

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Sivextro 200 mg filmtabletta

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

Filmtablettánként 200 mg tedizolid-foszfátot tartalmaz.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Filmtabletta (tabletta).

Ovális (13,8 mm hosszú, 7,4 mm széles) sárga filmtabletta egyik oldalán mélynyomású „TZD”, másik oldalán „200” felirattal.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

A Sivextro felnőttek, valamint 12 éves és annál idősebb serdülők akut bakteriális bőr- és lágyrészfertőzéseinek kezelésére javallott (lásd 4.4 és 5.1 pont).

Az antibakteriális szerek megfelelő alkalmazására vonatkozó hivatalos irányelveket figyelembe kell venni.

4.2 Adagolás és alkalmazás

Adagolás

A tedizolid-foszfát filmtabletta vagy por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz kezdeti kezelésként alkalmazható. Azok a betegek, akiknél a kezelést a parenteralis formával kezdik, klinikailag javallott esetben átállíthatók *per os* kezelésre.

Javasolt adag és a kezelés időtartama

A javasolt adag felnőtteknek, valamint 12 éves és annál idősebb serdülőknek 6 napon keresztül, naponta egyszer 200 mg.

A tedizolid-foszfát biztonságosságát és hatásosságát 6 napnál hosszabb alkalmazás esetén nem igazolták (lásd 4.4 pont).

Kihagyott adag

Ha kimarad egy adag, akkor azt a lehető leghamarabb, de legfeljebb a következő adag esedékessége előtt 8 órával be kell venni. Ha a következő adag idejéig kevesebb mint 8 óra van hátra, akkor a betegnek meg kell várnia a következő adag időpontját. A kihagyott adag pótlására a beteg nem vehet be kétszeres adagot.

Idősek (≥ 65 évesek)

Nincs szükség a dózis módosítására (lásd 5.2 pont). A ≥ 75 éves betegek esetében a klinikai tapasztalatok korlátozottak.

Májkárosodás

Nincs szükség a dózis módosítására (lásd 5.2 pont).

Vesekárosodás

Nincs szükség a dózis módosítására (lásd 5.2 pont).

Gyermekek és serdülők

A tedizolid-foszfát biztonságosságát és hatásosságát 12 évesnél fiatalabb gyermekek esetében nem igazolták. A jelenleg rendelkezésre álló adatok leírása az 5.2 pontban található, de a 12 évesnél fiatalabb gyermekek esetében az adagolásra vonatkozóan nem adható ajánlás.

Az alkalmazás módja

Szájon át történő alkalmazásra. A filmtablettát étkezéskor vagy étkezéstől függetlenül is be lehet venni. A tedizolid csúcskoncentrációja éhgyomorral történő bevétel esetén 6 órával hamarabb alakul ki, mint nagy zsír- és kalóriatartalmú étkezés során bevéve (lásd 5.2 pont). Ha gyors antibiotikus hatásra van szükség, megfontolandó az intravénás alkalmazás.

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Neutropeniás betegek

A tedizolid-foszfát biztonságosságát és hatásosságát neutropeniás (neutrophilszám <1000 sejt/mm³) betegek körében nem vizsgálták. Fertőzéses állat modellekben a tedizolid antibakteriális aktivitása granulocyták hiányában csökkent volt. Ennek az adatnak a klinikai jelentősége nem ismert. Neutropeniás és akut bakteriális bőr- és légútrészfertőzésben szenvedő betegeknél fontolóra kell venni alternatív terápiákat (lásd 5.1 pont).

Mitochondriális dysfunctio

A tedizolid gátolja a mitochondriális fehérjeszintézist. A gátlás következtében mellékhatások, így például lactacidosis, anaemia és (nervus opticus, illetve perifériás) neuropathia alakulhat ki. Ezeket az eseményeket az oxazolidinon csoport más tagja esetében is megfigyelték, amikor a tedizolid-foszfát esetén ajánlott időtartamnál hosszabb ideig alkalmazták azokat.

Myelosuppressio

Thrombocytopeniát, a hemoglobinszint és a neutrophilszám csökkenését figyelték meg tedizolid-foszfát-kezelés alatt. Az oxazolidinon csoportba tartozó egyéb gyógyszer alkalmazása esetén beszámoltak anaemia, leukopenia és pancytopenia előfordulásáról, és úgy tűnt, hogy ezen események kockázata a kezelés időtartamával áll összefüggésben.

A thrombocytopeniás esetek többsége a javasolt kezelési időnél hosszabban tartó terápiával összefüggésben fordult elő. Vesekárosodásban szenvedő betegeknél összefüggés mutatkozhat a thrombocytopenia előfordulásával. Azokat a betegeket, akiknél myelosuppressio alakul ki, monitorozni kell és az előny-kockázat profilt újra kell értékelni. Ha a kezelés folytatódik, a vérképet szorosan monitorozni kell és megfelelő kezelési protokollt kell alkalmazni.

Peripheriás neuropathia és nervus opticus működészavarok

Peripheriás neuropathiáról, valamint a nervus opticus neuropathia néha vakságig progrediáló formáiról számoltak be az oxazolidinon csoportba tartozó egyéb gyógyszerrel történő kezelés esetén, amikor a kezelés időtartama meghaladta a tedizolid-foszfát-kezelés javasolt időtartamát. A tedizolid-foszfát javasolt 6 napos alkalmazása során nem számoltak be (nervus opticus és peripheriás) neuropathiáról. A betegeket tájékoztatni kell, hogy látászavarok, például a látásélesség csökkenése, a színlátás

megváltozása, homályos látás vagy látótérkiesés esetén forduljanak orvoshoz. Ilyen esetekben azonnali kivizsgálás és szükség esetén szemészeti beutalás javasolt.

Lactacidosis

Az oxazolidinon csoport egy másik tagjának alkalmazása esetén lactacidosis előfordulásáról számoltak be. A tedizolid-foszfát javasolt 6 napos alkalmazása során nem számoltak be lactacidosistról.

Túlérzékenységi reakciók

A tedizolid-foszfátot elővigyázatossággal kell alkalmazni olyan betegeknél, akiknél ismert más oxazolidinonokkal szembeni túlérzékenység, mivel előfordulhat keresztallergia.

Clostridioides difficile diarrhoea

A tedizolid-foszfát alkalmazásával összefüggésben beszámoltak *Clostridioides difficile* diarrhoea (CDAD) előfordulásáról (lásd 4.8 pont). A CDAD jelentkezhet enyhe hasmenés, de akár fatális colitis formájában is. Az antibiotikum-kezelés megváltoztatja a colon normál flóráját, és a *C. difficile* elszaporodását okozhatja.

Fontolóra kell venni a CDAD lehetőségét minden olyan betegnél, akinél antibiotikum-kezelést követően súlyos hasmenés alakul ki. Körültekintő anamnézisz felvételre van szükség, mivel a CDAD akár több mint két hónappal az antibiotikum-kezelés után is kialakulhat.

CDAD gyanúja vagy igazolt fennállása esetén a tedizolid-foszfát, és amennyiben lehetséges, a többi nem *C. difficile* elleni antibiotikum alkalmazását is fel kell függeszteni, és azonnal meg kell kezdeni a *C. difficile* elleni adekvát kezelést. Fontolóra kell venni a megfelelő szupportív kezelést, a *C. difficile* ellenes antibiotikum-kezelést, valamint a sebészeti vizsgálatot. A perisztaltikát gátló gyógyszerek alkalmazása ebben a helyzetben ellenjavallt.

Monoamin-oxidáz gátlás

A tedizolid *in vitro* reverzibilis, nem szelektív monoamin-oxidáz (MAO) gátló (lásd 4.5 pont).

Szerotonin-szindróma

Szerotonerg gyógyszerek (mint például antidepresszánsok és opioidok) és oxazolidinonok – beleértve a tedizolid-foszfátot is – egyidejű alkalmazása során spontán jelentések érkeztek szerotonin-szindróma kialakulásáról (lásd 4.5 pont).

Körültekintően kell eljárni a tedizolid és ezen gyógyszerek egyidejű alkalmazásakor. A betegeket szorosan monitorozni kell a szerotonin-szindróma jelei és tünetei – mint például a kognitív diszfunkció, a hyperpyrexia, a hyperreflexia és a koordinációs zavarok – tekintetében. Ha előfordulnak ilyen jelek vagy tünetek, a kezelőorvosnak fontolóra kell vennie az egyik vagy mindkét gyógyszer alkalmazásának leállítását.

Nem érzékeny mikroorganizmusok

Ha a tedizolid-foszfát igazolt vagy erősen gyanítható bakteriális fertőzés hiányában kerül alkalmazásra, fokozódik a gyógyszer-rezisztens baktériumok kialakulásának kockázata.

A tedizolid általában nem hatékony a Gram-negatív baktériumok ellen.

A klinikai adatok korlátozottsága

A tedizolid-foszfát biztonságosságát és hatásosságát 6 napnál hosszabb alkalmazás esetén nem igazolták.

Az akut bakteriális bőr- és lágyrész-fertőzések közül a készítménnyel eddig csak cellulitist/erysipelast, nagyméretű cutan tályogokat, illetve sebfertőzéseket kezeltek. Egyéb típusú bőrfertőzések kezelését nem vizsgálták.

A tedizolid-foszfáttal korlátozott tapasztalat áll rendelkezésre akut bakteriális bőr- és lágyrész-fertőzések és egyidejűleg fennálló secunder bacteriaemia kezelése esetén, és nincs tapasztalat egyidejűleg fennálló súlyos sepsis vagy septicus shock esetén.

Kontrollos klinikai vizsgálatokba nem vontak be neutropeniás (neutrophil szám <1000 sejt/mm³) vagy súlyosan károsodott immunrendszerű betegeket.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

Farmakokinetikai interakciók

Az önmagában vagy (a naponta egyszer, 200 mg-os *per os* dózisban adott) tedizolid-foszfáttal kombinációban alkalmazott rozuvasztatin (Breast Cancer Resistance Protein [BCRP] szubsztrát) egyszeri (10 mg-os) adagjának farmakokinetikáját összehasonlító klinikai vizsgálatban a rozuvasztatin AUC-értékei hozzávetőlegesen 70%-kal és a C_{max}-értékei hozzávetőlegesen 55%-kal emelkedtek a tedizolid-foszfáttal történő együttadáskor. Ennélfogva a *per os* alkalmazott tedizolid-foszfát intestinaális szinten a BCRP gátlásához vezethet. Ha lehetséges, fontolóra kell venni az együtt adott BCRP szubsztrátok (pl. imatinib, lapatinib, metotrexát, pitavasztatin, rozuvasztatin, szulfaszalazin és topotekán) alkalmazásának felfüggesztését a *per os* alkalmazott tedizolid-foszfát-kezelés 6 napja alatt.

Az önmagában vagy (a naponta egyszer, 200 mg-os *per os* dózisban 10 napig adott) tedizolid-foszfáttal kombinációban alkalmazott (CYP3A4 szubsztrát) midazolám egyszeri (2 mg-os) adagjának farmakokinetikáját összehasonlító klinikai vizsgálatban a tedizolid-foszfáttal együtt adott midazolám AUC-értéke 81%-a, és a C_{max}-értéke 83%-a volt az önmagában adott midazolám AUC- és C_{max}-értékeinek. Ez a hatás klinikailag nem jelentős, és a tedizolid-foszfát-kezelés ideje alatt nincs szükség az együttesen alkalmazott CYP3A4-szubsztrátok dózisának módosítására.

Farmakodinámiás interakciók

Monoamin-oxidáz gátlás

A tedizolid *in vitro* a monoamin-oxidáz (MAO) reverzibilis inhibitora; azonban a MAO-A gátlás IC₅₀ értékét és az emberben várható plazmaexpozíciós értéket összehasonlítva nem várható interakció. Egészséges önkéntesek körében olyan gyógyszer-interakciós vizsgálatokat végeztek, amelyekben 200 mg *per os* alkalmazott tedizolid-foszfát dinamikus egyensúlyi állapotban mutatott hatását vizsgálták a pszeudoefedrin és a tiramin által kiváltott presszor hatásokra. Az egészséges önkénteseken a pszeudoefedrin nem okozott jelentős vérnyomás- vagy szívfrekvencia változásokat, illetve nem figyelték meg a tiramin-érzékenység klinikailag jelentős fokozódását sem.

Potenciális szerotonerg interakciók

A szerotonerg interakciók lehetőségét nem vizsgálták sem betegek, sem pedig egészséges önkéntesek esetében (lásd 5.2 pont).

A forgalomba hozatalt követő tapasztalatok: beszámoltak olyan betegekről, akiknél a tedizolid és szerotonerg gyógyszerek (antidepresszánsok, opioidok) alkalmazása során szerotonin-szindróma jelentkezett, amely az egyik vagy mindkét gyógyszer alkalmazásának leállításával rendeződött.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Terhesség

A tedizolid-foszfát terhes nőknél történő alkalmazása tekintetében nem áll rendelkezésre információ. Egereken és patkányokon végzett vizsgálatok során a fejlődésre gyakorolt hatásokat igazoltak (lásd

5.3 pont). A tedizolid-foszfát alkalmazása elővigyázatosságból kerülendő a terhesség alatt.

Szoptatás

Nem ismert, hogy a tedizolid-foszfát vagy metabolitjai kiválasztódnak-e a humán anyatejbe. A tedizolid kiválasztódik a patkányok anyatejébe (lásd 5.3 pont). Az anyatejjel táplált csecsemőre nézve a kockázatot nem lehet kizárni. El kell dönteni, hogy a szoptatást függesztik fel, vagy megszakítják/tartózkodnak a tedizolid-foszfát-kezeléstől, figyelembe véve a szoptatás előnyét a gyermekre nézve, valamint a terápia előnyét a nőre nézve.

Termékenység

A tedizolid-foszfát termékenységre gyakorolt hatását embernél nem vizsgálták. A tedizolid-foszfáttal végzett állatkísérletek nem igazoltak káros hatásokat a termékenység tekintetében (lásd 5.3 pont).

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Sivextro kismértékben befolyásolhatja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket, mivel szédülést, fáradékonyságot vagy – nem gyakran – szomnolenciát okozhat (lásd 4.8 pont).

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

Felnőttek

Az összesített, kontrollos III. fázisú klinikai vizsgálatokban résztvevő, 6 napon keresztül napi 200 mg tedizolid-foszfát-kezelésben részesülő beteg körében a leggyakrabban jelentett mellékhatások a hányinger (6,9%), a fejfájás (3,5%), a diarrhoea (3,2%) és a hányás (2,3%) voltak, amelyek mértéke az enyhétől a közepesen súlyosig terjedt.

A biztonságossági profil hasonló volt az önmagában alkalmazott intravénás és *per os* tedizolid-foszfát alkalmazása esetén, annak kivételével, hogy a *per os* alkalmazás esetén több esetben számoltak be gastrointestinális mellékhatásokról.

Gyermekek és serdülők

A tedizolid-foszfát biztonságosságát egy III. fázisú klinikai vizsgálatban értékelték, amelynek során 91 akut bakteriális bőr- és légútrészfertőzésben szenvedő gyermek- és serdülő (12- <18 éves) beteget 6 napon keresztül 200 mg intravénás és/vagy *per os* Sivextróval és 29 beteget 10 napon keresztül komparátor vegyülettel kezeltek.

A mellékhatások táblázatos felsorolása

Az alábbi mellékhatásokat a Sivextróval kezelt felnőttek bevonásával végzett, két összehasonlító, kulcsfontosságú, III. fázisú vizsgálat során azonosították (1. táblázat). Egy III. fázisú összehasonlító vizsgálatában a 12- <18 éves betegek esetében jelentett mellékhatások csak az emelkedett GPT (ALAT)-szint, az emelkedett GOT (ASAT)-szint és a kóros májfunkciós teszt eredmények voltak. A mellékhatások preferált terminológia, szervrendszer és gyakoriság szerint kerülnek felsorolásra. A gyakorisági kategóriák meghatározása: nagyon gyakori ($\geq 1/10$); gyakori ($\geq 1/100 - <1/10$); nem gyakori ($\geq 1/1000 - <1/100$); ritka ($\geq 1/10\ 000 - <1/1000$); nagyon ritka ($<1/10\ 000$); nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg).

1. táblázat A klinikai vizsgálatokban és/vagy a forgalomba hozatalt követő alkalmazás során jelentett mellékhatások szervrendszerenként és gyakoriság szerint feltüntetve

Szervrendszer	Gyakoriság	Mellékhatás
Fertőző betegségek és parazita-fertőzések	<i>Nem gyakori:</i>	Vulvovaginalis mycosis, gombás fertőzés, vulvovaginalis candidiasis, tályog, <i>Clostridioides difficile</i> colitis, dermatophytosis, orális candidiasis, légúti fertőzések
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek	<i>Nem gyakori:</i> <i>Nem ismert*:</i>	Lymphadenopathia Thrombocytopenia*
Immunrendszeri betegségek és tünetek	<i>Nem gyakori:</i>	Gyógyszer-túlérzékenység
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek	<i>Nem gyakori:</i>	Dehydratio, diabetes mellitus nem megfelelő kontrollja, hyperkalaemia
Pszichiátriai kórképek	<i>Nem gyakori:</i>	Álmatlanság, alvászavar, szorongás, rémálmok
Idegrendszeri betegségek és tünetek	<i>Gyakori:</i> <i>Nem gyakori:</i>	Fejfájás, szédülés Aluszékonyság, dysgeusia, tremor, paraesthesia, hypaesthesia
Szembetegségek és szemészeti tünetek	<i>Nem gyakori:</i>	Homályos látás, üvegtesti homály
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek	<i>Nem gyakori:</i>	Bradycardia
Érbetegségek és tünetek	<i>Nem gyakori:</i>	Kipirulás, hőhullám
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek	<i>Nem gyakori:</i>	Köhögés, ornyálkahártya-kiszáradás, pulmonalis pangás
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	<i>Gyakori:</i> <i>Nem gyakori:</i>	Hányinger, hasmenés, hányás Hasi fájdalom, constipatio, abdominalis discomfört, szájszárazság, dyspepsia, gyomortáji fájdalom, puffadás, gastrooesophagealis refluxbetegség, haematochezia, öklendezés
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	<i>Gyakori:</i> <i>Nem gyakori:</i>	Generalizált pruritus Hyperhidrosis, pruritus, bőrkiütés, urticaria, alopecia, erythemás bőrkiütés, generalizált bőrkiütés, acne, allergiás pruritus, maculo-papularis bőrkiütés, papularis bőrkiütés, viszkető bőrkiütés
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei	<i>Nem gyakori:</i>	Arthralgia, izomgörcsök, hátfájás, végtagi discomfört, nyakfájdalom
Vese- és húgyúti betegségek és tünetek	<i>Nem gyakori:</i>	Kóros szagú vizelet
A nemi szervekkel és az emlőkkel kapcsolatos betegségek és tünetek	<i>Nem gyakori:</i>	Vulvovaginalis pruritus
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	<i>Gyakori:</i> <i>Nem gyakori:</i>	Fáradékonyság Hidegrázás, irritabilitás, láz, peripheriás oedema

Szervrendszer	Gyakoriság	Mellékhatás
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei	<i>Nem gyakori:</i>	A kéz szorítóerejének csökkenése, emelkedett transzaminázszintek, csökkent fehérvérsejtszám

* A forgalomba hozatalt követő jelentések alapján. Mivel ezeket a reakciókat önkéntesen, bizonytalan méretű populációból jelentették, nem lehet megbízhatóan megbecsülni a gyakoriságot, ezért az a nem ismert kategóriába sorolt.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túladagolás

Túladagolás esetén a Sivextro-kezelést le kell állítani, és általános szupportív kezelést kell alkalmazni. A haemodialysis nem alkalmas a tedizolid szisztémás keringésből történő jelentős mértékű eltávolítására. Klinikai vizsgálatokban a legnagyobb alkalmazott adag 1200 mg volt. Az ennél a dózissnál jelentkező minden mellékhatás intenzitása enyhe, illetve közepesen súlyos volt.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Szisztémás antibakteriális szerek, egyéb antibakteriális szerek, ATC kód: J01XX11

Hatásmechanizmus

A tedizolid-foszfát egy oxazolidinon-foszfát prodrug. A tedizolid antibakteriális aktivitását az 50S bakteriális riboszóma alegységhez történő kötődéssel, és ezáltal a proteinszintézis gátlásával fejtí ki.

A tedizolid elsődlegesen a Gram-pozitív baktériumokkal szemben hatásos.

A tedizolid *in vitro* bakteriosztatikus hatását az enterococcusok, a staphylococcusok és a streptococcusok ellen.

Rezisztencia

A staphylococcusokban és az enterococcusokban a leggyakrabban megfigyelt oxazolidinon-rezisztenciát okozó mutációk a 23S rRNS gének egy vagy több példányának (G2576U és T2500A) megjelenése. A 23S rRNS-t vagy a riboszómális proteinek (L3-at és L4-et) kódoló kromoszómális génmutáció fennállása miatt oxazolidinon-rezisztens organizmusok általában keresztrezisztenciát mutatnak a tedizoliddal szemben is.

Egy második rezisztencia mechanizmus a plazmid által terjesztett és transzpozon mechanizmusú kloramfenikol-florfenikol rezisztencia (*cfi*) gén, ami staphylococcusokban és enterococcusokban az oxazolidinonok, a fenikolok, a linkozamidok, a pleuromutilinek, a streptogramin A és a makrolidok 16 tagjával szembeni rezisztenciát eredményez. A C5-ös pozícióban lévő hidroximetilsoportnak köszönhetően a tedizolid megőrzi aktivitását a kromoszómális mutációk hiányában *cfi* gént expresszáló *Staphylococcus aureus* ellen.

A hatásmechanizmus eltér a nem oxazolidinon gyógyszer csoportba tartozó antibakteriális gyógyszerek hatásmechanizmusától. Ezért nem valószínű, hogy keresztrezisztencia alakulna ki a tedizolid és más

antibakteriális csoportba tartozó gyógyszerek között.

Antibakteriális aktivitás más antibiotikummal vagy antifungális készítményekkel kombinációban

A tedizoliddal és amfotericin B-vel, aztreonammal, ceftazidimmal, ceftriaxonnal, ciprofloxacinnal, klindamicinnel, kolisztinnel, daptomicinnel, gentamicinnel, imipenemmel, ketokonazollal, minociklinnel, piperacillinnel, rifampicinnel, terbinafinnal, trimetoprim/szulfametoxazollal és vankomicinnel végzett *in vitro* gyógyszerkombinációs vizsgálatok során sem szinergizmust sem antagonizmust nem mutattak ki.

Az érzékenységi vizsgálat határértékei

Az Antibakteriális Érzékenységi Vizsgálatok Európai Bizottsága (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing, EUCAST) által meghatározott minimális inhibitoros koncentráció (MIC) határértékei a következők:

Organizmusok	Minimális gátló koncentráció (mg/l)	
	Érzékeny ($\leq E$)	Rezisztens ($R >$)
<i>Staphylococcus</i> spp.	0,5	0,5
Béta-hemolizáló <i>Streptococcus</i> ok, A,B,C,G csoport	0,5	0,5
<i>Streptococcus viridans</i> csoport (csak a <i>Streptococcus anginosus</i> csoport)	0,25	0,25

Farmakokinetikai/farmakodinámiás összefüggés

Egér comb és tüdő *S. aureus* fertőzés modellekben az AUC/MIC arány volt az a farmakodinámiás paraméter, amely legjobban korrelált a hatásossággal.

Egér comb *S. aureus* fertőzéses modellekben a tedizolid antibakteriális aktivitása granulocyták hiányában csökkent volt. Neutropeniás egereknél a bacteriostasis eléréséhez szükséges AUC/MIC arány legalább 16-szor magasabb volt, mint a jól működő immunrendszerű állatok esetében (lásd 4.4 pont).

Klinikai hatásosság specifikus pathogének ellen

Az egyes javallatok alatt szereplő, tedizolidra *in vitro* érzékenységet mutató szerek esetén a hatásosságot klinikai vizsgálatok keretében mutatták ki.

Akut bakteriális bőr- és légútrészfertőzések

- *Staphylococcus aureus*
- *Streptococcus pyogenes*
- *Streptococcus agalactiae*
- *Streptococcus anginosus* csoport (*S. anginosus*, *S. intermedius* és *S. constellatus*)

Antibakteriális aktivitás releváns pathogénekkal szemben

A tedizolid alábbi pathogénekkal szembeni hatásosságát nem igazolták, annak ellenére, hogy *in vitro* vizsgálatok alapján úgy tűnt, hogy szerzett rezisztencia mechanizmusok hiányában érzékenyek lehetnek a tedizolidra:

- *Staphylococcus lugdunensis*

Gyermekek és serdülők

Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekek esetén minden korosztálynál halasztást engedélyez a Sivextro vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségét illetően az akut bakteriális bőrfertőzések és bőrszerkezeti fertőzések esetén (lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információk).

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

A *per os* és intravénásan alkalmazott tedizolid-foszfát egy prodrug, amelyet a foszfatázok gyorsan mikrobiológiailag aktív tedizoliddá alakítanak. Ebben a részben csak a tedizolid farmakokinetikai profilja kerül tárgyalásra. Egészséges önkéntesek körében farmakokinetikai vizsgálatokat végeztek, a III. fázisú vizsgálatokban részt vett betegek esetében pedig populációs farmakokinetikai elemzéseket végeztek.

Felszívódás

Dinamikus egyensúlyi állapotban a tedizolid átlagos (SD) C_{max} értékei 2,2 (0,6) és 3,0 (0,7) $\mu\text{g/ml}$, valamint AUC értékei 25,6 (8,5) és 29,2 (6,2) $\mu\text{g}\cdot\text{óra/ml}$ hasonlóak voltak *per os* és intravénás tedizolid-foszfát adagolás esetén. A tedizolid-foszfát abszolút biohasznosulása 90% fölött van. A plazmában a tedizolid csúcskoncentrációja a tedizolid-foszfát éhgyomorra történő *per os* alkalmazását követően körülbelül 3 órán belül alakul ki.

A tedizolid csúcskoncentrációja (C_{max}) az éhgyomorra történő alkalmazáshoz képest körülbelül 26%-kal csökkent, és kialakulása 6 órával később következett be, ha a tedizolid-foszfátot nagy zsírtartalmú étkezés után vették be. A teljes expozícióban ($\text{AUC}_{0-\infty}$) nem volt eltérés az éhomi és a jóllakott állapot között.

Eloszlás

A tedizolid átlagosan 70–90%-ban kötődik a humán plazmafehérjékhez. Egészséges felnőtteknél ($n = 8$) a tedizolid átlagos eloszlási térfogata dinamikus egyensúlyi állapotban, egyetlen 200 mg-os adag tedizolid-foszfát intravénás alkalmazását követően 67–80 l között volt.

Biotranszformáció

A tedizolid-foszfátot az endogén plazma és a szöveti foszfatáz enzimek alakítják át mikrobiológiailag aktív tedizoliddá. A tedizolidon kívül, amely a plazmában keringő radioaktívan jelölt szén AUC értékének körülbelül 95%-áért felelős, más keringő metabolit jelentős mértékben nincs jelen. A tedizolid humán máj mikroszóma preparátumokkal inkubálva stabil maradt, ami arra utal, hogy a tedizolid nem szubsztrátja a máj CYP450 enzimeinek. A tedizolid biotranszformációjában több szulfotranszferáz (SULT) enzim (SULT1A1, SULT1A2 és SULT2A1) vesz részt, amelyek az excretumokban jelen lévő, inaktív és nem keringő szulfát konjugátumot hozzák létre.

Elimináció

A tedizolid kiválasztódik az excretumokban, főként mint nem keringő szulfát konjugátum. ^{14}C -jelölt tedizolid-foszfát egyszeri, éhomi, *per os* alkalmazását követően az elimináció nagyrészt a májban zajlik, az adag 81,5%-a a széklettel, 18%-a a vizelettel választódik ki, és a beadott mennyiség legnagyobb része (>85%) az első 96 órában kiválasztódik. A beadott tedizolid-foszfát kevesebb mint 3%-a választódik ki aktív tedizolid formájában. A tedizolid eliminációs felezési ideje körülbelül 12 óra, és az intravénás clearance 6–7 l/óra.

Linearitás/nonlinearitás

A tedizolid farmakokinetikája egyenesen arányos a dózissal és az idővel. A tedizolid C_{max} és AUC

értékei nagyjából dózisarányosan növekszenek, egyszeri, 200 mg – 1200 mg-os *per os*, illetve 100 mg – 400 mg intravénás dózis alkalmazása után. A dinamikus egyensúlyi állapotú koncentráció 3 napon belül alakul ki, és a hatóanyag mérsékelt, körülbelül 30%-os felhalmozódást mutat több napon keresztül napi egyszeri *per os* vagy intravénás alkalmazás esetén, ami megfelel a körülbelül 12 óras felezési idő alapján várható értéknek.

Különleges betegcsoportok

Vesekárosodás

Egyszeri, 200 mg iv. tedizolid-foszfát 8, súlyos vesekárosodásban (eGFR < 30 ml/perc/1,73 m²) szenvedő betegnél történő beadása után a C_{max} érték alapvetően nem tért el, az AUC_{0-∞} érték pedig 10%-nál kisebb mértékben tért el a 8, vonatkozó egészséges kontroll-alanynál mért értékekhez képest. Végstádiumú vesebetegségben (eGFR < 15 ml/perc/1,73 m²) szenvedő betegeknél végzett vizsgálatok alapján a haemodialysis nem alkalmas a tedizolid szisztémás keringésből történő jelentős mértékű eltávolítására. Az eGFR-t az MDRD4 egyenlet alapján számították ki.

Májkárosodás

Egyszeri, 200 mg tedizolid-foszfát *per os* alkalmazását követően a tedizolid farmakokinetikája nem változott közepesen súlyos (n = 8), illetve súlyos (n = 8) májkárosodásban szenvedő betegek (Child-Pugh B és C stádium) esetén.

Idősek (≥65 évesek)

A tedizolid farmakokinetikája idős (65 éves vagy idősebb, legalább 5 alany legalább 75 éves volt; n = 14), egészséges önkéntesekben hasonló volt a fiatalabb kontroll-alanyokéhoz (25–45 év, n = 14) egyetlen, 200 mg-os *per os* tedizolid-foszfát adag alkalmazását követően.

Gyermekek és serdülők

A tedizolid farmakokinetikáját serdülők (12–17 éves; n = 20) körében, egyetlen 200 mg-os *per os* vagy iv. adag tedizolid-foszfát alkalmazását követően és 6 napon keresztül, 24 óránként 200 mg iv. vagy *per os* tedizolid-foszfáttal kezelt serdülők körében (12–<18 éves; n = 91) vizsgálták. Serdülőknél a felnőttekhez hasonlóan a tedizolid egyensúlyi állapotában a becsült, átlagos C_{max}- és AUC_{0-24óra}-értékek 3,37 mikrogramm/ml és 30,8 mikrogramm·óra/ml voltak.

Nem

A nem tedizolid-foszfát farmakokinetikájára gyakorolt hatását egészséges férfiak és nők körében, klinikai vizsgálatok keretében és populációs farmakokinetikai elemzések alapján vizsgálták. A tedizolid farmakokinetikája nőknél és férfiaknál megegyezett.

Gyógyszerinterakciós vizsgálatok

Egyéb gyógyszerek hatása a Sivextróra

In vitro vizsgálatok szerint a tedizolid és a P450 citokróm (CYP) izoenzimek gátlói vagy induktorai közötti gyógyszerinterakciók nem várhatóak.

In vitro több szulfotranszferáz (SULT) izoenzimet (SULT1A1, SULT1A2 és a SULT2A1) azonosítottak, amelyek képesek a tedizolid konjugációjára, ami arra utal, hogy a tedizolid clearance-e szempontjából egyetlen izoenzim sem kritikus fontosságú.

A Sivextro hatása egyéb gyógyszerekre

Gyógyszermetabolizáló enzimek

Máj mikroszómákon végzett *in vitro* vizsgálatok alapján a tedizolid-foszfát és a tedizolid nem gátolja jelentős mértékben az alábbi CYP izoenzimek által mediált metabolikus utakat: CYP1A2, CYP2C19, CYP2A6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6 és CYP3A4. A tedizolid nem változtatta meg a kiválasztott CYP izoenzimek aktivitását, de májsejtekben *in vitro* megfigyelték a CYP3A4 mRNS indukcióját.

Az önmagában vagy (a naponta egyszer, 200 mg-os *per os* dózisban 10 napig adott) tedizolid-foszfáttal kombinációban alkalmazott (CYP3A4 szubsztrát) midazolám egyszeri (2 mg-os) adagjának farmakokinetikáját összehasonlító klinikai vizsgálat nem mutatott klinikailag jelentős különbséget a midazolám C_{max} - vagy AUC-értékeiben. A Sivextro-kezelés ideje alatt nincs szükség az együtt adott CYP3A4 szubsztrátok dózisának módosítására.

Membrántranszporterek

A tedizolid, illetve a tedizolid-foszfát fontos gyógyszerfelvételi (OAT1, OAT3, OATP1B1, OATP1B3, OCT1 és OCT2) és efflux transzporterek (P-gp és BCRP) próbaszubsztrát transzportjára kifejtett gátló hatását vizsgálták *in vitro*. Ezek közül a transzporterek közül csak a BCRP esetén várható klinikailag releváns interakciók előfordulása.

Az önmagában vagy a *per os* alkalmazott 200 mg tedizolid-foszfáttal kombinációban adott (BCRP szubsztrát) rozuvasztatin egyszeri (10 mg-os) adagjának farmakokinetikáját összehasonlító klinikai vizsgálatban a rozuvasztatin AUC-értékei hozzávetőlegesen 70%-kal és a C_{max} -értékei hozzávetőlegesen 55%-kal emelkedtek a Sivextróval történő együttadáskor. Ennélfogva a *per os* alkalmazott Sivextro intestinalis szinten a BCRP gátlásához vezethet.

Monoamin-oxidáz gátlás

A tedizolid *in vitro* a MAO reverzibilis inhibitora, azonban az IC_{50} értéket és az embernél várható plazmaexpozíciós értéket összehasonlítva nem várható interakció. Nem figyeltek meg a MAO-A gátlásra utaló bizonyítékot a specifikusan ennek az interakciónak a lehetőségét vizsgáló I. fázisú vizsgálatok során.

Adrenerg gyógyszerek

Két placebo kontrolllos, keresztezett vizsgálatot végeztek annak megállapítására, hogy a 200 mg *per os* tedizolid-foszfát dinamikus egyensúlyi állapotban fokozza-e a pseudoefedrinre és a tiraminra adott presszor választ egészséges személyeknél. Pseudoefedrin mellett a vérnyomás és a szívfrekvencia nem változott jelentősen. Az adagolás előtti kiindulási értékhez képest a ≥ 30 Hgmm-es szisztolés vérnyomás-emelkedés kiváltásához szükséges tiramin adag középértéke a tedizolid-foszfát alkalmazása mellett 325 mg volt, összehasonlítva a placebo alkalmazása melletti 425 mg-mal. A Sivextro tiraminban gazdag (azaz körülbelül 100 mg tiraminszintnek megfelelő tartalmú) ételekkel együtt történő alkalmazása várhatóan nem vált ki presszor választ.

Szerotonerg anyagok

Az agyi szerotonerg aktivitást vizsgáló egér modellben a humán adag legfeljebb 30-szorosát meghaladó adagnak megfelelő tedizolid-foszfát által kiváltott szerotonerg hatások nem különböztek a kontrollként alkalmazott vivőanyag hatásától. A szerotonerg készítmények és a tedizolid-foszfát közötti interakcióra vonatkozóan korlátozott mennyiségű betegből származó adat áll rendelkezésre. A III. fázisú vizsgálatokból kizárták a szerotonerg gyógyszereket, például a szelektív szerotonin-reuptake-gátló (SSRI) típusú antidepresszánsokat, a triciklusos antidepresszánsokat és a szerotonin-5-hidroxitriptamin (5-HT₁) receptor agonistákat (triptánokat), a meperidint vagy a buspiront szedő betegeket.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

A tedizolid-foszfáttal nem végeztek hosszú távú karcinogenitási vizsgálatokat.

Patkányoknál 1- és 3-hónapos toxikológiai vizsgálatok keretében ismételt *per os* és intravénás tedizolid-foszfát adagolás esetén dózis- és időfüggő csontvelő-hypocellularitás (myeloid, erythroid és megakaryocytás) alakul ki, amely a keringő vörös- és fehérvérsejtek, valamint a thrombocyták szintjének csökkenésével is járt. Ezek a hatások reverzibilisnek bizonyultak, és olyan plazma tedizolid expozíciós szintek mellett jelentkeztek, ahol az (AUC) érték ≥ 6 -szorosa volt a humán terápiás adagok mellett kialakuló plazma expozíciós szintnek. Egy patkányokon végzett, 1 hónapos immunotoxicitási vizsgálatban a tedizolid-foszfát ismételt, szájon át történő adagolása szignifikánsan csökkentette a lép B- és T-sejtjeinek számát, valamint a plazma IgG titereit. Ezek a hatások olyan plazma tedizolid expozíciós szintek mellett jelentkeztek, ahol az (AUC) érték ≥ 3 -szorosa volt a terápiás adagok mellett

kialakuló plazma expozíciós szintnek.

Speciális neuropatológiai vizsgálatot végeztek pigmentált Long Evans patkányokkal, amelynek keretében a patkányoknak legfeljebb 9 hónapon keresztül naponta adagolták a tedizolid-foszfátot. A vizsgálat során szenzitív morfológiai vizsgálatot végeztek perfúziósan fixált perifériás és központi idegrendszeri szöveteken. A *per os* terápiás adagok alkalmazása után várható humán plazmaexpozíciós szint legfeljebb 8-szorosának megfelelő AUC értékek mellett a patkányokban a tedizolid *per os* alkalmazása után 1, 3, 6 vagy 9 hónappal nem mutattak ki a neurotoxicitásra utaló jelet, viselkedészavarokat, nervus opticus vagy peripheriás neuropathiát.

A tedizolid-foszfát genotoxicitás szempontjából is negatívnak bizonyult minden *in vitro* (bakteriális reverz mutáció – Ames-teszt, kínai hörcsög tüdő [Chinese hamster lung – CHL] -sejt kromoszóma aberráció) és minden *in vivo* vizsgálat (egér csontvelő micronucleus teszt, patkány máj nem tervezett DNS szintézis) során. A tedizolid-foszfát metabolikus aktiválódása során képződött tedizolidot genotoxicitás szempontjából szintén tesztelték (*in vitro* és *in vivo*). A tedizolid pozitívnak bizonyult az *in vitro* CHL sejt kromoszóma aberrációs vizsgálat során, azonban más *in vitro* (Ames, egér lymphoma mutagenicitás) és *in vivo* egér csontvelő micronucleus vizsgálatokban negatívnak bizonyult genotoxicitás vonatkozásában.

A tedizolid-foszfát nem mutatott a hím patkányok termékenységre, illetve reprodukciós képességre, például a spermatogenezisre gyakorolt negatív hatásokat 50 mg/ttkg/nap maximális vizsgált adag esetén, illetve felnőtt nőstény patkányoknál 15 mg/ttkg/nap maximális vizsgált adag esetén. A dóziszintek a humán *per os* terápiás dózis plazma AUC₀₋₂₄ szintjéhez képest hímek esetén $\geq 5,3$ -szeres, nőstények esetén $\geq 4,2$ -szeres expozíciós tőrészhatárnak felelnek meg.

Egerekben és patkányokon végzett embryofoetalis fejlődési vizsgálatok nem mutattak teratogén hatásokat a várható humán expozíciós szintek 4-, illetve 6-szorosa esetén sem. Egerekben és patkányokon a tedizolid-foszfáttal végzett embryofoetalis vizsgálatok során a magzati fejlődési toxicitásra utaló jeleket mutattak ki. Egerekben anyai toxicitás nélkül kialakuló magzati fejlődésre gyakorolt hatások fordultak elő, például csökkent magzati súly és a bordaporc fúziójának fokozott előfordulási gyakorisága (a CD-1 egértörzsben a sternum variációk előfordulására való normál genetikai predispozíció fokozódott) magas, 25 mg/ttkg/nap dózis (az AUC értékek alapján becsült humán expozíciós szint 4-szerese) esetén. Patkányoknál a csökkent magzati súly és a csontfejlődési variációk, például a sternum, a csigolyák és a koponya csökkent csontosodása nagyobb gyakorisággal fordultak elő 15 mg/ttkg/nap dózis (az AUC értékek alapján becsült humán expozíciós szint 6-szorosa) esetén, és anyai toxicitással is jártak (csökkent anyai testsúly). Az egerekben a magzati toxicitásra vonatkozó (5 mg/ttkg/nap), illetve patkányokban az anyai és magzati toxicitásra vonatkozó (2,5 mg/ttkg/nap) NOAEL („no observed adverse effect level” – olyan dózisérték, amely mellett nem észlelhető mellékhatás) értékek esetén a tedizolid görbe alatti területe (AUC) körülbelül megfelelt az orális humán terápiás adag esetén látható tedizolid AUC értéknek.

A tedizolid kiválasztódik a laktáló patkányok tejébe, és a megfigyelt koncentráció hasonló volt az anyai plazmakoncentrációhoz.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Tablettamag

mikrokristályos cellulóz
mannit
povidon
kroszpovidon
magnézium-sztearát

Filmbevonat

polivinil-alkohol
titán-dioxid (E171)
makrogol
talkum
sárga vas-oxid (E172)

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

3 év.

6.4 Különleges tárolási előírások

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

6 × 1 db tableta alumínium/polietilén-tereftalát (PET)/papír fóliában és átlátszó polivinil-klorid (PVC)/polivinilidén-klorid (PVdC) film, adagonként perforált, gyermekbiztos buborékcsomagolásban.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

Nincsenek különleges előírások.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

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

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/15/991/001

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2015. március 23.

A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2020. január 9.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<https://www.ema.europa.eu>) található.

1. A GYÓGYSZER NEVE

Sivextro 200 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

Injekciós üvegenként 200 mg tedizolid-foszfátnak megfelelő dinátrium-tedizolid-foszfátot tartalmaz.

Feloldás után milliliterenként 50 mg tedizolid-foszfátot tartalmaz.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Por oldatos injekcióhoz való koncentrátumhoz (por koncentrátumhoz).

Fehér vagy törtfehér por.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

A Sivextro felnőttek, valamint 12 éves és annál idősebb serdülők akut bakteriális bőr- és lágyrészfertőzéseinek kezelésére javallott (lásd 4.4 és 5.1 pont).

Az antibakteriális szerek megfelelő alkalmazására vonatkozó hivatalos irányelveket figyelembe kell venni.

4.2 Adagolás és alkalmazás

Adagolás

A tedizolid-foszfát filmtabletta vagy por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz kezdeti kezelésként alkalmazható. Azok a betegek, akiknél a kezelést a parenteralis formával kezdik, klinikailag javallott esetben átállíthatók a *per os* gyógyszerformára.

Javasolt adag és a kezelés időtartama

A javasolt adag felnőtteknek, valamint 12 éves és annál idősebb serdülőknek 6 napon keresztül naponta egyszer 200 mg.

A tedizolid-foszfát biztonságosságát és hatásosságát 6 napnál hosszabb alkalmazás esetén nem igazolták (lásd 4.4 pont).

Kihagyott adag

Ha kimarad egy adag, akkor azt a lehető leghamarabb, de legfeljebb a következő adag esedékessége előtt 8 órával be kell adni. Ha a következő adag idejéig kevesebb, mint 8 óra van hátra, akkor a kezelőorvosnak meg kell várnia a következő adag időpontját. A kihagyott adag pótlására a beteg nem kaphat kétszeres adagot.

Idősek (≥ 65 évesek)

Nincs szükség a dózis módosítására (lásd 5.2 pont). A ≥ 75 éves betegek esetében a klinikai tapasztalatok korlátozottak.

Májkárosodás

Nincs szükség a dózis módosítására (lásd 5.2 pont).

Vesekárosodás

Nincs szükség a dózis módosítására (lásd 5.2 pont).

Gyermekek és serdülők

A tedizolid-foszfát biztonságosságát és hatásosságát 12 évesnél fiatalabb gyermekek esetében nem igazolták. A jelenleg rendelkezésre álló adatok leírása az 5.2 pontban található, de a 12 évesnél fiatalabb gyermekek esetében az adagolásra vonatkozóan nem adható ajánlás.

Az alkalmazás módja

A Sivextrót 60 perces intravénás infúzióban kell beadni.

A gyógyszer alkalmazás előtti feloldására és hígítására vonatkozó utasításokat lásd a 6.6 pontban.

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Neutropeniás betegek

A tedizolid-foszfát biztonságosságát és hatásosságát neutropeniás (neutrophilszám < 1000 sejt/mm³) betegek körében nem vizsgálták. Fertőzéses állat modellekben a tedizolid antibakteriális aktivitása granulocyták hiányában csökkent volt. Ennek az adatnak a klinikai jelentősége nem ismert. Neutropeniás és akut bakteriális bőr- és légútrészfertőzésben szenvedő betegeknél fontolóra kell venni alternatív terápiákat (lásd 5.1 pont).

Mitochondriális dysfunctio

A tedizolid gátolja a mitochondriális fehérjeszintézist. A gátlás következtében mellékhatások, így például lactacidosis, anaemia és (nervus opticus, illetve perifériás) neuropathia alakulhat ki. Ezeket az eseményeket az oxazolidinon csoport más tagja esetében is megfigyelték, amikor a tedizolid-foszfát esetén ajánlott időtartamnál hosszabb ideig alkalmazták azokat.

Myelosuppressio

Thrombocytopeniát, a hemoglobinszint és a neutrophilszám csökkenését figyelték meg tedizolid-foszfát-kezelés alatt. Az oxazolidinon csoportba tartozó egyéb gyógyszer alkalmazása esetén beszámoltak anaemia, leukopenia és pancytopenia előfordulásáról, és úgy tűnt, hogy ezen események kockázata a kezelés időtartamával áll összefüggésben.

A thrombocytopeniás esetek többsége a javasolt kezelési időnél hosszabban tartó terápiával összefüggésben fordult elő. Vesekárosodásban szenvedő betegeknél összefüggés mutatkozhat a thrombocytopenia előfordulásával. Azokat a betegeket, akiknél myelosuppressio alakul ki, monitorozni kell és az előny-kockázat profilt újra kell értékelni. Ha a kezelés folytatódik, a vérképet szorosan monitorozni kell és megfelelő kezelési protokollt kell alkalmazni.

Peripheriás neuropathia és nervus opticus működészavarok

Peripheriás neuropathiáról, valamint a nervus opticus neuropathia néha vakságig progrediáló formáiról számoltak be az oxazolidinon csoportba tartozó egyéb gyógyszerrel történő kezelés esetén, amikor a kezelés időtartama meghaladta a tedizolid-foszfát-kezelés javasolt időtartamát. A tedizolid-foszfát javasolt 6 napos alkalmazása során nem számoltak be (nervus opticus és peripheriás) neuropathiáról.

A betegeket tájékoztatni kell, hogy látászavarok, például a látásélesség csökkenése, a színlátás megváltozása, homályos látás vagy látótérkiesés esetén forduljanak orvoshoz. Ilyen esetekben azonnali kivizsgálás és szükség esetén szemészeti beutalás javasolt.

Lactacidosis

Az oxazolidinon csoport egy másik tagjának alkalmazása esetén lactacidosis előfordulásáról számoltak be. A tedizolid-foszfát javasolt 6 napos alkalmazása során nem számoltak be lactacidosistról.

Túlérzékenységi reakciók

A tedizolid-foszfátot elővigyázatossággal kell alkalmazni olyan betegeknél, akiknél ismert más oxazolidinonokkal szembeni túlérzékenység, mivel előfordulhat keresztallergia.

Clostridioides difficile diarrhoea

A tedizolid-foszfát alkalmazásával összefüggésben beszámoltak *Clostridioides difficile* diarrhoea (CDAD) előfordulásáról (lásd 4.8 pont). A CDAD jelentkezhet enyhe hasmenés, de akár fatális colitis formájában is. Az antibiotikum-kezelés megváltoztatja a colon normál floráját, és a *C. difficile* elszaporodását okozhatja.

Fontolóra kell venni a CDAD lehetőségét minden olyan betegnél, akinél antibiotikum-kezelést követően súlyos hasmenés alakul ki. Körültekintő anamnézisz felvételre van szükség, mivel a CDAD akár több mint két hónappal az antibiotikum-kezelés után is kialakulhat.

CDAD gyanúja vagy igazolt fennállása esetén a tedizolid-foszfát, és amennyiben lehetséges, a többi nem *C. difficile* elleni antibiotikum alkalmazását is fel kell függeszteni, és azonnal meg kell kezdeni a *C. difficile* elleni adekvát kezelést. Fontolóra kell venni a megfelelő szupportív kezelést, a *C. difficile* ellenes antibiotikum-kezelést, valamint a sebészeti vizsgálatot. A perisztaltikát gátló gyógyszerek alkalmazása ebben a helyzetben ellenjavallt.

Monoamin-oxidáz gátlás

A tedizolid *in vitro* reverzibilis, nem szelektív monoamin-oxidáz (MAO) gátló (lásd 4.5 pont).

Szerotonin-szindróma

Szerotonerg gyógyszerek (mint például antidepresszánsok és opioidok) és oxazolidinonok – beleértve a tedizolid-foszfátot is – egyidejű alkalmazása során spontán jelentések érkeztek szerotonin-szindróma kialakulásáról (lásd 4.5 pont).

Körültekintően kell eljárni a tedizolid és ezen gyógyszerek egyidejű alkalmazásakor. A betegeket szorosan monitorozni kell a szerotonin-szindróma jelei és tünetei – mint például a kognitív diszfunkció, a hyperpyrexia, a hyperreflexia és a koordinációs zavarok – tekintetében. Ha előfordulnak ilyen jelek vagy tünetek, a kezelőorvosnak fontolóra kell vennie az egyik vagy mindkét gyógyszer alkalmazásának leállítását.

Nem érzékeny mikroorganizmusok

Ha a tedizolid-foszfát igazolt vagy erősen gyanítható bakteriális fertőzés hiányában kerül alkalmazásra, fokozódik a gyógyszer-rezisztens baktériumok kialakulásának kockázata.

A tedizolid általában nem hatékony a Gram-negatív baktériumok ellen.

A klinikai adatok korlátozottsága

A tedizolid-foszfát biztonságosságát és hatásosságát 6 napnál hosszabb alkalmazás esetén nem

igazolták.

Az akut bakteriális bőr- és lágyrész-fertőzések közül a készítménnyel eddig csak cellulitist/erysipelast, nagyméretű cutan tályogokat, illetve sebfertőzéseket kezeltek. Egyéb típusú bőrfertőzések kezelését nem vizsgálták.

A tedizolid-foszfáttal korlátozott tapasztalat áll rendelkezésre akut bakteriális bőr- és lágyrész-fertőzések és egyidejűleg fennálló secunder bacteriaemia kezelése esetén, és nincs tapasztalat egyidejűleg fennálló súlyos sepsis vagy septicus shock esetén.

Kontrollos klinikai vizsgálatokba nem vontak be neutropeniás (neutrophil szám < 1000 sejt/mm³) vagy súlyosan károsodott immunrendszerű betegeket.

Nátrium

A készítmény kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz injekciós üvegenként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

Farmakokinetikai interakciók

Az önmagában vagy (a naponta egyszer, 200 mg-os *per os* dózisban adott) tedizolid-foszfáttal kombinációban alkalmazott rozuvasztatin (Breast Cancer Resistance Protein [BCRP] szubsztrát) egyszeri (10 mg-os) adagjának farmakokinetikáját összehasonlító klinikai vizsgálatban a rozuvasztatin AUC-értékei hozzávetőlegesen 70%-kal és a C_{max}-értékei hozzávetőlegesen 55%-kal emelkedtek a tedizolid-foszfáttal történő együttadáskor. Ennélfogva a *per os* alkalmazott tedizolid-foszfát intestinalis szinten a BCRP gátlásához vezethet. Ha lehetséges, fontolóra kell venni az együtt adott BCRP szubsztrátok (pl. imatinib, lapatinib, metotrexát, pitavasztatin, rozuvasztatin, szulfaszalazin és topotekán) alkalmazásának felfüggesztését a *per os* alkalmazott tedizolid-foszfát-kezelés 6 napja alatt.

Farmakodinámiás interakciók

Monoamin-oxidáz gátlók

A tedizolid *in vitro* a monoamin-oxidáz (MAO) reverzibilis inhibitora; azonban a MAO-A gátlás IC₅₀ értékét és az emberben várható plazmaexpozíciós értéket összehasonlítva nem várható interakció. Egészséges önkéntesek körében olyan gyógyszer-interakciós vizsgálatokat végeztek, amelyekben 200 mg *per os* tedizolid-foszfát dinamikus egyensúlyi állapotban mutatott hatását vizsgálták a pszeudoefedrin és a tiramin által kiváltott presszor hatásokra. Az egészséges önkénteseken a pszeudoefedrin nem okozott jelentős vérnyomás- vagy szívfrekvencia változásokat, illetve nem figyelték meg a tiramin-érzékenység klinikailag jelentős fokozódását sem.

Potenciális szerotonerg interakciók

A szerotonerg interakciók lehetőségét nem vizsgálták sem betegek, sem pedig egészséges önkéntesek esetében (lásd 5.2 pont).

A forgalomba hozatalt követő tapasztalatok: beszámoltak olyan betegekről, akiknél a tedizolid és szerotonerg gyógyszerek (antidepresszánsok, opioidok) alkalmazása során szerotonin-szindróma jelentkezett, amely az egyik vagy mindkét gyógyszer alkalmazásának leállításával rendeződött.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Terhesség

A tedizolid-foszfát terhes nőknél történő alkalmazása tekintetében nem áll rendelkezésre információ. Egereken és patkányokon végzett vizsgálatok során a fejlődésre gyakorolt hatásokat igazolták (lásd 5.3 pont). A tedizolid-foszfát alkalmazása elővigyázatosságból kerülendő a terhesség alatt.

Szoptatás

Nem ismert, hogy a tedizolid-foszfát vagy metabolitjai kiválasztódnak-e a humán anyatejbe. A tedizolid kiválasztódik a patkányok anyatejébe (lásd 5.3 pont). Az anyatejjel táplált csecsemőre nézve a kockázatot nem lehet kizárni. El kell dönteni, hogy a szoptatást függesztik fel, vagy megszakítják/tartózkodnak a tedizolid-foszfát-kezeléstől, figyelembe véve a szoptatás előnyét a gyermekre nézve, valamint a terápia előnyét a nőre nézve.

Termékenység

A tedizolid-foszfát termékenységre gyakorolt hatását embernél nem vizsgálták. A tedizolid-foszfáttal végzett állatkísérletek nem igazoltak káros hatásokat a termékenység tekintetében (lásd 5.3 pont).

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Sivextro kismértékben befolyásolhatja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket, mivel szédülést, fáradékonyságot vagy – nem gyakran – szomnolenciát okozhat (lásd 4.8 pont).

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

Felnőttek

Az összesített, kontrollos III. fázisú klinikai vizsgálatokban résztvevő, 6 napon keresztül napi 200 mg tedizolid-foszfát-kezelésben részesülő beteg körében a leggyakrabban jelentett mellékhatások a hányinger (6,9%), a fejfájás (3,5%), a diarrhoea (3,2%) és a hányás (2,3%) voltak, amelyek mértéke az enyhétől a közepesen súlyosig terjedt.

A biztonságossági profil hasonló volt az önmagában alkalmazott intravénás és *per os* tedizolid-foszfát alkalmazása esetén, annak kivételével, hogy a *per os* alkalmazás esetén több esetben számoltak be gastrointestinális mellékhatásokról.

A biztonságosságot ezenfelül egy Kínában, a Fülöp-szigeteken, Taiwanon és az Amerikai Egyesült Államokban végzett, randomizált, kettős vak, multicentrikus vizsgálatban is értékelték, amelybe összesen 292, 6 napig naponta egyszer 200 mg, intravénásan és/vagy orálisan adagolt tedizolid-foszfáttal kezelt felnőtt beteget, és 297, az ABSSSI kezelésére 10 napig 12 óránként 600 mg, intravénásan és/vagy orálisan adagolt linezoliddal kezelt beteget vontak be. Ebben a vizsgálatban a biztonságossági profil hasonló volt a III. fázisú klinikai vizsgálatokban tapasztaltakhoz, azonban a tedizolid-foszfáttal kezelt betegek esetében, különösképpen az ázsiai származású betegeknel, gyakrabban (2,7%) jelentettek az infúzió beadásának helyén fellépő reakciókat (phlebitis), mint a linezoliddal kezelt kontroll csoportban (0%). Ezek az eredmények arra engednek következtetni, hogy az infúzió beadásának helyén fellépő reakciók (phlebitis) gyakrabban jelentkeznek az előző, tedizolid-foszfáttal végzett klinikai vizsgálatokban megfigyeltékhez képest.

Gyermekek és serdülők

A tedizolid-foszfát biztonságosságát egy III. fázisú klinikai vizsgálatban értékelték, amelynek során 91 akut bakteriális bőr- és lágyrészfertőzésben szenvedő gyermek és serdülő (12– <18 éves) beteget 6 napon keresztül 200 mg intravénás és/vagy *per os* Sivextróval és 29 beteget 10 napon keresztül komparátor vegyülettel kezelték.

A mellékhatások táblázatos felsorolása

Az alábbi mellékhatásokat a Sivextróval kezelt felnőttek bevonásával végzett, két összehasonlító, kulcsfontosságú, III. fázisú és egy, a forgalombahozatal után végzett vizsgálat során azonosították (1. táblázat). Egy III. fázisú összehasonlító vizsgálatában a 12– <18 éves betegek esetében jelentett

mellékhatások csak az emelkedett GPT (ALAT)-szint, az emelkedett GOT (ASAT)-szint és a kóros májfunkciós teszt eredmények voltak. A mellékhatások preferált terminológia, szervrendszer és gyakoriság szerint kerülnek felsorolásra. A gyakorisági kategóriák meghatározása: nagyon gyakori ($\geq 1/10$); gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$); nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$); ritka ($\geq 1/10\ 000 - < 1/1000$); nagyon ritka ($< 1/10\ 000$); nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg).

1. táblázat A klinikai vizsgálatokban és/vagy a forgalomba hozatalt követő alkalmazás során jelentett mellékhatások szervrendszerenként és gyakoriság szerint feltüntetve

Szervrendszer	Gyakoriság	Mellékhatás
Fertőző betegségek és parazita-fertőzések	<i>Nem gyakori:</i>	Vulvovaginalis mycosis, gombás fertőzés, vulvovaginalis candidiasis, tályog, <i>Clostridioides difficile</i> colitis, dermatophytosis, orális candidiasis, légúti fertőzések
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek	<i>Nem gyakori:</i> <i>Nem ismert*:</i>	Lymphadenopathia Thrombocytopenia*
Immunrendszeri betegségek és tünetek	<i>Nem gyakori:</i>	Gyógyszer túlérzékenység
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek	<i>Nem gyakori:</i>	Dehydratio, diabetes mellitus nem megfelelő kontrollja, hyperkalaemia
Pszichiátriai kórképek	<i>Nem gyakori:</i>	Álmatlanság, alvászavar, szorongás, rémálmok
Idegrendszeri betegségek és tünetek	<i>Gyakori:</i> <i>Nem gyakori:</i>	Fejfájás, szédülés Aluszékonyság, dysgeusia, tremor, paraesthesia, hypaesthesia
Szembetegségek és szemészeti tünetek	<i>Nem gyakori:</i>	Homályos látás, üvegtesti homály
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek	<i>Nem gyakori:</i>	Bradycardia
Érbetegségek és tünetek	<i>Nem gyakori:</i>	Kipirulás, hőhullám
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek	<i>Nem gyakori:</i>	Köhögés, ornyálkahártya-kiszáradás, pulmonalis pangás
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	<i>Gyakori:</i> <i>Nem gyakori:</i>	Hányinger, hasmenés, hányás Hasi fájdalom, constipatio, abdominalis discomfört, szájszárazság, dyspepsia, gyomortáji fájdalom, puffadás, gastrooesophagealis refluxbetegség, haematochezia, öklendezés
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	<i>Gyakori:</i> <i>Nem gyakori:</i>	Generalizált pruritus Hyperhidrosis, pruritus, bőrkiütés, urticaria, alopecia, erythemás bőrkiütés, generalizált bőrkiütés, acne, allergiás pruritus, maculo-papularis bőrkiütés, papularis bőrkiütés, viszkető bőrkiütés
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei	<i>Nem gyakori:</i>	Arthralgia, izomgörcsök, hátfájás, végtagi discomfört, nyakfájdalom

Szervrendszer	Gyakoriság	Mellékhatás
Vese- és húgyúti betegségek és tünetek	<i>Nem gyakori:</i>	Kóros szagú vizelet
A nemi szervekkel és az emlőkkel kapcsolatos betegségek és tünetek	<i>Nem gyakori:</i>	Vulvovaginalis pruritus
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	<i>Gyakori:</i> <i>Nem gyakori:</i>	Fáradékonyság, az infúzió beadási helyén fellépő reakciók (phlebitis) Hidegrázás, fájdalom az infúzió beadásának helyén, irritabilitás, láz, az infúzióval összefüggő reakciók, peripheriás oedema
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei	<i>Nem gyakori:</i>	A kéz szorítóerejének csökkenése, emelkedett transzaminázszintek, csökkent fehérvérsejtszám

* A forgalomba hozatalt követő jelentések alapján. Mivel ezeket a reakciókat önkéntesen, bizonytalan méretű populációból jelentették, nem lehet megbízhatóan megbecsülni a gyakoriságot, ezért az a nem ismert kategóriába sorolt.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túlادagolás

Túlادagolás esetén a Sivextro-kezelést le kell állítani, és általános szupportív kezelést kell alkalmazni. A haemodialysis nem alkalmas a tedizolid szisztémás keringésből történő jelentős mértékű eltávolítására. Klinikai vizsgálatokban a legnagyobb alkalmazott adag 1200 mg volt. Az ennél a dózisonál jelentkező minden mellékhatás intenzitása enyhe, illetve közepesen súlyos volt.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Szisztémás antibakteriális szerek, egyéb antibakteriális szerek, ATC kód: J01XX11

Hatásmechanizmus

A tedizolid-foszfát egy oxazolidinon-foszfát prodrug. A tedizolid antibakteriális aktivitását az 50S bakteriális riboszóma alegységhez történő kötődéssel, és ezáltal a proteinszintézis gátlásával fejt ki.

A tedizolid elsődlegesen a Gram-pozitív baktériumokkal szemben hatásos.

A tedizolid *in vitro* bakteriosztatikus hatása az enterococcusok, a staphylococcusok és a streptococcusok ellen.

Rezisztencia

A staphylococcusokban és az enterococcusokban a leggyakrabban megfigyelt oxazolidinon-rezisztenciát okozó mutációk a 23S rRNS gének egy vagy több példányának (G2576U és T2500A) megjelenése. A 23S rRNS-t vagy a riboszómális proteinek (L3-at és L4-et) kódoló kromozómális génmutáció fennállása miatt oxazolidinon-rezisztens organizmusok általában keresztrezisztenciát mutatnak a tedizoliddal szemben is.

Egy második rezisztencia mechanizmus a plazmid által terjesztett és transzpozon mechanizmusú kloramfenikol-florfenikol rezisztencia (*cfr*) gén, ami staphylococcusokban és enterococcusokban az oxazolidinonok, a fenikolok, a linkozamidok, a pleuromutilinek, a streptogramin A és a makrolidok 16 tagjával szembeni rezisztenciát eredményez. A C5-ös pozícióban lévő hidroximetilsoportnak köszönhetően a tedizolid megőrzi aktivitását a kromoszomális mutációk hiányában *cfr* gént expresszáló *Staphylococcus aureus* ellen.

A hatásmechanizmus eltér a nem oxazolidinon gyógyszercsoportba tartozó antibakteriális gyógyszerek hatásmechanizmusától. Ezért nem valószínű, hogy keresztrezisztencia alakulna ki a tedizolid és más antibakteriális csoportba tartozó gyógyszerek között.

Antibakteriális aktivitás más antibiotikummal vagy antifungális készítményekkel kombinációban

A tedizoliddal és amfotericin B-vel, aztreonammal, ceftazidimmal, ceftriaxonnal, ciprofloxacinnal, klindamicinnal, kolisztinnal, daptomicinnal, gentamicinnal, imipenemmel, ketokonazzal, minociklinnel, piperacillinnel, rifampicinnal, terbinafinnal, trimetoprim/szulfametoxazzal és vankomicinnel végzett *in vitro* gyógyszerkombinációs vizsgálatok során sem szinergizmust sem antagonizmust nem mutattak ki.

Az érzékenységi vizsgálat határértékei

Az Antibakteriális Érzékenységi Vizsgálatok Európai Bizottsága (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing, EUCAST) által meghatározott minimális inhibitoros koncentráció (MIC) határértékei a következők:

Mikroorganizmusok	Minimális gátló koncentráció (mg/l)	
	Érzékeny (\leq É)	Rezisztens (R $>$)
<i>Staphylococcus</i> spp.	0,5	0,5
Béta-hemolizáló Streptococcusok, A,B,C,G csoport	0,5	0,5
Streptococcusviridans csoport (csak a <i>Streptococcus anginosus</i> csoport)	0,25	0,25

Farmakokinetikai/farmakodinámiás összefüggés

Egér comb és tüdő *S. aureus* fertőzés modellekben az AUC/MIC arány volt az a farmakodinámiás paraméter, amely legjobban korrelált a hatásossággal.

Egér comb *S. aureus* fertőzéses modellekben a tedizolid antibakteriális aktivitása granulocyták hiányában csökkent volt. Neutropeniás egereknél a bacteriostasis eléréséhez szükséges AUC/MIC arány legalább 16-szor magasabb volt, mint a jól működő immunrendszerű állatok esetében (lásd 4.4 pont).

Klinikai hatásosság specifikus pathogének ellen

Az egyes javallatok alatt szereplő, tedizolidra *in vitro* érzékenységet mutató szerek esetén a hatásosságot klinikai vizsgálatok keretében mutatták ki.

Akut bakteriális bőr- és légútrészfertőzések

- *Staphylococcus aureus*
- *Streptococcus pyogenes*
- *Streptococcus agalactiae*

- *Streptococcus anginosus* csoport (*S. anginosus*, *S. intermedius* és *S. constellatus*)

Antibakteriális aktivitás releváns patogénekkal szemben

A tedizolid alábbi patogénekkal szembeni hatásosságát nem igazolták, annak ellenére, hogy *in vitro* vizsgálatok alapján úgy tűnt, hogy szerzett rezisztencia mechanizmusok hiányában érzékenyek lehetnek a tedizolidra:

- *Staphylococcus lugdunensis*

Gyermekek és serdülők

Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekek esetén minden korosztálynál halasztást engedélyez a Sivextro vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségét illetően az akut bakteriális bőrfertőzések és bőrszerkezeti fertőzések esetén (lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információk).

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

A *per os* és intravénásan alkalmazott tedizolid-foszfát egy prodrug, amelyet a foszfatázok gyorsan mikrobiológiailag aktív tedizoliddá alakítanak. Ebben a részben csak a tedizolid farmakokinetikai profilja kerül tárgyalásra. Egészséges önkéntesek körében farmakokinetikai vizsgálatokat végeztek, a III. fázisú vizsgálatokban részt vett betegek esetében pedig populációs farmakokinetikai elemzéseket végeztek.

Felszívódás

Dinamikus egyensúlyi állapotban a tedizolid átlagos (SD) C_{max} értékei 2,2 (0,6) és 3,0 (0,7) $\mu\text{g/ml}$, valamint AUC értékei 25,6 (8,5) és 29,2 (6,2) $\mu\text{g}\cdot\text{óra/ml}$ hasonlóak voltak *per os* és intravénás tedizolid-foszfát adagolás esetén. A tedizolid-foszfát abszolút biohasznosulása 90% fölött van. A plazmában a tedizolid csúcskoncentrációja a tedizolid-foszfát éhgyomorra történő *per os* alkalmazását követően körülbelül 3 órán belül alakul ki.

A tedizolid csúcskoncentrációja (C_{max}) az éhgyomorra történő alkalmazáshoz képest körülbelül 26%-kal csökkent, és kialakulása 6 órával később következett be, ha a tedizolid-foszfátot nagy zsírtartalmú étkezés után vették be. A teljes expozícióban ($AUC_{0-\infty}$) nem volt eltérés az éhomi és a jóllakott állapot között.

Eloszlás

A tedizolid átlagosan 70–90%-ban kötődik a humán plazmafehérjékhez. Egészséges felnőtteknél ($n = 8$) a tedizolid átlagos eloszlási térfogata dinamikus egyensúlyi állapotban, egyetlen 200 mg-os adag tedizolid-foszfát intravénás alkalmazását követően 67–80 l között volt.

Biotranszformáció

A tedizolid-foszfátot az endogén plazma és a szöveti foszfatáz enzimek alakítják át mikrobiológiailag aktív tedizoliddá. A tedizolidon kívül, amely a plazmában keringő radioaktívan jelölt szén AUC értékének körülbelül 95%-áért felelős, más keringő metabolit jelentős mértékben nincs jelen. A tedizolid humán máj mikroszóma preparátumokkal inkubálva stabil maradt, ami arra utal, hogy a tedizolid nem szubsztrátja a máj CYP450 enzimeinek. A tedizolid biotranszformációjában több szulfotranszferáz (SULT) enzim (SULT1A1, SULT1A2 és SULT2A1) vesz részt, amelyek az excretumokban jelen lévő, inaktív és nem keringő szulfát konjugátumot hozzák létre.

Elimináció

A tedizolid kiválasztódik az excretumokban, főként mint nem keringő szulfát konjugátum. ¹⁴C-jelölt tedizolid-foszfát egyszeri, éhomi, *per os* alkalmazását követően az elimináció nagyrészt a májban zajlik, az adag 81,5%-a a széklettel, 18%-a a vizelettel választódik ki, és a beadott mennyiség legnagyobb része (> 85%) az első 96 órában kiválasztódik. A beadott tedizolid-foszfát kevesebb mint 3%-a választódik ki aktív tedizolid formájában. A tedizolid eliminációs felezési ideje körülbelül 12 óra, és az intravénás clearance 6–7 l/óra.

Linearitás/nonlinearitás

A tedizolid farmakokinetikája egyenesen arányos a dózissal és az idővel. A tedizolid C_{max} és AUC értékei nagyjából dózisarányosan növekszenek, egyszeri, 200 mg – 1200 mg-os *per os*, illetve 100 mg – 400 mg intravénás dózis alkalmazása után. A dinamikus egyensúlyi állapotú koncentráció 3 napon belül alakul ki, és a hatóanyag mérsékelt, körülbelül 30%-os felhalmozódást mutat több napon keresztül napi egyszeri *per os* vagy intravénás alkalmazás esetén, ami megfelel a körülbelül 12 órás felezési idő alapján várható értékeknek.

Különleges betegcsoportok

Vesekárosodás

Egyszeri, 200 mg iv. tedizolid-foszfát 8, súlyos vesekárosodásban (eGFR < 30 ml/perc/1,73 m²) szenvedő betegnél történő beadása után a C_{max} érték alapvetően nem tért el, az AUC_{0-∞} érték pedig 10%-nál kisebb mértékben tért el a 8, vonatkozó egészséges kontroll-alanynál mért értékekhez képest. Végstádiumú vesebetegségben (eGFR < 15 ml/perc/1,73 m²) szenvedő betegeknél végzett vizsgálatok alapján a haemodialysis nem alkalmas a tedizolid szisztémás keringésből történő jelentős mértékű eltávolítására. Az eGFR-t az MDRD4 egyenlet alapján számították ki.

Májkárosodás

Egyszeri, 200 mg tedizolid-foszfát *per os* alkalmazását követően a tedizolid farmakokinetikája nem változott közepesen súlyos (n = 8), illetve súlyos (n = 8) májkárosodásban szenvedő betegek (Child-Pugh B és C stádium) esetén.

Idősek (≥ 65 évesek)

A tedizolid farmakokinetikája idős (65 éves vagy idősebb, legalább 5 alany legalább 75 éves volt; n = 14), egészséges önkéntesekben hasonló volt a fiatalabb kontroll-alanyokéhoz (25–45 év, n = 14) egyetlen, 200 mg-os *per os* tedizolid-foszfát adag alkalmazását követően.

Gyermekek és serdülők

A tedizolid farmakokinetikáját serdülők (12–17 éves; n = 20) körében, egyetlen 200 mg-os *per os* vagy iv. adag tedizolid-foszfát alkalmazását követően és 6 napon keresztül, 24 óránként 200 mg iv. vagy *per os* tedizolid-foszfáttal kezelt serdülők körében (12– < 18 éves; n = 91) vizsgálták. Serdülőknél a felnőttekhez hasonlóan a tedizolid egyensúlyi állapotában a becsült, átlagos C_{max} - és AUC_{0-24óra}-értékek 3,37 mikrogramm/ml és 30,8 mikrogramm·óra/ml voltak.

Nem

A nem tedizolid-foszfát farmakokinetikájára gyakorolt hatását egészséges férfiak és nők körében, klinikai vizsgálatok keretében és populációs farmakokinetikai elemzések alapján vizsgálták. A tedizolid farmakokinetikája nőknél és férfiaknál megegyezett.

Gyógyszerinterakciós vizsgálatok

Egyéb gyógyszerek hatása a Sivextróra

In vitro vizsgálatok szerint a tedizolid és a P450 citokróm (CYP) izoenzimek gátlói vagy induktori közötti gyógyszerinterakciók nem várhatóak.

In vitro több szulfotranszferáz (SULT) izoenzimet (SULT1A1, SULT1A2 és a SULT2A1) azonosítottak, amelyek képesek a tedizolid konjugációjára, ami arra utal, hogy a tedizolid clearance-e szempontjából egyetlen izoenzim sem kritikus fontosságú.

A Sivextro hatása egyéb gyógyszerekre

Gyógyszermetabolizáló enzimek

Máj mikroszómákon végzett *in vitro* vizsgálatok alapján a tedizolid-foszfát és a tedizolid nem gátolja jelentős mértékben az alábbi CYP izoenzimek által mediált metabolikus utakat: CYP1A2, CYP2C19, CYP2A6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6 és CYP3A4. A tedizolid nem változtatta meg a kiválasztott CYP izoenzimek aktivitását, de májsejtekben *in vitro* megfigyelték a CYP3A4 mRNS indukcióját.

Az önmagában vagy (a naponta egyszer, 200 mg-os *per os* dózisban 10 napig adott) tedizolid-foszfáttal kombinációban alkalmazott (CYP3A4 szubsztrát) midazolám egyszeri (2 mg-os) adagjának farmakokinetikáját összehasonlító klinikai vizsgálat nem mutatott klinikailag jelentős különbséget a midazolám C_{max} - vagy AUC-értékeiben. A Sivextro-kezelés ideje alatt nincs szükség az együtt adott CYP3A4 szubsztrátok dózisának módosítására.

Membrántranszporterek

A tedizolid, illetve a tedizolid-foszfát fontos gyógyszerfelvételi (OAT1, OAT3, OATP1B1, OATP1B3, OCT1 és OCT2) és efflux transzporterek (P-gp és BCRP) próbaszubsztrát transzportjára kifejtett gátló hatását vizsgálták *in vitro*. A parenterális gyógyszerforma alkalmazásakor nem várhatóak klinikailag releváns interakciók ezen transzporterek esetén.

Az önmagában vagy a *per os* alkalmazott 200 mg tedizolid-foszfáttal kombinációban adott (BCRP szubsztrát) rozuvasztatin egyszeri (10 mg-os) adagjának farmakokinetikáját összehasonlító klinikai vizsgálatban a rozuvasztatin AUC-értékei hozzávetőlegesen 70%-kal és C_{max} -értékei hozzávetőlegesen 55%-kal emelkedtek a Sivextróval történő együttadáskor. Ezen okok miatt a *per os* alkalmazott Sivextro a BCRP gátlásához vezethet a bélrendszer szintjén.

Monoamin-oxidáz gátlás

A tedizolid *in vitro* a MAO reverzibilis inhibitora, azonban az IC_{50} értéket és az embernél várható plazmaexpozíciós értéket összehasonlítva nem várható interakció. Nem figyeltek meg a MAO-A gátlásra utaló bizonyítékot a specifikusan ennek az interakciónak a lehetőségét vizsgáló I. fázisú vizsgálatok során.

Adrenerg gyógyszerek

Két placebo kontrolllos, keresztezett vizsgálatot végeztek annak megállapítására, hogy a 200 mg *per os* tedizolid-foszfát dinamikus egyensúlyi állapotban fokozza-e a pseudoefedrinre és a tiraminra adott presszor választ egészséges személyeknél. Pseudoefedrin mellett a vérnyomás és a szívfrekvencia nem változott jelentősen. Az adagolás előtti kiindulási értékhez képest a ≥ 30 Hgmm-es szisztolés vérnyomás-emelkedés kiváltásához szükséges tiramin adag középértéke a tedizolid-foszfát alkalmazása mellett 325 mg volt, összehasonlítva a placebo alkalmazása mellett 425 mg-mal. A Sivextro tiraminban gazdag (azaz körülbelül 100 mg tiraminszintnek megfelelő tartalmú) ételekkel együtt történő alkalmazása várhatóan nem vált ki presszor választ.

Szerotonerg anyagok

Az agyi szerotonerg aktivitást vizsgáló egér modellben a humán adag legfeljebb 30-szorosát meghaladó adagnak megfelelő tedizolid-foszfát által kiváltott szerotonerg hatások nem különböztek a kontrollként alkalmazott vivőanyag hatásától. A szerotonerg készítmények és a tedizolid-foszfát közötti interakcióra vonatkozóan korlátozott mennyiségű betegből származó adat áll rendelkezésre. A III. fázisú vizsgálatokból kizárták a szerotonerg gyógyszereket, például a szelektív szerotonin-reuptake-gátló (SSRI) típusú antidepresszánsokat, a triciklusos antidepresszánsokat és a szerotonin-5-hidroxitriptamin (5-HT₁) receptor agonistákat (triptánokat), a meperidint vagy a buspiront szedő betegeket.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

A tedizolid-foszfáttal nem végeztek hosszú távú karcinogenitási vizsgálatokat.

Patkányoknál 1-és 3-hónapos toxikológiai vizsgálatok keretében ismételt *per os* és intravénás tedizolid-foszfát adagolás esetén dózis- és időfüggő csontvelő-hypocellularitás (myeloid, erythroid és megakaryocytás) alakul ki, amely a keringő vörös- és fehérvérsejtek, valamint a thrombocyták szintjének csökkenésével is járt. Ezek a hatások reverzibilisnek bizonyultak, és olyan plazma tedizolid expozíciós szintek mellett jelentkeztek, ahol az (AUC) érték ≥ 6 -szorososa volt a humán terápiás adagok mellett kialakuló plazma expozíciós szintnek. Egy patkányokon végzett, 1 hónapos immunotoxicitási vizsgálatban a tedizolid-foszfát ismételt, szájon át történő adagolása szignifikánsan csökkentette a lép B- és T-sejtjeinek számát, valamint a plazma IgG titeret. Ezek a hatások olyan plazma tedizolid expozíciós szintek mellett jelentkeztek, ahol az (AUC) érték ≥ 3 -szorososa volt a terápiás adagok mellett kialakuló plazma expozíciós szintnek.

Speciális neuropatológiai vizsgálatot végeztek pigmentált Long Evans patkányokkal, amelynek keretében a patkányoknak legfeljebb 9 hónapon keresztül naponta adagolták a tedizolid-foszfátot. A vizsgálat során szenzitív morfológiai vizsgálatot végeztek perfúziósan fixált perifériás és központi idegrendszeri szöveteken. A *per os* terápiás adagok alkalmazása után várható humán plazmaexpozíciós szint legfeljebb 8-szorosának megfelelő AUC értékek mellett a patkányokban a tedizolid *per os* alkalmazása után 1, 3, 6 vagy 9 hónappal nem mutattak ki a neurotoxicitásra utaló jelet, viselkedészavarokat, nervus opticus vagy peripheriás neuropathiát.

A tedizolid-foszfát genotoxicitás szempontjából is negatívnak bizonyult minden *in vitro* (bakteriális reverz mutáció – Ames-teszt, kínai hörcsög tüdő [Chinese hamster lung – CHL] -sejt kromoszóma aberráció) és minden *in vivo* vizsgálat (egér csontvelő micronucleus teszt, patkány máj nem tervezett DNS szintézis) során. A tedizolid-foszfát metabolikus aktiválódása során képződött tedizolidot genotoxicitás szempontjából szintén tesztelték (*in vitro* és *in vivo*). A tedizolid pozitívnak bizonyult az *in vitro* CHL sejt kromoszóma aberrációs vizsgálat során, azonban más *in vitro* (Ames, egér lymphoma mutagenicitás) és *in vivo* egér csontvelő micronucleus vizsgálatokban negatívnak bizonyult genotoxicitás vonatkozásában.

A tedizolid-foszfát nem mutatott a hím patkányok termékenységre, illetve reprodukciós képességre, például a spermatogenezisre gyakorolt negatív hatásokat 50 mg/ttkg/nap maximális vizsgált adag esetén, illetve felnőtt nőstény patkányoknál 15 mg/ttkg/nap maximális vizsgált adag esetén. A dózisszintek a humán *per os* terápiás dózis plazma AUC₀₋₂₄ szintjéhez képest hímek esetén $\geq 5,3$ -szeres, nőstények esetén $\geq 4,2$ -szeres expozíciós tűrészatárnak felelnek meg.

Egerekben és patkányokon végzett embryofoetalis fejlődési vizsgálatok nem mutattak teratogén hatásokat a várható humán expozíciós szintek 4-, illetve 6-szorososa esetén sem. Egerekben és patkányokon a tedizolid-foszfáttal végzett embryofoetalis vizsgálatok során a magzati fejlődési toxicitásra utaló jeleket mutattak ki. Egerekben anyai toxicitás nélkül kialakuló magzati fejlődésre gyakorolt hatások fordultak elő, például csökkent magzati súly és a bordaporc fúziójának fokozott előfordulási gyakorisága (a CD-1 egértörzsben a sternum variációk előfordulására való normál genetikai predispozíció fokozódott) magas, 25 mg/ttkg/nap dózis (az AUC értékek alapján becsült humán expozíciós szint 4-szerese) esetén. Patkányoknál a csökkent magzati súly és a csontfejlődési variációk, például a sternum, a csigolyák és a koponya csökkent csontosodása nagyobb gyakorisággal fordultak elő 15 mg/ttkg/nap dózis (az AUC értékek alapján becsült humán expozíciós szint 6-szorososa) esetén, és anyai toxicitással is jártak (csökkent anyai testsúly). Az egerekben a magzati toxicitásra vonatkozó (5 mg/ttkg/nap), illetve patkányokban az anyai és magzati toxicitásra vonatkozó (2,5 mg/ttkg/nap) NOAEL („no observed adverse effect level” – olyan dózisérték, amely mellett nem észlelhető mellékhatás) értékek esetén a tedizolid görbe alatti területe (AUC) körülbelül megfelelt az orális humán terápiás adag esetén látható tedizolid AUC értéknek.

A tedizolid kiválasztódik a laktáló patkányok tejébe, és a megfigyelt koncentráció hasonló volt az anyai plazmakoncentrációhoz.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Mannit
Nátrium-hidroxid (a pH beállításához)
Sósav (pH szabályozáshoz)

6.2 Inkompatibilitások

Ez a gyógyszer kizárólag a 6.6 pontban felsorolt gyógyszerekkel keverhető. A Sivextro inkompatibilis minden kétértékű kationt (pl. Ca^{2+} , Mg^{2+}) tartalmazó oldattal, beleértve a Ringer-laktát injekciót és Hartmann oldatot.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

3 év.

Szobahőmérsékleten vagy hűtőszekrényben 2°C – 8°C-on tárolva a teljes tárolási idő (a feloldástól a hígításig, majd a beadásig) nem haladhatja meg a 24 órát.

6.4 Különleges tárolási előírások

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást. A gyógyszer feloldás és hígítás utáni tárolására vonatkozó előírásokat lásd a 6.3 pontban.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

I-es típusú (10 ml-es) átlátszó boroszilikát injekciós üveg szilikonizált szürke klórbutil gumidugóval. 1 és 6 db injekciós üveget tartalmazó kiszerelésben kapható.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

A Sivextro injekciós üvegeket csak egyszer szabad felhasználni.

A készítményt kizárólag intravénás infúzióban szabad beadni. A készítményt tilos intravénás bólusban beadni.

Az oldatos infúzió elkészítése során be kell tartani az aseptikus technikát. Az injekciós üveg tartalmát 4 ml injekcióhoz való vízzel kell feloldani, és addig kell óvatosan forgatni, amíg a por teljesen fel nem oldódik. A rázást és a gyors mozgatóást kerülni kell, mivel az habképződést okozhat.

A beadáshoz a feloldott oldatot tovább kell hígítani 250 ml 0,9%-os nátrium-klorid oldatos injekcióval. A zsákot nem szabad rázni. A kapott oldat átlátszó, színtelen vagy halványágra oldat, amit körülbelül 1 óra alatt kell beadni.

A Sivextro és egyéb intravénás anyagok kompatibilitására vonatkozóan csak korlátozott adatok állnak rendelkezésre, ezért adalékanyagokat, illetve más gyógyszereket nem szabad hozzáadni a Sivextro egyszer használatos injekciós üveghez, illetve nem szabad azokat egyszerre infundálni. Ha több különböző gyógyszer egymás utáni infúziójához ugyanazt az infúziós szerelékét használják, akkor azt az infúzió előtt és után 0,9%-os nátrium-klorid oldattal át kell mosni.

Az elkészített oldatot a beadás előtt vizuálisan meg kell vizsgálni, és ellenőrizni kell, hogy nem

tartalmaz-e részecskéket. A látható részecskéket tartalmazó feloldott oldatot ki kell dobni.

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

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

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2015. március 23.

A forgalomba hozatali engedélylegutóbbi megújításnak dátuma: 2020. január 9.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<https://www.ema.europa.eu>) található.

II. MELLÉKLET

- A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT
FELELŐS GYÁRTÓ(K)**
- B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ
FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT
EGYÉB FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK**
- D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY
ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY
KORLÁTOZÁSOK**

A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ(K)

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártók neve és címe

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

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

Az érintett gyártási tétel végfelszabadításáért felelős gyártó nevét és címét a gyógyszer betegtájékoztatójának tartalmaznia kell.

B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT EGYÉB FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK

- **Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések (Periodic safety update report, PSUR)**

Erre a készítményre a PSUR-okat a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia időpontok listája (EURD lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

- **Kockázatkezelési terv**

A forgalomba hozatali engedély jogosultja kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciái tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázatminimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

III. MELLÉKLET
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

KÜLSŐ KARTONDOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

Sivextro 200 mg filmtabletta
tedizolid-foszfát

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

200 mg tedizolid-foszfátot tartalmaz filmtablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Filmtabletta

6 × 1 db filmtabletta

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegájékoztatót!

Szájon át történő alkalmazásra

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/15/991/001

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Sivextro

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

**A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN
FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

BUBORÉKCSOMAGOLÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Sivextro 200 mg tableta
tedizolid-foszfát

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

MSD

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

Húzza le, majd nyomja ki.

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

KÜLSŐ KARTONDOBOZ (INJEKCIÓS ÜVEG)

1. A GYÓGYSZER NEVE

Sivextro 200 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz
tedizolid-foszfát

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

Injekciós üvegenként 200 mg tedizolid-foszfátnak megfelelő nátrium-tedizolid-foszfátot tartalmaz.
A feloldás után milliliterenként 50 mg tedizolid-foszfátot tartalmaz.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Segédanyagok: mannit, nátrium-hidroxid, sósav

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz

1 db injekciós üveg

6 db injekciós üveg

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

Feloldást és hígítást követően intravénás alkalmazás.

Kizárólag egyszeri alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/15/991/002 – 1 db injekciós üveg
EU/1/15/991/003 – 6 db injekciós üveg

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Braille-írás feltüntetése alól felmentve.

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

AZ INJEKCIÓS ÜVEG CÍMKÉJE

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Sivextro 200 mg por koncentrátumhoz
tedizolid-foszfát
iv.

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. A TARTALOM TÖMEGRE, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

200 mg

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegtájékoztató: Információk a beteg számára

Sivextro 200 mg filmtabletta tedizolid-foszfát

Mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a Sivextro és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Sivextro szedése előtt
3. Hogyan kell szedni a Sivextrót?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Sivextrót tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a Sivextro és milyen betegségek esetén alkalmazható?

A Sivextro egy antibiotikum, amelynek hatóanyaga a tedizolid-foszfát. A gyógyszer az „oxazolidinonok” csoportjába tartozik.

Felnőttek, valamint 12 éves és annál idősebb serdülők bőrfertőzéseinek és a bőr alatti szövetek fertőzéseinek kezelésére szolgál.

Hatását úgy fejti ki, hogy megakadályozza bizonyos, súlyos fertőzéseket okozó baktériumok szaporodását.

2. Tudnivalók a Sivextro szedése előtt

Ne szedje a Sivextrót:

- ha allergiás a tedizolid-foszfátra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

Kezelőorvosa fogja eldönteni, hogy a Sivextro alkalmas-e az Ön fertőzésének kezelésére.

A Sivextro szedése előtt beszéljen kezelőorvosával vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel, ha az alábbi állapotok bármelyike fennáll Önnél:

- ha hasmenése van vagy korábban antibiotikumok szedése során (vagy akár 2 hónappal azt követően) hasmenést tapasztalt.
- ha allergiás az „oxazolidinon” gyógyszer-csoport egyéb tagjaira (például a linezolidra vagy a cikloszerinre).
- ha kórelőzményében vérzékenység vagy könnyen kialakuló véraláfutás szerepel (ami a vér alvadásában szerepet játszó kis sejtek, a vérlemezkék alacsony számának jele lehet).
- ha veseproblémái vannak.
- ha bizonyos, a depresszió kezelésére alkalmazott, triciklusos antidepresszánsoknak, SSRI-oknak (szelektív szerotonin-visszavétel-gátlóknak), opioidoknak vagy MAOI-oknak (monoamin-oxidáz-gátlóknak) nevezett gyógyszereket szed. Ezeknek a gyógyszereknek a

tedizolid-foszfáttal történő együttes alkalmazása szerotonin-szindróma kialakulását okozhatja, amely akár életveszélyes állapot is lehet (tünetei lehetnek a zavarodottság érzése, a koncentráció zavara, a láz, a fokozott reflexek, az izommozgások koordinálásának zavara). Példákat lásd az Egyéb gyógyszerek és a Sivextro részben.

- ha a migrén kezelésére szolgáló, bizonyos „triptán” típusú gyógyszereket szed. Példákat lásd az Egyéb gyógyszerek és a Sivextro részben.

Amennyiben nem biztos abban, hogy szedi-e valamelyik fent felsorolt gyógyszert, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

Hasmenés

Ha a kezelés alatt vagy utána hasmenést tapasztal, azonnal forduljon kezelőorvosához. A hasmenés kezelésére ne alkalmazzon semmilyen gyógyszert, amit előzőleg nem egyeztetett a kezelőorvosával.

Antibiotikum rezisztencia

A baktériumok idővel ellenállóvá válhatnak az antibiotikum-kezeléssel szemben. Ekkor az antibiotikum már nem képes megállítani a baktérium szaporodását, és nem alkalmas a fertőzés kezelésére. Kezelőorvosa fogja eldönteni, hogy a fertőzés kezelésére Sivextrót kell-e kapnia.

Lehetséges mellékhatások

A Sivextróval vagy az oxazolidinon gyógyszer csoport egy másik tagjával összefüggésben megfigyeltek bizonyos mellékhatásokat, amikor a Sivextrónál javasolt kezelési időtartamnál hosszabb ideig alkalmazták azt. Haladéktalanul tájékoztassa kezelőorvosát, ha az alábbiakban felsorolt bármelyik tünet jelentkezne Önnél a Sivextro szedése alatt:

- alacsony fehérvérsejtszám
- vérszegénység (alacsony vörösvértestszám)
- könnyen kialakuló vérzések vagy véraláfutások
- érzékszavar a kézben vagy a lábban (például zsibbadás, szúró érzés/bizsergés vagy éles fájdalom)
- látásproblémák, például homályos látás, a színlátás megváltozása, a látásélesség csökkenése vagy látótérkiesés.

Gyermekek

Ez a gyógyszer 12 év alatti gyermekeknél nem alkalmazható, mivel ebben a korcsoportban nem végeztek vele elegendő vizsgálatot.

Egyéb gyógyszerek és a Sivextro

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről. Különösen fontos, hogy tájékoztassa kezelőorvosát, ha az alábbiakat szedi:

- amitriptilin, citaloprám, klomipramin, dozulepin, doxepin, fluoxetin, fluvoxamin, imipramin, izokarboxazid, lofepramin, moklobemid, paroxetin, fenelzin, szelegilin, szertralin, duloxetin és venlafaxin (a depresszió kezelésére). Fennáll annak a kockázata, hogy a tedizolid-foszfát kölcsönhatásba lép bizonyos gyógyszerekkel – beleértve a felsoroltakat is –, ami okozhat olyan mellékhatásokat, mint például a vérnyomás vagy a testhőmérséklet változása.
- szumatriptán, zolmitriptán (a migrén kezelésére)
- opioidok (mint például a fentanil)
- imatinib, lapatinib (rákos betegségek kezelésére használatosak)
- metotrexát (rákos betegségek, reumatoid arthritisz vagy pszoriázis kezelésére használatos)
- szulfaszalazin (gyulladásos bélbetegségek kezelésére használatos)
- topotekán (rákos betegségek kezelésére használatos)
- sztatinok, mint például pitavasztatin, rozuvasztatin (a koleszterinszint csökkentésére használatosak)

A Sivextro befolyásolhatja ezeknek a gyógyszereknek a hatását. Kezelőorvosa ezt részletesebben elmagyarázza.

Terhesség és szoptatás

Ha Ön terhes vagy szoptat, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer szedése előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

Nem ismert, hogy a Sivextro kiválasztódik-e az emberi anyatejbe. Mielőtt szoptatni kezdi gyermekét, kérdezze meg kezelőorvosát.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Ha a gyógyszer alkalmazása után szédül vagy fáradtnak érzi magát, akkor ne vezessen, illetve ne kezeljen gépeket.

3. Hogyan kell szedni a Sivextrót?

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa vagy gyógyszerésze által elmondottaknak megfelelően szedje. Amennyiben nem biztos abban, hogyan alkalmazza a gyógyszert, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

A készítmény ajánlott adagja egy darab 200 mg-os tableta naponta egyszer, 6 napon keresztül. A tablettát egészben kell lenyelni, és bevehető éhgyomorra, étellel vagy itallal is.

Ha 6 nap után nem érzi magát jobban, vagy rosszabbul érzi magát, forduljon orvoshoz.

Ha az előírtnál több Sivextrót vett be

Ha az előírtnál több tablettát vett be, a lehető leghamarabb forduljon kezelőorvosához, gyógyszerészéhez vagy fájjon be a legközebbi kórház sürgősségi osztályára, és vigye magával a gyógyszert.

Ha elfelejtette bevenni a Sivextrót

Ha elfelejtette bevenni a gyógyszert, vegye be, amint eszébe jut, kivéve, ha a következő adag bevételéig már kevesebb mint 8 óra van hátra. Ha kevesebb mint 8 óra van hátra a következő adag bevételéig, várja meg a következő adag bevételi idejét. Ne vegyen be kétszeres adagot a kihagyott adag pótlására. Ha bizonytalan valamiben, forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez.

A teljes kezeléshez be kell vennie mind a 6 tablettát, akkor is, ha közben kihagyott egy adagot.

Ha idő előtt abbahagyja a Sivextro szedését

Ha abbahagyja a Sivextro szedését anélkül, hogy ezt orvosával megbeszélte volna, tünetei rosszabbodhatnak. A gyógyszer abbahagyása előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Azonnal forduljon kezelőorvosához, ha a kezelés alatt vagy után hasmenést tapasztal.

További mellékhatások lehetnek:

Gyakori mellékhatások (10-ből legfeljebb 1 beteget érinthetnek)

- Hányinger
- Hányás
- Fejfájás
- Testszerte jelentkező viszketés

- Fáradtság
- Szédülés

Nem gyakori mellékhatások (100-ból legfeljebb 1 beteget érinthetnek)

- A bőr, a száj és a hüvely gombás fertőzése (szájpenész/hüvelygomba)
- Viszketés (allergiás reakció miatt is), hajhullás, akne, piros és/vagy viszkető bőrkiütések vagy csalánkiütés, fokozott verejtékezés
- A bőrérzékelés csökkenése vagy kiesése, bizsergés/túszúrásszerű bőrérzések
- Hőhullámok vagy az arc, a nyak vagy a mellkas felső részének kipirulása
- Tályog (duzzadt, gennyel telt csomó)
- Hüvelyfertőzés, -gyulladás vagy -viszketés
- Szorongás, ingerlékenység, reszketés vagy remegés
- Légúti (ormelléküreg, torok vagy mellüregi) fertőzés
- Száraz orrnyálkahártya, mellkasi pangás, köhögés
- Álmoság, kóros alvásminta, elalvási nehézség, rémálmok (kellemetlen/felkavaró álmok)
- Szájszárazság, székrekedés, emésztési zavar, hasi fájdalom/diszkomfortérzés, émelygés, száraz öklendezés, élénkpiros vér a székletben
- Savas reflux betegség (gyomorégés, fájdalmas nyelés vagy nyelészavar), szélgörcs
- Ízületi fájdalom, izomgörcsök, hátfájás, nyakfájás, végtagfájdalom/kellemetlen érzés, csökkent szorítóerő
- Homályos látás, „úszkáló homályok” (úszkáló homályok a látótérben)
- Duzzadt vagy megnagyobbodott nyirokcsomók
- Allergiás reakció
- Kiszáradás
- A cukorbetegség nehezen kezelhetővé válik
- Kóros ízérzékelés
- Lassú szívverés
- Láz
- Boka- és/vagy lábfejdagadás
- Szokatlan szagú vizelet, kóros vérvizsgálati eredmények

Nem ismert gyakoriságú mellékhatások (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg)

- Könnyen kialakuló vérvés vagy véraláfutás (a vér alvadásában szerepet játszó kis sejtek, a vérlemezkék alacsony száma miatt)

Mellékhatások bejelentése

Ha Önénél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a beteg-tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található [elérhetőségeken keresztül](#). A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a Sivextrót tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A dobozon vagy a buborékcsoomagoláson feltüntetett lejárati idő (EXP) után ne alkalmazza ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszerével. Ezek az intézkedések elősegítik

a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a Sivextro?

- A készítmény hatóanyaga a tedizolid-foszfát. Filmtablettaként 200 mg tedizolid-foszfátot tartalmaz.
- Egyéb összetevők a tablettamagban: mikrokristályos cellulóz, mannit, povidon, kroszpovidon és magnézium-sztearát. A filmbevonat polivinil-alkoholt, titán-dioxidot (E171), makrogolt, talkumot és sárga vas-oxidot (E172) tartalmaz.

Milyen a Sivextro külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

A Sivextro ovális, sárga filmtabletta egyik oldalán „TZD”, másik oldalán „200” felirattal.

6 × 1 db tablettát tartalmazó, adagonként perforált buboréksomagolásban kapható.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja és a gyártó

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

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

MSD A.Φ.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

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

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma {ÉÉÉÉ. hónap}.

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<https://www.ema.europa.eu>) található.

Betegájékoztató: Információk a beteg számára

Sivextro 200 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz tedizolid-foszfát

Mielőtt elkezdi kapni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberhez.
- Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a Sivextro és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Sivextro alkalmazása előtt
3. Hogyan kell alkalmazni a Sivextrót?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Sivextrót tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a Sivextro és milyen betegségek esetén alkalmazható?

A Sivextro egy antibiotikum, amelynek hatóanyaga a tedizolid-foszfát. A gyógyszer az „oxazolidinonok” csoportjába tartozik.

Felnőttek, valamint 12 éves és annál idősebb serdülők bőrfertőzéseinek és a bőr alatti szövetek fertőzéseinek kezelésére szolgál.

Hatását úgy fejti ki, hogy megakadályozza bizonyos, súlyos fertőzéseket okozó baktériumok szaporodását.

2. Tudnivalók a Sivextro alkalmazása előtt

Ne alkalmazza a Sivextrót:

- ha allergiás a tedizolid-foszfátra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

Kezelőorvosa fogja eldönteni, hogy a Sivextro alkalmas-e az Ön fertőzésének kezelésére.

A Sivextro alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel, ha az alábbi állapotok bármelyike fennáll Önnél:

- ha hasmenése van vagy korábban antibiotikumok szedése során (vagy akár két hónappal azt követően) hasmenést tapasztalt.
- ha allergiás az „oxazolidinon” gyógyszer-csoport egyéb tagjaira (például a linezolidra vagy a cikloszerinre).
- ha kórelőzményében vérzékenység vagy könnyen kialakuló véraláfutás szerepel (ami a vér alvadásában szerepet játszó kis sejtek, a vérlemezkék alacsony számának jele lehet).
- ha veseproblémái vannak.
- ha bizonyos, a depresszió kezelésére alkalmazott triciklusos antidepresszánsoknak, SSRI-oknak (szelektív szerotonin-visszavétel-gátlóknak), opioidoknak vagy MAOI-oknak (monoamin-oxidáz-gátlóknak) nevezett gyógyszereket szed. Ezeknek a gyógyszereknek a

tedizolid-foszfáttal történő együttes alkalmazása szerotonin-szindróma kialakulását okozhatja, amely akár életveszélyes állapot is lehet (tünetei lehetnek a zavarodottság érzése, a koncentráció zavara, a láz, a fokozott reflexek, az izommozgások koordinálásának zavara). Példákat lásd az Egyéb gyógyszerek és a Sivextro részben.

- ha a migrén kezelésére szolgáló, bizonyos „triptán” típusú gyógyszereket szed. Példákat lásd az Egyéb gyógyszerek és a Sivextro részben.

Amennyiben nem biztos abban, hogy szedi-e valamelyik fent felsorolt gyógyszert, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

Hasmenés

Ha a kezelés alatt vagy utána hasmenést tapasztal, azonnal forduljon kezelőorvosához. A hasmenés kezelésére ne alkalmazzon semmilyen gyógyszert, amit előzőleg nem egyeztetett a kezelőorvosával.

Antibiotikum rezisztencia

A baktériumok idővel ellenállóvá válhatnak az antibiotikum-kezeléssel szemben. Ekkor az antibiotikum már nem képes megállítani a baktérium szaporodását, és nem alkalmas a fertőzés kezelésére. Kezelőorvosa fogja eldönteni, hogy a fertőzés kezelésére Sivextrót kell-e kapnia.

Lehetséges mellékhatások

A Sivextróval vagy az oxazolidinon gyógyszercsoport egy másik tagjával összefüggésben megfigyeltek bizonyos mellékhatásokat, amikor a Sivextrónál javasolt kezelési időtartamnál hosszabb ideig alkalmazták azt. Haladéktalanul tájékoztassa kezelőorvosát, ha az alábbiakban felsorolt bármelyik tünet jelentkezne Önnél a Sivextro szedése alatt:

- alacsony fehérvérsejtszám
- vérszegénység (alacsony vörösvértestszám)
- könnyen kialakuló vérzések vagy véraláfutások
- érzékszavar a kézben vagy a lábban (például zsibbadás, szűrő érzés/bizsergés vagy éles fájdalom)
- látásproblémák, például homályos látás, a színlátás megváltozása, a látásélesség csökkenése vagy látótérkiesés.

Gyermekek

Ez a gyógyszer 12 év alatti gyermekeknél nem alkalmazható, mivel ebben a korcsoportban nem végeztek vele elegendő vizsgálatot.

Egyéb gyógyszerek és a Sivextro

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről. Különösen fontos, hogy tájékoztassa kezelőorvosát, ha az alábbiakat szedi:

- amitriptilin, citalopram, klomipramin, dozulepin, doxepin, fluoxetin, fluvoxamin, imipramin, izokarboxazid, lofepramin, moklobemid, paroxetin, fenelzin, szelegilin, szertralín, duloxetin és venlafaxin (a depresszió kezelésére). Fennáll annak a kockázata, hogy a tedizolid-foszfát kölcsönhatásba lép bizonyos gyógyszerekkel – beleértve a felsoroltakat is –, ami okozhat olyan mellékhatásokat, mint például a vérnyomás vagy a testhőmérséklet változása.
- szumatriptán, zolmitriptán (a migrén kezelésére)
- opioidok (mint például a fentanil)

Terhesség és szoptatás

Ha Ön terhes vagy szoptat, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel.

Nem ismert, hogy a Sivextro kiválasztódik-e az emberi anyatejbe. Mielőtt szoptatni kezdi gyermekét, kérdezze meg kezelőorvosát.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Ha a gyógyszer alkalmazása után szédül vagy fáradtnak érzi magát, akkor ne vezessen, illetve ne kezeljen gépeket.

A Sivextro nátriumot tartalmaz

A készítmény kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz injekciós üvegenként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

3. Hogyan kell alkalmazni a Sivextrót?

A Sivextrót kezelőorvosa vagy a gondozását végző egészségügyi szakember adja be Önnek.

A gyógyszert cseppinfúzióban fogják beadni közvetlenül a vénájába (intravénásan), körülbelül 1 óra alatt.

Hat napon keresztül napi egyszer 200 mg Sivextro infúziót fog kapni.

Ha 6 nap után nem érzi magát jobban, vagy rosszabbul érzi magát, forduljon orvoshoz.

Ha az előírtnál több Sivextrót kapott

Ha aggódik, hogy túl sok Sivextrót adtak be Önnek, haladéktalanul forduljon kezelőorvosához vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberhez.

Ha kimarad egy adag Sivextro

Ha aggódik, hogy nem kapott meg egy adag Sivextrót, haladéktalanul forduljon kezelőorvosához vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberhez.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Azonnal forduljon kezelőorvosához, ha a kezelés alatt vagy után hasmenést tapasztal.

További mellékhatások lehetnek:

Gyakori mellékhatások (10-ből legfeljebb 1 beteget érinthetnek)

- Hányinger
- Hányás
- Fejfájás
- Testszerte jelentkező viszketés
- Fáradtság
- Szédülés
- Az infúzió beadásának helyén jelentkező fájdalom vagy duzzanat.

Nem gyakori mellékhatások (100-ból legfeljebb 1 beteget érinthetnek)

- A bőr, a száj és a hüvely gombás fertőzése (szájpenész/hüvelygomba)
- Viszketés (allergiás reakció miatt is), hajhullás, akne, piros és/vagy viszkető bőrkiütések vagy csalánkiütés, fokozott verejtékezés
- A bőrérzékelés csökkenése vagy kiesése, bizsergés/túszúrásszerű bőrérzések
- Hőhullámok vagy az arc, a nyak vagy a mellkas felső részének kipirulása
- Tályog (duzzadt, gennyel telt csomó)

- Hüvelyfertőzés, -gyulladás vagy -viszketés
- Szorongás, ingerlékenység, reszketés vagy remegés
- Légúti (ormelléküreg, torok vagy mellüregi) fertőzés
- Száraz orrnyálkahártya, mellkasi pangás, köhögés
- Álmoság, kóros alvásminta, elalvási nehézség, rémálmok (kellemetlen/felkavaró álmok)
- Szájszárazság, székrekedés, emésztési zavar, hasi fájdalom/diszkomfortérzés, émelygés, száraz öklendezés, élénkpiros vér a székletben
- Savas reflux betegség (gyomorégés, fájdalmas nyelés vagy nyelészavar), szélgörcs
- Ízületi fájdalom, izomgörcsök, hátfájás, nyakfájás, végtagfájdalom/kellemetlen érzés, csökkent szorítóerő
- Homályos látás, „úszkáló homályok” (úszkáló homályok a látótérben)
- Duzzadt vagy megnagyobbodott nyirokcsomók
- Allergiás reakció
- Kiszáradás
- A cukorbetegség nehezen kezelhetővé válik
- Kóros ízérzékelés
- Lassú szívverés
- Láz
- Boka- és/vagy lábfejdagadás
- Szokatlan szagú vizelet, kóros vérvizsgálati eredmények
- Infúziós reakciók (hidegrázás, remegés és láz, izomfájdalom, arcduzzanat, gyengeség, ájulás, légszomj, mellkasi szorító érzés és angina pectorisz).

Nem ismert gyakoriságú mellékhatások (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg)

- Könnyen kialakuló vérvzés vagy véraláfutás (a vér alvadásában szerepet játszó kis sejtek, a vérlemezkék alacsony száma miatt)

Mellékhatások bejelentése

Ha Önél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben található elérhetőségeken keresztül](#). A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a Sivextrót tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

Az injekciós üveg címkéjén feltüntetett lejárati idő (EXP) után ne alkalmazza ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

Ne alkalmazza a gyógyszert, ha az oldat felhős vagy feloldatlan részecskéket tartalmaz.

Felbontás után a gyógyszert azonnal fel kell használni. Amennyiben nem használják fel azonnal, a feloldott és hígított oldatot szobahőmérsékleten vagy hűtőben, 2°C – 8°C között kell tárolni, és azt a feloldást követően 24 órán belül be kell adni.

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag, például a feloldáshoz, a hígításhoz, illetve a beadáshoz használt anyagok megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a Sivextro?

- A készítmény hatóanyaga a tedizolid-foszfát. Port tartalmazó injekciós üvegenként 200 mg tedizolid-foszfátnak megfelelő nátrium-tedizolid-foszfátot tartalmaz.
- Egyéb összetevők a mannit, a nátrium-hidroxid (a pH beállításhoz) és a sósav (a pH beállításhoz).

Milyen a Sivextro külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

A Sivextro fehér vagy törtfehér por oldatos injekcióhoz való koncentrátumhoz injekciós üvegekben. A port az injekciós üvegekben kell feloldani, 4 ml injekcióhoz való vízzel. Az elkészített oldatot a kórházban kiszívják az injekciós üvegből, és befecskendezik egy 0,9%-os nátrium-klorid infúziót tartalmazó infúziós zsákba.

A gyógyszer 1 vagy 6 db injekciós üveget tartalmazó kiszerelésben áll rendelkezésre.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

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

Gyártó

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

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

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

A betegájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma {ÉÉÉÉ hónap}.

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<https://www.ema.europa.eu>) található.

Az alábbi információk kizárólag egészségügyi szakembereknek szólnak:

Fontos: A felírás előtt kérjük, olvassa el az alkalmazási előírást.

Azok a betegek, akiknél a kezelést a parenteralis formával kezdik, átállíthatók *per os* kezelésre, amikor az klinikailag javallott.

A Sivextrót először injekcióhoz való vízzel fel kell oldani, majd hígítani kell 250 ml 0,9%-os nátrium-klorid infúzióval.

A Sivextro és más intravénás anyagok kompatibilitására vonatkozóan csak korlátozott adatok állnak rendelkezésre, ezért adalékanyagokat, illetve más gyógyszereket nem szabad hozzáadni a Sivextro egyszer használatos injekciós üveghez, illetve nem szabad azokat egyszerre infundálni. Ha több különböző gyógyszer egymás utáni infúziójához ugyanazt az infúziós szerelvényt használják, akkor azt az infúzió előtt és után 0,9%-os nátrium-klorid oldattal át kell mosni. Ringer-laktát injekció és Hartmann-oldat nem alkalmazható erre a célra.

Feloldás

Az oldatos infúzió elkészítése során be kell tartani az aseptikus technikát. Oldja fel az injekciós üveg tartalmát 4 ml injekcióhoz való vízzel, majd óvatosan forgassa addig, amíg a por teljesen fel nem oldódik. A rázást és a gyors mozgatóást kerülni kell, mivel az habképződést okozhat.

Hígítás

A beadáshoz a feloldott oldatot tovább kell hígítani 250 ml 0,9%-os nátrium-kloriddal. Ne rázza a zsákot! A kapott oldat átlátszó, színtelen vagy halványsárga oldat.

Infúzió

Az elkészített oldatot a beadás előtt szabad szemmel meg kell vizsgálni, és ellenőrizni kell, hogy nem tartalmaz-e részecskéket. A látható részecskéket tartalmazó feloldott oldatot ki kell dobni.

A Sivextrót intravénásan, körülbelül 1 óra alatt kell beadni.

A feloldott oldatot kizárólag intravénás infúzióban szabad beadni. A készítményt tilos intravénás bólusban beadni. A Sivextrót tilos más gyógyszerekkel keverni.

Az injekciós üvegeket csak egyszer szabad felhasználni.

IV. MELLÉKLET

TUDOMÁNYOS KÖVETKEZTETÉSEK ÉS A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY(EK) FELTÉTELEIT ÉRINTŐ MÓDOSÍTÁSOK INDOKLÁSA

Tudományos következtetések

Figyelembe véve a farmakovigilancia-kockázatértékelési bizottságnak (PRAC) a tedizolid-foszfátra vonatkozó időszakos gyógyszerbiztonsági jelentéssel/jelentésekkel (PSUR) kapcsolatos értékelő jelentését, a tudományos következtetések az alábbiak:

A szerotonin-szindrómával kapcsolatban a szakirodalmi és spontán jelentésekből rendelkezésre álló adatok – beleértve néhány esetben a szoros időbeli kapcsolatot, és a pozitív de-challenge-t és/vagy re-challenge-t is –, valamint a valószínű hatásmechanizmus alapján a PRAC úgy véli, hogy a tedizolid-foszfát alkalmazása és a szerotonin-szindróma kialakulása közötti ok-okozati összefüggés legalábbis ésszerű lehetőség. A PRAC arra a következtetésre jutott, hogy a tedizolid-foszfátot tartalmazó készítmények kísérőiratait ennek alapján frissíteni kell.

A PRAC ajánlásának áttekintése után a CHMP egyetért a PRAC általános következtetéseivel és az ajánlás indoklásával.

A forgalombahozatali engedély(ek) feltételeit érintő módosítások indoklása

A tedizolid-foszfátra vonatkozó tudományos következtetések alapján a CHMP-nek az a véleménye, hogy a tedizolid-foszfátot tartalmazó gyógyszer(ek) előny-kockázat profilja változatlan, feltéve, hogy a kísérőiratokat a javasoltaknak megfelelően módosítják.

A CHMP a forgalombahozatali engedély(ek) feltételeinek a módosítását javasolja.