

**I. MELLÉKLET**  
**ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS**

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Az egészségügyi szakembereket arra kérjük, hogy jelentsenek bármilyen feltételezett mellékhatást. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4.8 pontban kaphatnak további tájékoztatást.

## **1. A GYÓGYSZER NEVE**

Sivextro 200 mg filmtabletta

## **2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL**

Filmtablettánként 200 mg tedizolid-foszfátot tartalmaz.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

## **3. GYÓGYSZERFORMA**

Filmtabletta (tabletta).

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

## **4. KLINIKAI JELLEMZŐK**

### **4.1 Terápiás javallatok**

A Sivextro felnőttek akut bakteriális bőr- és légútrészfertőzéseinek kezelésére javallott (lásd 4.4 és 5.1 pont).

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

### **4.2 Adagolás és alkalmazás**

#### Adagolás

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

#### *Javasolt adag és a kezelés időtartama*

A javasolt adag 6 napon keresztül naponta egyszer 200 mg.

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

#### *Kihagyott adag*

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

#### *Időskorúak (≥65 évesek)*

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

#### *Májkárosodás*

Nincs szükség a dózis módosítására (lásd 5.2 pont).

#### *Vesekárosodás*

Nincs szükség a dózis módosítására (lásd 5.2 pont).

#### *Gyermekek és serdülők*

A tedizolid-foszfát biztonságosságát és hatásosságát gyermekek és 18 évesnél fiatalabb serdülők esetében nem igazolták. A jelenleg rendelkezésre álló adatok leírása az 5.2 pontban található, de nincs az adagolásra vonatkozó javaslat.

#### Az alkalmazás módja

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

### **4.3 Ellenjavallatok**

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

### **4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések**

#### Neutropeniás betegek

A tedizolid-foszfát biztonságosságát és hatásosságát neutropeniás (neutrophilszám <1000 sejt/mm<sup>3</sup>) betegek körében nem vizsgálták. Fertőzőes állat modellekben a tedizolid-foszfát antibakteriális aktivitása granulocyták hiányában csökkent volt. Ennek az adatnak a klinikai jelentősége nem ismert. Neutropeniás és akut bakteriális bőr- és légútrészfertőzésben szenvedő betegeknél fontolóra kell venni alternatív terápiákat (lásd 5.1 pont).

#### Mitochondriális dysfunctio

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

#### Myelosuppressio

Néhány betegnél a thrombocytaszám, a hemoglobinszint és a neutrophilszám csökkenését figyelték meg tedizolid-foszfát kezelés alatt. Azokban az esetekben, amikor a tedizolid alkalmazását felfüggesztették, az érintett hematológiai paraméterek visszatértek a kezelés előtti szintekre. Az oxazolidinon csoportba tartozó egyéb gyógyszer alkalmazása esetén beszámoltak myelosuppressio (pl. anaemia, leukopenia, pancytopenia és thrombocytopenia) előfordulásáról, és úgy tűnt, hogy ezen események kockázata a kezelés időtartamával áll összefüggésben.

#### Peripheriás neuropathia és nervus opticus működészavarok

Peripheriás neuropathiáról, valamint a nervus opticus neuropathia néha vaksáig progresszív formáiról számoltak be az oxazolidinon csoportba tartozó egyéb gyógyszerrel történő kezelés esetén, amikor a

kezelés időtartama meghaladta a Sivextro-kezelés javasolt időtartamát. A tedizolid-foszfát javasolt 6 napos alkalmazása során nem számoltak be (nervus opticus és peripheriás) neuropathiáról. A betegeket tájékoztatni kell, hogy látászavarok, például a látásélesség csökkenése, a színlátás megváltozása, homályos látás vagy látótérkiesés esetén forduljanak orvoshoz. Ilyen esetekben azonnali kivizsgálás és szükség esetén szemészeti beutalás javasolt.

### Lactacidosis

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

### Túlérzékenységi reakciók

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

### *Clostridium difficile* diarrhoea

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

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

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

### Monoamin-oxidáz gátlás

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

### Szerotonin-szindróma

Szerotonerg szerek és az oxazolidinon csoport egyéb tagjainak egyidejű alkalmazása során spontán jelentések érkeztek szerotonin-szindróma kialakulásáról (lásd 4.5 pont).

A Sivextro és szerotonerg anyagok, például szelektív szerotonin reuptake gátlók (SSRI-ok), szerotonin-noradrenalin reuptake gátlók (SNRI-ok), triciklikus antidepresszánsok, MAO-gátlók, triptánok, illetve egyéb potenciális adrenerg, illetve szerotonerg gyógyszerek egyidejű alkalmazásáról nem állnak rendelkezésre III-as fázisú klinikai vizsgálatok adatai.

### Nem érzékeny mikroorganizmusok

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

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

### Fogamzóképes nők

Fogamzóképes nőknek megbízható fogamzásgátlást kell alkalmazniuk a tedizolid-foszfát szedése alatt.

Jelenleg nem ismert, hogy a tedizolid-foszfát csökkentheti-e a hormonális fogamzásgátlók hatásosságát, ezért a hormonális fogamzásgátlókat alkalmazó nőknek kiegészítő fogamzásgátló módszert kell alkalmazniuk (lásd 4.5 pont).

#### A klinikai adatok korlátozottsága

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

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

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

Kontrollos klinikai vizsgálatokba nem vontak be neutropeniás (neutrophil szám  $<1000$  sejt/mm<sup>3</sup>) vagy súlyosan károsodott immunrendszerű betegeket.

### **4.5 Gyógyszerkölcsonhatások és egyéb interakciók**

#### Farmakokinetikai interakciók

*In vitro* eredmények alapján fennáll a tedizolid-foszfát okozta enzimindukció kockázata. Ez az egyidejűleg alkalmazott, szűk terápiás indexszel rendelkező, CYP3A4- (például orális midazolám, triazolám, alfentanil, ciklosporin, fentanil, pimozid, kinidin, szirolimusz és takrolimus), CYP2B6- (efavirenz), CYP2C9- (warfarin) vagy P-gp- (digoxin) szubsztrátként szolgáló gyógyszerek hatásosságának csökkenéséhez vezethet. A tedizolid-foszfát okozta enzimindukció csökkentheti az orális hormonális fogamzásgátlók hatásosságát is (lásd 4.4 pont). A felsorolás nem teljes, ezért olvassa el az egyidejűleg alkalmazott gyógyszerek alkalmazási előírását.

Az orálisan alkalmazott tedizolid-foszfát és az orálisan alkalmazott Breast Cancer Resistance Protein (BCRP) szubsztrátok esetén fennáll az interakció lehetősége. A BCRP-gátlás következtében fokozott gyógyszer-expozíció alakulhat ki egyes gyógyszerek, pl. imatinib, lapatinib, metotrexát, pitavasztatin, rozuvasztatin, szulfaszalazin és topotekán) esetében (lásd 5.2 pont). Ha lehetséges, meg kell fontolni az egyidejűleg alkalmazott gyógyszer szüneteltetését a tedizolid-foszfát kezelés hat napja alatt.

*In vitro* adatok alapján fennáll a lehetőség, hogy a tedizolid-foszfát gátolja az organikus aniontranszporter (OATP1B1) polipeptidet. Az *in vivo* relevancia nem ismert. Az OATP1B1-gátlás egyes gyógyszerek, így például sztatinok (atorvasztatin, fluvasztatin, pitavasztatin és lovasztatin), a repaglinid, a boszentán, a valzartán, az olmeztartán és a gliburid esetében fokozott gyógyszer-expozícióhoz vezethet. Ha lehetséges, meg kell fontolni az egyidejűleg alkalmazott gyógyszer szüneteltetését a tedizolid-foszfát kezelés hat napja alatt.

#### Farmakodinámiai interakciók

##### *Monoamin-oxidáz gátlás*

A tedizolid *in vitro* a monoamin-oxidáz (MAO) reverzibilis inhibitora; azonban a MAO-A gátlás IC<sub>50</sub> értékét és az emberben várható plazmaexpozíciós értéket összehasonlítva nem várható interakció. Egészséges önkéntesek körében olyan gyógyszer-interakciós vizsgálatokat végeztek, amelyekben 200 mg orális Sivextro dinamikus egyensúlyi állapotban mutatott hatását vizsgálták a pszeudoefedrin és a tiramin által kiváltott presszor hatásokra. Az egészséges önkénteseken a pszeudoefedrin nem okozott jelentős vérnyomás- és szívfrekvencia változásokat, illetve nem figyelték meg a tiramin-érzékenység klinikailag jelentős fokozódását sem.

##### *Potenciális szerotonerg interakciók*

A szerotonerg interakciók lehetőségét nem vizsgálták sem betegek, sem pedig egészséges önkéntesek

esetében (lásd 5.2 pont).

#### **4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás**

##### Terhesség

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

##### Szoptatás

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

##### Termékenység

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

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

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

#### **4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások**

##### A biztonságossági profil összefoglalása

A tedizolid-foszfát biztonságosságát összesen 1485 betegnél vizsgálták, akik orálisan vagy intravénásan legalább egy adag tedizolid-foszfátot kaptak. Az elsődleges biztonságossági adatbázist a III-as fázisú klinikai vizsgálatok adatai jelentik, amelyek során 662 beteg kapott 200 mg tedizolid-foszfátot orálisan és/vagy intravénásan (331/662 beteg) legfeljebb 6 napon keresztül.

A III-as fázisú klinikai vizsgálatok során Sivextróval kezelt betegek körülbelül 22,4%-a (n = 662) tapasztalt legalább egy, a kezeléssel összefüggő mellékhatást. Az összesített, kontrolllos III-as fázisú klinikai vizsgálatokban résztvevő, 6 napon keresztül napi 200 mg tedizolid-foszfát-kezelésben részesülő beteg körében a leggyakrabban jelentett mellékhatások a hányinger (6,9%), a fejfájás (3,5%), a diarrhoea (3,2%) és a hányás (2,3%) voltak, amelyek mértéke az enyhétől a közepesen súlyosig terjedt.

##### A mellékhatások táblázatos felsorolása

Az alábbi mellékhatásokat a Sivextróval végzett, két összehasonlító, kulcsfontosságú, III-as fázisú vizsgálat során azonosították (1. táblázat). A biztonságossági profil hasonló volt az önmagában alkalmazott intravénás és orális Sivextro alkalmazása esetén, annak kivételével, hogy az orális alkalmazás esetén több esetben számoltak be gastrointestinális mellékhatásokról. A mellékhatások preferált terminológia, szervrendszer és gyakoriság szerint kerülnek felsorolásra. A gyakorisági kategóriák meghatározása: nagyon gyakori ( $\geq 1/10$ ); gyakori ( $\geq 1/100 - < 1/10$ ); nem gyakori ( $\geq 1/1000 - < 1/100$ ); ritka ( $\geq 1/10\ 000 - < 1/1000$ ); nagyon ritka ( $< 1/10\ 000$ ).

**1. táblázat A mellékhatások gyakorisága szervrendszerek szerint az összesített, III-as fázisú összehasonlító klinikai vizsgálatok alapján**

| Szervrendszer   | Gyakori   | Nem gyakori                                      |
|---|-----------|--|
| Fertőző betegségek és parazitafertőzések                        |           | Vulvovaginalis mycosis                           |
|   |           | Gombás fertőzés                                  |
|   |           | Vulvovaginalis candidiasis                       |
|   |           | Tályog   |
|   |           | <i>Clostridium difficile</i> colitis             |
|   |           | Dermatophytosis                                  |
|   |           | Oralis candidiasis                               |
| Légúti fertőzések   |           |  |
| Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek         |           | Lymphadenopathia                                 |
| Immunrendszeri betegségek és tünetek                            |           | Gyógyszer túlérzékenység                         |
| Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek               |           | Dehydratio                                       |
|   |           | Nem megfelelően kontrollálható diabetes mellitus |
|   |           | Hyperkalaemia                                    |
| Pszichiátriai kórképek  |           | Álmatlanság                                      |
|   |           | Alvászavar                                       |
|   |           | Szorongás  |
|   |           | Rémálmok   |
| Idegrendszeri betegségek és tünetek                             | Fejfájás  | Aluszékonyság                                    |
|   | Szédülés  | Dysgeusia  |
|   |           | Tremor   |
|   |           | Paraesthesia                                     |
|   |           | Hypaesthesia                                     |
| Szembetegségek és szemészeti tünetek                            |           | Homályos látás                                   |
|   |           | Üvegtesti homály                                 |
| Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek                 |           | Bradycardia                                      |
| Érbetegségek és tünetek   |           | Kipirulás  |
|   |           | Hőhullám   |
| Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek |           | Köhögés  |
|   |           | Orrnyálkahártya kiszáradása                      |
|   |           | Pulmonalis pangás                                |
| Emésztőrendszeri betegségek és tünetek                          | Hányinger | Hasi fájdalom                                    |
|   | Hasmenés  | Obstipatio                                       |
|   | Hányás    | Abdominalis discomfort                           |
|   |           | Szájszárazság                                    |
|   |           | Dyspepsia  |
|   |           | Felhasi fájdalom                                 |
|   |           | Puffadás   |
|   |           | Gastrooesophagealis refluxbetegség               |
|   |           | Haematochezia                                    |
| Öklendezés  |           |  |

| Szervrendszer  | Gyakori               | Nem gyakori   |
|--|-----------------------|---|
| A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei                 | Generalizált pruritus | Hyperhidrosis   |
|  |                       | Pruritus,   |
|  |                       | Kiütés  |
|  |                       | Csalánkiütés  |
|  |                       | Alopecia  |
|  |                       | Erythemás kiütés  |
|  |                       | Generalizált kiütés   |
|  |                       | Acne  |
|  |                       | Allergiás pruritus  |
|  |                       | Maculo-papularis kiütés   |
|  |                       | Papularis kiütés  |
|  |                       | Viszkető kiütés   |
|  |                       | A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei |
| Izomgörcsök  |                       |   |
| Hátfájás   |                       |   |
| Végtagi diszkomfort  |                       |   |
| Nyakfájdalom   |                       |   |
| Vese- és húgyúti betegségek és tünetek                             |                       | Kóros szagú vizelet   |
| A nemi szervekkel és az emlőkkel kapcsolatos betegségek és tünetek |                       | Vulvovaginalis pruritus   |
| Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók           | Fáradékonyság         | Hidegrázás  |
|  |                       | Irritabilitás   |
|  |                       | Láz   |
|  |                       | Peripheriás oedema  |
| Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei                      |                       | A kéz szorítóerejének csökkenése                                      |
|  |                       | Emelkedett transzamináz értékek                                       |
|  |                       | Csökkent fehérvérsejtszám   |

#### Feltételezett mellékhatások bejelentése

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

#### 4.9 Túladagolás

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

## 5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

### 5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

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

#### Hatásmechanizmus

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

A tedizolid elsődlegesen a Gram-pozitív baktériumokkal szemben hatásos.



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

### Rezisztencia

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

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

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

### Antibakteriális aktivitás más antibiotikummal vagy antifungális készítményekkel kombinációban

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

### Az érzékenységi vizsgálat határértékei

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

| Organizmusok  | Minimális inhibitoros koncentráció (mg/l) |                 |
|---|---|-----------------|
|   | Érzékeny (≤S)                             | Rezisztens (R>) |
| <i>Staphylococcus</i> spp.  | 0,5                                       | 0,5             |
| Béta-hemolizáló Streptococcusok, A,B,C,G csoport                                  | 0,5                                       | 0,5             |
| Streptococcusok, Viridans csoport (csak a <i>Streptococcus anginosus</i> csoport) | 0,25                                      | 0,25            |

### Farmakokinetikai/farmakodinámiás összefüggés

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

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

### Klinikai hatásosság specifikus patogének ellen

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

### **Akut bakteriális bőr- és lágyrészfertőzések**

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

### Antibakteriális aktivitás releváns patogénekkel szemben

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

- *Staphylococcus lugdunensis*

### Gyermekek és serdülők

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

## **5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok**

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

### Felszívódás

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

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

### Eloszlás

A tedizolid átlagosan 70–90%-ban kötődik a humán plazmafehérjékhez.

Egészséges felnőtteknél ( $n = 8$ ) a tedizolid átlagos megoszlási térfogata dinamikus egyensúlyi állapotban, egyetlen 200 mg-os adag tedizolid-foszfát intravénás alkalmazását követően 67–80 l között volt.

## Biotranszformáció

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

## Elimináció

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

## Linearitás/nem-linearitás

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

## Különleges betegcsoportok

### *Vesekárosodás*

Egyszeri, 200 mg iv. Sivextro 8, súlyos vesekárosodásban (eGFR < 30 ml/perc/1,73 m<sup>2</sup>) szenvedő betegeknél történő beadása után a  $C_{max}$  érték alapvetően nem tért el, az AUC<sub>0-∞</sub> érték pedig 10%-nál kisebb mértékben tért el a 8, vonatkozó egészséges kontroll-alanynál mért értékekhez képest. Végstádiumú vesebetegségben (eGFR < 15 ml/perc/1,73 m<sup>2</sup>) szenvedő betegeknél végzett vizsgálatok alapján a haemodialysis nem alkalmas a tedizolid szisztémás keringésből történő jelentős mértékű eltávolítására. Az eGFR-t az MDRD4 egyenlet alapján számították ki.

### *Májkárosodás*

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

### *Időskorú populáció (≥65 évesek)*

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

### *Gyermekek és serdülők*

A tedizolid farmakokinetikáját serdülő (12–17 éves; n = 20) betegek körében, egyetlen 200 mg-os orális vagy iv. adag Sivextro alkalmazását követően vizsgálták. A 200 mg orális vagy iv. adag alkalmazását követően mért átlagos  $C_{max}$  és AUC<sub>0-∞</sub> értékek serdülők és egészséges felnőtt önkéntesek esetén hasonlóak voltak.

### *Nem*

A nem Sivextro farmakokinetikájára gyakorolt hatását egészséges férfiak és nők körében, klinikai

vizsgálatok keretében és populációs farmakokinetikai elemzések alapján vizsgálták. A tedizolid farmakokinetikája nőknél és férfiaknál megegyezett.

#### *Gyógyszerinterakciós vizsgálatok*

##### *Gyógyszermetabolizáló enzimek*

Máj mikroszómákon végzett *in vitro* vizsgálatok alapján a tedizolid-foszfát és a tedizolid nem gátolja jelentős mértékben az alábbi citokróm P450 enzimek által mediált metabolikus utakat: CYP1A2, CYP2C19, CYP2A6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6 és CYP3A4. A CYP3A4 mRNS *in vitro* indukcióját figyelték meg májsejtekben (lásd 4.5 pont).

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

##### *Membrántranszporterek*

A tedizolid, illetve a tedizolid-foszfát fontos gyógyszerfelvételi (OAT1, OAT3, OATP1B1, OATP1B3, OCT1 és OCT2) és efflux transzporterek (P-gp és BCRP) próbaszubsztrát transzportjára kifejtett gátló hatását vizsgálták *in vitro*. A transzporterek közül csak a BCRP esetén figyelték meg a tedizolid által okozott konzisztens gátlást. A tedizolid 30 µM-os koncentrációban körülbelül 30%-ban gátolta az OATP-1B1 transzportert.

##### *Monoamin-oxidáz gátlás*

A tedizolid *in vitro* a MAO reverzibilis inhibitora, azonban az IC<sub>50</sub> értéket és az embernél várható plazmaexpozíciós értéket összehasonlítva nem várható interakció. Nem figyelték meg a MAO-A gátlásra utaló bizonyítékot a specifikusan ennek az interakciónak a lehetőségét vizsgáló I-es fázisú vizsgálatok során.

##### *Adrenerg szerek*

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

##### *Szerotonerg anyagok*

Az agyi szerotonerg aktivitást vizsgáló egér modellben a humán adag legfeljebb 30-szorosát meghaladó adagnak megfelelő tedizolid-foszfát által kiváltott szerotonerg hatások nem különböztek a kontrollként alkalmazott vívíóanyag hatásától. A szerotonerg készítmények és a tedizolid-foszfát közötti interakcióra vonatkozóan korlátozott mennyiségű betegből származó adat áll rendelkezésre. A III-as fázisú vizsgálatokból kizárták a szerotonerg szereket, például a szelektív szerotonin reuptake gátló (SSRI) típusú antidepresszánsokat, a triciklikus antidepresszánsokat és a szerotonin-5-hidroxitriptamin (5-HT<sub>1</sub>) receptor agonistákat (triptánokat), a meperidint vagy a buspiront szedő betegeket.

### **5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei**

A tedizolid-foszfáttal nem végeztek hosszú távú karcinogenitási vizsgálatokat.

Patkányoknál 1- és 3-hónapos toxikológiai vizsgálatok keretében ismételt orális és intravénás tedizolid-foszfát adagolás esetén dózis- és időfüggő csontvelő-hypocellularitás (myeloid, erythroid és megakaryocytás) alakul ki, amely a keringő vörös- és fehérvérsejtek, valamint a thrombocyták szintjének csökkenésével is járt. Ezek a hatások reverzibilisnek bizonyultak, és olyan plazma tedizolid expozíciós szintek mellett jelentkeztek, ahol az (AUC) érték  $\geq 6$ -szorosa volt a humán terápiás adagok mellett kialakuló plazma expozíciós szintnek. Egy patkányokon végzett, 1 hónapos immunotoxicitási

vizsgálatban a tedizolid-foszfát ismételt, szájon át történő adagolása szignifikánsan csökkentette a lép B- és T-sejtjeinek számát, valamint a plazma IgG titereit. Ezek a hatások olyan plazma tedizolid expozíciós szintek mellett jelentkeztek, ahol az (AUC) érték  $\geq 3$ -szorososa volt a terápiás adagok mellett kialakuló plazma expozíciós szintnek.

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

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

A tedizolid-foszfát nem mutatott a hím patkányok termékenységre, illetve reprodukciós képességre, például a spermatogenezisre gyakorolt negatív hatásokat 50 mg/ttkg/nap maximális vizsgált adag esetén, illetve felnőtt nőstény patkányoknál 15 mg/ttkg/nap maximális vizsgált adag esetén. A dózisszintek a humán orális terápiás dózis plazma AUC<sub>0-24</sub> szintjéhez képest hímek esetén  $\geq 5,3$ -szeres, nőstények esetén  $\geq 4,2$ -szeres expozíciós tőrészhatárnak felelnek meg.

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

A tedizolid kiválasztódik a laktáló patkányok tejébe, és a megfigyelt koncentráció megegyezett az anyai plazmakoncentrációval.

## 6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

### 6.1 Segédanyagok felsorolása

Tablettamag

Mikrokristályos cellulóz

Mannit

Povidon

Kroszpovidon

Magnézium-sztearát

Filmbevonat

Polivinil-alkohol

Titán-dioxid (E171)

Makrogol

Talkum

Sárga vas-oxid (E172)

## **6.2 Inkompatibilitások**

Nem értelmezhető.

## **6.3 Felhasználhatósági időtartam**

3 év.

## **6.4 Különleges tárolási előírások**

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

## **6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése**

6×1 db tableta alumínium fóliában és átlátszó polivinil-klorid (PVC)/polivinilidén-klorid (PVdC) film, adagonként perforált buboréksomagolásban.

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

Nincsenek különleges előírások.

## **7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA**

Merck Sharp & Dohme Ltd

Hertford Road, Hoddesdon

Hertfordshire EN11 9BU

Nagy-Britannia

## **8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

EU/1/15/991/001

## **9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

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

## **10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA**

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

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Az egészségügyi szakembereket arra kérjük, hogy jelentsenek bármilyen feltételezett mellékhatást. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4.8 pontban kaphatnak további tájékoztatást.

## 1. A GYÓGYSZER NEVE

Sivextro 200 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz

## 2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

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

Feloldás után milliliterenként 50 mg tedizolid-foszfátot tartalmaz.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

## 3. GYÓGYSZERFORMA

Por oldatos injekcióhoz való koncentrátumhoz (por koncentrátumhoz).

Fehér vagy törtfehér por.

## 4. KLINIKAI JELLEMZŐK

### 4.1 Terápiás javallatok

A Sivextro felnőttek akut bakteriális bőr- és lágyrészfertőzéseinek kezelésére javallott (lásd 4.4 és 5.1 pont).

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

### 4.2 Adagolás és alkalmazás

#### Adagolás

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

#### *Javasolt adag és a kezelés időtartama*

A javasolt adag 6 napon keresztül naponta egyszer 200 mg.

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

#### *Kihagyott adag*

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

#### *Időskorúak (≥65 évesek)*

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

#### *Májkárosodás*

Nincs szükség a dózis módosítására (lásd 5.2 pont).

#### *Vesekárosodás*

Nincs szükség a dózis módosítására (lásd 5.2 pont).

#### *Gyermekek és serdülők*

A tedizolid-foszfát biztonságosságát és hatásosságát gyermekek és 18 évesnél fiatalabb serdülők esetében nem igazolták. A jelenleg rendelkezésre álló adatok leírása az 5.2 pontban található, de nincs az adagolásra vonatkozó javaslat.

#### Az alkalmazás módja

A Sivextrót 60 perces intravénás infúzióban kell beadni.

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

### **4.3 Ellenjavallatok**

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

### **4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések**

#### Neutropeniás betegek

A tedizolid-foszfát biztonságosságát és hatásosságát neutropeniás (neutrophilszám  $<1000$  sejt/mm<sup>3</sup>) betegek körében nem vizsgálták. Fertőzőes állat modellekben a tedizolid-foszfát antibakteriális aktivitása granulocyták hiányában csökkent volt. Ennek az adatnak a klinikai jelentősége nem ismert. Neutropeniás és akut bakteriális bőr- és légútrészfertőzésben szenvedő betegeknél fontolóra kell venni alternatív terápiákat (lásd 5.1 pont).

#### Mitochondriális dysfunctio

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

#### Myelosuppressio

Néhány betegnél a thrombocytaszám, a hemoglobinszint és a neutrophilszám csökkenését figyelték meg tedizolid-foszfát kezelés alatt. Azokban az esetekben, amikor a tedizolid alkalmazását felfüggesztették, az érintett hematológiai paraméterek visszatértek a kezelés előtti szintekre. Az oxazolidinon csoportba tartozó egyéb gyógyszer alkalmazása esetén beszámoltak myelosuppressio (pl. anaemia, leukopenia, pancytopenia és thrombocytopenia) előfordulásáról, és úgy tűnt, hogy ezen események kockázata a kezelés időtartamával áll összefüggésben.

#### Peripheriás neuropathia és nervus opticus működészavarok

Peripheriás neuropathiáról, valamint a nervus opticus neuropathia néha vaksáig progresszív formáiról számoltak be az oxazolidinon csoportba tartozó egyéb gyógyszerrel történő kezelés esetén, amikor a



kezelés időtartama meghaladta a Sivextro-kezelés javasolt időtartamát. A tedizolid-foszfát javasolt 6 napos alkalmazása során nem számoltak be (nervus opticus és peripheriás) neuropathiáról. A betegeket tájékoztatni kell, hogy látászavarok, például a látásélesség csökkenése, a színlátás megváltozása, homályos látás vagy látótérkiesés esetén forduljanak orvoshoz. Ilyen esetekben azonnali kivizsgálás és szükség esetén szemészeti beutalás javasolt.

### Lactacidosis

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

### Túlérzékenységi reakciók

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

### *Clostridium difficile* diarrhoea

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

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

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

### Monoamin-oxidáz gátlás

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

### Szerotonin-szindróma

Szerotonerg szerek és az oxazolidinon csoport egyéb tagjainak egyidejű alkalmazása során spontán jelentések érkeztek szerotonin-szindróma kialakulásáról (lásd 4.5 pont).

A Sivextro és szerotonerg anyagok, például szelektív szerotonin reuptake gátlók (SSRI-ok), szerotonin-noradrenalin reuptake gátlók (SNRI-ok), triciklikus antidepresszánsok, MAO-gátlók, triptánok, illetve egyéb potenciális adrenerg, illetve szerotonerg gyógyszerek egyidejű alkalmazásáról nem állnak rendelkezésre III-as fázisú klinikai vizsgálatok adatai.

### Nem érzékeny mikroorganizmusok

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

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

### Fogamzóképes nők

Fogamzóképes nőknek megbízható fogamzásgátlást kell alkalmazniuk a tedizolid-foszfát szedése alatt.

Jelenleg nem ismert, hogy a tedizolid-foszfát csökkentheti-e a hormonális fogamzásgátlók hatásosságát, ezért a hormonális fogamzásgátlókat alkalmazó nőknek kiegészítő fogamzásgátló módszert kell alkalmazniuk (lásd 4.5 pont).

#### A klinikai adatok korlátozottsága

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

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

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

Kontrollos klinikai vizsgálatokba nem vontak be neutropeniás (neutrophil szám  $<1000$  sejt/mm<sup>3</sup>) vagy súlyosan károsodott immunrendszerű betegeket.

### **4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók**

#### Farmakokinetikai interakciók

*In vitro* eredmények alapján fennáll a tedizolid-foszfát okozta enzimindukció kockázata. Ez az egyidejűleg alkalmazott, szűk terápiás indexszel rendelkező, CYP3A4- (például orális midazolám, triazolám, alfentanil, ciklosporin, fentanil, pimozyd, kinidin, szirolimusz és takrolimusz), CYP2B6- (efavirenz), CYP2C9- (warfarin) vagy P-gp- (digoxin) szubsztrátként szolgáló gyógyszerek hatásosságának csökkenéséhez vezethet. A tedizolid-foszfát okozta enzimindukció csökkentheti az orális hormonális fogamzásgátlók hatásosságát is (lásd 4.4 pont). A felsorolás nem teljes, ezért olvassa el az egyidejűleg alkalmazott gyógyszerek alkalmazási előírását.

*In vitro* adatok alapján fennáll a lehetőség, hogy a tedizolid-foszfát gátolja az organikus aniontranszporter (OATP1B1) polipeptidet. Az *in vivo* relevancia nem ismert. Az OATP1B1-gátlás egyes gyógyszerek, így például sztatinok (atorvasztatin, fluvasztatin, pitavasztatin és lovasztatin), a repaglinid, a boszentán, a valzartán, az olmeztartán és a gliburid esetében fokozott gyógyszer-expozícióhoz vezethet. Ha lehetséges, meg kell fontolni az egyidejűleg alkalmazott gyógyszer szüneteltetését a tedizolid-foszfát kezelés hat napja alatt.

#### Farmakodinámiai interakciók

##### *Monoamin-oxidáz gátlók*

A tedizolid *in vitro* a monoamin-oxidáz (MAO) reverzibilis inhibitora; azonban a MAO-A gátlás IC<sub>50</sub> értékét és az emberben várható plazmaexpozíciós értéket összehasonlítva nem várható interakció. Egészséges önkéntesek körében olyan gyógyszer-interakciós vizsgálatokat végeztek, amelyekben 200 mg orális Sivextro dinamikus egyensúlyi állapotban mutatott hatását vizsgálták a pszeudoefedrin és a tiramin által kiváltott presszor hatásokra. Az egészséges önkénteseken a pszeudoefedrin nem okozott jelentős vérnyomás- és szívfrekvencia változásokat, illetve nem figyelték meg a tiramin-érzékenység klinikailag jelentős fokozódását sem.

##### *Potenciális szerotonerg interakciók*

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

## 4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

### Terhesség

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

### Szoptatás

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

### Termékenység

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

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

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

## 4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

### A biztonságossági profil összefoglalása

A tedizolid-foszfát biztonságosságát összesen 1485 betegnél vizsgálták, akik orálisan vagy intravénásan legalább egy adag tedizolid-foszfátot kaptak. Az elsődleges biztonságossági adatbázist a III-as fázisú klinikai vizsgálatok adatai jelentik, amelyek során 662 beteg kapott 200 mg tedizolid-foszfátot orálisan és/vagy intravénásan (331/662 beteg) legfeljebb 6 napon keresztül.

A III-as fázisú klinikai vizsgálatok során Sivextróval kezelt betegek körülbelül 22,4%-a (n = 662) tapasztalt legalább egy, a kezeléssel összefüggő mellékhatást. Az összesített, kontrollos III-as fázisú klinikai vizsgálatokban résztvevő, 6 napon keresztül napi 200 mg tedizolid-foszfát-kezelésben részesülő beteg körében a leggyakrabban jelentett mellékhatások a hányinger (6,9%), a fejfájás (3,5%), a diarrhoea (3,2%) és a hányás (2,3%) voltak, amelyek mértéke az enyhétől a közepesen súlyosig terjedt.

### A mellékhatások táblázatos felsorolása

Az alábbi mellékhatásokat a Sivextróval végzett, két összehasonlító, kulcsfontosságú, III-as fázisú vizsgálat során azonosították (1. táblázat). A biztonságossági profil hasonló volt az önmagában alkalmazott intravénás és orális Sivextro alkalmazása esetén, annak kivételével, hogy az orális alkalmazás esetén több esetben számoltak be gastrointestinális mellékhatásokról. A mellékhatások preferált terminológia, szervrendszer és gyakoriság szerint kerülnek felsorolásra. A gyakorisági kategóriák meghatározása: nagyon gyakori ( $\geq 1/10$ ); gyakori ( $\geq 1/100 - < 1/10$ ); nem gyakori ( $\geq 1/1000 - < 1/100$ ); ritka ( $\geq 1/10\ 000 - < 1/1000$ ); nagyon ritka ( $< 1/10\ 000$ ).

**1. táblázat A mellékhatások gyakorisága szervrendszerek szerint az összesített, III-as fázisú összehasonlító klinikai vizsgálatok alapján**

| Szervrendszer   | Gyakori   | Nem gyakori                                      |
|---|-----------|--|
| Fertőző betegségek és parazitafertőzések                        |           | Vulvovaginalis mycosis                           |
|   |           | Gombás fertőzés                                  |
|   |           | Vulvovaginalis candidiasis                       |
|   |           | Tályog   |
|   |           | Clostridium difficile colitis                    |
|   |           | Dermatophytosis                                  |
|   |           | Oralis candidiasis                               |
| Légúti fertőzések   |           |  |
| Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek         |           | Lymphadenopathia                                 |
| Immunrendszeri betegségek és tünetek                            |           | Gyógyszer túlérzékenység                         |
| Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek               |           | Dehydratio                                       |
|   |           | Nem megfelelően kontrollálható diabetes mellitus |
|   |           | Hyperkalaemia                                    |
| Pszichiátriai kórképek  |           | Álmatlanság                                      |
|   |           | Alvászavar                                       |
|   |           | Szorongás  |
|   |           | Rémálmok   |
| Idegrendszeri betegségek és tünetek                             | Fejfájás  | Aluszékonyság                                    |
|   | Szédülés  | Dysgeusia  |
|   |           | Tremor   |
|   |           | Paraesthesia                                     |
|   |           | Hypaesthesia                                     |
| Szembetegségek és szemészeti tünetek                            |           | Homályos látás                                   |
|   |           | Üvegtesti homály                                 |
| Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek                 |           | Bradycardia                                      |
| Érbetegségek és tünetek   |           | Kipirulás  |
|   |           | Hőhullám   |
| Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek |           | Köhögés  |
|   |           | Orrnyálkahártya kiszáradása                      |
|   |           | Pulmonalis pangás                                |
| Emésztőrendszeri betegségek és tünetek                          | Hányinger | Hasi fájdalom                                    |
|   | Hasmenés  | Obstipatio                                       |
|   | Hányás    | Abdominalis discomfort                           |
|   |           | Szájszárazság                                    |
|   |           | Dyspepsia  |
|   |           | Felhasi fájdalom                                 |
|   |           | Puffadás   |
|   |           | Gastrooesophagealis refluxbetegség               |
|   |           | Haematochezia                                    |
| Öklendezés  |           |  |

|  |                       |  |
|--|-----------------------|--|
| <b>A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei</b>                    | Generalizált pruritus | Hyperhidrosis                          |
|  |                       | Pruritus                               |
|  |                       | Kiütés                                 |
|  |                       | Csalánkiütés                           |
|  |                       | Alopecia                               |
|  |                       | Erythemás kiütés                       |
|  |                       | Generalizált kiütés                    |
|  |                       | Acne                                   |
|  |                       | Allergiás pruritus                     |
|  |                       | Maculo-papularis kiütés                |
|  |                       | Papularis kiütés                       |
|  |                       | Viszkető kiütés                        |
| <b>A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei</b> |                       | Arthralgia                             |
|  |                       | Izomgörcsök                            |
|  |                       | Hátfájás                               |
|  |                       | Végtagi diszkomfort                    |
|  |                       | Nyakfájdalom                           |
| <b>Vese- és húgyúti betegségek és tünetek</b>                                |                       | Kóros szagú vizelet                    |
| <b>A nemi szervekkel és az emlőkkel kapcsolatos betegségek és tünetek</b>    |                       | Vulvovaginalis pruritus                |
| <b>Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók</b>              | Fáradékonyság         | Hidegrázás                             |
|  |                       | Fájdalom az infúzió beadásának helyén  |
|  |                       | Phlebitis az infúzió beadásának helyén |
|  |                       | Irritabilitás                          |
|  |                       | Láz                                    |
|  |                       | Az infúzióval kapcsolatos reakció      |
|  |                       | Peripheriás oedema                     |
| <b>Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei</b>                         |                       | A kéz szorítóerejének csökkenése       |
|  |                       | Emelkedett transzamináz értékek        |
|  |                       | Csökkent fehérvérsejtszám              |

#### Feltételezett mellékhatások bejelentése

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

#### **4.9 Túladagolás**

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

## 5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

### 5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

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

#### Hatásmechanizmus

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

A tedizolid elsődlegesen a Gram-pozitív baktériumokkal szemben hatásos.

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

#### Rezisztencia

A staphylococcusokban és az enterococcusokban a leggyakrabban megfigyelt oxazolidinon-rezisztenciát okozó mutációk a 23S rRNS gének egy vagy több példányának (G2576U és T2500A) megjelenése.

A 23S rRNS-t vagy a riboszómális proteinek (L3-at és L4-et) kódoló kromoszómális génmutáció fennállása miatt oxazolidinon-rezisztens organizmusok általában keresztrezisztenciát mutatnak a tedizoliddal szemben is.

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

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

#### Antibakteriális aktivitás más antibiotikummal vagy antifungális készítményekkel kombinációban

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

#### Az érzékenységi vizsgálat határértékei

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

| Organizmusok | Minimális inhibitoros koncentráció (mg/l) |                 |
|--------------|---|-----------------|
|              | Érzékeny (≤S)                             | Rezisztens (R>) |

|   |      |      |
|---|------|------|
| <i>Staphylococcus</i> spp.  | 0,5  | 0,5  |
| Béta-hemolizáló <i>Streptococcus</i> ok, A,B,C,G csoport                                  | 0,5  | 0,5  |
| <i>Streptococcus</i> ok, Viridans csoport (csak a <i>Streptococcus anginosus</i> csoport) | 0,25 | 0,25 |

#### Farmakokinetikai/farmakodinámiás összefüggés

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

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

#### Klinikai hatásosság specifikus patogének ellen

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

#### **Akut bakteriális bőr- és légútrészfertőzések**

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

#### Antibakteriális aktivitás releváns patogénekkal szemben

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

- *Staphylococcus lugdunensis*

#### Gyermekek és serdülők

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

## **5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok**

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

#### Felszívódás

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

követően körülbelül 3 órán belül alakul ki.

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

### Eloszlás

A tedizolid átlagosan 70–90%-ban kötődik a humán plazmafehérjékhez.

Egészséges felnőtteknél ( $n = 8$ ) a tedizolid átlagos megoszlási térfogata dinamikus egyensúlyi állapotban, egyetlen 200 mg-os adag tedizolid-foszfát intravénás alkalmazását követően 67–80 l között volt.

### Biotranszformáció

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

### Elimináció

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

### Linearitás/nem-linearitás

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

### Különleges betegcsoportok

#### *Vesekárosodás*

Egyszeri, 200 mg iv. Sivextro 8, súlyos vesekárosodásban ( $eGFR < 30$  ml/perc/1,73 m<sup>2</sup>) szenvedő betegek történő beadása után a  $C_{max}$  érték alapvetően nem tért el, az  $AUC_{0-\infty}$  érték pedig 10%-nál kisebb mértékben tért el a 8, vonatkozó egészséges kontroll-alanynál mért értékekhez képest. Végstádiumú vesebetegségben ( $eGFR < 15$  ml/perc/1,73 m<sup>2</sup>) szenvedő betegeknél végzett vizsgálatok alapján a haemodialysis nem alkalmas a tedizolid szisztémás keringésből történő jelentős mértékű eltávolítására. Az  $eGFR$ -t az MDRD4 egyenlet alapján számították ki.

#### *Májkárosodás*

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



### *Időskorú populáció (≥65 évesek)*

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

### *Gyermekek és serdülők*

A tedizolid farmakokinetikáját serdülő (12–17 éves; n = 20) betegek körében, egyetlen 200 mg-os orális vagy iv. adag Sivextro alkalmazását követően vizsgálták. A 200 mg orális vagy iv. adag alkalmazását követően mért átlagos  $C_{max}$  és  $AUC_{0-\infty}$  értékek serdülők és egészséges felnőtt önkéntesek esetén hasonlóak voltak.

### *Nem*

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

### *Gyógyszerinterakciós vizsgálatok*

#### *Gyógyszermetabolizáló enzimek*

Máj mikroszómákon végzett *in vitro* vizsgálatok alapján a tedizolid-foszfát és a tedizolid nem gátolja jelentős mértékben az alábbi citokróm P450 enzimek által mediált metabolikus utakat: CYP1A2, CYP2C19, CYP2A6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6 és CYP3A4. A CYP3A4 mRNS *in vitro* indukcióját figyelték meg májsejtekben (lásd 4.5 pont).

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

#### *Membrántranszporterek*

A tedizolid, illetve a tedizolid-foszfát fontos gyógyszerfelvételi (OAT1, OAT3, OATP1B1, OATP1B3, OCT1 és OCT2) és efflux transzporterek (P-gp és BCRP) próbaszubsztrát transzportjára kifejtett gátló hatását vizsgálták *in vitro*. A transzporterek közül csak a BCRP esetén figyeltek meg a tedizolid által okozott konzisztens gátlást. A tedizolid 30  $\mu$ M-os koncentrációban körülbelül 30%-ban gátolta az OATP-1B1 transzportert.

#### *Monoamin-oxidáz gátlás*

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

#### *Adrenerg szerek*

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

#### *Szerotonerg anyagok*

Az agyi szerotonerg aktivitást vizsgáló egér modellben a humán adag legfeljebb 30-szorosát meghaladó adagnak megfelelő tedizolid-foszfát által kiváltott szerotonerg hatások nem különböztek a kontrollként alkalmazott vivőanyag hatásától. A szerotonerg készítmények és a tedizolid-foszfát közötti interakcióra vonatkozóan korlátozott mennyiségű betegből származó adat áll rendelkezésre. A III-as fázisú vizsgálatokból kizárták a szerotonerg szereket, például a szelektív szerotonin reuptake gátló (SSRI) típusú antidepresszánsokat, a triciklikus antidepresszánsokat és a

serotonin-5-hidroxitriptamin (5-HT<sub>1</sub>) receptor agonistákat (triptánokat), a meperidint vagy a buspíront szedő betegeket.

### 5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

A tedizolid-foszfáttal nem végeztek hosszú távú karcinogenitási vizsgálatokat.

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

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

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

A tedizolid-foszfát nem mutatott a hím patkányok termékenységre, illetve reprodukciós képességre, például a spermatogenezisre gyakorolt negatív hatásokat 50 mg/ttkg/nap maximális vizsgált adag esetén, illetve felnőtt nőtény patkányoknál 15 mg/ttkg/nap maximális vizsgált adag esetén. A dózisszintek a humán orális terápiás dózis plazma AUC<sub>0-24</sub> szintjéhez képest hímek esetén  $\geq 5,3$ -szeres, nőtények esetén  $\geq 4,2$ -szeres expozíciós tűrészatárnak felelnek meg.

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

A tedizolid kiválasztódik a laktáló patkányok tejébe, és a megfigyelt koncentráció megegyezett az anyai plazmakoncentrációval.

## **6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK**

### **6.1 Segédanyagok felsorolása**

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

### **6.2 Inkompatibilitások**

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

### **6.3 Felhasználhatósági időtartam**

3 év.

A feloldás után szobahőmérsékleten tárolva 4 órán belül, 2°C – 8°C-on tárolva 24 órán belül fel kell használni.

### **6.4 Különleges tárolási előírások**

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

### **6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése**

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

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

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

A Sivextro injekciós üvegeket csak egyszer szabad felhasználni.

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

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

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

A Sivextro és más intravénás anyagok kompatibilitására vonatkozóan csak korlátozott adatok állnak rendelkezésre, ezért adalékanyagokat, illetve más gyógyszereket nem szabad hozzáadni a Sivextro egyszer használatos injekciós üveghez, illetve nem szabad azokat egyszerre infundálni. Ha több különböző gyógyszer egymás utáni infúziójához ugyanazt az infúziós szerelést használják, akkor azt

az infúzió előtt és után 0,9%-os nátrium-klorid oldattal át kell mosni.

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

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

#### **7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA**

Merck Sharp & Dohme Ltd  
Hertford Road, Hoddesdon  
Hertfordshire EN11 9BU  
Nagy-Britannia

#### **8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

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

#### **9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

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

#### **10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA**

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

## **II. MELLÉKLET**

- A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT  
FELELŐS GYÁRTÓ**
- B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS  
HASZNÁLAT KAPCSÁN**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB  
FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI**
- D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER  
BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA  
VONATKOZÓAN**

## **A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ**

A gyártási tétel végfelszabadításáért felelős gyártók neve és címe

Cubist Pharmaceuticals Italia S.r.l.  
Contrada Fontana del Ceraso  
n. 1 – 03012  
Anagni (FR) Olaszország

## **B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN**

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

## **C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI**

### **• Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések**

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

A forgalomba hozatali engedély jogosultja erre a készítményre az első időszakos gyógyszerbiztonsági jelentést az engedélyezést követő 6 hónapon belül köteles benyújtani.

## **D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN**

### **• Kockázatkezelési terv**

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

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

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

**III. MELLÉKLET**  
**CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ**

## **A. CÍMKESZÖVEG**



**A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK****KÜLSŐ KARTONDOBOZ****1. A GYÓGYSZER NEVE**

Sivextro 200 mg filmtabletta  
tedizolid-foszfát

**2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE**

Filmtablettánként 200 mg tedizolid-foszfátot tartalmaz.

**3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA****4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM**

Filmtabletta  
6 x 1 db filmtabletta

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

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

Oralis alkalmazás

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

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

**7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES****8. LEJÁRATI IDŐ**

EXP

**9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK**

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

**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

Merck Sharp & Dohme Ltd  
Hertford Road, Hoddesdon  
Hertfordshire EN11 9BU  
Nagy-Britannia

**12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

EU/1/15/991/001

**13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Lot

**14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE**

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**

**16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Sivextro

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

**BUBORÉKCSOMAGOLÁS**

**1. A GYÓGYSZER NEVE**

Sivextro 200 mg tableta  
tedizolid-foszfát

**2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE**

MSD

**3. LEJÁRATI IDŐ**

EXP

**4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Lot

**5. EGYÉB INFORMÁCIÓK**

Húzza le, majd nyomja ki.

## A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

### KÜLSŐ KARTONDOBOZ (INJEKCIÓS ÜVEG)

#### 1. A GYÓGYSZER NEVE

Sivextro 200 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz  
tedizolid-foszfát

#### 2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

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

#### 3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

mannit, nátrium-hidroxid, sósav

#### 4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz

1 db injekciós üveg

6 db injekciós üveg

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

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

**Feloldást és hígítást követően intravénás alkalmazás.**

Kizárólag egyszeri alkalmazásra.

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

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

#### 7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

#### 8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

#### 9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

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

**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

Merck Sharp & Dohme Ltd  
Hertford Road, Hoddesdon  
Hertfordshire EN11 9BU  
Nagy-Britannia

**12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

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

**13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Lot

**14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE**

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**

**16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Braille-írás feltüntetése alól felmentve.

**A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

**AZ INJEKCIÓS ÜVEG CÍMKÉJE**

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

Sivextro 200 mg por koncentrátumhoz  
tedizolid-foszfát

i.v.

**2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK**

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

**3. LEJÁRATI IDŐ**

EXP

**4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Lot

**5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA**

200 mg

**6. EGYÉB INFORMÁCIÓK**

## **B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ**

## Betegájékoztató: Információk a beteg számára

### Sivextro 200 mg filmtabletta tedizolid-foszfát

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Ehhez Ön is hozzájárulhat a tudomására jutó bármilyen mellékhatás bejelentésével. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4. pont végén (Mellékhatások bejelentése) talál további tájékoztatást.

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

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

#### **A betegájékoztató tartalma:**

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

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

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

Felnőttek bőrfertőzéseinek és a bőr alatti szövetek fertőzéseinek kezelésére szolgál.

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

#### **2. Tudnivalók a Sivextro szedése előtt**

##### **Ne szedje a Sivextrót:**

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

##### **Figyelmeztetések és óvintézkedések**

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



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

- ha hasmenése van vagy korábban antibiotikumok szedése során (vagy akár két hónappal azt követően) hasmenést tapasztalt.
- ha allergiás az „oxazolidinon” gyógyszercsoport egyéb tagjaira (pl. a linezolidra vagy a cikloserinre).
- ha bizonyos triciklikus antidepresszánsoknak vagy SSRI-oknak (szelektív szerotonin visszavétel gátlóknak) nevezett, depresszió kezelésére alkalmazott gyógyszereket szed például:
  - amitriptilint, citaloprámot, klomipramint, dozulepint, doxepint, fluoxetint, fluvoxamint, imipramint, lofepramint, paroxetint vagy szertralint.
- ha a migrén kezelésére szolgáló, bizonyos „triptán” típusú gyógyszereket, például szumatriptánt vagy zolmitriptánt szed.
- ha a depresszió kezelésére bizonyos, MAOI típusú gyógyszereket szed, például:
  - fenelzint, izokarboxazidot, szelegilint vagy moklobemidet.

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

### Hasmenés

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

### Antibiotikum rezisztencia

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

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

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

### **Gyermekek és serdülők**

Ez a gyógyszer gyermekeknél és serdülőknél nem alkalmazható, mivel ebben a korcsoportban nem végeztek vele elegendő vizsgálatot.

### **Egyéb gyógyszerek és a Sivextro**

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

- midazolám vagy triazolám (szorongás kezelésére vagy izomlazítóként használatosak)
- alfentanil vagy fentanil (súlyos fájdalom kezelésére használatosak)
- pimozid (a Tourette-szindróma és mentális betegségek kezelésére használatos)
- kinidin (szívritmuszavarok kezelésére használatos)
- ciklosporin, szirolimusz, takrolimus (szervátültetés előtt vagy után használatosak)
- warfarin (vérhígításra és vérrögök kezelésére használatos)
- efavirenz (HIV-fertőzés kezelésére használatos)
- digoxin (szívelégtelenség kezelésére használatos)
- imatinib, lapatinib (rákos betegségek kezelésére használatosak)
- metotrexát (rákos betegségek és reumatoid arthritisz kezelésére használatos)

- szulfaszalazin (gyulladásos bélbetegségek kezelésére használatos)
- topotekán (rákos betegségek kezelésére használatos)
- sztatinok, mint például atorvasztatin, fluvasztatin, pitavasztatin, lovasztatin (a koleszterinszint csökkentésére használatosak)
- repaglinid, glibenklamid (a magas vércukorszint kezelésére használatosak)
- boszentán (a tüdőben kialakult magas vérnyomás kezelésére használatos)
- valzartán, olmezartán (a magas vérnyomás kezelésére használatosak)

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

### **Terhesség és szoptatás**

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

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

Ha Ön fogamzóképes nő, megbízható fogamzásgátlást kell alkalmaznia a Sivextro szedése alatt. Előfordulhat, hogy a hormont kibocsátó fogamzásgátlók (például a fogamzásgátló tabletták, bőrtapaszkok, implantátumok és bizonyos méhen belüli eszközök) nem elég hatásosak, ha ezzel a gyógyszerrel egyidejűleg alkalmazzák őket. Az ilyen típusú fogamzásgátlást alkalmazó nőknek alkalmazniuk kell másik, úgynevezett mechanikus fogamzásgátló módszert is (például gumióvszert vagy spermicidit tartalmazó pesszáriumot). Haladéktalanul lépjen kapcsolatba kezelőorvosával, ha a Sivextro szedése alatt teherbe esik.

### **A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre**

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

## **3. Hogyan kell szedni a Sivextrót?**

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa vagy gyógyszerésze által elmondottaknak megfelelően szedje. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

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

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

### **Ha az előírtnál több Sivextrót vett be**

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

### **Ha elfelejtette bevenni a Sivextrót**

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

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

### **Ha idő előtt abbahagyja a Sivextro szedését**

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

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

#### **4. Lehetséges mellékhatások**

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

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

#### **További mellékhatások lehetnek:**

Gyakori mellékhatások (10-ből legfeljebb 1 beteget érinthetnek)

- Hányinger
- Hányás
- Fejfájás
- Testszerte jelentkező viszketés
- Fáradtság
- Szédülés

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

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

#### **Mellékhatások bejelentése**

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

információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

## 5. Hogyan kell a Sivextrót tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

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

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

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

## 6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

### Mit tartalmaz a Sivextro?

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

### Milyen a Sivextro külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

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

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

### A forgalomba hozatali engedély jogosultja

Merck Sharp & Dohme Ltd  
Hertford Road, Hoddesdon  
Hertfordshire EN11 9BU  
Nagy-Britannia

### Gyártó

Cubist Pharmaceuticals Italia S.r.l.  
Contrada Fontana del Ceraso  
n. 1 – 03012  
Anagni (FR) Olaszország

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

### Belgique/België/Belgien

MSD Belgium BVBA/SPRL  
Tél/Tel: 0800 38 693 (+32(0)27766211)  
dpoc\_belux@merck.com

### Lietuva

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

### България

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

### Luxembourg/Luxemburg

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

**Česká republika**

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

**Danmark**

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

**Deutschland**

MSD SHARP & DOHME GMBH  
Tel: 0800 673 673 673 (+49 (0) 89 4561 2612)  
e-mail@msd.de

**Eesti**

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

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health)  
Limited  
Tel: +353 (0)1 299 8700  
medinfo\_ireland@merck.com

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

MSD Italia S.r.l.  
Tel: +39 06 361911  
medicalinformation.it@merck.com

**Magyarország**

MSD Pharma Hungary Kft.  
Tel.: +361 888 53 00  
hungary\_msd@merck.com

**Malta**

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

**Nederland**

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

**Norge**

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

**Österreich**

Merck Sharp & Dohme Ges.m.b.H.  
Tel: +43 (0) 1 26 044  
msd-medizin@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  
clic@merck.com

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

MSD Finland Oy  
Puh/Tel: +358 (0) 9 804650  
info@msd.fi

**Κύπρος**

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

**Sverige**

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

**Latvija**

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

**United Kingdom**

Merck Sharp & Dohme Limited  
Tel: +44 (0) 1992 467272  
medicalinformationuk@merck.com

**A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma {ÉÉÉÉ. hónap}.**

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

## Betegtájékoztató: Információk a beteg számára

### Sivextro 200 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz tedizolid-foszfát

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Ehhez Ön is hozzájárulhat a tudomására jutó bármilyen mellékhatás bejelentésével. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4. pont végén (Mellékhatások bejelentése) talál további tájékoztatást.

**Mielőtt elkezdheti kapni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.**

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

#### **A betegtájékoztató tartalma:**

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

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

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

Felnőttek bőrfertőzéseinek és a bőr alatti szövetek fertőzéseinek kezelésére szolgál.

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

#### **2. Tudnivalók a Sivextro alkalmazása előtt**

##### **Ne alkalmazza a Sivextrót:**

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

## **Figyelmeztetések és óvintézkedések**

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

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

- ha hasmenése van vagy korábban antibiotikumok szedése során (vagy akár két hónappal azt követően) hasmenést tapasztalt.
- ha allergiás az „oxazolidinon” gyógyszercsoport egyéb tagjaira (pl. a linezolidra vagy a cikloserinre).
- ha bizonyos triciklikus antidepresszánsoknak vagy SSRI-oknak (szelektív szerotonin visszavétel gátlóknak) nevezett, depresszió kezelésére alkalmazott gyógyszereket szed például:
  - amitriptilint, citaloprámot, klomipramint, dozulepint, doxepint, fluoxetint, fluvoxamint, imipramint, lofepramint, paroxetint vagy szertralint.
- ha a migrén kezelésére szolgáló, bizonyos „triptán” típusú gyógyszereket, például szumatriptánt vagy zolmitriptánt szed.
- ha a depresszió kezelésére bizonyos, MAOI típusú gyógyszereket szed, például:
  - fenelzint, izokarboxazidot, szelegilint vagy moklobemidet.

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

### Hasmenés

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

### Antibiotikum rezisztencia

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

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

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

### **Gyermekek és serdülők**

Ez a gyógyszer gyermekeknél és serdülőknél nem alkalmazható, mivel ebben a korcsoportban nem végeztek vele elegendő vizsgálatot.

### **Egyéb gyógyszerek és a Sivextro**

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

- midazolám vagy triazolám (szorongás kezelésére vagy izomlazítóként használatosak)
- alfentanil vagy fentanil (súlyos fájdalom kezelésére használatosak)
- pimozid (a Tourette-szindróma és mentális betegségek kezelésére használatos)
- kinidin (szívritmuszavarok kezelésére használatos)
- ciklosporin, szirolimusz, takrolimusz (szervátültetés előtt vagy után használatosak)
- warfarin (vérhígításra és vérrögök kezelésére használatos)
- efavirenz (HIV-fertőzés kezelésére használatos)



- digoxin (szívelégtelenség kezelésére használatos)
- imatinib, lapatinib (rákos betegségek kezelésére használatosak)
- metotrexát (rákos betegségek és reumatoid artritisz kezelésére használatos)
- szulfaszalazin (gyulladásos bélbetegségek kezelésére használatos)
- topotekán (rákos betegségek kezelésére használatos)
- sztatinok, mint például atorvasztatin, fluvasztatin, pitavasztatin, lovasztatin (a koleszterinszint csökkentésére használatosak)
- repaglinid, glibenklamid (a magas vércukorszint kezelésére használatosak)
- boszentán (a tüdőben kialakult magas vérnyomás kezelésére használatos)
- valzartán, olmezartán (a magas vérnyomás kezelésére használatosak)

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

### **Terhesség és szoptatás**

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

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

Ha Ön fogamzóképes nő, megbízható fogamzásgátlást kell alkalmaznia a Sivextro alkalmazása alatt. Előfordulhat, hogy a hormont kibocsátó fogamzásgátlók (például a fogamzásgátló tabletták, bőrtapaszkok, implantátumok és bizonyos méhen belüli eszközök) nem elég hatásosak, ha ezzel a gyógyszerrel egyidejűleg alkalmazzák őket. Az ilyen típusú fogamzásgátlást alkalmazó nőknek alkalmazniuk kell másik, úgynevezett mechanikus fogamzásgátló módszert is (például gumióvszert vagy spermicidet tartalmazó pesszáriumot). Haladéktalanul lépjen kapcsolatba kezelőorvosával, ha a Sivextro alkalmazása alatt teherbe esik.

### **A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre**

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

### **A Sivextro nátriumot tartalmaz**

A készítmény kevesebb, mint 1 mmol (23 mg) per adag nátriumot tartalmaz, azaz gyakorlatilag nátriummentes.

## **3. Hogyan kell alkalmazni a Sivextrót?**

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

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

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

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

### **Ha az előírtnál több Sivextrót kapott**

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

### **Ha kimarad egy adag Sivextro**

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

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

#### **4. Lehetséges mellékhatások**

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

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

#### **További mellékhatások lehetnek:**

Gyakori mellékhatások (10-ből legfeljebb 1 beteget érinthetnek)

- Hányinger
- Hányás
- Fejfájás
- Testszerte jelentkező viszketés
- Fáradtság
- Szédülés

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

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

#### **Mellékhatások bejelentése**

Ha Önél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát vagy a gondozását végző

egészségügyi szakembert. Ez a betegájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

## 5. Hogyan kell a Sivextrót tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

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

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

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

Felbontás után a gyógyszert azonnal fel kell használni. Amennyiben nem használják fel, a feloldott oldat szobahőmérsékleten legfeljebb 4 órán keresztül, illetve hűtőben, 2°C – 8°C között legfeljebb 24 órán keresztül tárolható.

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

## 6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

### Mit tartalmaz a Sivextro?

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

### Milyen a Sivextro külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

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

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

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

### A forgalomba hozatali engedély jogosultja

Merck Sharp & Dohme Ltd  
Hertford Road, Hoddesdon  
Hertfordshire EN11 9BU  
Nagy-Britannia

### Gyártó

Cubist Pharmaceuticals Italia S.r.l.  
Contrada Fontana del Ceraso  
n. 1 – 03012  
Anagni (FR)  
Olaszország

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

**Belgique/België/Belgien**

MSD Belgium BVBA/SPRL  
Tél/Tel: 0800 38 693 (+32(0)27766211)  
dpoc\_belux@merck.com

**България**

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

**Česká republika**

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

**Danmark**

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

**Deutschland**

MSD SHARP & DOHME GMBH  
Tel: 0800 673 673 673 (+49 (0) 89 4561 2612)  
e-mail@msd.de

**Eesti**

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

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Lietuva**

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

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Magyarország**

MSD Pharma Hungary Kft.  
Tel.: +361 888 53 00  
hungary\_msd@merck.com

**Malta**

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

**Nederland**

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

**Norge**

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

**Österreich**

Merck Sharp & Dohme Ges.m.b.H.  
Tel: +43 (0) 1 26 044  
msd-medizin@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  
clic@merck.com

**România**

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

**Ireland**

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health)  
Limited  
Tel: +353 (0)1 299 8700  
medinfo\_ireland@merck.com

**Slovenija**

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

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Slovenská republika**

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

**Italia**

MSD Italia S.r.l.  
Tel: +39 06 361911  
medicalinformation.it@merck.com

**Suomi/Finland**

MSD Finland Oy  
Puh/Tel: +358 (0) 9 804650  
info@msd.fi

**Κύπρος**

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

**Sverige**

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

**Latvija**

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

**United Kingdom**

Merck Sharp & Dohme Limited  
Tel: +44 (0) 1992 467272  
medicalinformationuk@merck.com

**A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma {ÉÉÉÉ hónap}.**

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

**Az alábbi információk kizárólag egészségügyi szakembereknek szólnak:**

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

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

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

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

**Feloldás**

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

**Hígítás**

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

### *Infúzió*

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

A Sivextrót intravénásan, körülbelül 1 óra alatt kell beadni.

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

Az injekciós üvegeket csak egyszer szabad felhasználni.