ANEKS I

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Sivextro 200 mg tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletka powlekana zawiera 200 mg tedyzolidu fosforanu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana (tabletka).

Owalne (o długości 13,8 mm i szerokości 7,4 mm), żółte tabletki powlekane z wytłoczonym napisem „TZD” po jednej stronie i ‘200’ po drugiej stronie.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Sivextro w postaci tabletek jest wskazany w leczeniu ostrych zakażeń bakteryjnych skóry i tkanek miękkich (ang. ABSSSI, *acute bacterial skin and skin structure infections*) u:
- dorosłych
- młodzieży i dzieci o masie ciała co najmniej 35 kg.

Patrz punkty 4.4 oraz 5.1.

Należy wziąć pod uwagę oficjalne zalecenia dotyczące odpowiedniego stosowania produktów przeciwbakteryjnych.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Tedyzolidu fosforan w postaci tabletek lub proszku do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji można stosować w leczeniu początkowym. Jeśli jest to klinicznie wskazane, pacjenci, którzy rozpoczęli leczenie produktem leczniczym w postaci pozajelitowej, mogą go zamienić na postać doustną.

Zalecana dawka dla dorosłych oraz młodzieży i dzieci o masie ciała co najmniej 35 kg wynosi 200 mg raz na dobę przez 6 dni.

Jeśli dawka produktu leczniczego została pominięta, pacjent powinien ją przyjąć najszybciej jak to możliwe, w ciągu 8 godzin przed przyjęciem kolejnej planowanej dawki. Jeśli do przyjęcia kolejnej dawki pozostało mniej niż 8 godzin, pacjent powinien poczekać do czasu przyjęcia kolejnej planowanej dawki. Pacjenci nie powinni przyjmować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku (≥ 65 lat)
Nie jest konieczna zmiana dawki (patrz punkt 5.2). Doświadczenie kliniczne w zakresie stosowania produktu leczniczego u pacjentów w wieku ≥75 lat jest ograniczone.

Zaburzenia czynności wątroby
Nie jest konieczna zmiana dawki (patrz punkt 5.2).

Zaburzenia czynności nerek
Nie jest konieczna zmiana dawki (patrz punkt 5.2).

Dzieci i młodzież

Tedyzolidu fosforan w dawce 200 mg w postaci tabletek jest przeznaczony dla młodzieży i dzieci o masie ciała co najmniej 35 kg. Dla młodzieży i dzieci o masie ciała poniżej 35 kg dostępny jest tedyzolidu fosforan w postaci proszku do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji.

Sposób podawania

Podanie doustne. Tabletki powlekane można przyjmować wraz z posiłkiem lub bez posiłku. Czas do uzyskania maksymalnego stężenia tedyzolidu po podaniu doustnym na czczo jest o 6 godzin krótszy niż po podaniu z bardzo tłustym, kalorycznym posiłkiem (patrz punkt 5.2). Jeśli konieczne jest szybkie działanie przeciwbakteryjne, należy rozważyć podanie dożylne.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Pacjenci z neutropenią

Nie badano bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności tedyzolidu fosforanu u pacjentów z neutropenią (liczba granulocytów obojętnochłonnych < 1000 komórek/mm^3). W modelu zwierzęcym zakażenia, w przypadku braku granulocytów, przeciwbakteryjne działanie tedyzolidu było zmniejszone. Znaczenie kliniczne tych obserwacji nie jest znane. W leczeniu pacjentów z neutropenią oraz ostrymi zakażeniami bakteryjnymi skóry i tkanek miękkich należy rozważyć alternatywne metody leczenia (patrz punkt 5.1).

Zaburzenia czynności mitochondriów

Tedyzolid hamuje syntezę białek w mitochondriach. W wyniku takiego hamowania mogą wystąpić działania niepożądane takie, jak kwasica mleczanowa, niedokrwistość i neuropatia (nerwu wzrokowego i obwodowa). Takie zdarzenia obserwowano w przypadku podawania innego produktu leczniczego z grupy oksazolidynonów przez okres czasu przekraczający czas leczenia, zalecany w przypadku stosowania tedyzolidu fosforanu.

Zahamowanie czynności szpiku kostnego

Podczas leczenia tedyzolidu fosforanem obserwowano trombocytopenię, zmniejszenie stężenia hemoglobiny i zmniejszenie liczby granulocytów obojętnochłonnych. Zgłaszano niedokrwistość, leukopenię i pancytopenię u pacjentów leczonych innym produktem leczniczym z grupy oksazolidynonów i wydaje się, że ryzyko wystąpienia takich reakcji ma związek z czasem trwania leczenia.
Większość przypadków trombocytopenii wystąpiła podczas leczenia trwającego dłużej niż zalecany czas. Może istnieć związek dotyczący występowania trombocytopenii u pacjentów z niewydolnością nerek. Należy obserwować pacjentów, u których doszło do zahamowania czynności szpiku kostnego, a także należy ponownie ocenić stosunek korzyści do ryzyka. Jeśli leczenie jest kontynuowane, należy ściśle monitorować morfologię krwi oraz wdrożyć odpowiednie strategie postępowania.

Neuropatia obwodowa i zaburzenia nerwu wzrokowego

Neuropatię obwodową oraz neuropatię nerwu wzrokowego, czasami postępującą do utraty wzroku, obserwowano u pacjentów leczonych innym produktem leczniczym z grupy oksazolidynonów przez okres czasu przekraczający zalecany czas leczenia tedyzolidu fosforanem. Neuropatii (nerwu wzrokowego i obwodowej) nie obserwowano u pacjentów leczonych tedyzolidu fosforanem przez zalecany czas leczenia trwający 6 dni. Wszystkim pacjentom należy zalecić zgłaszanie objawów zaburzeń widzenia, takich jak zmiany ostrości widzenia, zmiany widzenia kolorów, niewyraźne widzenie lub zaburzenia pola widzenia. W takich przypadkach zaleca się niezwłoczne badanie, w razie konieczności ze skierowaniem do okulisty.

Kwasica mleczanowa

W związku ze stosowaniem innego produktu leczniczego z grupy oksazolidynonów zgłaszano występowanie kwasicy mleczanowej. Kwasicy mleczanowej nie obserwowano u pacjentów leczonych tedyzolidu fosforanem przez zalecany okres leczenia trwający 6 dni.

Reakcje nadwrażliwości

Tedyzolidu fosforan należy stosować ostrożnie u pacjentów ze znaną nadwrażliwością na inne oksazolidynony, ponieważ może wystąpić nadwrażliwość krzyżowa.

Biegunka związana z zakażeniem *Clostridioides difficile*

Zgłaszano biegunkę związaną z zakażeniem *Clostridioides difficile* (ang. CDAD, *Clostridioides difficile* associated diarrhoea) w przypadku stosowania tedyzolidu fosforanu (patrz punkt 4.8). CDAD może mieć różne nasilenie - od łagodnej biegunki po zapalenie okrężnicy zakończone zgonem. Leczenie lekami przeciwbakteryjnymi zmienia prawidłową florę bakteryjną okrężnicy i może umożliwiać nadmierne namnażanie się *C. difficile*.

Należy rozważyć CDAD u wszystkich pacjentów, u których po zastosowaniu antybiotyków występuje ciężka biegunka. Niezbędne jest przeprowadzenie dokładnego wywiadu lekarskiego, ponieważ zgłaszano występowanie CDAD po ponad dwóch miesiącach po podaniu leków przeciwbakteryjnych.

W przypadku podejrzewania lub potwierdzenia CDAD należy zaprzestać stosowania tedyzolidu fosforanu i - jeśli to możliwe - innych leków przeciwbakteryjnych, nie skierowanych przeciwko *C. difficile,* oraz natychmiast podjąć odpowiednie działania terapeutyczne. Należy rozważyć odpowiednie leczenie podtrzymujące, antybiotykoterapię *C. difficile* oraz przeprowadzić ocenę chirurgiczną. W takiej sytuacji przeciwwskazane są produkty lecznicze hamujące perystaltykę.

Hamowanie oksydazy monoaminowej

Tedyzolid jest, odwracalnym, nieselektywnym inhibitorem monoaminooksydazy (MAO) w warunkach *in vitro* (patrz punkt 4.5).

Zespół serotoninowy

Donoszono o spontanicznych zgłoszeniach zespołu serotoninowego, związanego z jednoczesnym podawaniem oksazolidynonów, w tym tedyzolidu fosforanu, z lekami serotoninergicznymi (takimi jak leki przeciwdepresyjne i opioidy), (patrz punkt 4.5).

Należy zachować ostrożność podczas podawania tedyzolidu z tymi produktami leczniczymi. Pacjentów należy ściśle obserwować pod kątem wystąpienia objawów przedmiotowych i podmiotowych zespołu serotoninowego, takich jak zaburzenia funkcji poznawczych, hiperpireksja, hiperrefleksja i brak koordynacji. W razie wystąpienia objawów przedmiotowych i podmiotowych lekarz powinien rozważyć odstawienie jednego lub obu produktów leczniczych.

Drobnoustroje niewrażliwe

Przepisywanie tedyzolidu fosforanu w przypadku braku potwierdzonego lub zdecydowanie podejrzewanego zakażenia bakteryjnego zwiększa ryzyko rozwoju lekooporności bakterii.

Zasadniczo tedyzolid nie działa na bakterie Gram-ujemne.

Ograniczenia danych klinicznych

Rodzaje leczonych zakażeń ABSSSI ograniczały się wyłącznie do zapalenia tkanki łącznej i (lub) róży, ciężkich ropni skórnych i zakażeń ran. Nie badano innych rodzajów zakażeń skóry.

Doświadczenie w zakresie stosowania tedyzolidu fosforanu w leczeniu pacjentów z ostrymi zakażeniami bakteryjnymi skóry i tkanek miękkich ze współistniejącą wtórną bakteriemią jest ograniczone. Nie ma też doświadczenia w leczeniu pacjentów z ostrymi zakażeniami bakteryjnymi skóry i tkanek miękkich ze współistniejącą ciężką posocznicą lub wstrząsem septycznym.

Badania kliniczne prowadzone z grupą kontrolną nie obejmowały pacjentów z neutropenią (liczba granulocytów obojętnochłonnych < 1000 komórek/mm^3) lub silnie obniżoną odpornością.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Interakcje farmakokinetyczne

W badaniu klinicznym porównującym farmakokinetykę pojedynczej dawki (10 mg) rosuwastatyny (substrat białka oporności raka piersi (ang. BCRP; *Breast Cancer Resistance Protein*)), podawanej jako jedyny lek lub w skojarzeniu z tedyzolidu fosforanem (dawka doustna 200 mg raz na dobę), podczas podawania w skojarzeniu z tedyzolidu fosforanem AUC i C_{max} rosuwastatyny wzrosły odpowiednio o około 70% i 55%. W związku z tym tedyzolidu fosforan podawany doustnie może powodować zahamowanie BCRP na poziomie jelitowym. Jeśli jest to możliwe, należy rozważyć, przerwanie podawania jednocześnie stosowanego produktu leczniczego będącego substratem BCRP (takiego jak imatynib, lapatynib, metotreksat, pitawastatyna, rosuwastatyna, sulfasalazyna i topotekan) podczas 6 dni leczenia tedyzolidu fosforanem podawanym doustnie.

W badaniu klinicznym porównującym farmakokinetykę pojedynczej dawki (2 mg) midazolamu (substrat CYP3A4) podawanego jako jedyny lek lub w skojarzeniu z tedyzolidu fosforanem (dawka doustna 200 mg raz na dobę przez 10 dni), wartości AUC i C_{max} midazolamu podawanego w skojarzeniu z tedyzolidu fosforanem stanowiły odpowiednio 81% i 83% AUC i C_{max} midazolamu podawanego pojedynczo. Działanie to nie jest znaczące klinicznie i podczas leczenia tedyzolidu fosforanem nie ma konieczności dostosowania dawki jednocześnie podawanego substratu CYP3A4.

Interakcje farmakodynamiczne

Hamowanie oksydazy monoaminowej
Tedyzolid jest odwracalnym inhibitorem monoaminooksydazy (MAO) w warunkach *in vitro.* Nie przewiduje się jednak interakcji w przypadku porównania wartości IC_{50} dla hamowania MAO-A i przewidywanego narażenia na tedyzolid znajdujący się w osoczu u ludzi. U zdrowych ochotników przeprowadzono badania interakcji leków w celu określenia wpływu tedyzolidu fosforanu w stanie stacjonarnym, stosowanego w doustnej dawce 200 mg, na działanie pseudoefedryny i tyraminy zwiększające ciśnienie krwi. Nie obserwowano żadnych istotnych zmian ciśnienia krwi ani częstości akcji serca po podaniu pseudoefedryny u zdrowych ochotników oraz nie zaobserwowano klinicznie istotnego zwiększenia wrażliwości na tyraminę.

Możliwe interakcje serotoninergiczne
Nie badano możliwości wystąpienia interakcji serotoninergicznych ani u pacjentów, ani u zdrowych ochotników (patrz punkty 4.4 oraz 5.2).

Zgłoszenia po wprowadzeniu do obrotu: zgłaszano występowanie u pacjentów zespołu serotoninowego podczas stosowania tedyzolidu z lekami serotoninergicznymi (leki przeciwdepresyjne, opioidy), który ustępował po odstawieniu jednego lub obu leków.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak danych dotyczących stosowania tedyzolidu fosforanu u kobiet w okresie ciąży. Badania na myszach i szczurach wykazały wpływ na rozwój (patrz punkt 5.3). W celu zachowania ostrożności zalecane jest unikanie stosowania tedyzolidu fosforanu w okresie ciąży.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy tedyzolidu fosforan i (lub) jego metabolity przenikają do mleka ludzkiego. Tedyzolid przenika do mleka szczurów (patrz punkt 5.3). Nie można wykluczyć zagrożenia dla noworodków/dzieci karmionych piersią. Należy podjąć decyzję czy przerwać karmienie piersią czy przerwać podawanie tedyzolidu fosforanu, biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka i korzyści z leczenia dla matki.

Płodność

Nie badano wpływu tedyzolidu fosforanu na płodność u ludzi. Badania tedyzolidu fosforanu na zwierzętach nie wykazały szkodliwego wpływu na płodność (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn

Produkt leczniczy Sivextro może wywierać niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn, ponieważ może powodować zawroty głowy, zmęczenie lub niezbyt często senność (patrz punkt 4.8).

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Dorośli
Najczęściej zgłaszane działania niepożądane, występujące u pacjentów otrzymujących tedyzolidu fosforan według zbiorczej analizy wyników badań klinicznych fazy III prowadzonych z grupą kontrolną (tedyzolidu fosforan 200 mg raz na dobę przez 6 dni), obejmowały nudności (6,9%), ból głowy (3,5%), biegunkę (3,2%) i wymioty (2,3%), a ich nasilenie było zazwyczaj łagodne lub umiarkowane.

Jeśli porównać pacjentów otrzymujących tedyzolidu fosforan w monoterapii dożylnie z pacjentami, którzy otrzymywali go w monoterapii doustnie, profil bezpieczeństwa był podobny, z wyjątkiem większego odsetka zgłoszeń zaburzeń żołądka i jelit związanych z podawaniem doustnym.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Następujące działania niepożądane obserwowano podczas dwóch głównych badań porównawczych fazy III u dorosłych przyjmujących produkt leczniczy Sivextro (Tabela 1). Zwiększona aktywność AlAT, zwiększona aktywność AspAT oraz nieprawidłowe wyniki testów czynności wątroby były jedynymi działaniami niepożądanymi zgłoszonymi w jednym badaniu porównawczym fazy III u pacjentów w wieku od 12 do < 18 lat. Działania niepożądane zostały podane zgodnie z preferowanym nazewnictwem oraz klasyfikacją układów i narządów, oraz częstością występowania. Częstość określono jako: bardzo często (≥ 1/10); często (≥ 1/100 do < 1/10);

niezbyt często (≥ 1/1000 do < 1/100); rzadko (≥ 1/10 000 do < 1/1000); bardzo rzadko (< 1/10 000); częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Tabela 1: Działania niepożądane zgodnie z klasyfikacją układów i narządów oraz częstością występowania zgłaszane w badaniach klinicznych i (lub) po wprowadzeniu do obrotu

Klasyfikacja układów i narządów	**Częstość występowania**	**Działania niepożądane**
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	*Niezbyt często:*	Zakażenia grzybicze sromu i pochwy, zakażenie grzybicze, zakażenie drożdżakowe sromu i pochwy, ropień, zapalenie okrężnicy wywołane zakażeniem *Clostridioides difficile*, dermatofitoza, zakażenie drożdżakowe jamy ustnej, zakażenie układu oddechowego
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	*Niezbyt często:* *Częstość nieznana*:*	Limfadenopatia Trombocytopenia*
Zaburzenia układu immunologicznego	*Niezbyt często:*	Nadwrażliwość na leki
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	*Niezbyt często:*	Odwodnienie, niedostateczna kontrola glikemii, hiperkaliemia
Zaburzenia psychiczne	*Niezbyt często:*	Bezsenność, zaburzenia snu, lęk, koszmary senne
Zaburzenia układu nerwowego	*Często:* *Niezbyt często:*	Bóle głowy, zawroty głowy Senność, zaburzenia smaku, drżenie, parestezje, niedoczulica
Zaburzenia oka	*Niezbyt często:*	Niewyraźne widzenie, strąty ciała szklistego
Zaburzenia serca	*Niezbyt często:*	Bradykardia
Zaburzenia naczyniowe	*Niezbyt często:*	Nagłe zaczerwienienie twarzy, uderzenia gorąca
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	*Niezbyt często:*	Kaszel, suchość błon śluzowych nosa, zastój w krążeniu płucnym
Zaburzenia żołądka i jelit	*Często:* *Niezbyt często:*	Nudności, biegunka, wymioty Ból brzucha, zaparcia, uczucie dyskomfortu w jamie brzusznej, suchość w jamie ustnej, niestrawność, ból w nadbrzuszu, wzdęcie z oddawaniem gazów, choroba refluksowa przełyku, obecność świeżej krwi w kale, odruchy wymiotne
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	*Często:* *Niezbyt często:*	Świąd uogólniony Nadmierne pocenie się, świąd, wysypka, pokrzywka, łysienie, wysypka rumieniowata, wysypka uogólniona, trądzik, świąd na tle uczuleniowym, wysypka grudkowo-plamista, wysypka grudkowa, wysypka ze świądem
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	*Niezbyt często:*	Ból stawów, skurcze mięśni, ból pleców, uczucie dyskomfortu w kończynach, ból szyi
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	*Niezbyt często:*	Nieprawidłowy zapach moczu
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	*Niezbyt często:*	Świąd sromu i pochwy
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	*Często:* *Niezbyt często:*	Zmęczenie Dreszcze, drażliwość, gorączka, obrzęk obwodowy
Badania diagnostyczne	*Niezbyt często:*	Zmniejszenie siły chwytania, zwiększenie aktywności aminotransferaz, zmniejszenie liczby białych krwinek

* Na podstawie zgłoszeń po wprowadzeniu do obrotu. Ponieważ działania te były zgłaszane dobrowolnie przez osoby z populacji o nieznanej liczebności, nie można w sposób wiarygodny oszacować częstości ich występowania, która w związku z tym sklasyfikowana jest jako nieznana.

Dzieci i młodzież
W badaniach z udziałem dzieci i młodzieży w wieku od urodzenia do < 18 lat profil bezpieczeństwa stosowania tedyzolidu fosforanu był zasadniczo podobny do profilu obserwowanego u osób dorosłych.

W badaniach klinicznych dotyczących leczenia ABSSSI najczęstszymi działaniami niepożądanymi występującymi u dzieci i młodzieży w wieku < 18 lat otrzymującymi tedyzolidu fosforan były nudności (1,1%), wymioty (1,1%) oraz zapalenie żył (1,1%).

Bezpieczeństwo stosowania tedyzolidu fosforanu u młodzieży oceniono w jednym badaniu klinicznym fazy 3, z udziałem 91 pacjentów z populacji dzieci i młodzieży (w wieku od 12 do < 18 lat) z ABSSSI leczonych dożylnie (iv.) i (lub) doustnie produktem leczniczym Sivextro w dawce 200 mg przez 6 dni oraz 29 pacjentów leczonych komparatorami przez 10 dni.

Bezpieczeństwo stosowania tedyzolidu fosforanu (dożylnie i/lub doustnie) oceniono także w 2 badaniach klinicznych, w których podawano wielokrotne dawki 83 dzieciom w wieku < 12 lat. Obejmowały one 44 dzieci w wieku od 6 do < 12 lat otrzymujących medianę dawkowania wynoszącą 9 dni (zakres od 1. do 12 dni), 16 dzieci w wieku od 2 do < 6 lat otrzymujących medianę dawkowania wynoszącą 9 dni (zakres od 2 do 14 dni), 15 dzieci w wieku od 28 dni do < 2 lat otrzymujących medianę dawkowania wynoszącą 10 dni (zakres od 6 do 11 dni) oraz 8 noworodków w wieku < 28 dni (4 urodzone o czasie i 4 wcześniaki) otrzymujących medianę dawkowania wynoszącą 3 dni (zakres 3 dni).

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych
Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

4.9 Przedawkowanie

W przypadku przedawkowania, należy zaprzestać stosowania produktu leczniczego Sivextro i zastosować ogólne leczenie podtrzymujące. Hemodializa usuwa tedyzolid z krążenia ogólnoustrojowego jedynie w niewielkim stopniu. Największa pojedyncza dawka podana w badaniach klinicznych wynosiła 1200 mg. Wszystkie działania niepożądane po podaniu takiej dawki miały łagodne lub umiarkowane nasilenie.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwbakteryjne do stosowania ogólnego, inne leki przeciwbakteryjne
kod ATC: J01XX11

Mechanizm działania

Tedyzolidu fosforan jest prolekiem oksazolidynonu fosforanu. Działanie przeciwbakteryjne tedyzolidu jest związane z wiązaniem się z podjednostką 50S rybosomu bakteryjnego, co powoduje zahamowanie syntezy białek.

Tedyzolid działa przede wszystkim na bakterie Gram-dodatnie.

Tedyzolid działa bakteriostatycznie na enterokoki, gronkowce i paciorkowce w warunkach *in vitro*.

Oporność

Najczęściej obserwowane mutacje u gronkowców i enterokoków, będące przyczyną oporności na oksazolidynony, występują w jednej lub kilku kopiach genów 23S rRNA (G2576U i T2500A). Drobnoustroje oporne na oksazolidynony w wyniku mutacji w genach chromosomowych kodujących 23S rRNA lub białkach rybosomowych (L3 i L4), zwykle wykazują oporność krzyżową na tedyzolid.

Drugi mechanizm oporności jest kodowany przez gen kodujący oporność na chloramfenikol-florfenikol (*cfr)* przenoszony przez plazmid i związany z transpozonem, kodujący oporność w gronkowcach i enterokokach na oksazolidynony, fenikole, linkozamidy, pleuromutyliny, streptograminę A i makrolidy o 16-członowych pierścieniach. W związku z grupą hydroksymetylową w pozycji C5, tedyzolid zachowuje działanie przeciwko szczepom *Staphylococcus aureus* z ekspresją genu *cfr,* przy braku mutacji chromosomowych.

Mechanizm działania jest inny niż w przypadku innych leków przeciwbakteryjnych, nie należących do grupy oksazolidynonów, dlatego wystąpienie oporności krzyżowej pomiędzy tedyzolidem a lekami przeciwbakteryjnymi należącymi do innych grup leków jest bardzo mało prawdopodobne.

Działanie przeciwbakteryjne w terapii skojarzonej z innymi lekami przeciwbakteryjnymi i przeciwgrzybiczymi

Badania *in vitro* dotyczące stosowania tedyzolidu w skojarzeniu z amfoterycyną B, aztreonamem, ceftazydymem, ceftriaksonem, cyprofloksacyną, klindamycyną, kolistyną, daptomycyną, gentamycyną, imipenemem, ketokonazolem, minocykliną, piperacyliną, ryfampicyną, terbinafiną, trymetoprymem/sulfametoksazolem i wankomycyną wskazują, że nie potwierdzono ani synergii, ani antagonizmu.

Wartości graniczne badania wrażliwości

Kryteria interpretacyjne MIC (minimalnego stężenia hamującego) dla badania wrażliwości zostały ustanowione przez Europejski Komitet ds. Oceny Wrażliwości na środki przeciwdrobnoustrojowe (EUCAST) dla tedyzolidu. Są one wymienione tutaj: https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints_en.xlsx

Zależności farmakokinetyczno-farmakodynamiczne

Stosunek AUC/MIC jest parametrem farmakodynamicznym, dla którego wykazano najlepszą korelację ze skutecznością w modelach zakażeń *S. aureus* uda i płuca u myszy.

W mysim modelu zakażenia uda *S. aureus* przeciwbakteryjne działanie tedyzolidu było zmniejszone w przypadku braku granulocytów. Stosunek AUC/MIC do osiągnięcia bakteriostazy u myszy z neutropenią był co najmniej szesnastokrotnie większy niż u zwierząt z prawidłowo działającym układem immunologicznym (patrz punkt 4.4).

Skuteczność kliniczna przeciwko określonym drobnoustrojom chorobotwórczym

W badaniach klinicznych wykazano skuteczność przeciwko drobnoustrojom chorobotwórczym, wymienionym pod każdym wskazaniem, które były wrażliwe na tedyzolid w warunkach *in vitro*.

Ostre bakteryjne zakażenia skóry i tkanek miękkich

- *Staphylococcus aureus*

- *Streptococcus pyogenes*
- *Streptococcus agalactiae*
- grupa *Streptococcus anginosus* (w tym *S. anginosus, S. intermedius* i *S. constellatus*)

Działanie przeciwbakteryjne przeciwko innym istotnym drobnoustrojom chorobotwórczym

Nie określono skuteczności klinicznej przeciwko następującym drobnoustrojom chorobotwórczym, jednak badania *in vitro* sugerują, że te drobnoustroje będą wrażliwe na tedyzolid przy braku nabytego mechanizmu oporności:

- *Staphylococcus lugdunensis*

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków wstrzymała obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego Sivextro w jednej lub kilku podgrupach populacji dzieci i młodzieży w leczeniu ostrych zakażeń skóry i tkanek miękkich (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Doustny i dożylny tedyzolidu fosforan jest prolekiem, który jest szybko przekształcany przez fosfatazy do tedyzolidu, substancji mikrobiologicznie czynnej. W niniejszym punkcie omówiono wyłącznie profil farmakokinetyczny tedyzolidu. Badania farmakokinetyczne przeprowadzono u zdrowych ochotników, a analizy farmakokinetyczne populacji przeprowadzono u uczestników badań fazy III.

Wchłanianie

Średnie wartości (SD) C_{max} tedyzolidu w stanie stacjonarnym wynoszące odpowiednio 2,2 (0,6) i 3,0 (0,7) µg/ml oraz wartości pola pod krzywą (AUC) wynoszące 25,6 (8,5) i 29,2 (6,2) µg·h/ml były podobne po doustnym i dożylnym podaniu tedyzolidu fosforanu. Bezwzględna biodostępność tedyzolidu wynosi ponad 90%. Maksymalne stężenia tedyzolidu w osoczu występują po około trzech godzinach po podaniu doustnym tedyzolidu fosforanu na czczo.

Maksymalne stężenia (C_{max}) tedyzolidu są zmniejszone o około 26%, jeśli tedyzolidu fosforan został przyjęty po bardzo tłustym posiłku i występują z 6-godzinnym opóźnieniem w porównaniu do pacjentów będących na czczo. Całkowite narażenie ($AUC_{0-\infty}$) natomiast pozostaje niezmienione zarówno u pacjentów przyjmujących produkt leczniczy po posiłku, jak i będących na czczo.

Dystrybucja

Tedyzolid z białkami ludzkiego osocza wiąże się średnio w około 70-90%.
U zdrowych dorosłych ochotników (n=8) średnia objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym po podaniu pojedynczej dawki dożylnej 200 mg tedyzolidu fosforanu, wynosiła od 67 l do 80 l.

Metabolizm

Tedyzolidu fosforan jest przekształcany przez endogenne fosfatazy osoczowe i fosfatazy tkankowe do tedyzolidu – substancji mikrobiologicznie czynnej. Oprócz tedyzolidu, który stanowi około 95% całkowitego AUC w osoczu znakowanego izotopem węgla, nie ma innych istotnych krążących metabolitów. Tedyzolid podczas inkubacji z pulą mikrosomów ludzkiej wątroby pozostawał stabilny, co sugeruje, że nie jest substratem dla enzymów wątrobowych CYP450. W metabolizmie tedyzolidu uczestniczy kilka enzymów sulfotransferazy - SULT (SULT1A1, SULT1A2 i SULT2A1), tworząc nieaktywny i niekrążący koniugat siarczanowy wykrywany w wydalinach.

Eliminacja

Tedyzolid jest usuwany z wydalinami, głównie w postaci niekrążącego koniugatu siarczanowego. Po pojedynczym podaniu na czczo tedyzolidu fosforanu znakowanego ^{14}C, jest on w większości usuwany z organizmu przez wątrobę. W kale wykrywane jest 81,5%, a w moczu 18% dawki radioaktywnej. Eliminacja w większości (> 85%) następuje w ciągu 96 godzin. Mniej niż 3% podanej dawki tedyzolidu fosforanu jest wydalane w postaci czynnego tedyzolidu. Okres półtrwania tedyzolidu wynosi około 12 godzin, a klirens całkowity 6-7 l/godzinę.

Liniowość lub nieliniowość

Tedyzolid wykazuje farmakokinetykę liniową w odniesieniu do dawki i czasu. Wartości C_{max} i AUC tedyzolidu zwiększyły się, w przybliżeniu proporcjonalnie do dawki, po podaniu pojedynczej dawki doustnej od 200 mg do 1200 mg i po podaniu dawki dożylnej od 100 mg do 400 mg. Stężenia w stanie stacjonarnym występują w ciągu 3 dni i są zgodne z przewidywanymi, na podstawie okresu półtrwania wynoszącego około 12 godzin. Wskazują one na umiarkowaną kumulację substancji czynnej wynoszącą około 30% po kilku podaniach tedyzolidu raz na dobę doustnie lub dożylnie.

Szczególne grupy pacjentów

Zaburzenia czynności nerek
Po podaniu pojedynczej dawki dożylnej 200 mg tedyzolidu fosforanu ośmiu uczestnikom badania z ciężką niewydolnością nerek [szacowana wielkość filtracji kłębuszkowej (eGFR) < 30 ml/min], wartość C_{max} pozostawała zasadniczo niezmieniona, a wartość $AUC_{0-\infty}$ uległa zmianie o mniej niż 10% w porównaniu do tych wartości u 8 zdrowych uczestników z grupy kontrolnej. Hemodializa usuwa tedyzolidu fosforan z krążenia ogólnoustrojowego jedynie w niewielkim stopniu, co oceniono u uczestników ze schyłkową chorobą nerek (eGFR < 15 ml/min). Współczynnik eGFR obliczono stosując równanie MDRD4.

Zaburzenia czynności wątroby
Po podaniu pojedynczej dawki doustnej 200 mg tedyzolidu fosforanu parametry farmakokinetyczne tedyzolidu nie ulegają zmianie u pacjentów z umiarkowanym (n=8) lub ciężkim (n=8) zaburzeniem czynności wątroby (grupa B i C w skali Childa-Pugha).

Pacjenci w podeszłym wieku (≥65 lat)
Parametry farmakokinetyczne tedyzolidu u zdrowych ochotników w podeszłym wieku (w wieku 65 lat i starszych, z co najmniej pięcioma uczestnikami w wieku co najmniej 75 lat; n=14), były porównywalne z parametrami u młodszych uczestników z grupy kontrolnej (w wieku od 25 do 45 lat; n=14) po podaniu pojedynczej dawki doustnej 200 mg tedyzolidu fosforanu.

Dzieci i młodzież
Farmakokinetykę tedyzolidu oceniano u młodzieży (12 do 17 lat; n=20) po podaniu pojedynczej dawki 200 mg tedyzolidu fosforanu doustnie lub dożylnie oraz u młodzieży (12 do < 18 lat; n=91) otrzymującej tedyzolidu fosforan w dawce 200 mg dożylnie lub doustnie co 24 godziny przez 6 dni. Przybliżone średnie wartości C_{max} i $AUC_{0-24godz.}$ w stanie stacjonarnym tedyzolidu u młodzieży wynosiły 3,37 µg/ml i 30,8 µg godz./ml, podobnie jak u dorosłych.

W Tabeli 2 przedstawiono średnie parametry farmakokinetyczne tedyzolidu po podaniu wielokrotnym tedyzolidu fosforanu w postaci infuzji dożylnej i tabletki doustnej u dzieci i młodzieży w wieku < 12 lat. W porównaniu z pacjentami dorosłymi otrzymującymi tedyzolidu fosforan w dawce 200 mg raz na dobę, ekspozycje na tedyzolid w stanie stacjonarnym ($AUC_{0-24godz.}$ i C_{max}) są wyższe u dzieci i młodzieży w wieku < 12 lat otrzymujących zalecane dawki tedyzolidu fosforanu.

Tabela 2: Średnia geometryczna (%CV) przewidywanych, szacunkowych parametrów farmakokinetycznych populacji tedyzolidu w stanie stacjonarnym u dzieci i młodzieży[a] w wieku poniżej 12 lat i o masie ciała co najmniej 35 kg

Schemat dawkowania	Całkowita dawka dobowa	Droga podania	$AUC_{0\text{-}24godz.}$ w stanie stacjonarnym (mcg·h/ml)	C_{max} w stanie stacjonarnym (mcg/ml)
200 mg Raz na dobę	200 mg	iv.	38,70 (32,00)	5,02 (15,73)
		Doustna (tabletka)	36,96 (32,00)	3,21 (21,16)

AUC, pole powierzchni pod krzywą zależności stężenia od czasu; C_{max}, stężenie maksymalne; %CV, współczynnik zmienności.

[a] N=16

Płeć
Wpływ płci na parametry farmakokinetyczne tedyzolidu fosforanu oceniano u zdrowych mężczyzn i kobiet podczas badań klinicznych oraz podczas analizy farmakokinetyki populacji. Farmakokinetyka tedyzolidu była podobna u mężczyzn i u kobiet.

Badania interakcji produktów leczniczych

Wpływ innych produktów leczniczych na Sivextro

Badania *in vitro* wykazały, że nie należy się spodziewać interakcji między tedyzolidem a inhibitorami lub induktorami izoenzymów cytochromu P450 (CYP).

W badaniach *in vitro* zidentyfikowano kilka izoenzymów sulfotransferaz (ang. SULT, *Sulfotransferase* - SULT1A1, SULT1A2 oraz SULT2A1), które mają zdolność do koniugacji z tedyzolidem, co sugeruje że nie ma jednego izoenzymu, odgrywającego decydującą rolę dla klirensu tedyzolidu.

Wpływ Sivextro na inne produkty lecznicze

Enzymy metabolizujące produkty lecznicze
Badania *in vitro* na mikrosomach ludzkiej wątroby wskazują, że tedyzolidu fosforan i tedyzolid nie hamują w znacznym stopniu metabolizmu przebiegającego z udziałem któregokolwiek z następujących izoenzymów CYP (CYP1A2, CYP2C19, CYP2A6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6 i CYP3A4). Tedyzolid nie zmieniał aktywności wybranych izoenzymów CYP, ale w badaniach *in vitro* obserwowano indukcję CYP3A4 mRNA w hepatocytach.

W badaniu klinicznym porównującym farmakokinetykę pojedynczej dawki (2 mg) midazolamu (substratu CYP3A4) podawanego jako jedyny lek, lub w skojarzeniu z tedyzolidu fosforanem (200 mg raz na dobę, doustnie, przez 10 dni), nie wykazano klinicznie istotnej różnicy w C_{max} lub AUC midazolamu. Nie jest konieczne dostosowanie dawki jednocześnie stosowanych substratów CYP3A4 podczas leczenia produktem leczniczym Sivextro.

Transportery błonowe
Badano *in vitro* możliwości tedyzolidu lub tedyzolidu fosforanu w zakresie hamowania transportu substratów wzorcowych przez ważne transportery biorące udział w wychwycie (OAT1, OAT3, OATP1B1, OATP1B3, OCT1 i OCT2) i aktywnym usuwaniu leków (P-gp i BCRP). Nie oczekuje się wystąpienia klinicznie istotnych interakcji z tymi transporterami, z wyjątkiem BCRP.

W badaniu klinicznym porównującym farmakokinetykę pojedynczej dawki (10 mg) rosuwastatyny (substratu BCRP) podawanej jako jedyny lek, lub w skojarzeniu z 200 mg tedyzolidu fosforanu podawanym doustnie, zaobserwowano wzrost AUC i C_{max} rosuwastatyny o odpowiednio 70% i 55%,

gdy podawano ją w skojarzeniu z produktem leczniczym Sivextro (patrz punkt 4.5). W związku z tym produkt leczniczy Sivextro podawany doustnie może powodować zahamowanie BCRP na poziomie jelitowym.

Hamowanie monoaminooksydazy
Tedyzolid jest odwracalnym inhibitorem monoaminooksydazy (MAO) w warunkach *in vitro,* jednak nie przewiduje się żadnych interakcji, porównując wartości IC_{50} i przewidywane narażenie organizmu na tedyzolid znajdujący się w osoczu u ludzi. Nie obserwowano hamowania MAO-A podczas badań fazy I, zaprojektowanych specjalnie w celu zbadania możliwości występowania tej interakcji.

Leki o działaniu adrenergicznym
U zdrowych ochotników przeprowadzono dwa badania skrzyżowane (ang. cross-over) z grupą kontrolną otrzymującą placebo, w celu oceny możliwości tedyzolidu fosforanu w stanie stacjonarnym, stosowanego w dawce doustnej 200 mg, do nasilenia odpowiedzi presyjnej (zwiększenie ciśnienia tętniczego) na pseudoefedrynę i tyraminę. W przypadku pseudoefedryny nie obserwowano istotnych zmian ciśnienia krwi i częstości akcji serca. Mediana dawki tyraminy mogącej spowodować zwiększenie ciśnienia skurczowego krwi tętniczej o ≥30 mmHg w stosunku do wartości wyjściowej przed podaniem dawki, wynosiła 325 mg w przypadku podawania tyraminy w skojarzeniu z tedyzolidu fosforanem, w porównaniu do 425 mg w przypadku podawania tyraminy z placebo. Nie przewiduje się, aby odpowiedzią organizmu na podawanie produktu leczniczego Sivextro z pokarmem bogatym w tyraminę (tj. zawierającym tyraminę w stężeniu około 100 mg) było zwiększenie ciśnienia tętniczego.

Leki serotoninergiczne
Działanie serotoninergiczne tedyzolidu fosforanu w dawkach będących maksymalnie 30-krotnością odpowiedniej dawki stosowanej u ludzi, nie różniło się od działania serotoninergicznego podłoża produktu leczniczego w modelu mysim, który prognozuje działanie serotoninergiczne na mózg. Istnieją ograniczone dane dotyczące interakcji pomiędzy lekami serotoninergicznymi a tedyzolidu fosforanem u pacjentów. Podczas badań fazy III uczestnicy przyjmujący leki serotoninergiczne takie jak leki przeciwdepresyjne (np. selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny (SSRI), trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne i agoniści receptorów serotoninowych 5-hydroksytryptaminy (5-HT1) tryptany, meperydyna lub buspiron, byli wykluczeni z udziału w badaniach.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Nie przeprowadzono długotrwałych badań działania rakotwórczego tedyzolidu fosforanu.

Podawanie wielokrotne doustne i dożylne tedyzolidu fosforanu szczurom podczas jednomiesięcznych i trzymiesięcznych badań toksyczności powodowało ubogokomórkowość szpiku kostnego (komórek mieloidalnych, erytroidalnych i megakariocytów), zależną od dawki i czasu, z towarzyszącym temu zmniejszeniem liczby krążących krwinek czerwonych, białych i płytek krwi. Te działania wskazywały na istnienie odwracalności i wystąpiły przy narażeniu organizmu na tedyzolid znajdujący się w osoczu (wyrażonym za pomocą AUC), co najmniej sześciokrotnie większym niż narażenie na tedyzolid znajdujący się w osoczu po podaniu dawki terapeutycznej stosowanej u ludzi. Podczas miesięcznego badania immunotoksyczności u szczurów wykazano, że wielokrotne doustne stosowanie tedyzolidu fosforanu spowodowało znaczne zmniejszenie liczby komórek B i komórek T śledziony oraz zmniejszenie miana IgG w osoczu. Te objawy występowały przy narażeniu na tedyzolid znajdujący się w osoczu (AUC) co najmniej trzykrotnie większym, niż przewidywane narażenie na tedyzolid znajdujący się w osoczu u ludzi, po podaniu dawki terapeutycznej.

W badaniach na młodych szczurach nie zaobserwowano żadnych specyficznych ani unikalnych organów docelowych toksyczności w porównaniu do tych już określonych w badaniach toksyczności powtarzanych dawek doustnych u dorosłych szczurów. Jednak ekspozycja na poziomie bez obserwowanych działań niepożądanych (ang. NOAEL, *no observed adverse effect level*) (na podstawie $AUC_{0\text{-}24godz.}$) w badaniu dotyczącym toksyczności u młodych była 2-krotnie niższa w porównaniu do ekspozycji w 28-dniowym badaniu na dorosłych szczurach. W związku z tym poziomy ekspozycji w osoczu w badaniu dotyczącym toksyczności u młodych były podobne do

poziomów u dzieci i młodzieży przy dawce terapeutycznej u ludzi.

Specjalne badanie neuropatologiczne przeprowadzono na szczurach biało-czarnych rasy Long-Evans, którym podawano codziennie tedyzolidu fosforan maksymalnie do 9 miesięcy. W badaniu wykorzystano czułą ocenę morfologiczną tkanek obwodowego i ośrodkowego układu nerwowego utrwalonych za pomocą perfuzji. Nie stwierdzono objawów neurotoksyczności, w tym zmian neurobehawioralnych ani neuropatii nerwu wzrokowego lub neuropatii obwodowych związanych z doustnym podawaniem tedyzolidu przez 1, 3, 6 lub 9 miesięcy w dawkach do wielkości powodujących narażenie organizmu na lek znajdujący się w osoczu (AUC) ośmiokrotnie większe, niż narażenie na lek znajdujący się w osoczu u ludzi, spodziewane po podaniu doustnej dawki terapeutycznej.

Tedyzolidu fosforan nie wykazywał genotoksyczności we wszystkich badaniach *in vitro* [testy mutacji powrotnych bakterii (test Amesa), aberracji chromosomowych na komórkach płucnych chomika chińskiego (CHL)] i we wszystkich badaniach *in vivo* (test mikrojądrowy szpiku kostnego myszy, badanie nieplanowanej syntezy DNA w komórkach wątroby szczura). Tedyzolid powstały po aktywacji metabolicznej z tedyzolidu fosforanu (*in vitro* i *in vivo*) badano również pod kątem genotoksyczności. Wynik badania genotoksyczności tedyzolidu w teście *in vitro* aberracji chromosomowych na komórkach płucnych chomika chińskiego (CHL) był dodatni, a ujemny w innych badaniach *in vitro* (test Amesa, badanie mutagenności na komórkach chłoniaka myszy) i *in vivo* w teście mikrojądrowym szpiku kostnego myszy.

Tedyzolidu fosforan nie miał niepożądanego wpływu na płodność i zdolności rozrodcze samców szczurów, w tym spermatogenezę, po podaniu dawek doustnych do maksymalnej badanej dawki wynoszącej 50 mg/kg mc./dobę, ani dorosłych samic szczurów po podaniu dawek doustnych do maksymalnej dawki badanej wynoszącej 15 mg/kg mc./dobę. Te wielkości dawek odpowiadają marginesom narażenia większym co najmniej 5,3-krotnie w przypadku samców i co najmniej 4,2-krotnie w przypadku samic, względem wartości $AUC_{0\text{-}24godz.}$ tedyzolidu znajdującego się w osoczu u ludzi, po podaniu doustnych dawek terapeutycznych.

Badania rozwoju zarodka/płodu u myszy i szczurów nie wykazały działania teratogennego przy poziomie narażenia stanowiącym czterokrotność i sześciokrotność narażenia u ludzi. W badaniach zarodka/płodu wykazano, że tedyzolidu fosforan działa toksycznie na rozwój płodów myszy i szczurów. Działanie na rozwój płodowy u myszy przy braku objawów toksycznych u matki, obejmowało zmniejszenie masy ciała płodu i zwiększenie częstości występowania połączenia chrząstki żebrowej (nasilenie naturalnych skłonności genetycznych do występowania nieprawidłowości w budowie mostka u myszy szczepu CD-1) po podaniu dużej dawki 25 mg/kg mc./dobę (szacunkowa czterokrotność poziomu narażenia występującego u ludzi na podstawie wartości AUC). U szczurów obserwowano zmniejszenie masy ciała płodów i zwiększenie częstości występowania zmian szkieletowych, w tym zmniejszenia mineralizacji kości segmentów mostka płodowego, kręgów i czaszki, po podaniu dużych dawek 15 mg/kg mc./dobę (szacowana sześciokrotność narażenia występującego u ludzi na podstawie wartości AUC), które wiązały się z działaniem toksycznym u matek (zmniejszenie masy ciała matek). Największe stężenia leku nie powodujące działań niepożądanych (NOAEL) w zakresie toksyczności u płodów myszy (5 mg/kg mc/dobę) oraz toksyczności u matek i płodów szczurów (2,5 mg/kg mc./dobę), były związane z wartościami pola pod krzywą (AUC) tedyzolidu znajdującego się w osoczu, w przybliżeniu odpowiadającymi wartości AUC tedyzolidu u ludzi po podaniu doustnej dawki terapeutycznej.

Tedyzolid przenika do mleka karmiących samic szczurów, a stężenia tedyzolidu w mleku były podobne do stężeń w osoczu.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki

Celuloza mikrokrystaliczna
Mannitol
Powidon
Krospowidon
Magnezu stearynian

Otoczka tabletki

Alkohol poliwinylowy
Tytanu dwutlenek (E171)
Makrogol
Talk
Żelaza tlenek żółty (E 172)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Produkt leczniczy jest pakowany w perforowane, zabezpieczone przed dziećmi, podzielne na dawki pojedyncze blistry z polichlorku winylu (PVC)/przezroczystej folii z polichlorku winylidenu (PVdC) i folii z aluminium/politereftalanu etylenu (PET)/papieru, zawierające 6 × 1 tabletkę.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER POZWOLENIA (NUMERY POZWOLEŃ) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/15/991/001

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 23 marca 2015 r.
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 9 stycznia 2020 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków https://www.ema.europa.eu.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Sivextro 200 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda fiolka zawiera 200 mg tedyzolidu fosforanu w postaci disodu tedyzolidu fosforanu.

Po rekonstytucji jeden ml roztworu zawiera 50 mg tedyzolidu fosforanu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji (proszek do sporządzania koncentratu).

Biały lub prawie biały proszek.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Sivextro w postaci proszku do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji jest wskazany w leczeniu ostrych zakażeń bakteryjnych skóry i tkanek miękkich (ang. ABSSSI, *acute bacterial skin and skin structure infections*) od urodzenia (patrz punkty 4.4 i 5.1).

Należy wziąć pod uwagę oficjalne zalecenia dotyczące odpowiedniego stosowania produktów przeciwbakteryjnych.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Dorośli oraz młodzież i dzieci o masie ciała co najmniej 35 kg
Zalecana dawka tedyzolidu fosforanu wynosi 200 mg raz na dobę przez 6 dni.

Tedyzolidu fosforan w postaci tabletek lub proszku do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji można stosować w leczeniu początkowym. Jeśli jest to klinicznie wskazane, pacjenci, którzy rozpoczęli leczenie produktem leczniczym w postaci pozajelitowej, mogą go zamienić na postać doustną.

Młodzież i dzieci o masie ciała co najmniej 35 kg

Zalecane dawkowanie dożylne tedyzolidu fosforanu przedstawiono w Tabeli 1. U tych pacjentów tedyzolidu fosforan jest podawany dwa razy na dobę przez 6 dni we wlewie dożylnym (iv.) trwającym 1 godzinę.

Tabela 1: Dożylne dawkowanie tedyzolidu fosforanu u dzieci i młodzieży o masie ciała poniżej 35 kg

Przedział wagowy (kg)	Dawka	Częstość
od 1 do mniej niż 3	6 mg	Dwa razy na dobę
od 3 do mniej niż 6	12 mg	Dwa razy na dobę
od 6 do mniej niż 10	20 mg	Dwa razy na dobę
od 10 do mniej niż 14	30 mg	Dwa razy na dobę
od 14 do mniej niż 20	40 mg	Dwa razy na dobę
od 20 do mniej niż 35	60 mg	Dwa razy na dobę

Jeśli dawka produktu leczniczego została pominięta, należy ją podać pacjentowi najszybciej jak to możliwe w ciągu 8 godzin przed podaniem kolejnej planowanej dawki. Jeśli do podania kolejnej dawki pozostało mniej niż 8 godzin, lekarz powinien poczekać do czasu podania kolejnej planowanej dawki. Nie należy stosować podwójnej dawki w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku (≥ 65 lat)
Nie jest konieczna zmiana dawki (patrz punkt 5.2). Doświadczenie kliniczne w zakresie stosowania produktu leczniczego u pacjentów w wieku ≥75 lat jest ograniczone.

Zaburzenia czynności wątroby
Nie jest konieczna zmiana dawki (patrz punkt 5.2).

Zaburzenia czynności nerek
Nie jest konieczna zmiana dawki (patrz punkt 5.2).

Dzieci i młodzież
Tedyzolidu fosforan jest dostępny w dawce 200 mg w postaci tabletek dla młodzieży i dzieci o masie ciała co najmniej 35 kg.

Sposób podawania

Produkt leczniczy Sivextro musi być podawany w infuzji dożylnej przez 60 minut.

Instrukcja dotycząca rekonstytucji (rozpuszczania) i rozcieńczania produktu leczniczego przed podaniem, patrz punkt 6.6.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Pacjenci z neutropenią

Nie badano bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności tedyzolidu fosforanu u pacjentów z neutropenią (liczba granulocytów obojętnochłonnych < 1000 komórek/mm^3). W modelu zwierzęcym zakażenia, w przypadku braku granulocytów, przeciwbakteryjne działanie tedyzolidu było zmniejszone. Znaczenie kliniczne tych obserwacji nie jest znane. W leczeniu pacjentów z neutropenią oraz ostrymi zakażeniami bakteryjnymi skóry i tkanek miękkich należy rozważyć alternatywne metody leczenia (patrz punkt 5.1).

Zaburzenia czynności mitochondriów

Tedyzolid hamuje syntezę białek w mitochondriach. W wyniku takiego hamowania mogą wystąpić działania niepożądane takie jak kwasica mleczanowa, niedokrwistość i neuropatia (nerwu wzrokowego i obwodowa). Takie zdarzenia obserwowano w przypadku podawania innego produktu leczniczego z grupy oksazolidynonów przez okres czasu przekraczający czas leczenia, zalecany w przypadku stosowania tedyzolidu fosforanu.

Zahamowanie czynności szpiku kostnego

Podczas leczenia tedyzolidu fosforanem obserwowano trombocytopenię, zmniejszenie stężenia hemoglobiny i zmniejszenie liczby granulocytów obojętnochłonnych. Zgłaszano niedokrwistość, leukopenię i pancytopenię u pacjentów leczonych innym produktem leczniczym z grupy oksazolidynonów i wydaje się, że ryzyko wystąpienia takich reakcji ma związek z czasem trwania leczenia.
Większość przypadków trombocytopenii wystąpiła podczas leczenia trwającego dłużej niż zalecany czas. Może istnieć związek dotyczący występowania trombocytopenii u pacjentów z niewydolnością nerek. Należy obserwować pacjentów, u których doszło do zahamowania czynności szpiku kostnego, a także należy ponownie ocenić stosunek korzyści do ryzyka. Jeśli leczenie jest kontynuowane, należy ściśle monitorować morfologię krwi oraz wdrożyć odpowiednie strategie postępowania.

Neuropatia obwodowa i zaburzenia nerwu wzrokowego

Neuropatię obwodową oraz neuropatię nerwu wzrokowego, czasami postępującą do utraty wzroku, obserwowano u pacjentów leczonych innym produktem leczniczym z grupy oksazolidynonów przez okres czasu przekraczający zalecany czas leczenia tedyzolidu fosforanem. Neuropatii (nerwu wzrokowego i obwodowej) nie obserwowano u pacjentów leczonych tedyzolidu fosforanem przez zalecany czas leczenia trwający 6 dni. Wszystkim pacjentom należy zalecić zgłaszanie objawów zaburzeń widzenia, takich jak zmiany ostrości widzenia, zmiany widzenia kolorów, niewyraźne widzenie lub zaburzenia pola widzenia. W takich przypadkach zaleca się niezwłoczne badanie, w razie konieczności ze skierowaniem do okulisty.

Kwasica mleczanowa

W związku ze stosowaniem innego produktu leczniczego z grupy oksazolidynonów zgłaszano występowanie kwasicy mleczanowej. Kwasicy mleczanowej nie obserwowano u pacjentów leczonych tedyzolidu fosforanem przez zalecany okres leczenia trwający 6 dni.

Reakcje nadwrażliwości

Tedyzolidu fosforan należy stosować ostrożnie u pacjentów ze znaną nadwrażliwością na inne oksazolidynony, ponieważ może wystąpić nadwrażliwość krzyżowa.

Biegunka związana z zakażeniem *Clostridioides difficile*

Zgłaszano biegunkę związaną z zakażeniem *Clostridioides difficile* (ang. CDAD, *Clostridioides difficile* associated diarrhoea) w przypadku stosowania fosforanu tedyzolidu (patrz punkt 4.8). CDAD może mieć różne nasilenie - od łagodnej biegunki po zapalenie okrężnicy zakończone zgonem. Leczenie lekami przeciwbakteryjnymi zmienia prawidłową florę bakteryjną okrężnicy i może umożliwiać nadmierne namnażanie się *C. difficile*.

Należy rozważyć CDAD u wszystkich pacjentów, u których po zastosowaniu antybiotyków występuje ciężka biegunka. Niezbędne jest przeprowadzenie dokładnego wywiadu lekarskiego, ponieważ zgłaszano występowanie CDAD po ponad dwóch miesiącach po podaniu leków przeciwbakteryjnych.

W przypadku podejrzewania lub potwierdzenia CDAD należy zaprzestać stosowania tedyzolidu fosforanu i, jeśli to możliwe, innych leków przeciwbakteryjnych, nieskierowanych przeciwko

C. difficile, oraz natychmiast podjąć odpowiednie działania terapeutyczne. Należy rozważyć odpowiednie leczenie podtrzymujące, antybiotykoterapię *C. difficile* oraz przeprowadzić ocenę chirurgiczną. W takiej sytuacji są przeciwwskazane produkty lecznicze hamujące perystaltykę.

Hamowanie oksydazy monoaminowej

Tedyzolid jest odwracalnym, nieselektywnym inhibitorem monoaminooksydazy (MAO) w warunkach *in vitro* (patrz punkt 4.5).

Zespół serotoninowy

Donoszono o spontanicznych zgłoszeniach zespołu serotoninowego, związanego z jednoczesnym podawaniem oksazolidynonów, w tym tedyzolidu fosforanu, z lekami serotoninergicznymi (takimi jak leki przeciwdepresyjne i opioidy), (patrz punkt 4.5).

Należy zachować ostrożność podczas podawania tedyzolidu z tymi produktami leczniczymi. Pacjentów należy ściśle obserwować pod kątem wystąpienia objawów przedmiotowych i podmiotowych zespołu serotoninowego, takich jak zaburzenia funkcji poznawczych, hiperpireksja, hiperrefleksja i brak koordynacji. W razie wystąpienia objawów przedmiotowych i podmiotowych lekarz powinien rozważyć odstawienie jednego lub obu produktów leczniczych.

Drobnoustroje niewrażliwe

Przepisywanie tedyzolidu fosforanu w przypadku braku potwierdzonego lub zdecydowanie podejrzewanego zakażenia bakteryjnego zwiększa ryzyko rozwoju lekooporności bakterii.

Zasadniczo tedyzolid nie działa na bakterie Gram-ujemne.

Ograniczenia danych klinicznych

Rodzaje leczonych ABSSSI ograniczały się wyłącznie do zapalenia tkanki łącznej i (lub) róży, ciężkich ropni skórnych i zakażeń ran. Nie badano innych rodzajów zakażeń skóry.

Doświadczenie w zakresie stosowania tedyzolidu fosforanu w leczeniu pacjentów z ostrymi zakażeniami bakteryjnymi skóry i tkanek miękkich ze współistniejącą wtórną bakteriemią jest ograniczone. Nie ma też doświadczenia w leczeniu pacjentów z ostrymi zakażeniami bakteryjnymi skóry i tkanek miękkich ze współistniejącą ciężką posocznicą lub wstrząsem septycznym.

Badania kliniczne z grupą kontrolną nie obejmowały pacjentów z neutropenią (liczba granulocytów obojętnochłonnych < 1000 komórek/mm^3) lub silnie obniżoną odpornością.

Sód

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na fiolkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Interakcje farmakokinetyczne

W badaniu klinicznym porównującym farmakokinetykę pojedynczej dawki (10 mg) rosuwastatyny (substrat białka oporności raka piersi (ang. BCRP; *Breast Cancer Resistance Protein*)), podawanej jako jedyny lek lub w skojarzeniu z tedyzolidu fosforanem (dawka doustna 200 mg raz na dobę), podczas podawania w skojarzeniu z tedyzolidu fosforanem AUC i C_{max} rosuwastatyny wzrosły odpowiednio o około 70% i 55%. W związku z tym tedyzolidu fosforan podawany doustnie może powodować zahamowanie BCRP na poziomie jelitowym. Jeśli jest to możliwe, należy rozważyć, przerwanie podawania jednocześnie stosowanego produktu leczniczego będącego substratem BCRP

(takiego jak imatynib, lapatynib, metotreksat, pitawastatyna, rosuwastatyna, sulfasalazyna i topotekan) podczas 6 dni leczenia tedyzolidu fosforanem podawanym doustnie.

Interakcje farmakodynamiczne

Hamowanie oksydazy monoaminowej
Tedyzolid jest odwracalnym inhibitorem monoaminooksydazy (MAO) w warunkach *in vitro*. Nie przewiduje się jednak interakcji w przypadku porównania wartości IC_{50} dla hamowania MAO-A i przewidywanego narażenia na tedyzolid znajdujący się w osoczu u ludzi. U zdrowych ochotników przeprowadzono badania interakcji leków w celu określenia wpływu tedyzolidu fosforanu w stanie stacjonarnym, stosowanego w doustnej dawce 200 mg, na działanie pseudoefedryny i tyraminy zwiększające ciśnienie krwi. Nie obserwowano żadnych istotnych zmian ciśnienia krwi ani częstości akcji serca po podaniu pseudoefedryny u zdrowych ochotników oraz nie zaobserwowano klinicznie istotnego zwiększenia wrażliwości na tyraminę.

Możliwe interakcje serotoninergiczne
Nie badano możliwości wystąpienia interakcji serotoninergicznych ani u pacjentów, ani u zdrowych ochotników (patrz punkty 4.4 oraz 5.2).

Zgłoszenia po wprowadzeniu do obrotu: zgłaszano występowanie u pacjentów zespołu serotoninowego podczas stosowania tedyzolidu z lekami serotoninergicznymi (leki przeciwdepresyjne, opioidy), który ustępował po odstawieniu jednego lub obu leków.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak danych dotyczących stosowania tedyzolidu fosforanu u kobiet w okresie ciąży. Badania na myszach i szczurach wykazały wpływ na rozwój (patrz punkt 5.3). W celu zachowania ostrożności zalecane jest unikanie stosowania tedyzolidu fosforanu w okresie ciąży.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy tedyzolidu fosforan lub jego metabolity przenikają do mleka ludzkiego. Tedyzolid przenika do mleka szczurów (patrz punkt 5.3). Nie można wykluczyć zagrożenia dla noworodków/dzieci karmionych piersią. Należy podjąć decyzję czy przerwać karmienie piersią czy przerwać podawanie tedyzolidu fosforanu, biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka i korzyści z leczenia dla matki.

Płodność

Nie badano wpływu tedyzolidu fosforanu na płodność u ludzi. Badania tedyzolidu fosforanu na zwierzętach nie wykazały szkodliwego wpływu na płodność (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn

Produkt leczniczy Sivextro może wywierać niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn, ponieważ może powodować zawroty głowy, zmęczenie lub niezbyt często senność (patrz punkt 4.8).

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Dorośli
Najczęściej zgłaszane działania niepożądane, występujące u pacjentów otrzymujących tedyzolidu fosforan według zbiorczej analizy wyników badań klinicznych fazy III prowadzonych z grupą

kontrolną (tedyzolidu fosforan 200 mg raz na dobę przez 6 dni), obejmowały nudności (6,9%), ból głowy (3,5%), biegunkę (3,2%) i wymioty (2,3%), a ich nasilenie było zazwyczaj łagodne lub umiarkowane.

Jeśli porównać pacjentów otrzymujących tedyzolidu fosforan w monoterapii dożylnie lub z pacjentami, którzy otrzymywali go w monoterapii doustnie, profil bezpieczeństwa był podobny, z wyjątkiem większego odsetka zgłoszeń zaburzeń żołądka i jelit związanych z podawaniem doustnym.

Bezpieczeństwo stosowania zostało dodatkowo ocenione w randomizowanym, wieloośrodkowym badaniu prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby w Chinach, na Filipinach, Tajwanie i w Stanach Zjednoczonych w leczeniu ABSSSI z udziałem 292 dorosłych pacjentów leczonych tedyzolidu fosforanem w dawce 200 mg podawanym dożylnie i (lub) doustnie raz na dobę przez 6 dni, oraz z udziałem 297 pacjentów leczonych linezolidem w dawce 600 mg podawanym dożylnie i (lub) doustnie co 12 godzin przez 10 dni. Profil bezpieczeństwa w tym badaniu był podobny do tego z badań klinicznych fazy III, jednak reakcje w miejscu podania infuzji (zapalenie żyły) zgłaszano z większą częstością (2,7%) u pacjentów leczonych tedyzolidu fosforanem niż w grupie kontrolnej leczonej linezolidem (0%), szczególnie wśród Azjatów. Te wyniki wskazują na większą częstość występowania reakcji w miejscu podania infuzji (zapalenie żyły), niż obserwowane we wcześniejszych badaniach klinicznych z zastosowaniem tedyzolidu fosforanu.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Następujące działania niepożądane obserwowano podczas dwóch głównych badań porównawczych fazy III i jednego badania po dopuszczeniu do obrotu u dorosłych przyjmujących produkt leczniczy Sivextro (Tabela 2). Zwiększona aktywność AlAT, zwiększona aktywność AspAT oraz nieprawidłowe wyniki testów czynności wątroby były jedynymi działaniami niepożądanymi zgłoszonymi w jednym badaniu porównawczym fazy III u pacjentów w wieku od 12 do < 18 lat. Działania niepożądane zostały podane zgodnie z preferowanym nazewnictwem oraz klasyfikacją układów i narządów, oraz częstością występowania. Częstość określono jako: bardzo często (≥ 1/10); często (≥ 1/100 do < 1/10); niezbyt często (≥ 1/1000 do < 1/100); rzadko (≥ 1/10 000 do < 1/1000); bardzo rzadko (<1/10 000); częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Tabela 2: **Działania niepożądane zgodnie z klasyfikacją układów i narządów oraz częstością występowania zgłaszane w badaniach klinicznych i (lub) po wprowadzeniu do obrotu**

Klasyfikacja układów i narządów	**Częstość występowania**	**Działania niepożądane**
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	*Niezbyt często:*	Zakażenia grzybicze sromu i pochwy, zakażenie grzybicze, zakażenie drożdżakowe sromu i pochwy, ropień, zapalenie okrężnicy wywołane zakażeniem *Clostridioides difficile*, dermatofitoza, zakażenie drożdżakowe jamy ustnej, zakażenie układu oddechowego
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	*Niezbyt często:* *Częstość nieznana*:*	Limfadenopatia Trombocytopenia*
Zaburzenia układu immunologicznego	*Niezbyt często:*	Nadwrażliwość na leki
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	*Niezbyt często:*	Odwodnienie, niedostateczna kontrola glikemii, hiperkaliemia
Zaburzenia psychiczne	*Niezbyt często:*	Bezsenność, zaburzenia snu, lęk, koszmary senne

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość występowania	Działania niepożądane
Zaburzenia układu nerwowego	*Często:* *Niezbyt często:*	Bóle głowy, zawroty głowy Senność, zaburzenia smaku, drżenie, parestezje, niedoczulica
Zaburzenia oka	*Niezbyt często:*	Niewyraźne widzenie, strąty ciała szklistego
Zaburzenia serca	*Niezbyt często:*	Bradykardia
Zaburzenia naczyniowe	*Niezbyt często:*	Nagłe zaczerwienienie twarzy, uderzenia gorąca
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	*Niezbyt często:*	Kaszel, suchość błon śluzowych nosa, zastój w krążeniu płucnym
Zaburzenia żołądka i jelit	*Często:* *Niezbyt często:*	Nudności, biegunka, wymioty Ból brzucha, zaparcia, uczucie dyskomfortu w jamie brzusznej, suchość w jamie ustnej, niestrawność, ból w nadbrzuszu, wzdęcie z oddawaniem gazów, choroba refluksowa przełyku, obecność świeżej krwi w kale, odruchy wymiotne
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	*Często:* *Niezbyt często:*	Świąd uogólniony Nadmierne pocenie się, świąd, wysypka, pokrzywka, łysienie, wysypka rumieniowata, wysypka uogólniona, trądzik, świąd na tle uczuleniowym, wysypka grudkowo-plamista, wysypka grudkowa, wysypka ze świądem
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	*Niezbyt często:*	Ból stawów, skurcze mięśni, ból pleców, uczucie dyskomfortu w kończynach, ból szyi
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	*Niezbyt często:*	Nieprawidłowy zapach moczu
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	*Niezbyt często:*	Świąd sromu i pochwy
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	*Często:* *Niezbyt często:*	Zmęczenie, reakcje w miejscu podania infuzji (zapalenie żyły) Dreszcze, ból w miejscu podania infuzji, drażliwość, gorączka, reakcja związana z infuzją, obrzęk obwodowy
Badania diagnostyczne	*Niezbyt często:*	Zmniejszenie siły chwytania, zwiększenie aktywności aminotransferaz, zmniejszenie liczby białych krwinek

* Na podstawie zgłoszeń po wprowadzeniu do obrotu. Ponieważ działania te były zgłaszane dobrowolnie przez osoby z populacji o nieznanej liczebności, nie można w sposób wiarygodny oszacować częstości ich występowania, która w związku z tym sklasyfikowana jest jako nieznana.

Dzieci i młodzież
W badaniach z udziałem dzieci i młodzieży w wieku od urodzenia do < 18 lat profil bezpieczeństwa stosowania tedyzolidu fosforanu był zasadniczo podobny do profilu obserwowanego u osób dorosłych.

W badaniach klinicznych dotyczących leczenia ABSSSI najczęstszymi działaniami niepożądanymi występującymi u dzieci i młodzieży w wieku < 18 lat otrzymującymi tedyzolidu fosforan były nudności (1,1%), wymioty (1,1%) oraz zapalenie żył (1,1%).

Bezpieczeństwo stosowania tedyzolidu fosforanu u młodzieży oceniono w jednym badaniu klinicznym fazy 3, z udziałem 91 pacjentów z populacji dzieci i młodzieży (w wieku od 12 do < 18 lat) z ABSSSI leczonych dożylnie (iv.) i (lub) doustnie produktem leczniczym Sivextro w dawce 200 mg przez 6 dni oraz 29 pacjentów leczonych komparatorami przez 10 dni.

Bezpieczeństwo stosowania tedyzolidu fosforanu (dożylnie i/lub doustnie) oceniono także w 2 badaniach klinicznych, w których podawano wielokrotne dawki 83 dzieciom w wieku < 12 lat. Obejmowały one 44 dzieci w wieku od 6 do < 12 lat otrzymujących medianę dawkowania wynoszącą

9 dni (zakres od 1. do 12 dni), 16 dzieci w wieku od 2 do < 6 lat otrzymujących medianę dawkowania wynoszącą 9 dni (zakres od 2 do 14 dni), 15 dzieci w wieku od 28 dni do < 2 lat otrzymujących medianę dawkowania wynoszącą 10 dni (zakres od 6 do 11 dni) oraz 8 noworodków w wieku < 28 dni (4 urodzone o czasie i 4 wcześniaki) otrzymujących medianę dawkowania wynoszącą 3 dni (zakres 3 dni).

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych
Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

4.9 Przedawkowanie

W przypadku przedawkowania, należy zaprzestać stosowania produktu leczniczego Sivextro i zastosować ogólne leczenie podtrzymujące. Hemodializa usuwa tedyzolid z krążenia ogólnoustrojowego jedynie w niewielkim stopniu. Największa pojedyncza dawka podana w badaniach klinicznych wynosiła 1200 mg. Wszystkie działania niepożądane po podaniu takiej dawki miały łagodne lub umiarkowane nasilenie.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwbakteryjne do stosowania ogólnego, inne leki przeciwbakteryjne
kod ATC: J01XX11

Mechanizm działania

Tedyzolidu fosforan jest prolekiem oksazolidynonu fosforanu. Działanie przeciwbakteryjne tedyzolidu jest związane z wiązaniem się z podjednostką 50S rybosomu bakteryjnego, co powoduje zahamowanie syntezy białek.

Tedyzolid działa przede wszystkim na bakterie Gram-dodatnie.

Tedyzolid działa bakteriostatycznie na enterokoki, gronkowce i paciorkowce w warunkach *in vitro*.

Oporność

Najczęściej obserwowane mutacje u gronkowców i enterokoków, będące przyczyną oporności na oksazolidynony, występują w jednej lub kilku kopiach genów 23S rRNA (G2576U i T2500A). Drobnoustroje oporne na oksazolidynony w wyniku mutacji w genach chromosomowych kodujących 23S rRNA lub białkach rybosomowych (L3 i L4), zwykle wykazują oporność krzyżową na tedyzolid.

Drugi mechanizm oporności jest kodowany przez gen kodujący oporność na chloramfenikol-florfenikol (*cfr)* przenoszony przez plazmid i związany z transpozonem, kodujący oporność w gronkowcach i enterokokach na oksazolidynony, fenikole, linkozamidy, pleuromutyliny, streptograminę A i makrolidy o 16-członowych pierścieniach. W związku z grupą hydroksymetylową w pozycji C5, tedyzolid zachowuje działanie przeciwko szczepom *Staphylococcus aureus* z ekspresją genu *cfr,* przy braku mutacji chromosomowych.

Mechanizm działania jest inny niż w przypadku innych leków przeciwbakteryjnych, nie należących do grupy oksazolidynonów, dlatego wystąpienie oporności krzyżowej pomiędzy tedyzolidem a lekami przeciwbakteryjnymi należącymi do innych grup leków jest bardzo mało prawdopodobne.

Działanie przeciwbakteryjne w terapii skojarzonej z innymi lekami przeciwbakteryjnymi i przeciwgrzybiczymi

Badania *in vitro* dotyczące stosowania tedyzolidu w skojarzeniu z amfoterycyną B, aztreonamem, ceftazydymem, ceftriaksonem, cyprofloksacyną, klindamycyną, kolistyną, daptomycyną, gentamycyną, imipenemem, ketokonazolem, minocykliną, piperacyliną, ryfampicyną, terbinafiną, trymetoprymem/sulfametoksazolem i wankomycyną wskazują, że nie potwierdzono ani synergii, ani antagonizmu.

Wartości graniczne badania wrażliwości

Kryteria interpretacyjne MIC (minimalnego stężenia hamującego) dla badania wrażliwości zostały ustanowione przez Europejski Komitet ds. Oceny Wrażliwości na środki przeciwdrobnoustrojowe (EUCAST) dla tedyzolidu. Są one wymienione tutaj: https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints_en.xlsx

Zależności farmakokinetyczno-farmakodynamiczne

Stosunek AUC/MIC jest parametrem farmakodynamicznym, dla którego wykazano najlepszą korelację ze skutecznością w modelach zakażeń *S. aureus* uda i płuca u myszy.

W mysim modelu zakażenia uda *S. aureus* przeciwbakteryjne działanie tedyzolidu było zmniejszone w przypadku braku granulocytów. Stosunek AUC/MIC do osiągnięcia bakteriostazy u myszy z neutropenią był co najmniej szesnastokrotnie większy niż u zwierząt z prawidłowo działającym układem immunologicznym (patrz punkt 4.4).

Skuteczność kliniczna przeciwko określonym drobnoustrojom chorobotwórczym

W badaniach klinicznych wykazano skuteczność przeciwko drobnoustrojom chorobotwórczym, wymienionym pod każdym wskazaniem, które były wrażliwe na tedyzolid w warunkach *in vitro*.

Ostre bakteryjne zakażenia skóry i tkanek miękkich

- *Staphylococcus aureus*
- *Streptococcus pyogenes*
- *Streptococcus agalactiae*
- grupa *Streptococcus anginosus* (w tym *S. anginosus, S. intermedius* i *S. constellatus*)

Działanie przeciwbakteryjne przeciwko innym istotnym drobnoustrojom chorobotwórczym

Nie określono skuteczności klinicznej przeciwko następującym drobnoustrojom chorobotwórczym, jednak badania *in vitro* sugerują, że te drobnoustroje będą wrażliwe na tedyzolid przy braku nabytego mechanizmu oporności:

- *Staphylococcus lugdunensis*

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków wstrzymała obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego Sivextro w jednej lub kilku podgrupach populacji dzieci i młodzieży w leczeniu ostrych zakażeń skóry i tkanek miękkich (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Doustny i dożylny tedyzolidu fosforan jest prolekiem, który jest szybko przekształcany przez fosfatazy do tedyzolidu, substancji mikrobiologicznie czynnej. W niniejszym punkcie omówiono wyłącznie profil farmakokinetyczny tedyzolidu. Badania farmakokinetyczne przeprowadzono u zdrowych ochotników, a analizy farmakokinetyczne populacji przeprowadzono u uczestników badań fazy III.

Wchłanianie

Średnie wartości (SD) C_{max} tedyzolidu w stanie stacjonarnym wynoszące odpowiednio 2,2 (0,6) i 3,0 (0,7) µg/ml oraz wartości pola pod krzywą (AUC) wynoszące 25,6 (8,5) i 29,2 (6,2) µg h/ml były podobne po doustnym i dożylnym podaniu tedyzolidu fosforanu. Bezwzględna biodostępność tedyzolidu wynosi ponad 90%. Maksymalne stężenia tedyzolidu w osoczu występują po około trzech godzinach po podaniu doustnym tedyzolidu fosforanu na czczo.

Maksymalne stężenia (C_{max}) tedyzolidu są zmniejszone o około 26%, jeśli tedyzolidu fosforan został przyjęty po bardzo tłustym posiłku, i pojawiają się z 6-godzinnym opóźnieniem w porównaniu do pacjentów będących na czczo. Całkowite narażenie ($AUC_{0-\infty}$) natomiast pozostaje niezmienione zarówno u pacjentów przyjmujących produkt leczniczy po posiłku, jak i będących na czczo.

Dystrybucja

Tedyzolid z białkami ludzkiego osocza wiąże się średnio w około 70-90%.
U zdrowych dorosłych ochotników (n=8) średnia objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym po podaniu pojedynczej dawki dożylnej 200 mg tedyzolidu fosforanu wynoszącej wynosiła od 67 l do 80 l.

Metabolizm

Tedyzolidu fosforan jest przekształcany przez endogenne fosfatazy osoczowe i fosfatazy tkankowe do tedyzolidu – substancji mikrobiologicznie czynnej. Oprócz tedyzolidu, który stanowi około 95% całkowitego AUC w osoczu znakowanego izotopem węgla, nie ma innych istotnych krążących metabolitów. Tedyzolid podczas inkubacji z pulą mikrosomów ludzkiej wątroby pozostawał stabilny, co sugeruje, że nie jest substratem dla enzymów wątrobowych CYP450. W metabolizmie tedyzolidu uczestniczy kilka enzymów sulfotransferazy - SULT (SULT1A1, SULT1A2 i SULT2A1), tworząc nieaktywny i niekrążący koniugat siarczanowy wykrywany w wydalinach.

Eliminacja

Tedyzolid jest usuwany z wydalinami, głównie w postaci niekrążącego koniugatu siarczanowego. Po pojedynczym podaniu na czczo tedyzolidu fosforanu znakowanego ^{14}C, jest on w większości usuwany z organizmu przez wątrobę. W kale wykrywane jest 81,5%, a w moczu 18% dawki radioaktywnej. Eliminacja w większości (> 85%) następuje w ciągu 96 godzin. Mniej niż 3% podanej dawki tedyzolidu fosforanu jest wydalane w postaci czynnego tedyzolidu. Okres półtrwania tedyzolidu wynosi około 12 godzin, a klirens całkowity wynosi 6-7 l/godzinę.

Liniowość lub nieliniowość

Tedyzolid wykazuje farmakokinetykę liniową w odniesieniu do dawki i czasu. Wartości C_{max} i AUC tedyzolidu zwiększyły się, w przybliżeniu proporcjonalnie do dawki, po podaniu pojedynczej dawki doustnej od 200 mg do 1200 mg i po podaniu dawki dożylnej od 100 mg do 400 mg. Stężenia w stanie stacjonarnym występują w ciągu 3 dni i są zgodne z przewidywanymi, na podstawie okresu półtrwania wynoszącego około 12 godzin. Wskazują one na umiarkowaną kumulację substancji czynnej wynoszącą około 30% po kilku podaniach tedyzolidu raz na dobę doustnie lub dożylnie.

Szczególne grupy pacjentów

Zaburzenia czynności nerek
Po podaniu pojedynczej dawki dożylnej 200 mg tedyzolidu fosforanu ośmiu uczestnikom badania z ciężką niewydolnością nerek szacowana wielkość filtracji kłębuszkowej (eGFR) < 30 ml/min, wartość C_{max} pozostawała zasadniczo niezmieniona, a wartość $AUC_{0-\infty}$ uległa zmianie o mniej niż 10% w porównaniu do tych wartości u 8 zdrowych uczestników z grupy kontrolnej. Hemodializa usuwa tedyzolidu fosforan z krążenia ogólnoustrojowego jedynie w niewielkim stopniu, co oceniono u uczestników ze schyłkową chorobą nerek (eGFR < 15 ml/min). Współczynnik eGFR obliczono stosując równanie MDRD4.

Zaburzenia czynności wątroby
Po podaniu pojedynczej dawki doustnej 200 mg tedyzolidu fosforanu parametry farmakokinetyczne tedyzolidu nie ulegają zmianie u pacjentów z umiarkowanym (n=8) lub ciężkim (n=8) zaburzeniem czynności wątroby (grupa B i C w skali Childa-Pugha).

Pacjenci w podeszłym wieku (≥ 65 lat)
Parametry farmakokinetyczne tedyzolidu u zdrowych ochotników w podeszłym wieku (w wieku 65 lat lub starszych, z co najmniej pięcioma uczestnikami w wieku co najmniej 75 lat; n=14) były porównywalne z parametrami u młodszych uczestników z grupy kontrolnej (w wieku od 25 do 45 lat; n=14) po podaniu pojedynczej dawki doustnej 200 mg tedyzolidu fosforanu.

Dzieci i młodzież
Farmakokinetykę tedyzolidu oceniano u młodzieży (12 do 17 lat; n=20) po podaniu pojedynczej dawki 200 mg tedyzolidu fosforanu doustnie lub dożylnie oraz u młodzieży (12 do < 18 lat; n=91) otrzymujących tedyzolidu fosforan w dawce 200 mg dożylnie lub doustnie co 24 godziny przez 6 dni. Przybliżone średnie wartości C_{max} i $AUC_{0-24godz.}$ w stanie stacjonarnym tedyzolidu u młodzieży wynosiły 3,37 µg/ml i 30,8 µg·godz./ml, podobnie jak u dorosłych.

W Tabeli 3 przedstawiono średnie parametry farmakokinetyczne tedyzolidu po podaniu wielokrotnym tedyzolidu fosforanu w postaci infuzji dożylnej i tabletki doustnej u dzieci i młodzieży w wieku < 12 lat. W porównaniu z pacjentami dorosłymi otrzymującymi tedyzolidu fosforan w dawce 200 mg raz na dobę, ekspozycje na tedyzolid w stanie stacjonarnym ($AUC_{0-24godz.}$ i C_{max}) są wyższe u dzieci i młodzieży w wieku < 12 lat otrzymujących zalecane dawki tedyzolidu fosforanu.

Tabela 3: Średnia geometryczna (%CV) przewidywanych, szacunkowych parametrów farmakokinetycznych populacji tedyzolidu w stanie stacjonarnym u dzieci i młodzieży w wieku od urodzenia[a] do poniżej 12 lat

Masa ciała (kg)	Schemat dawkowania	Całkowita dawka dobowa	Droga podania	$AUC_{0-24godz.}$ w stanie stacjonarnym (mcg·h/ml)[b]	C_{max} w stanie stacjonarnym (mcg/ml)
od 1 do mniej niż 3 (N = 14)	6 mg Dwa razy na dobę	12 mg	iv.	28,41 (48,25)	2,22 (34,36)
od 3 do mniej niż 6 (N = 13)	12 mg Dwa razy na dobę	24 mg	iv.	26,40 (34,38)	2,40 (20,71)
od 6 do mniej niż 10 (N = 13)	20 mg Dwa razy na dobę	40 mg	iv.	22,54 (43,87)	2,22 (20,37)
od 10 do mniej niż 14 (N = 17)	30 mg Dwa razy na dobę	60 mg	iv.	27,61 (32,14)	2,68 (19,57)

Masa ciała (kg)	Schemat dawkowania	Całkowita dawka dobowa	Droga podania	$AUC_{0\text{-}24godz.}$ w stanie stacjonarnym (mcg·h/ml)[b]	C_{max} w stanie stacjonarnym (mcg/ml)
od 14 do mniej niż 20 (N = 25)	40 mg Dwa razy na dobę	80 mg	iv.	28,44 (22,09)	2,74 (12,95)
od 20 do mniej niż 35 (N = 42)	60 mg Dwa razy na dobę	120 mg	iv.	31,84 (30,43)	2,64 (22,06)
Co najmniej 35 (N = 16)	200 mg Raz na dobę	200 mg	iv.	38,70 (32,00)	5,02 (15,73)
			Doutna (tabletka)	36,96 (32,00)	3,21 (21,16)

AUC, pole powierzchni pod krzywą zależności stężenia od czasu; C_{max}, stężenie maksymalne; %CV, współczynnik zmienności.

[a] W tym noworodki w wieku ciążowym wynoszącym co najmniej 26 tygodni.
[b] $AUC_{0–24godz.}=2 \times AUC_{0–12godz.}$ dla dawkowania dwa razy na dobę.

Płeć
Wpływ płci na parametry farmakokinetyczne tedyzolidu fosforanu oceniano u zdrowych kobiet i mężczyzn podczas badań klinicznych oraz podczas analizy farmakokinetyki populacji. Farmakokinetyka tedyzolidu była podobna u mężczyzn i u kobiet.

Badania interakcji produktów leczniczych

Wpływ innych produktów leczniczych na Sivextro

Badania *in vitro* wykazały, że nie należy się spodziewać interakcji między tedyzolidem a inhibitorami lub induktorami izoenzymów cytochromu P450 (CYP).

W badaniach *in vitro* zidentyfikowano kilka izoenzymów sulfotransferaz (ang. SULT, *Sulfotransferase* - SULT1A1, SULT1A2 oraz SULT2A1), które mają zdolność do koniugacji z tedyzolidem, co sugeruje że nie ma jednego izoenzymu, odgrywającego decydującą rolę dla klirensu tedyzolidu.

Wpływ Sivextro na inne produkty lecznicze

Enzymy metabolizujące produkty lecznicze
Badania *in vitro* na mikrosomach ludzkiej wątroby wskazują, że tedyzolidu fosforan i tedyzolid nie hamują w znacznym stopniu metabolizmu przebiegającego z udziałem któregokolwiek z następujących izoenzymów CYP (CYP1A2, CYP2C19, CYP2A6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6 i CYP3A4). Tedyzolid nie zmieniał aktywności wybranych izoenzymów CYP, ale w badaniach *in vitro* obserwowano indukcję CYP3A4 mRNA w hepatocytach.

W badaniu klinicznym porównującym farmakokinetykę pojedynczej dawki (2 mg) midazolamu (substratu CYP3A4) podawanego jako jedyny lek, lub w skojarzeniu z tedyzolidu fosforanem (200 mg raz na dobę, doustnie, przez 10 dni), nie wykazano klinicznie istotnej różnicy w C_{max} lub AUC midazolamu. Nie jest konieczne dostosowanie dawki jednocześnie stosowanych substratów CYP3A4 podczas leczenia produktem leczniczym Sivextro.

Transportery błonowe
Badano *in vitro* możliwości tedyzolidu lub tedyzolidu fosforanu w zakresie hamowania transportu substratów wzorcowych przez ważne transportery biorące udział w wychwycie (OAT1, OAT3, OATP1B1, OATP1B3, OCT1 i OCT2) i aktywnym usuwaniu leków (P-gp i BCRP). Nie oczekuje się wystąpienia klinicznie istotnych interakcji z tymi transporterami, po podaniu leku w postaci

pozajelitowej.

W badaniu klinicznym porównującym farmakokinetykę pojedynczej dawki (10 mg) rosuwastatyny (substratu BCRP) podawanej jako jedyny lek, lub w skojarzeniu z 200 mg tedyzolidu fosforanu podawanym doustnie, zaobserwowano wzrost AUC i C_{max} rosuwastatyny o odpowiednio 70% i 55%, gdy podawano ją w skojarzeniu z produktem leczniczym Sivextro. W związku z tym, produkt leczniczy Sivextro podawany doustnie może powodować zahamowanie BRCP na poziomie jelitowym.

Hamowanie monoaminooksydazy
Tedyzolid jest odwracalnym inhibitorem monoaminooksydazy (MAO) w warunkach *in vitro,* jednak nie przewiduje się żadnych interakcji, porównując wartości IC_{50} i przewidywane narażenie organizmu na tedyzolid znajdujący się w osoczu u ludzi. Nie obserwowano hamowania MAO-A podczas badań fazy I, zaprojektowanych specjalnie w celu zbadania możliwości występowania tej interakcji.

Leki o działaniu adrenergicznym
U zdrowych ochotników przeprowadzono dwa badania skrzyżowane (ang. cross-over) z grupą kontrolną otrzymującą placebo, w celu oceny możliwości tedyzolidu fosforanu w stanie stacjonarnym, stosowanego w dawce doustnej 200 mg, do nasilenia odpowiedzi presyjnej (zwiększającej ciśnienie tętnicze) na pseudoefedrynę i tyraminę. W przypadku pseudoefedryny nie obserwowano istotnych zmian ciśnienia krwi i częstości akcji serca. Mediana dawki tyraminy mogącej spowodować zwiększenie ciśnienia skurczowego krwi tętniczej o ≥30 mmHg w stosunku do wartości wyjściowej przed podaniem dawki, wynosiła 325 mg w przypadku podawania tyraminy w skojarzeniu z tedyzolidu fosforanem, w porównaniu do 425 mg w przypadku podawania tyraminy z placebo. Nie przewiduje się, aby odpowiedzią organizmu na podawanie produktu leczniczego Sivextro z pokarmem bogatym w tyraminę (tj. zawierającym tyraminę w stężeniu około 100 mg) było zwiększenie ciśnienia tętniczego.

Leki serotoninergiczne
Działanie serotoninergiczne tedyzolidu fosforanu w dawkach będących maksymalnie 30-krotnością odpowiedniej dawki stosowanej u ludzi, nie różniło się od działania serotoninergicznego podłoża produktu leczniczego w modelu mysim, który prognozuje działanie serotoninergiczne na mózg. Istnieją ograniczone dane dotyczące interakcji pomiędzy lekami serotoninergicznymi a tedyzolidu fosforanem u pacjentów. Podczas badań fazy III uczestnicy przyjmujący leki serotoninergiczne takie jak leki przeciwdepresyjne (np. selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny (SSRI), trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne i agoniści receptorów serotoninowych 5-hydroksytryptaminy (5-HT1) tryptany, meperydyna lub buspiron byli wykluczeni z udziału w badaniach.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Nie przeprowadzono długotrwałych badań działania rakotwórczego tedyzolidu fosforanu.

Podawanie wielokrotne doustne i dożylne tedyzolidu fosforanu szczurom podczas jednomiesięcznych i trzymiesięcznych badań toksyczności, powodowało ubogokomórkowość szpiku kostnego (komórek mieloidalnych, erytroidalnych i megakariocytów), zależną od dawki i czasu, z towarzyszącym temu zmniejszeniem liczby krążących krwinek czerwonych, białych i płytek krwi. Te działania wskazywały na istnienie odwracalności i wystąpiły przy narażeniu organizmu na tedyzolid w osoczu (wyrażonym za pomocą AUC), co najmniej sześciokrotnie większym niż narażenie na tedyzolid znajdujący się w osoczu po podaniu dawki terapeutycznej stosowanej u ludzi. Podczas miesięcznego badania immunotoksyczności u szczurów wykazano, że wielokrotne doustne stosowanie tedyzolidu fosforanu spowodowało znaczne zmniejszenie liczby komórek B i komórek T śledziony oraz zmniejszenie miana IgG w osoczu. Te objawy występowały przy narażeniu na tedyzolid znajdujący się w osoczu (AUC) co najmniej trzykrotne większym, niż przewidywane narażenie na tedyzolid znajdujący się w osoczu u ludzi, po podaniu dawki terapeutycznej.

W badaniach na młodych szczurach nie zaobserwowano żadnych specyficznych ani unikalnych organów docelowych toksyczności w porównaniu do tych już określonych w badaniach toksyczności powtarzanych dawek doustnych u dorosłych szczurów. Jednak ekspozycja na poziomie bez

obserwowanych działań niepożądanych (ang. NOAEL, *no observed adverse effect level*) (na podstawie $AUC_{0\text{-}24godz.}$) w badaniu dotyczącym toksyczności u młodych była 2-krotnie niższa w porównaniu do ekspozycji w 28-dniowym badaniu na dorosłych szczurach. W związku z tym poziomy ekspozycji w osoczu w badaniu dotyczącym toksyczności u młodych były podobne do poziomów u dzieci i młodzieży przy dawce terapeutycznej u ludzi.

Specjalne badanie neuropatologiczne przeprowadzono na szczurach biało-czarnych rasy Long-Evans, którym podawano codziennie tedyzolidu fosforan maksymalnie do 9 miesięcy. W badaniu wykorzystano czułą ocenę morfologiczną tkanek obwodowego i ośrodkowego układu nerwowego utrwalonych za pomocą perfuzji. Nie stwierdzono objawów neurotoksyczności, w tym zmian neurobehawioralnych ani neuropatii nerwu wzrokowego lub neuropatii obwodowych związanych z doustnym podawaniem tedyzolidu przez 1, 3, 6 lub 9 miesięcy w dawkach do wielkości powodujących narażenie organizmu na lek znajdujący się w osoczu (AUC) ośmiokrotnie większe, niż narażenie na lek znajdujący się w osoczu u ludzi, spodziewane po podaniu doustnej dawki terapeutycznej.

Tedyzolidu fosforan nie wykazywał genotoksyczności we wszystkich badaniach *in vitro* [testy mutacji powrotnych bakterii (test Amesa), aberracji chromosomowych na komórkach płucnych chomika chińskiego (CHL)] i we wszystkich badaniach *in vivo* (test mikrojądrowy szpiku kostnego myszy, badanie nieplanowanej syntezy DNA w komórkach wątroby szczura). Tedyzolid powstały po aktywacji metabolicznej z tedyzolidu fosforanu (*in vitro* i *in vivo*) badano również pod kątem genotoksyczności. Wynik badania genotoksyczności tedyzolidu w teście *in vitro* aberracji chromosomowych na komórkach płucnych chomika chińskiego (CHL) był dodatni, a ujemny w innych badaniach *in vitro* (test Amesa, badanie mutagenności na komórkach chłoniaka myszy) i *in vivo* w teście mikrojądrowym szpiku kostnego myszy.

Tedyzolidu fosforan nie miał niepożądanego wpływu na płodność i zdolności rozrodcze samców szczurów, w tym spermatogenezę, po podaniu dawek doustnych do maksymalnej badanej dawki wynoszącej 50 mg/kg mc./dobę, ani dorosłych samic szczurów po podaniu dawek doustnych do maksymalnej dawki badanej wynoszącej 15 mg/kg mc./dobę. Te wielkości dawek odpowiadają marginesom narażenia większym co najmniej 5,3-krotnie w przypadku samców i co najmniej 4,2-krotnie w przypadku samic, względem wartości $AUC_{0\text{-}24godz.}$ tedyzolidu w osoczu u ludzi, po podaniu doustnych dawek terapeutycznych.

Badania rozwoju zarodka/płodu u myszy i szczurów nie wykazały działania teratogennego przy poziomie narażenia stanowiącym czterokrotność-i sześcio-krotność narażenia u ludzi. W badaniach zarodka/płodu wykazano, że tedyzolidu fosforan działa toksycznie na rozwój płodów u myszy i szczurów. Działanie na rozwój płodowy u myszy przy braku objawów toksycznych u matki obejmowało zmniejszenie masy ciała płodu i zwiększenie częstości występowania połączenia chrząstki żebrowej (nasilenie naturalnych skłonności genetycznych do występowania nieprawidłowości w budowie mostka u myszy szczepu CD-1) po podaniu dużej dawki 25 mg/kg mc./dobę (szacunkowa czterokrotność poziomu narażenia występującego u ludzi na podstawie wartości AUC). U szczurów obserwowano zmniejszenie masy ciała płodów i zwiększenie częstości występowania zmian szkieletowych, w tym zmniejszenia mineralizacji kości segmentów mostka płodowego, kręgów i czaszki, po podaniu dużych dawek 15 mg/kg mc./dobę (szacowana sześciokrotność narażenia występującego u ludzi na podstawie wartości AUC), które wiązały się z działaniem toksycznym u matek (zmniejszenie masy ciała matek). NOAEL w zakresie toksyczności u płodów myszy (5 mg/kg mc./dobę) oraz toksyczności u matek i płodów szczurów (2,5 mg/kg mc./dobę), były związane z wartościami pola pod krzywą (AUC) tedyzolidu znajdującego się w osoczu, w przybliżeniu odpowiadającymi wartości AUC tedyzolidu u ludzi po podaniu doustnej dawki terapeutycznej.

Tedyzolid przenika do mleka karmiących samic szczurów, a stężenia tedyzolidu w mleku były podobne do stężeń w osoczu.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Mannitol
Sodu wodorotlenek (do dostosowania pH)
Kwas solny (do dostosowania pH)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać tego produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, oprócz wymienionych w punkcie 6.6. Produkt leczniczy Sivextro nie wykazuje zgodności z roztworami zawierającymi dwuwartościowe kationy (np. Ca^{2+}, Mg^{2+}), w tym z płynem Ringera z mleczanami do wstrzykiwań i roztworem Hartmanna.

6.3 Okres ważności

3 lata.

Łączny czas przechowywania (od rekonstytucji do rozcieńczenia do podania) nie może przekroczyć 24 godzin, jeśli produkt leczniczy jest przechowywany w temperaturze pokojowej lub w lodówce (2°C - 8°C).

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego. Warunki przechowywania produktu leczniczego po rozpuszczeniu i rozcieńczeniu, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Szklana fiolka z przezroczystego szkła borokrzemionkowego typu I (10 ml) z silikonowanym korkiem z szarego kauczuku chlorobutylowego. Produkt leczniczy jest dostępny w opakowaniach zawierających 1 i 6 fiolek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Fiolki z produktem leczniczym Sivextro są przeznaczone wyłącznie do jednorazowego użytku.

Produkt leczniczy musi być podany wyłącznie w infuzji dożylnej. Produktu leczniczego nie wolno podawać w szybkim wstrzyknięciu dożylnym.

Podczas przygotowania roztworu do infuzji należy przestrzegać zasad techniki aseptycznej. Zawartość fiolki należy rozpuścić w 4 ml wody do wstrzykiwań i delikatnie obracać aż do całkowitego rozpuszczenia proszku. Należy unikać wstrząsania lub szybkich ruchów, ponieważ mogą powodować powstawanie piany.

W celu podania produktu leczniczego, roztwór uzyskany po rozpuszczeniu proszku (rekonstytucji) trzeba dodatkowo rozcieńczyć w 0,9% roztworze chlorku sodu do wstrzykiwań jak opisano poniżej. Nie wolno wstrząsać worka infuzyjnego. Powstały roztwór jest klarowny, bezbarwny lub jasnożółty i należy go podawać pacjentowi w przybliżeniu przez 1 godzinę.

Dostępne są jedynie ograniczone dane dotyczące zgodności produktu leczniczego Sivextro z innymi substancjami do podawania dożylnego, dlatego nie należy dodawać substancji dodatkowych lub innych produktów leczniczych do fiolek do jednorazowego użycia zawierających produkt leczniczy

Sivextro ani nie podawać ich w tym samym czasie w infuzji. Jeśli ta sama linia dożylna jest używana do kolejnych infuzji kilku różnych produktów leczniczych, należy ją przepłukać 0,9% roztworem chlorku sodu przed infuzją i po niej.

Przed podaniem roztwór należy obejrzeć, czy nie zawiera cząstek stałych. Roztwór zawierający widoczne cząstki należy wyrzucić.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

Przygotowanie dawek

W celu przygotowania dawki produktu leczniczego Sivextro 200 mg do wlewu raz na dobę (dorośli oraz młodzież i dzieci o masie ciała ≥ 35 kg):

1. Pobrać 4 ml roztworu po rekonstytucji z fiolki za pomocą strzykawki i dodać do worka do infuzji zawierającego 250 ml 0,9% roztworu chlorku sodu do wstrzykiwań.

2. Cały worek podawać we wlewie trwającym 1 godzinę.

Do przygotowywania dawek zależnych od masy ciała do wlewu dwa razy na dobę (dla młodzieży i dzieci o masie ciała < 35 kg):

1. Przygotowanie roztworu podstawowego (100 ml 0,8 mg/ml tedyzolidu fosforanu):
   Pobrać 1,6 ml roztworu po rekonstytucji z fiolki za pomocą strzykawki i dodać do worka do infuzji zawierającego 98,4 ml 0,9% chlorku sodu do wstrzykiwań.

2. Przygotowanie wymaganej objętości roztworu podstawowego do infuzji:
   a. Należy określić odpowiednią ilość produktu leczniczego Sivextro w mg, korzystając z poniższej tabeli dawkowania.
   b. Należy przenieść odpowiednią objętość roztworu podstawowego do worka do infuzji lub strzykawki infuzyjnej o odpowiedniej wielkości. W przypadku mniejszych objętości może być konieczne zaokrąglenie do najbliższego znaku podziałki na strzykawce o odpowiedniej wielkości.

Tabela 1. Przygotowanie produktu leczniczego Sivextro do infuzji dla dzieci i młodzieży o masie ciała < 35 kg ze 100 ml roztworu podstawowego tedyzolidu fosforanu o stężeniu 0,8 mg/ml

Masa ciała (kg)	Ilość (mg) produktu leczniczego Sivextro na dawkę (podawana dwa razy na dobę)	Objętość (ml) roztworu podstawowego do podania pacjentowi
od 1 do mniej niż 3	6	7,5
od 3 do mniej niż 6	12	15
od 6 do mniej niż 10	20	25
od 10 do mniej niż 14	30	37,5
od 14 do mniej niż 20	40	50
od 20 do mniej niż 35	60	75

   c. Podawać we wlewie trwającym 1 godzinę za pomocą pompy infuzyjnej lub strzykawkowej
   d. Ten proces powtarza się dla drugiej dawki danego dnia

Uwaga: Obie dawki należy zużyć w wymaganym okresie przechowywania (patrz punkt 6.3)

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER POZWOLENIA (NUMERY POZWOLEŃ) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 23 marca 2015 r.
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 9 stycznia 2020 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków https://www.ema.europa.eu.

ANEKS II

A. WYTWÓRCY ODPOWIEDZIALNI ZA ZWOLNIENIE SERII

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

A. WYTWÓRCY ODPOWIEDZIALNI ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórców odpowiedzialnych za zwolnienie serii

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

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

Wydrukowana ulotka dla pacjenta musi zawierać nazwę i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie danej serii produktu leczniczego.

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- **Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:
- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

PUDEŁKO TEKTUROWE

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Sivextro 200 mg tabletki powlekane
tedyzolidu fosforan

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda tabletka powlekana zawiera 200 mg tedyzolidu fosforanu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Tabletka powlekana
6 x 1 tabletka powlekana

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Podanie doustne

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/15/991/001

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Sivextro

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18 NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

BLISTRY

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Sivextro 200 mg tabletki
tedyzolidu fosforan

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

MSD

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

Rozerwać, a następnie wypchnąć

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

PUDEŁKO TEKTUROWE (FIOLKA)

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Sivextro 200 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji
tedyzolidu fosforan

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Jedna fiolka zawiera 200 mg tedyzolidu fosforanu, w postaci disodu tedyzolidu fosforanu.
Po rekonstytucji jeden ml roztworu zawiera 50 mg tedyzolidu fosforanu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze: mannitol, sodu wodorotlenek, kwas solny

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji
1 fiolka
6 fiolek

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Podanie dożylne po rekonstytucji i rozcieńczeniu
Wyłącznie do jednorazowego użycia

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/15/991/002 1 fiolka
EU/1/15/991/003 6 fiolek

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille'a.

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18 NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH

ETYKIETA FIOLKI

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

Sivextro 200 mg proszek do sporządzania koncentratu
tedyzolidu fosforan

iv.

2. SPOSÓB PODAWANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY JEDNOSTEK

200 mg

6. INNE

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

Sivextro 200 mg tabletki powlekane
tedyzolidu fosforan

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zażyciem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.
- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Sivextro i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Sivextro
3. Jak przyjmować lek Sivextro
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Sivextro
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Sivextro i w jakim celu się go stosuje

Lek Sivextro jest antybiotykiem, którego substancją czynną jest tedyzolidu fosforan. Lek należy do grupy leków nazywanych „oksazolidynonami".

Lek Sivextro w postaci tabletek jest przeznaczony dla pacjentów dorosłych oraz młodzieży i dzieci o masie ciała co najmniej 35 kg w leczeniu zakażeń skóry i tkanek miękkich.

Działanie leku Sivextro polega na hamowaniu wzrostu określonego rodzaju bakterii, które mogą powodować ciężkie zakażenia.

2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Sivextro

Kiedy nie przyjmować leku Sivextro
- jeśli pacjent ma uczulenie na tedyzolidu fosforan lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6).

Ostrzeżenia i środki ostrożności
Lekarz zdecyduje, czy lek Sivextro jest odpowiedni do leczenia zakażenia występującego u pacjenta.

Przed rozpoczęciem przyjmowania leku Sivextro należy omówić to z lekarzem lub pielęgniarką, jeśli którakolwiek z poniższych sytuacji dotyczy pacjenta:
- jeśli pacjent ma biegunkę lub biegunka występowała u pacjenta w przeszłości, podczas stosowania antybiotyków (lub do dwóch miesięcy po zakończeniu ich stosowania).
- jeśli pacjent jest uczulony na inne leki należące do grupy „oksazolidynonów" (np. linezolid, cykloseryna).
- jeśli u pacjenta w wywiadzie stwierdzono krwawienia lub podatność na powstawanie siniaków (co może świadczyć o zmniejszonej liczbie płytek krwi, czyli niewielkich komórek wpływających na krzepliwość krwi).
- jeśli u pacjenta występują zaburzenia czynności nerek.

- jeśli pacjent otrzymuje określone leki stosowane w depresji takie, jak trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne, selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny (SSRI), opioidy lub inhibitory monoaminooksydazy (MAOI). Stosowanie tych leków jednocześnie z tedyzolidu fosforanem może prowadzić do wystąpienia zespołu serotoninowego, stanu potencjalnie zagrażającego życiu (z takimi objawami jak uczucie dezorientacji, trudności z koncentracją, podwyższona temperatura ciała, wzmożone odruchy, trudności z koordynacją ruchów mięśni). Patrz punkt: Lek Sivextro a inne leki.
- jeśli pacjent przyjmuje określone leki stosowane w leczeniu migreny, nazywane „tryptanami". Patrz punkt: Lek Sivextro a inne leki.

Jeśli pacjent ma wątpliwości odnośnie tego, czy przyjmuje którykolwiek z tych leków, powinien zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Biegunka
Jeśli wystąpi biegunka w trakcie lub po zakończeniu leczenia, należy natychmiast skontaktować się z lekarzem. Nie wolno przyjmować leków przeciwbiegunkowych przed skontaktowaniem się z lekarzem.

Oporność na antybiotyki
Wraz z upływem czasu bakterie mogą się uodpornić na antybiotykoterapię. W takiej sytuacji antybiotyki nie mogą już powstrzymać namnażania się bakterii i leczyć zakażenia u pacjenta. Lekarz zdecyduje, czy lek Sivextro powinien być podawany w leczeniu zakażenia występującego u pacjenta.

Możliwe działania niepożądane
Niektóre działania niepożądane obserwowano w przypadku stosowania leku Sivextro lub innego leku z grupy oksazolidynonów, przez okres czasu przekraczający zalecany czas leczenia lekiem Sivextro. Należy niezwłocznie powiedzieć lekarzowi, jeśli podczas przyjmowania leku Sivextro u pacjenta wystąpi którykolwiek z poniższych objawów:
- mała liczba białych krwinek
- niedokrwistość (mała liczba czerwonych krwinek)
- podatność na krwawienia i powstawanie siniaków
- utrata czucia w dłoniach lub stopach (np. drętwienie, mrowienie/kłucie lub ostry ból)
- jakiekolwiek problemy ze wzrokiem takie, jak niewyraźne widzenie, zmiany widzenia barw, trudności w dostrzeganiu szczegółów lub ograniczenie pola widzenia.

Dzieci

Lek Sivextro w dawce 200 mg w postaci tabletek jest przeznaczony dla młodzieży i dzieci o masie ciała co najmniej 35 kg. Dla młodzieży i dzieci o masie ciała poniżej 35 kg dostępny jest tedyzolidu fosforan w postaci proszku do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji.

Lek Sivextro a inne leki
Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, także o lekach, które pacjent planuje przyjmować. Szczególnie należy poinformować lekarza w przypadku przyjmowania któregokolwiek z następujących leków:
- amitryptylina, cytalopram, klomipramina, dosulepina, doksepina, fluoksetyna, fluwoksamina, imipramina, izokarboksazyd, lofepramina, moklobemid, paroksetyna, fenelzyna, selegilina, sertralina, duloksetyna i wenlafaksyna (stosowane w leczeniu depresji). Istnieje ryzyko, że tedyzolidu fosforan może wchodzić w interakcje z niektórymi lekami, w tym z wymienionymi, i powodować działania niepożądane, takie jak zmiany ciśnienia krwi lub temperatury ciała.
- sumatryptan, zolmitryptan (stosowane w leczeniu migreny)
- opioidy (takie jak fentanyl)
- imatynib, lapatynib (stosowane w leczeniu raka)
- metotreksat (stosowany w leczeniu raka, reumatoidalnego zapalenia stawów lub łuszczycy)
- sulfasalazyna (stosowana w leczeniu chorób zapalnych jelit)
- topotekan (stosowany w leczeniu raka)

- statyny, jak np. pitawastatyna, rosuwastatyna (stosowane w celu zmniejszenia stężenia cholesterolu we krwi).

Lek Sivextro może zaburzać działanie tych leków. Lekarz szczegółowo wyjaśni to pacjentowi.

Ciąża i karmienie piersią
Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, przypuszcza że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza lub farmaceuty przed zastosowaniem tego leku.

Nie wiadomo, czy lek Sivextro przenika do mleka ludzkiego. Przed karmieniem dziecka piersią należy poradzić się lekarza.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn
Nie należy prowadzić pojazdów i obsługiwać maszyn, jeśli pacjent ma zawroty głowy lub odczuwa zmęczenie po przyjęciu tego leku.

3. Jak przyjmować lek Sivextro

Ten lek należy zawsze przyjmować zgodnie z zaleceniami lekarza lub farmaceuty. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Zalecana dawka to jedna tabletka 200 mg raz na dobę przez 6 dni. Tabletki należy połykać w całości i można przyjmować z posiłkiem lub napojem, lub bez posiłku czy napoju.
Jeśli po upływie 6 dni nie nastąpiła poprawa lub pacjent czuje się gorzej, należy skontaktować się z lekarzem.

Przyjęcie większej niż zalecana dawki leku Sivextro
Jeśli pacjent przyjął więcej tabletek niż zalecono, należy jak najszybciej skontaktować się z lekarzem, farmaceutą lub najbliższym szpitalnym oddziałem ratunkowym i zabrać ze sobą lek.

Pominięcie przyjęcia leku Sivextro
Jeśli pacjent zapomniał o przyjęciu dawki leku, należy ją przyjąć jak najszybciej w czasie do 8 godzin przed przyjęciem kolejnej planowanej dawki. Jeśli do podania kolejnej dawki pozostało mniej niż 8 godzin, należy poczekać do czasu przyjęcia planowanej dawki. Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki. W razie jakichkolwiek wątpliwości należy skontaktować się z farmaceutą.

Należy przyjąć wszystkie 6 tabletek, aby ukończyć cykl leczenia, nawet jeśli pacjent pominął dawkę.

Przerwanie przyjmowania leku Sivextro
Jeśli pacjent przerwie przyjmowanie leku Sivextro bez porady lekarza, objawy choroby mogą ulec nasileniu. Przed przerwaniem przyjmowania leku należy omówić to z lekarzem lub farmaceutą.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku, należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

W przypadku wystąpienia biegunki w trakcie lub po zakończeniu leczenia **należy natychmiast skontaktować się z lekarzem**.

Inne działania niepożądane mogą obejmować:
Często występujące działania niepożądane (mogą wystąpić nie więcej niż u 1 pacjenta na 10)
- Nudności
- Wymioty
- Bóle głowy
- Świąd odczuwany na całym ciele
- Zmęczenie
- Zawroty głowy

Niezbyt często występujące działania niepożądane (mogą wystąpić nie więcej niż u 1 pacjenta na 100)
- Zakażenia grzybicze skóry, jamy ustnej i pochwy (pleśniawki jamy ustnej/pochwy)
- Świąd (w tym świąd w związku z reakcją uczuleniową), utrata owłosienia, trądzik, czerwona i (lub) swędząca wysypka lub pokrzywka, nadmierne pocenie się
- Zmniejszenie lub utrata wrażliwości skóry, wrażenie mrowienia/kłucia skóry
- Uderzenia gorąca lub nagłe zaczerwienienie twarzy, szyi lub górnej części klatki piersiowej
- Ropień (obrzęknięty guzek wypełniony ropą)
- Zakażenie, stan zapalny lub świąd pochwy
- Lęk, rozdrażnienie, drżenie
- Zakażenie układu oddechowego (zatok, gardła i klatki piersiowej)
- Suchość błon śluzowych nosa, zaleganie wydzieliny w klatce piersiowej, kaszel
- Senność, nieprawidłowy rytm snu, zaburzenia snu, koszmary senne (nieprzyjemne/zakłócające spokój sny)
- Suchość w jamie ustnej, zaparcie, niestrawność, ból/dyskomfort w jamie brzusznej, odruchy wymiotne, torsje, obecność świeżej krwi w kale
- Refluks żołądkowo-przełykowy (zgaga, ból lub trudności w przełykaniu), wzdęcia/wiatry
- Ból stawów, skurcz mięśni, ból pleców, ból szyi, ból i (lub) uczucie dyskomfortu w kończynach, zmniejszenie siły chwytu
- Niewyraźne widzenie, „stręty” (małe kształty widoczne jako unoszące się w polu widzenia)
- Obrzęk lub powiększenie węzłów chłonnych
- Reakcja uczuleniowa
- Odwodnienie
- Niedostateczna kontrola glikemii
- Nieprawidłowe poczucie smaku
- Wolne bicie serca
- Gorączka
- Obrzęk kostek nóg i (lub) stóp
- Nieprawidłowy zapach moczu i nieprawidłowe wyniki badań krwi

Częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)
- Krwawienie lub podatność na powstawanie siniaków (z powodu zmniejszonej liczby płytek krwi, czyli niewielkich komórek wpływających na krzepliwość krwi)

Zgłaszanie działań niepożądanych
Jeśli wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w załączniku V. Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Sivextro

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku lub blistrze po

„EXP”. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania leku.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Sivextro

- Substancją czynną jest tedyzolidu fosforan. Każda tabletka powlekana zawiera 200 mg tedyzolidu fosforanu.
- Pozostałe składniki w rdzeniu tabletki to: celuloza mikrokrystaliczna, mannitol, powidon, krospowidon i magnezu stearynian. Otoczka tabletki zawiera alkohol poliwinylowy, tytanu dwutlenek (E171), makrogol, talk i żelaza tlenek żółty (E172).

Jak wygląda lek Sivextro i co zawiera opakowanie
Lek Sivextro to owalne, żółte tabletki powlekane z napisem „TZD” po jednej stronie i ‘200’ po drugiej stronie.

Lek jest dostępny w perforowanych blistrach podzielnych na dawki pojedyncze, zawierających 6 × 1 tabletkę.

Podmiot odpowiedzialny i Wytwórca
Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Holandia

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji dotyczących tego leku należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

België/Belgique/Belgien
MSD Belgium
Tél/Tel: +32(0)27766211
dpoc_belux@msd.com

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

Česká republika
Merck Sharp & Dohme s.r.o.
Tel.: +420 233 010 111
dpoc_czechslovak@merck.com

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

Lietuva
UAB Merck Sharp & Dohme
Tel. +370 5 2780 247
dpoc_lithuania@msd.com

Luxembourg/Luxemburg
MSD Belgium
Tél/Tel: +32(0)27766211
dpoc_belux@msd.com

Magyarország
MSD Pharma Hungary Kft.
Tel.: +36 1 888 5300
hungary_msd@merck.com

Malta
Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Tel: 8007 4433 (+356 99917558)
malta_info@merck.com

Deutschland
MSD Sharp & Dohme GmbH
Tel.: +49 (0) 89 20 300 4500
medinfo@msd.de

Eesti
Merck Sharp & Dohme OÜ
Tel: +372 614 4200
dpoc.estonia@msd.com

Ελλάδα
MSD A.Φ.Ε.Ε.
Τηλ: +30 210 98 97 300
dpoc_greece@merck.com

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

Ísland
Vistor ehf.
Sími: + 354 535 7000

Italia
MSD Italia S.r.l.
Tel: 800 23 99 89 (+39 06 361911)
dpoc.italy@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 67025300
dpoc.latvia@msd.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
medinfo.norway@msd.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@msd.com

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

Data ostatniej aktualizacji ulotki: {MM/RRRR}

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków https://www.ema.europa.eu.

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

Sivextro 200 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji
tedyzolidu fosforan

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.
- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub pielęgniarki.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub pielęgniarce. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Sivextro i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Sivextro
3. Sposób podawania leku Sivextro
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Sivextro
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Sivextro i w jakim celu się go stosuje

Lek Sivextro jest antybiotykiem, którego substancją czynną jest tedyzolidu fosforan. Lek należy do grupy leków nazywanych „oksazolidynonami".

Lek Sivextro jest stosowany w leczeniu zakażeń skóry i tkanek miękkich we wszystkich grupach wiekowych.

Działanie leku Sivextro polega na hamowaniu wzrostu określonego rodzaju bakterii, które mogą powodować ciężkie zakażenia.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Sivextro

Kiedy nie stosować leku Sivextro:
- Jeśli pacjent ma uczulenie na tedyzolidu fosforan lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6).

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Lekarz zdecyduje, czy lek Sivextro jest odpowiedni do leczenia zakażenia występującego u pacjenta.

Przed rozpoczęciem stosowania leku Sivextro, należy omówić to z lekarzem lub pielęgniarką, jeśli którakolwiek z poniższych sytuacji dotyczy pacjenta:
- jeśli pacjent ma biegunkę lub biegunka występowała u pacjenta w przeszłości, podczas stosowania antybiotyków (lub do dwóch miesięcy po zakończeniu ich stosowania).
- jeśli pacjent jest uczulony na inne leki należące do grupy „oksazolidynonów" (np. linezolid, cykloseryna).
- jeśli u pacjenta w wywiadzie stwierdzono krwawienia lub podatność na powstawanie siniaków (co może świadczyć o zmniejszonej liczbie płytek krwi, czyli niewielkich komórek wpływających na krzepliwość krwi).
- jeśli u pacjenta występują zaburzenia czynności nerek.
- jeśli pacjent otrzymuje określone leki stosowane w depresji takie, jak trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne, selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny (SSRI), opioidy lub

inhibitory monoaminooksydazy (MAOI). Stosowanie tych leków jednocześnie z tedyzolidu fosforanem może prowadzić do wystąpienia zespołu serotoninowego, stanu potencjalnie zagrażającego życiu (z takimi objawami jak uczucie dezorientacji, trudności z koncentracją, podwyższona temperatura ciała, wzmożone odruchy, trudności z koordynacją ruchów mięśni). Patrz punkt: Lek Sivextro a inne leki.
- jeśli pacjent przyjmuje określone leki stosowane w leczeniu migreny, nazywane „tryptanami". Patrz punkt: Lek Sivextro a inne leki.

Jeśli pacjent ma wątpliwości odnośnie tego, czy przyjmuje którykolwiek z tych leków, powinien zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Biegunka
Jeśli wystąpi biegunka w trakcie lub po zakończeniu leczenia, należy natychmiast skontaktować się z lekarzem. Nie wolno przyjmować leków przeciwbiegunkowych przed skontaktowaniem się z lekarzem.

Oporność na antybiotyki
Wraz z upływem czasu bakterie mogą się uodpornić na antybiotykoterapię. W takiej sytuacji antybiotyki nie mogą już powstrzymać namnażania się bakterii i leczyć zakażenia u pacjenta. Lekarz zdecyduje, czy lek Sivextro powinien być podawany w leczeniu zakażenia występującego u pacjenta.

Możliwe działania niepożądane
Niektóre działania niepożądane obserwowano w przypadku stosowania leku Sivextro lub innego leku z grupy oksazolidynonów, przez okres czasu przekraczający zalecany czas leczenia lekiem Sivextro. Należy niezwłocznie powiedzieć lekarzowi, jeśli podczas przyjmowania leku Sivextro u pacjenta wystąpi którekolwiek z poniższych objawów:
- mała liczba białych krwinek
- niedokrwistość (mała liczba czerwonych krwinek)
- podatność na krwawienia i powstawanie siniaków
- utrata czucia w dłoniach lub stopach (np. drętwienie, mrowienie/kłucie lub ostry ból)
- jakiekolwiek problemy ze wzrokiem takie, jak niewyraźne widzenie, zmiany widzenia barw, trudności w dostrzeganiu szczegółów lub ograniczenie pola widzenia.

Dzieci
Ten lek jest dostępny w dawce 200 mg w postaci tabletek dla młodzieży i dzieci o masie ciała co najmniej 35 kg.

Lek Sivextro a inne leki
Należy powiedzieć lekarzowi lub pielęgniarce o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, także o lekach, które pacjent planuje przyjmować. Szczególnie należy poinformować lekarza w przypadku przyjmowania któregokolwiek z następujących leków:
- amitryptylina, cytalopram, klomipramina, dosulepina, doksepina, fluoksetyna, fluwoksamina, imipramina, izokarboksazyd, lofepramina, moklobemid, paroksetyna, fenelzyna, selegilina, sertralina, duloksetyna i wenlafaksyna (stosowane w leczeniu depresji). Istnieje ryzyko, że tedyzolidu fosforan może wchodzić w interakcje z niektórymi lekami, w tym z wymienionymi, i powodować działania niepożądane, takie jak zmiany ciśnienia krwi lub temperatury ciała.
- sumatryptan, zolmitryptan (stosowane w leczeniu migreny)
- opioidy (takie jak fentanyl)

Ciąża i karmienie piersią
Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, przypuszcza że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza lub pielęgniarki przed zastosowaniem tego leku.

Nie wiadomo, czy lek Sivextro przenika do mleka ludzkiego. Przed karmieniem dziecka piersią należy poradzić się lekarza.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn
Nie należy prowadzić pojazdów i obsługiwać maszyn, jeśli pacjent ma zawroty głowy lub odczuwa zmęczenie po przyjęciu tego leku.

Lek Sivextro zawiera sód
Lek zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na fiolkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu".

3. Sposób podawania leku Sivextro

Lek Sivextro zostanie podany pacjentowi przez pielęgniarkę lub lekarza.

Pacjent otrzyma lek bezpośrednio do żyły (dożylnie) w kroplówce, podawanej w przybliżeniu przez 1 godzinę.

Dorośli oraz młodzieży i dzieci o masie ciała co najmniej 35 kg
Pacjent będzie otrzymywać lek Sivextro we wlewie w dawce 200 mg raz na dobę przez 6 dni.

Młodzieży i dzieci o masie ciała poniżej 35 kg
Lek Sivextro będzie podawany dwa razy na dobę przez 6 dni. Dawka zostanie ustalana na podstawie masy ciała.

Jeśli po upływie 6 dni nie nastąpiła poprawa lub pacjent czuje się gorzej, należy skontaktować się z lekarzem.

Przyjęcie większej niż zalecana dawki leku Sivextro
Należy niezwłocznie powiedzieć lekarzowi lub pielęgniarce, jeśli pacjent obawia się, że otrzymał za dużą dawkę leku Sivextro.

Pominięcie przyjęcia leku Sivextro
Należy niezwłocznie powiedzieć lekarzowi lub pielęgniarce, jeśli pacjent obawia się, że nie otrzymał dawki leku Sivextro.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku, należy zwrócić się do lekarza lub pielęgniarki.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

W przypadku wystąpienia biegunki w trakcie lub po zakończeniu leczenia należy **natychmiast skontaktować się z lekarzem**.

Inne działania niepożądane mogą obejmować:
Często występujące działania niepożądane (mogą wystąpić nie więcej niż u 1 pacjenta na 10)
- Nudności
- Wymioty
- Bóle głowy
- Świąd odczuwany na całym ciele
- Zmęczenie
- Zawroty głowy
- Ból lub obrzęk w miejscu podania infuzji.

Niezbyt często występujące działania niepożądane (mogą wystąpić nie więcej niż u 1 pacjenta na 100)
- Zakażenia grzybicze skóry, jamy ustnej i pochwy (pleśniawki jamy ustnej/pochwy)

- Świąd (w tym świąd w związku z reakcją uczuleniową), utrata owłosienia, trądzik, czerwona i (lub) swędząca wysypka lub pokrzywka, nadmierne pocenie się
- Zmniejszenie lub utrata wrażliwości skóry, wrażenie mrowienia/kłucia skóry
- Uderzenia gorąca lub nagłe zaczerwienienie twarzy, szyi lub górnej części klatki piersiowej
- Ropień (obrzęknięty guzek wypełniony ropą)
- Zakażenie, stan zapalny lub świąd pochwy
- Lęk, rozdrażnienie, drżenie
- Zakażenie układu oddechowego (zatok, gardła i klatki piersiowej)
- Suchość błon śluzowych nosa, zaleganie wydzieliny w klatce piersiowej, kaszel
- Senność, nieprawidłowy rytm snu, zaburzenia snu, koszmary senne (nieprzyjemne/zakłócające spokój sny)
- Suchość w jamie ustnej, zaparcie, niestrawność, ból/dyskomfort w jamie brzusznej, odruchy wymiotne, torsje, obecność świeżej krwi w kale
- Refluks żołądkowo-przełykowy (zgaga, ból lub trudności w przełykaniu), wzdęcia/wiatry
- Ból stawów, skurcz mięśni, ból pleców, ból szyi, ból i (lub) uczucie dyskomfortu w kończynach, zmniejszenie siły chwytu
- Niewyraźne widzenie, „strąty” (małe kształty widoczne jako unoszące się w polu widzenia)
- Obrzęk lub powiększenie węzłów chłonnych
- Reakcja uczuleniowa
- Odwodnienie
- Niedostateczna kontrola glikemii
- Nieprawidłowe poczucie smaku
- Wolne bicie serca
- Gorączka
- Obrzęk kostek nóg i (lub) stóp
- Nieprawidłowy zapach moczu, nieprawidłowe wyniki badań krwi
- Reakcje związane z infuzją (dreszcze, drżenie lub dreszcze z gorączką, ból mięśni, obrzęk twarzy, osłabienie, omdlenia, duszność, ucisk w klatce piersiowej i dusznica bolesna).

Częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)
- Krwawienie lub podatność na powstawanie siniaków (z powodu zmniejszonej liczby płytek krwi, czyli niewielkich komórek wpływających na krzepliwość krwi)

Zgłaszanie działań niepożądanych
Jeśli wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub pielęgniarce. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w załączniku V. Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Sivextro

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na etykiecie fiolki po „EXP”. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania leku.
Nie stosować tego leku, jeśli zauważy się cząstki stałe lub zmętnienie roztworu.

Po otwarciu lek należy niezwłocznie zużyć. W przeciwnym razie roztwór po rekonstytucji i rozcieńczeniu należy przechowywać w temperaturze pokojowej lub w lodówce w temperaturze od 2°C do 8°C, i podać w ciągu 24 godzin po rekonstytucji.

Wszelkie niewykorzystane resztki leku lub jego odpady, w tym materiały wykorzystane do

rekonstytucji, rozcieńczenia i podawania należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Sivextro
- Substancją czynną jest tedyzolidu fosforan. Każda fiolka zawiera 200 mg tedyzolidu fosforanu, w postaci disodu tedyzolidu fosforanu.
- Pozostałe składniki to: mannitol, sodu wodorotlenek (do dostosowania pH) i kwas solny (do dostosowania pH).

Jak wygląda lek Sivextro i co zawiera opakowanie
Lek Sivextro to biały lub prawie biały proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, dostarczany w szklanej fiolce. Proszek zostanie rozpuszczony w fiolce w 4 ml wody do wstrzykiwań. W szpitalu roztwór uzyskany po rozpuszczeniu proszku (rekonstytucji), zostanie pobrany z fiolki i dodany do worka infuzyjnego z 0,9% roztworem chlorku sodu.

Lek jest dostępny w opakowaniach zawierających 1 lub 6 fiolek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Podmiot odpowiedzialny
Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Holandia

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

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji dotyczących tego leku należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

België/Belgique/Belgien
MSD Belgium
Tél/Tel: +32(0)27766211
dpoc_belux@msd.com

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

Česká republika
Merck Sharp & Dohme s.r.o.
Tel.: +420 233 010 111
dpoc_czechslovak@merck.com

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

Lietuva
UAB Merck Sharp & Dohme
Tel. +370 5 2780 247
dpoc_lithuania@msd.com

Luxembourg/Luxemburg
MSD Belgium
Tél/Tel: +32(0)27766211
dpoc_belux@msd.com

Magyarország
MSD Pharma Hungary Kft.
Tel.: +36 1 888 53 00
hungary_msd@merck.com

Malta
Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Tel: 8007 4433 (+356 99917558)
malta_info@merck.com

Deutschland
MSD Sharp & Dohme GmbH
Tel.: +49 (0) 89 20 300 4500
medinfo@msd.de

Eesti
Merck Sharp & Dohme OÜ
Tel: +372 614 4200
dpoc.estonia@msd.com

Ελλάδα
MSD A.Φ.Ε.Ε.
Τηλ: +30 210 98 97 300
dpoc_greece@merck.com

España
Merck Sharp & Dohme de España, S.A.
Tel: +34 91 321 06 00
msd_info@msd.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)1 299 8700
medinfo_ireland@msd.com

Ísland
Vistor ehf.
Sími: + 354 535 7000

Italia
MSD Italia S.r.l.
Tel: 800 23 99 89 (+39 06 361911)
dpoc.italy@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 67025300
dpoc.latvia@msd.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
medinfo.norway@msd.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@msd.com

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

Data ostatniej aktualizacji ulotki: {MM/RRRR}

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków https://www.ema.europa.eu.

Informacje przeznaczone wyłącznie dla fachowego personelu medycznego:

Ważne: przed przepisaniem produktu leczniczego pacjentowi należy zapoznać się z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL).

Jeśli jest to klinicznie wskazane, pacjenci, którzy rozpoczęli leczenie produktem leczniczym w postaci pozajelitowej, mogą go zamienić na postać doustną.

Produkt leczniczy Sivextro należy rozpuścić w wodzie do wstrzykiwań a następnie rozcieńczyć w 250 ml 0,9% roztworu chlorku sodu do infuzji.

Dostępne są jedynie ograniczone dane dotyczące zgodności produktu leczniczego Sivextro z innymi substancjami do podawania dożylnego, dlatego nie należy dodawać substancji dodatkowych lub innych produktów leczniczych do fiolek do jednorazowego użycia zawierających produkt Sivextro ani nie podawać ich w tym samym czasie w infuzji. Jeśli ta sama linia dożylna jest używana do kolejnych infuzji kilku rożnych produktów leczniczych, należy ją przepłukać 0,9% roztworem chlorku sodu przed infuzją i po niej. Nie stosować płynu Ringera z mleczanami do wstrzykiwań ani roztworu Hartmanna.

Rekonstytucja
Podczas przygotowania roztworu do infuzji należy przestrzegać zasad techniki aseptycznej. Zawartość fiolki należy rozpuścić w 4 ml wody do wstrzykiwań i delikatnie obracać aż do całkowitego rozpuszczenia proszku. Unikać wstrząsania lub szybkich ruchów, ponieważ mogą powodować powstawanie piany.

Rozcieńczenie
W celu podania produktu leczniczego roztwór uzyskany po rozpuszczeniu proszku (rekonstytucji), musi zostać dodatkowo rozcieńczony w 0,9% roztworu chlorku sodu. Nie wstrząsać worka infuzyjnego. Powstały roztwór jest klarowny, bezbarwny lub jasnożółty.

Infuzja
Przed podaniem roztwór należy obejrzeć, czy nie zawiera cząstek stałych. Roztwór zawierający widoczne cząstki należy wyrzucić.

Produkt leczniczy Sivextro jest podawany w infuzji dożylnej w przybliżeniu przez 1 godzinę.

Roztwór po rekonstytucji musi być podany wyłącznie w infuzji dożylnej. Produktu leczniczego nie wolno podawać w szybkim wstrzyknięciu dożylnym. Produktu leczniczego Sivextro nie wolno mieszać z innymi produktami leczniczymi.

Każda fiolka jest przeznaczona wyłącznie do jednorazowego użycia.

Przygotowanie dawek

W celu przygotowania dawki produktu leczniczego Sivextro 200 mg do wlewu raz na dobę (dorośli oraz młodzież i dzieci o masie ciała ≥ 35 kg):

1. Pobrać 4 ml roztworu po rekonstytucji z fiolki za pomocą strzykawki i dodać do worka do infuzji zawierającego 250 ml 0,9% roztworu chlorku sodu do wstrzykiwań.

2. Cały worek podawać we wlewie trwającym 1 godzinę.

Do przygotowywania dawek zależnych od masy ciała do wlewu dwa razy na dobę (dla młodzieży i dzieci o masie ciała < 35 kg):

1. Przygotowanie roztworu podstawowego (100 ml 0,8 mg/ml tedyzolidu fosforanu):
   Pobrać 1,6 ml roztworu po rekonstytucji z fiolki za pomocą strzykawki i dodać do worka do infuzji zawierającego 98,4 ml 0,9% chlorku sodu do wstrzykiwań.

2. Przygotowanie wymaganej objętości roztworu podstawowego do infuzji:
   a. Należy określić odpowiednią ilość produktu leczniczego Sivextro w mg, korzystając z poniższej tabeli dawkowania.
   b. Należy przenieść odpowiednią objętość roztworu podstawowego do worka do infuzji lub strzykawki infuzyjnej o odpowiedniej wielkości. W przypadku mniejszych objętości może być konieczne zaokrąglenie do najbliższego znaku podziałki na strzykawce o odpowiedniej wielkości.

Tabela 1. Przygotowanie produktu leczniczego Sivextro do infuzji dla dzieci i młodzieży o masie ciała < 35 kg ze 100 ml roztworu podstawowego tedyzolidu fosforanu o stężeniu 0,8 mg/ml

Masa ciała (kg)	Ilość (mg) produktu leczniczego Sivextro na dawkę (podawana dwa razy na dobę)	Objętość (ml) roztworu podstawowego do podania pacjentowi
od 1 do mniej niż 3	6	7,5
od 3 do mniej niż 6	12	15
od 6 do mniej niż 10	20	25
od 10 do mniej niż 14	30	37,5
od 14 do mniej niż 20	40	50
od 20 do mniej niż 35	60	75

   c. Podawać we wlewie trwającym 1 godzinę za pomocą pompy infuzyjnej lub strzykawkowej
   d. Ten proces powtarza się dla drugiej dawki danego dnia

Uwaga: Obie dawki należy zużyć w wymaganym okresie przechowywania (patrz punkt 6.3 Charakterystyki Produktu Leczniczego).