхове (2,5 mg/kg/ден), съответстват на тези стойности на площта под кривата плазмена концентрация/време (AUC), които са приблизително равни на стойностите на AUC след приложение на перорална терапевтична доза тедозолид при хора.

Тедизолид се екскретира в млякото на плъхове в период на лактация и наблюдаваните концентрации са сходни с тези в плазмата на майката.

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

### **6.1 Списък на помощните вещества**

Манитол

Натриев хидроксид (за корекция на рН)

Хлороводородна киселина (за корекция на рН)

### **6.2 Несъвместимости**

Този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти, с изключение на посочените в точка 6.6. Sivextro е несъвместим с разтвори, съдържащи двувалентни катиони (напр.  $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{Mg}^{2+}$ ), включително инжекционен Рингеров лактат и разтвор на Хартман.

### **6.3 Срок на годност**

3 години

Комбинираното време за съхранение (от реконституиране през разреждане до приложение) не трябва да надвишава 24 часа, когато се съхранява или при стайна температура или в хладилник ( $2^{\circ}\text{C}$  -  $8^{\circ}\text{C}$ ).

### **6.4 Специални условия на съхранение**

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение. За условията на съхранение след реконституиране и разреждане на лекарствения продукт вижте точка 6.3.

### **6.5 Вид и съдържание на опаковката**

Флакони (10 ml) от прозрачно, боросиликатно, цилиндрично стъкло тип I, със силиконизирана, сива, хлоробутилова гумена запушалка. Предлага се в опаковки по 1 флакон и 6 флакона.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

## **6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа**

Флаконите Sivextro са предназначени само за еднократна употреба.

Sivextro трябва да се прилага само като интравенозна инфузия. Не трябва да се прилага като интравенозен болус.

При приготвяне на инфузионния разтвор трябва да се спазва асептична техника. Съдържанието на флакона трябва да се разтвори с 4 ml вода за инжекции и да се върти внимателно до пълно разтваряне на праха. Трябва да се избягва разклащането или бързото движение, тъй като то може да предизвика образуването на пяна.

Преди приложение, приготвеният разтвор трябва допълнително да се разрежи в 250 ml инжекционен разтвор натриев хлорид 0,9 %. Сакът не трябва да се разклаща. Приготвеният разтвор е прозрачен, безцветен или светложълт и трябва да се прилага в продължение на около 1 час.

Данните относно съвместимостта на Sivextro с други вещества за интравенозно приложение са ограничени, ето защо към флаконите Sivextro за еднократна употреба не трябва да се добавят добавки или други лекарствени продукти или да се вливат едновременно. Ако се използва един интравенозен катетър за последователна инфузия на няколко различни лекарствени продукта, катетърът трябва да се промива преди и след инфузия, с натриев хлорид 0,9 %.

Приготвеният разтвор трябва да се провери визуално за наличие на частици, преди приложение. Приготвени разтвори, съдържащи видими частици, трябва да се изхвърлят.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

## **7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

## **8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

## **9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Дата на първо разрешаване: 23 март 2015 г.  
Дата на последно подновяване: 09 януари 2020 г.

## **10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

## **ПРИЛОЖЕНИЕ II**

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛИ, ОТГОВОРНИ ЗА  
ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И  
УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА  
РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И  
ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ  
ПРОДУКТ**

## **A. ПРОИЗВОДИТЕЛИ, ОТГОВОРНИ ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**

Име и адрес на производителите, отговорни за освобождаване на партидите

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

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

Печатната листовка на лекарствения продукт трябва да съдържа името и адреса на производителя, отговорен за освобождаването на съответната партида.

## **Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

## **В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

- **Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)**

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

## **Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

- **План за управление на риска (ПУР)**

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и във всички следващи одобрени актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

**ПРИЛОЖЕНИЕ III**  
**ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА**



## **А. ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА**

**ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**

**КАРТОНЕНА ОПАКОВКА**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Sivextro 200 mg филмирани таблетки  
тедизолидов фосфат

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

Всяка филмирана таблетка съдържа 200 mg тедизолидов фосфат.

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

Филмирана таблетка

6 x 1 филмирана таблетка

**5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Преди употреба прочетете листовката.

Перорално приложение

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/15/991/001

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партида:

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Sivextro

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

PC  
SN  
NN

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ  
БЛИСТЕРИ**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Sivextro 200 mg таблетки  
тедизолидов фосфат

**2. ИМЕ И НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

MSD

**3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

EXP

**4. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Lot

**5. ДРУГО**

Отлепете, след това натиснете

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**

**КАРТОНЕНА ОПАКОВКА (ФЛАКОН)**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Sivextro 200 mg прах за концентрат за инфузионен разтвор  
тедизолидов фосфат

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

Всеки флакон съдържа динатриев тедизолидов фосфат, съответстващ на 200 mg тедизолидов фосфат.  
След разтваряне всеки ml съдържа 50 mg тедизолидов фосфат.

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Помощни вещества: манитол, натриев хидроксид, хлороводородна киселина

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

Прах за концентрат за инфузионен разтвор

1 флакон

6 флакона

**5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Преди употреба прочетете листовката.

**Интравенозно приложение след разтваряне и разреждане**

За еднократна употреба

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/15/991/002 1 флакон  
EU/1/15/991/003 6 флакона

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партида:

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Прието е основание да не се включи информация на Брайлова азбука.

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

PC  
SN  
NN

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

**ЕТИКЕТ НА ФЛАКОНА**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Sivextro 200 mg прах за концентрат  
тедизолидов фосфат  
**i.v.**

**2. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ**

Преди употреба прочетете листовката.

**3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

EXP

**4. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Lot

**5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ**

200 mg

**6. ДРУГО**

## **Б. ЛИСТОВКА**



## Листовка: информация за пациента

### Sivextro 200 mg филмирани таблетки

тедизолидов фосфат

(tedizolid phosphate)

**Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.**

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

### Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Sivextro и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Sivextro
3. Как да приемате Sivextro
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Sivextro
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

### 1. Какво представлява Sivextro и за какво се използва

Sivextro е антибиотик, който съдържа активното вещество тедизолидов фосфат. Принадлежи към група лекарства, наречени „оксазолидинони“.

Използва се за лечение на възрастни и юноши на възраст 12 години и по-големи с инфекции на кожата и меките тъкани под кожата.

Действа, като спира растежа на определени бактерии, които могат да причинят сериозни инфекции.

### 2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Sivextro

#### Не приемайте Sivextro

- ако сте алергични към тедизолидов фосфат или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).

#### Предупреждения и предпазни мерки

Вашият лекар ще реши дали Sivextro е подходящ за лечение на инфекцията.

Говорете с Вашия лекар или медицинска сестра, преди да приемете Sivextro, ако някое от следните се отнася за Вас:

- страдате от диария или сте страдали от диария, докато (или до 2 месеца след това) сте приемали антибиотици в миналото.
- алергични сте към други лекарства, които принадлежат към групата на „оксазолидиноните“ (напр. линезолид, циклосерин).
- имате анамнеза за кървене или лесно получаване на синини (което може да е признак за понижен брой на тромбоцитите – малките клетки, които участват в съсирването на кръвта).
- имате проблеми с бъбреците.

- приемате определени лекарства за лечение на депресия, познати като трициклични антидепресанти, SSRIs (селективни инхибитори на обратното захващане на серотонина), опиоиди или MAOIs (инхибитори на моноаминоксидазата). Употребата на тези лекарства едновременно с тедизолидов фосфат може да доведе до серотонинов синдром, потенциално животозастрашаващо състояние (със симптоми като усещане за дезориентация, затруднена концентрация, повишена температура, засилени рефлексии, затруднение при координацията на мускулните движения). Вижте „Други лекарства и Sivextro“ за примери.
- приемате определени лекарства, използвани за лечение на мигрена, познати като „триптани“. Вижте „Други лекарства и Sivextro“ за примери.

Попитайте Вашия лекар или фармацевт, ако не сте сигурни дали приемате някое от тези лекарства.

### Диария

Незабавно се свържете с Вашия лекар, ако страдате от диария по време на или след лечение. Не приемайте никакви лекарства за лечение на диарията, без първо да се консултирате с Вашия лекар.

### Резистентност към антибиотици

Бактериите могат да станат резистентни към лечението с антибиотици с течение на времето. Това се случва, когато антибиотиците не могат да спрат растежа на бактериите и да излекуват инфекцията. Вашият лекар ще реши дали трябва да Ви се приложи Sivextro за лечение на инфекцията.

### Възможни нежелани реакции

Някои нежелани реакции са наблюдавани при Sivextro или друг представител на оксазолидиноновия клас, когато са прилагани за период, превишаващ препоръчителния за Sivextro. Незабавно кажете на Вашия лекар, ако страдате от някое от следните, докато приемате Sivextro:

- нисък брой бели кръвни клетки
- анемия (нисък брой червени кръвни клетки)
- кръвене или лесно образуване на синини
- загуба на чувствителност на дланите или ходилата (като изтръпване, боцкане/мравучкане или остри болки)
- проблеми със зрението, като замъглено зрение, промени в цветното зрение, затруднения при виждането на детайли или при ограничаване на зрителното поле.

### **Деца**

Това лекарство не трябва да се използва при деца на възраст под 12 години, тъй като не е достатъчно проучено при тази популация.

### **Други лекарства и Sivextro**

Трябва да кажете на Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемете други лекарства. Особено важно е да информирате Вашия лекар, ако приемате и:

- амитриптилин, циталопрам, кломипрамин, досулепин, доксепин, флуоксетин, флувоксамин, имипрамин, изокарбоксамид, лофепрамин, моклобемид, пароксетин, фенелзин, селегилин, сертралин, дулоксетин и венлафаксин (използвани за лечение на депресия). Има риск тедизолидовият фосфат да взаимодейства с определени лекарства, включително тези, които са споменати, и да причини нежелани реакции като промени в кръвното налягане или температурата.
- суматриптан, золмитриптан (използвани за лечение на мигрена)
- опиоиди (като фентанил)
- иматиниб, лапатиниб (използвани за лечение на рак)
- метотрексат (използван за лечение на рак, ревматоиден артрит или псориазис)

- сулфасалазин (използван за лечение на възпалителни заболявания на дебелото черво)
- топотекан (използван за лечение на рак)
- статини като питавастатин, розувастатин (използвани за понижаване холестерола в кръвта)

Sivextro може да повлияе на ефектите от тези лекарства. Вашият лекар ще обясни по-подробно.

### **Бременност и кърмене**

Ако сте бременна или кърмите, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт преди употребата на това лекарство.

Не е известно дали Sivextro преминава в кърмата при хора. Попитайте Вашия лекар за съвет, преди да кърмите Вашето бебе.

### **Шофиране и работа с машини**

Не шофирайте и не работете с машини, ако след прием на това лекарство почувствате замаяване или умора.

## **3. Как да приемате Sivextro**

Винаги приемайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар или фармацевт. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Препоръчителната доза е една таблетка 200 mg веднъж дневно в продължение на 6 дни.

Таблетките се поглъщат цели и могат да се приемат със или без храна или напитки.

Ако след 6 дни не се почувствате по-добре или състоянието Ви се влоши, трябва да потърсите лекарска помощ.

### **Ако сте приели повече от необходимата доза Sivextro**

Възможно най-скоро се свържете с Вашия лекар, фармацевт или най-близкото болнично отделение за спешна помощ, ако сте приели повече таблетки, отколкото трябва, и вземете лекарството с Вас.

### **Ако сте пропуснали да приемете Sivextro**

Ако сте забравили да приемете Вашето лекарство, приемете дозата възможно най-скоро, до 8 часа преди следващата планирана доза. Ако остават по-малко от 8 часа преди следващата доза, изчакайте до следващата планирана доза. Не вземайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата доза. Ако се съмнявате, консултирайте се с Вашия фармацевт.

Трябва да приемете всичките 6 таблетки, за да завършите курса на лечение, дори ако сте пропуснали доза.

### **Ако сте спрели приема на Sivextro**

Ако сте спрели приема на Sivextro без консултация с Вашия лекар, симптомите Ви могат да се влошат. Говорете с Вашия лекар или фармацевт, преди да спрете приема на лекарството.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

## **4. Възможни нежелани реакции**

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

**Незабавно се свържете с Вашия лекар, ако страдате от диария по време на или след лечение.**

### **Други нежелани реакции могат да включват:**

Чести нежелани реакции (може да засегнат до 1 на 10 души)

- Гадене
- Повръщане
- Главоболие
- Сърбеж по цялото тяло
- Умора
- Замайване

Нечести нежелани реакции (може да засегнат до 1 на 100 души)

- Гъбични инфекции на кожата, устата и влагалището (млечница на устата/влагалището)
- Сърбеж (включително сърбеж поради алергична реакция), косопад, акне, червен и/или сърбящ обрив или копривна треска, прекомерно потене
- Намалване или загуба на чувствителността на кожата, усещане за изтръпване/боцкане на кожата
- Горещи вълни или зачервяване/червенина на лицето, врата или горната част на гръдния кош
- Абсцес (подута, пълна с гной бучка)
- Влагалищна инфекция, възпаление или сърбеж
- Тревожност, раздразнителност, разтрисане или треперене
- Инфекция на дихателните пътища (синусите, гърлото и гръдния кош)
- Сухота в носа, стягане в гръдния кош, кашлица
- Сънливост, нарушен сън, трудно заспиване, кошмари (неприятни/смушаващи сънища)
- Сухота в устата, запек, лошо храносмилане, болка/дискомфорт в корема, гадене, позиви за повръщане, яркочервена кръв в изпражненията
- Рефлуксна болест (киселини, болка или трудно преглъщане), подуване на корема/газове
- Ставна болка, мускулни спазми, болка в гърба, болка във врата, болка/дискомфорт в крайниците, намалване на силата на захвата
- Замъглено зрение, мътнини в зрителното поле
- Подути или уголемени лимфни възли
- Алергична реакция
- Дехидратация
- Слаб контрол на диабета
- Отклонение във вкусовите усещания
- Забавен сърдечен ритъм
- Повишена температура
- Подуване в глезените и/или стъпалата
- Необичайно миришеща урина, отклонения в кръвните изследвания

С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)

- Кървене или лесно получаване на синини (поради понижен брой на тромбоцитите – малките клетки, които участват в съсирването на кръвта).

### **Съобщаване на нежелани реакции**

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез [националната система за съобщаване, посочена в Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

## **5. Как да съхранявате Sivextro**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка или блистера след „Годен до:“ и „EXP“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

## **6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация**

### **Какво съдържа Sivextro**

- Активното вещество е тедизолидов фосфат. Всяка филмирана таблетка съдържа 200 mg тедизолидов фосфат.
- Другите съставки са микрокристална целулоза, манитол, повидон, кросповидон и магнезиев стеарат в ядрото на таблетката. Филмовото покритие на таблетката съдържа поливинилов алкохол, титанов диоксид (E171), макрогол, талк и жълт железен оксид (E172).

### **Как изглежда Sivextro и какво съдържа опаковката**

Sivextro е овална, жълта филмирана таблетка, с надпис „TZD“ от едната страна и „200“ от другата страна.

Предлага се в перфорирани блистери с единични дози, съдържащи 6 × 1 таблетка.

### **Притежател на разрешението за употреба и производител**

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

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

#### **België/Belgique/Belgien**

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

#### **Lietuva**

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

#### **България**

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

#### **Luxembourg/Luxemburg**

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

#### **Česká republika**

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

#### **Magyarország**

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

#### **Danmark**

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

#### **Malta**

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

**Deutschland**

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

**Eesti**

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

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: + 354 535 7000

**Italia**

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

**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

**Nederland**

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

**Norge**

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

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom (Northern Ireland)**

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

**Дата на последно преразглеждане на листовката {ММ/ГГГГ}.**

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата: <http://www.ema.europa.eu>.

## Листовка: информация за пациента

### Sivextro 200 mg прах за концентрат за инфузионен разтвор

тедизолидов фосфат  
(tedizolid phosphate)

**Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.**

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или медицинска сестра.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар или медицинска сестра. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

#### Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Sivextro и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да Ви бъде приложен Sivextro
3. Как ще Ви бъде приложен Sivextro
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Sivextro
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

#### 1. Какво представлява Sivextro и за какво се използва

Sivextro е антибиотик, който съдържа активното вещество тедизолидов фосфат. Принадлежи към група лекарства, наречени „оксазолидинони“.

Използва се за лечение на възрастни и юноши на възраст 12 години и по-големи с инфекции на кожата и меките тъкани под кожата.

Действа, като спира растежа на определени бактерии, които могат да причинят сериозни инфекции.

#### 2. Какво трябва да знаете, преди да Ви бъде приложен Sivextro

##### Не използвайте Sivextro:

- ако сте алергични към тедизолидов фосфат или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).

##### Предупреждения и предпазни мерки

Вашият лекар ще реши дали Sivextro е подходящ за лечение на инфекцията.

Говорете с Вашия лекар или медицинска сестра преди да приемете Sivextro, ако някое от следните се отнася за Вас:

- страдате от диария или сте страдали от диария, докато (или до 2 месеца след това) сте приемали антибиотици в миналото.
- алергични сте към други лекарства, които принадлежат към групата на „оксазолидиноните“ (напр. линезолид, циклосерин).
- имате анамнеза за кървене или лесно получаване на синини (което може да е признак за понижен брой на тромбоцитите – малките клетки, които участват в съсирването на кръвта).
- имате проблеми с бъбреците.



- приемате определени лекарства за лечение на депресия, познати като трициклични антидепресанти, SSRIs (селективни инхибитори на обратното захващане на серотонина), опиоиди или MAOIs (инхибитори на моноаминооксидазата). Употребата на тези лекарства едновременно с тедизолидов фосфат може да доведе до серотонинов синдром, потенциално животозастрашаващо състояние (със симптоми като усещане за дезориентация, затруднена концентрация, повишена температура, засилени рефлексии, затруднение при координацията на мускулните движения). Вижте „Други лекарства и Sivextro“ за примери.
- приемате определени лекарства, използвани за лечение на мигрена, познати като „триптани“. Вижте „Други лекарства и Sivextro“ за примери.

Попитайте Вашия лекар или фармацевт, ако не сте сигурни дали приемате някое от тези лекарства.

### Диария

Незабавно се свържете с Вашия лекар, ако страдате от диария по време на или след лечение. Не приемайте никакви лекарства за лечение на диарията, без първо да се консултирате с Вашия лекар.

### Резистентност към антибиотици

Бактериите могат да станат резистентни към лечението с антибиотици с течение на времето. Това се случва, когато антибиотиците не могат да спрат растежа на бактериите и да излекуват инфекцията. Вашият лекар ще реши дали трябва да Ви се приложи Sivextro за лечение на инфекцията.

### Възможни нежелани реакции

Някои нежелани реакции са наблюдавани при Sivextro или друг представител на оксазолидиноновия клас, когато са прилагани за период, превишаващ препоръчителния за Sivextro. Незабавно кажете на Вашия лекар, ако страдате от някое от следните, докато приемате Sivextro:

- нисък брой бели кръвни клетки
- анемия (нисък брой червени кръвни клетки)
- кръвене или лесно образуване на синини
- загуба на чувствителност на дланите или ходилата (като изтръпване, боцкане/мравучкане или остри болки)
- проблеми със зрението, като замъглено зрение, промени в цветното зрение, затруднения при виждането на детайли или при ограничаване на зрителното поле.

### Деца

Това лекарство не трябва да се използва при деца на възраст под 12 години, тъй като не е достатъчно проучено при тази популация.

### Други лекарства и Sivextro

Трябва да кажете на Вашия лекар или медицинска сестра, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемете други лекарства. Особено важно е да информирате Вашия лекар, ако приемате и:

- амитриптилин, циталопрам, кломипрамин, досулепин, доксепин, флуоксетин, флувоксамин, имипрамин, изокарбоксамид, лофепрамин, моклобемид, пароксетин, фенелзин, селегилин, сертралин, дулоксетин и венлафаксин (използвани за лечение на депресия). Има риск тедизолидовият фосфат да взаимодейства с определени лекарства, включително тези, които са споменати, и да причини нежелани реакции като промени в кръвното налягане или температурата.
- суматриптан, золмитриптан (използвани за лечение на мигрена)
- опиоиди (като фентанил)

### Бременност и кърмене

Ако сте бременна или кърмите, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност,

посъветвайте се с Вашия лекар или медицинска сестра преди употребата на това лекарство.

Не е известно дали Sivextro преминава в кърмата при хора. Попитайте Вашия лекар за съвет, преди да кърмите Вашето бебе.

### **Шофиране и работа с машини**

Не шофирайте и не работете с машини, ако след прием на това лекарство почувствате замайване или умора.

### **Sivextro съдържа натрий**

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на флакон, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

## **3. Как ще Ви бъде приложен Sivextro**

Sivextro ще Ви бъде приложен от медицинска сестра или лекар.

Ще Ви бъде приложен по капков път, директно във вена (интравенозно), в продължение на около 1 час.

Ще Ви бъде прилагана една инфузия с 200 mg Sivextro веднъж дневно в продължение на 6 дни. Ако след 6 дни не се почувствате по-добре или състоянието Ви се влоши, трябва да потърсите лекарска помощ.

### **Ако Ви е била приложена повече от необходимата доза Sivextro**

Незабавно кажете на Вашия лекар или медицинска сестра, ако се тревожите, че може да Ви е бил приложен прекалено много Sivextro.

### **Ако сте пропуснали доза Sivextro**

Незабавно кажете на Вашия лекар или медицинска сестра, ако се тревожите, че може да е пропусната доза.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар или медицинска сестра.

## **4. Възможни нежелани реакции**

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

**Незабавно се свържете с Вашия лекар**, ако страдате от диария по време на или след лечение.

### **Други нежелани реакции могат да включват:**

Чести нежелани реакции (може да засегнат до 1 на 10 души)

- Гадене
- Повръщане
- Главоболие
- Сърбеж по цялото тяло
- Умора
- Замайване
- Болка или подуване на мястото на инфузия.

Нечести нежелани реакции (може да засегнат до 1 на 100 души)

- Гъбични инфекции на кожата, устата и влагалището (млечница на устата/влагалището)
- Сърбеж (включително сърбеж поради алергична реакция), кокопад, акне, червен и/или

- сърбящ обрив или копривна треска, прекомерно потене
- Намаляване или загуба на чувствителността на кожата, усещане за изтръпване/боцкане на кожата
- Горещи вълни или зачервяване/червенина на лицето, врата или горната част на гръдния кош
- Абсцес (подута, пълна с гной бучка)
- Влагалищна инфекция, възпаление или сърбеж
- Тревожност, раздразнителност, разтрисане или треперене
- Инфекция на дихателните пътища (синусите, гърлото и гръдния кош)
- Сухота в носа, стягане в гръдния кош, кашлица
- Сънливост, нарушен сън, трудно заспиване, кошмари (неприятни/смущаващи сънища)
- Сухота в устата, запек, лошо храносмилане, болка/дискомфорт в корема, гадене, позиви за повръщане, яркочервена кръв в изпражненията
- Рефлуксна болест (киселини, болка или трудно преглъщане), подуване на корема/газове
- Ставна болка, мускулни спазми, болка в гърба, болка във врата, болка/дискомфорт в крайниците, намаляване на силата на захвата
- Замъглено зрение, мътнини в зрителното поле
- Подути или уголемени лимфни възли
- Алергична реакция
- Дехидратация
- Слаб контрол на диабета
- Отклонение във вкусовите усещания
- Забавен сърдечен ритъм
- Повишена температура
- Подуване в глезените и/или стъпалата
- Необичайно миришеща урина, отклонения в кръвните изследвания
- Реакции, свързани с инфузията (втрисане, треперене или потрепване с температура, мускулна болка, подуване на лицето, слабост, припадъци, задух, стягане в гърдите и ангина пекторис).

С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)

- Кървене или лесно получаване на синини (поради понижен брой на тромбоцитите – малките клетки, които участват в съсирването на кръвта).

### **Съобщаване на нежелани реакции**

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или медицинска сестра. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез [националната система за съобщаване](#), посочена в [Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

## **5. Как да съхранявате Sivextro**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху етикета на флакона след „EXP“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Това лекарство не изисква специални условия на съхранение.

Не използвайте това лекарство, ако забележите частици или ако разтворът е мътен.

След като бъде отворено лекарството трябва незабавно да се използва. Ако не се използва, приготвеният и разреден разтвор трябва да се съхранява при стайна температура или в хладилник при 2°C до 8°C и да се приложи в рамките на 24 часа след разтваряне.

Неизползваното лекарство или отпадъчните материали, включително материали, използвани за разтваряне, разреждане и приложение, трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

## **6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация**

### **Какво съдържа Sivextro**

- Активното вещество е тедизолидов фосфат. Всеки флакон прах съдържа динатриев тедизолидов фосфат, който съответства на 200 mg тедизолидов фосфат.
- Другите съставки са манитол, натриев хидроксид (за корекция на рН) и хлороводородна киселина (за корекция на рН).

### **Как изглежда Sivextro и какво съдържа опаковката**

Sivextro е бял, до почти бял прах за концентрат за инфузионен разтвор в стъклен флакон. Прахът се разтваря във флакона, с 4 ml вода за инжекции. Пригответият разтвор се изтегля от флакона и добавя към инфузионен сак с натриев хлорид 0,9 % в болницата.

Предлага се в опаковки, съдържащи 1 или 6 флакона.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

### **Притежател на разрешението за употреба**

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

### **Производител**

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

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

### **België/Belgique/Belgien**

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

### **Lietuva**

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

### **България**

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

### **Luxembourg/Luxemburg**

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

### **Česká republika**

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

### **Magyarország**

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

**Danmark**

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

**Deutschland**

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

**Eesti**

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

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health)  
Limited  
Tel: +353 (0)1 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

**Malta**

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

**Nederland**

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

**Norge**

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

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

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

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

**Дата на последно преразглеждане на листовката {ММ/ГГГГ}.**

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата: <http://www.ema.europa.eu>.

---

**Посочената по-долу информация е предназначена само за медицински специалисти:**

Важно: Моля, вижте кратката характеристика на продукта (КХП), преди да предпришете.

Пациентите, които започват лечение с парентерална форма, могат да преминат към перорална, когато е клинично показано.

Sivextro трябва да се разтвори с вода за инжекции и след това да се разрежи в 250 ml натриев хлорид 0,9 % за инфузионно приложение.

Данните относно съвместимостта на Sivextro с други вещества за интравенозно приложение са ограничени, ето защо към флаконите Sivextro за еднократна употреба не трябва да се добавят добавки или други лекарствени продукти или да се вливат едновременно. Ако се използва един интравенозен катетър за последователна инфузия на няколко различни лекарствени продукта, катетърът трябва да се промива преди и след инфузия с натриев хлорид 0,9 %. Да не се използва инжекционен Рингеров лактат и разтвор на Хартман.

#### *Разтваряне*

При приготвяне на инфузионния разтвор трябва да се спазва асептична техника. Разтворете съдържанието на флакона с 4 ml вода за инжекции и го въртете внимателно до пълно разтваряне на праха. Избягвайте разклащането или бързото движение, тъй като то може да предизвика образуването на пяна.

#### *Разреждане*

Преди приложение, приготвеният разтвор трябва допълнително да се разрежи в 250 ml натриев хлорид 0,9 %. Не разклащайте сака. Приготвеният разтвор е прозрачен, безцветен или светложълт.

#### *Инфузия*

Приготвеният разтвор трябва да се провери визуално за частици преди приложение. Приготвени разтвори, съдържащи видими частици, трябва да се изхвърлят.

Sivextro се прилага интравенозно в продължение на около 1 час.

Приготвеният разтвор трябва да се прилага само като интравенозна инфузия. Не трябва да се прилага като интравенозен болус. Sivextro не трябва да се смесва с други лекарствени продукти.

Всеки флакон е предназначен за еднократна употреба.

**ПРИЛОЖЕНИЕ IV**

**НАУЧНИ ЗАКЛЮЧЕНИЯ И ОСНОВАНИЯ ЗА ПРОМЯНА НА УСЛОВИЯТА НА  
РАЗРЕШЕНИЯТА ЗА УПОТРЕБА**

## **Научни заключения**

Предвид оценъчния доклад на PRAC относно ПАДБ за тедизолидов фосфат, научните заключения на PRAC са, както следва:

С оглед на наличните данни за серотонинов синдром от литературни източници и спонтанни съобщения, включващи в някои от случаите тясна времева връзка, отшумяване на нежеланата реакция при прекратяване на приложението на лекарството и/или възобновяване на нежеланите реакции при повторно приложение на лекарството и с оглед на правдоподобен механизъм на действие, PRAC счита, че причинно-следствена връзка между тедизолидов фосфат и серотонинов синдром е най-малкото възможно да съществува. PRAC заключава, че продуктовата информация на продукти, съдържащи тедизолидов фосфат, съответно трябва да се измени.

След извършване на преглед на препоръките на PRAC, CHMP се съгласява като цяло с научните заключения и основанията за препоръка на PRAC.

### **Основания за промяната на условията на разрешението(ята) за употреба**

Въз основа на научните заключения за тедизолидов фосфат CHMP счита, че съотношението полза/риск за лекарствения(те) продукт(и), съдържащи тедизолидов фосфат, е непроменено с предложените промени в продуктовата информация.

CHMP препоръчва промяна на условията на разрешенията за употреба.