

**ANEXA I**

**REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI**

## **1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Sivextro 200 mg comprimate filmate

## **2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ**

Fiecare comprimat filmat conține fosfat de tedizolid 200 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

## **3. FORMA FARMAECEUTICĂ**

Comprimat filmat (comprimat).

Comprimat filmat oval (13,8 mm lungime și 7,4 mm lățime), de culoare galbenă, inscripționat cu „TZD” pe fața anterioară și cu „200” pe cealaltă față.

## **4. DATE CLINICE**

### **4.1 Indicații terapeutice**

Sivextro este indicat pentru tratamentul infecțiilor bacteriene acute cutanate și ale structurilor cutanate (IBACSC) la adulți și adolescenți cu vârsta de 12 ani și peste (vezi pct. 4.4 și 5.1).

Trebuie avute în vedere recomandările oficiale privind utilizarea adecvată a medicamentelor antibacteriene.

### **4.2 Doze și mod de administrare**

#### Doze

Comprimatele filmate sau pulberea pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă de fosfat de tedizolid se pot utiliza ca tratament inițial. Pacienții care încep tratamentul pe cale parenterală pot fi trecuți la tratamentul pe cale orală atunci când acest lucru este indicat din punct de vedere clinic.

#### *Doza recomandată și durata tratamentului*

Doza recomandată pentru adulți și adolescenți cu vârsta de 12 ani și peste este de 200 mg o dată pe zi, timp de 6 zile.

Siguranța și eficacitatea fosfatului de tedizolid în cazul administrării pe perioade mai lungi de 6 zile nu au fost stabilite (vezi pct. 4.4).

#### *Doză omisă*

Dacă o doză este omisă, aceasta trebuie luată cât de curând posibil, cu cel puțin 8 ore înainte de următoarea doză planificată. Dacă au rămas mai puțin de 8 ore până la următoarea doză, atunci pacientul trebuie să aștepte până la următoarea doză planificată. Pacienții nu trebuie să ia o doză dublă pentru a compensa doza omisă.

#### *Vârșnici ( $\geq 65$ ani)*

Nu este necesară ajustarea dozei (vezi pct. 5.2). Experiența clinică la pacienții cu vârsta  $\geq 75$  ani este limitată.

#### *Insuficiență hepatică*

Nu este necesară ajustarea dozei (vezi pct. 5.2).

### *Insuficiență renală*

Nu este necesară ajustarea dozei (vezi pct. 5.2).

### *Copii și adolescenți*

Siguranța și eficacitatea fosfatului de tedizolid la copii cu vârsta sub 12 ani nu au fost încă stabilite. Datele disponibile în prezent sunt descrise la pct. 5.2, dar pentru copiii cu vârsta sub 12 ani nu se poate face nicio recomandare privind dozele.

### Mod de administrare

Pentru administrare orală. Comprimatele filmate pot fi luate cu sau fără alimente. Timpul necesar atingerii concentrației maxime de tedizolid în cazul administrării orale în condiții de repaus alimentar este cu 6 ore mai scurt decât în condiții de administrare împreună cu o masă bogată în grăsimi și calorii (vezi pct. 5.2). Dacă este necesar un efect rapid al antibioticului, trebuie avută în vedere administrarea intravenoasă.

## **4.3 Contraindicații**

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

## **4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**

### Pacienți cu neutropenie

Siguranța și eficacitatea fosfatului de tedizolid la pacienți cu neutropenie (numărul de neutrofile < 1000 celule/mm<sup>3</sup>) nu au fost studiate. În cazul unui model animal de infecție, activitatea antibacteriană a tedizolidului a fost redusă în absența granulocitelor. Nu se cunoaște relevanța clinică a acestei constatări. Trebuie avute în vedere tratamente alternative atunci când sunt tratați pacienți cu neutropenie și IBACSC (vezi pct. 5.1).

### Disfuncție mitocondrială

Tedizolidul inhibă sinteza proteinei mitocondriale. Ca urmare a acestei inhibări, pot apărea reacții adverse cum sunt acidoza lactică, anemia și neuropatia (optică și periferică). Aceste evenimente au fost observate la un alt membru din clasa oxazolidinone, atunci când acesta a fost administrat pe o perioadă mai lungă decât cea recomandată pentru fosfatul de tedizolid.

### Mielosupresie

Pe durata tratamentului cu fosfat de tedizolid s-au observat trombocitopenie, valori scăzute ale hemoglobinei și valori scăzute ale numărului de neutrofile. Anemia, leucopenia și pancitopenia au fost semnalate la pacienți tratați cu o altă substanță din clasa oxazolidinone, iar riscul apariției acestor efecte a părut să fie corelat cu durata tratamentului.

Majoritatea cazurilor de trombocitopenie a apărut la administrarea tratamentului pe o perioadă de timp mai mare decât cea recomandată. La pacienții cu insuficiență renală poate exista o asociere cu trombocitopenia. Pacienții care dezvoltă mielosupresie trebuie monitorizați și raportul beneficiu-risc trebuie reevaluat. Dacă tratamentul se continuă, trebuie monitorizată îndeaproape hemoleucograma și trebuie instituite strategii de abordare terapeutică adecvate.

### Neuropatie periferică și tulburări ale nervului optic

Neuropatia periferică, precum și neuropatia optică care avansează uneori până la pierderea vederii, au fost raportate la pacienți tratați cu un alt membru din clasa oxazolidinone, cu durate ale tratamentului mai îndelungate decât cea recomandată pentru fosfatul de tedizolid. Neuropatia (optică și periferică) nu a fost raportată la pacienți tratați cu fosfat de tedizolid pe perioada de tratament recomandată de

6 zile. Toți pacienții trebuie atenționați să raporteze simptomele de tulburări vizuale, cum sunt modificări ale acuității vizuale, modificări ale percepției culorilor, vedere încețoșată sau deficiențe ale câmpului vizual. În astfel de cazuri, se recomandă evaluarea promptă, cu trimiterea la un medic oftalmolog, dacă este necesar.

#### Acidoză lactică

Acidoza lactică a fost raportată la utilizarea unui alt membru din clasa oxazolidinone. Acidoza lactică nu a fost raportată la pacienți tratați cu fosfat de tedizolid pe perioada de tratament recomandată de 6 zile.

#### Reacții de hipersensibilitate

Fosfatul de tedizolid trebuie administrat cu precauție la pacienții cunoscuți cu hipersensibilitate la alte oxazolidinone, deoarece poate apărea hipersensibilitate încrucișată.

#### Diaree asociată cu *Clostridioides difficile*

Diareea asociată cu *Clostridioides difficile* (DACD) a fost raportată pentru fosfatul de tedizolid (vezi pct. 4.8). DACD poate varia ca severitate de la diaree ușoară până la colită letală. Tratamentul cu medicamente antibacteriene modifică flora normală a colonului și poate permite înmulțirea excesivă a *C. difficile*.

DACD trebuie avută în vedere la toți pacienții care prezintă diaree severă după utilizarea de antibiotice. Este necesară evaluarea atentă a istoricului medical, deoarece apariția DACD a fost raportată la peste două luni de la administrarea medicamentelor antibacteriene.

Dacă DACD este suspectată sau confirmată, trebuie întreruptă administrarea fosfatului de tedizolid și, dacă este posibil, a altor medicamente antibacteriene care nu acționează în mod direct asupra *C. difficile* și trebuie instituite imediat măsuri de tratament adecvate. Trebuie avute în vedere măsuri de susținere adecvate, tratament cu antibiotice pentru *C. difficile* și efectuarea unei evaluări chirurgicale. În această situație, sunt contraindicate medicamentele care inhibă peristaltismul.

#### Inhibarea monoaminoxidazei

Tedizolidul este un inhibitor reversibil, neselectiv al monoaminoxidazei (MAO) *in vitro* (vezi pct. 4.5).

#### Sindrom serotoninergic

Au existat raportări spontane ale sindromului serotoninergic asociat cu administrarea concomitentă a oxazolidinonelor, care includ fosfatul de tedizolid, împreună cu agenți serotoninergici (cum sunt antidepresivele și opioidele) (vezi pct. 4.5).

Se recomandă prudență atunci când tedizolidul este utilizat împreună cu aceste medicamente. Pacienții trebuie supravegheați cu atenție pentru semne și simptome ale sindromului serotoninergic cum sunt disfuncția cognitivă, febra ridicată, hiperreflexia și absența coordonării. În cazul apariției semnelor sau simptomelor, medicii trebuie să ia în considerare întreruperea administrării fie a unuia, fie a ambelor medicamente.

#### Microorganisme rezistente

Prescrierea fosfatului de tedizolid în lipsa unei infecții bacteriene dovedite sau puternic suspectate crește riscul de dezvoltare a bacteriilor rezistente la medicament.

În general, tedizolidul nu este activ împotriva bacteriilor Gram-negativ.

## Limitările datelor clinice

Siguranța și eficacitatea fosfatului de tedizolid în cazul administrării pe perioade mai lungi de 6 zile nu au fost stabilite.

În cazul IBACSC, tipurile de infecții tratate s-au limitat numai la celulită/erizipel sau abcese cutanate majore și răni infectate. Alte tipuri de infecții cutanate nu au fost studiate.

Există experiență limitată cu fosfatul de tedizolid la pacienții cu bacteriemie secundară tratați pentru infecții bacteriene acute cutanate și ale structurilor cutanate concomitente, și nu există experiență la pacienții cu sepsis sever sau șoc septic tratați pentru IBACSC.

Studiile clinice controlate nu au inclus pacienți cu neutropenie (numărul de neutrofile < 1000 celule/mm<sup>3</sup>) sau pacienți sever imunocompromiși.

## **4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune**

### Interacțiuni farmacocinetice

Într-un studiu clinic care a comparat farmacocinetica în urma administrării unei doze unice (10 mg) de rosuvastatină (substrat BCRP (Breast Cancer Resistance Protein - proteină asociată cu rezistența la cancerul mamar)) în monoterapie sau în asocieră cu fosfat de tedizolid (200 mg administrate în doză unică zilnică, pe cale orală), s-a observat creșterea ASC și C<sub>max</sub> pentru rosuvastatină cu aproximativ 70% și respectiv 55% în cazul administrării concomitente cu fosfatul de tedizolid. Prin urmare, fosfatul de tedizolid administrat pe cale orală poate conduce la inhibarea BCRP la nivel intestinal. Dacă este posibil, în timpul celor 6 zile de tratament cu fosfat de tedizolid administrat pe cale orală, trebuie avută în vedere întreruperea medicamentului substrat BCRP administrat concomitent (cum este imatinib, lapatinib, metotrexat, pitavastatină, rosuvastatină, sulfasalazină și topotecan).

Într-un studiu clinic care a comparat farmacocinetica în urma administrării unei doze unice (2 mg) de midazolam (substrat CYP3A4) în monoterapie sau în asocieră cu fosfat de tedizolid (200 mg administrate în doză unică zilnică, pe cale orală, timp de 10 zile), s-a observat că la administrarea concomitentă cu fosfatul de tedizolid, ASC și C<sub>max</sub> pentru midazolam au fost 81% și respectiv 83% din ASC și C<sub>max</sub> pentru midazolam atunci când acesta a fost administrat în monoterapie. Acest efect nu este semnificativ clinic și în timpul tratamentului cu fosfatul de tedizolid nu este necesară ajustarea dozei la administrarea concomitentă a medicamentelor substrat CYP3A4.

### Interacțiuni farmacodinamice

#### *Inhibarea monoaminoxidazei*

Tedizolidul este un inhibitor reversibil al monoaminoxidazei (MAO) *in vitro*; cu toate acestea, nu se anticipează nicio interacțiune atunci când se compară valoarea IC<sub>50</sub> pentru inhibarea MAO-A și valorile expunerii plasmatice așteptate la om. La voluntari sănătoși, au fost efectuate studii privind interacțiunile medicamentoase, cu scopul de a determina efectele administrării pe cale orală a 200 mg fosfat de tedizolid, la starea de echilibru, asupra efectelor prezoare ale pseudoefedrinei și tiraminei. Nu au fost observate modificări semnificative ale tensiunii arteriale sau ale ritmului cardiac la administrarea de pseudoefedrină la voluntarii sănătoși și nicio creștere relevantă din punct de vedere clinic a sensibilității la tiramină.

#### *Posibile interacțiuni serotoninergice*

Posibilitatea de apariție a interacțiunilor serotoninergice nu a fost studiată nici la pacienți, nici la voluntari sănătoși (vezi pct. 5.2).

Experiența după punerea pe piață: au fost raportate cazuri de pacienți care au prezentat sindrom serotoninergic în timpul tratamentului cu tedizolid și agenți serotoninergici (antidepresive, opioide), remis la întreruperea administrării unuia sau a ambelor medicamente.

## 4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

### Sarcina

Datele provenite din utilizarea fosfatului de tedizolid la femeile gravide sunt inexistente. Studiile la șoareci și șobolani au indicat efecte asupra dezvoltării (vezi pct. 5.3). Ca măsură de precauție, este indicat să se evite utilizarea fosfatului de tedizolid în timpul sarcinii.

### Alăptarea

Nu se cunoaște dacă fosfatul de tedizolid sau metaboliții acestuia se excretă în laptele uman. Tedizolidul se excretă în laptele matern la șobolani (vezi pct. 5.3). Nu se poate exclude un risc pentru nou-născutul alăptat la sân. Trebuie luată decizia fie de a întrerupe alăptarea, fie de a întrerupe/de a se abține de la tratamentul cu fosfat de tedizolid având în vedere beneficiul alăptării pentru copil și beneficiul tratamentului pentru femeie.

### Fertilitatea

Efectele fosfatului de tedizolid asupra fertilității la om nu au fost studiate. Studiile la animale cu fosfat de tedizolid nu au indicat efecte dăunătoare asupra fertilității (vezi pct. 5.3).

## 4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Sivextro poate avea o influență mică asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje deoarece este posibil să determine amețeală, fatigabilitate sau, mai puțin frecvent, somnolență (vezi pct. 4.8).

## 4.8 Reacții adverse

### Rezumatul profilului de siguranță

#### *Adulți*

În studiile clinice controlate, cumulate, de fază III, reacțiile adverse cel mai frecvent raportate la pacienții care au utilizat fosfat de tedizolid (fosfat de tedizolid 200 mg o dată pe zi, timp de 6 zile) au fost greață (6,9%), cefalee (3,5%), diaree (3,2%) și vărsături (2,3%), și au fost în general de severitate ușoară până la moderată.

Profilul de siguranță a fost similar atunci când au fost comparați pacienți cărora li s-a administrat doar fosfat de tedizolid pe cale intravenoasă cu pacienți cărora li s-a administrat doar tratament pe cale orală, cu excepția unui procent mai mare de tulburări gastro-intestinale raportate, asociate cu administrarea pe cale orală.

#### *Copii și adolescenți*

Siguranța fosfatului de tedizolid a fost evaluată într-un studiu clinic de fază III, care a inclus 91 pacienți adolescenți (cu vârsta de 12 până la <18 ani) cu IBACSC cărora li s-a administrat Sivextro 200 mg pe cale orală și/sau intravenoasă timp de 6 zile și 29 pacienți cărora li s-au administrat medicamente comparatoare timp de 10 zile.

### Lista reacțiilor adverse prezentată sub formă de tabel

În două studii pivot, comparative, de fază III, efectuate la adulți tratați cu Sivextro, au fost identificate următoarele reacții adverse (Tabelul 1). Singurele reacții adverse la medicament raportate într-un studiu comparativ de fază III la pacienți cu vârsta de 12 până la <18 ani au fost valori crescute ale ALT, valori crescute ale AST și valori anormale ale testelor funcției hepatice. Reacțiile adverse sunt clasificate în funcție termenul preferat și pe aparate, sisteme și organe și în funcție de frecvență. Frecvențele sunt definite ca: foarte frecvente ( $\geq 1/10$ ); frecvente ( $\geq 1/100$  și  $< 1/10$ ); mai puțin frecvente ( $\geq 1/1000$  și  $< 1/100$ ); rare ( $\geq 1/10000$  și  $< 1/1000$ ); foarte rare ( $< 1/10000$ ); cu frecvență

necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

**Tabelul 1 Reacții adverse clasificate pe aparate, sisteme și organe și în funcție de frecvență raportate în studiile clinice și/sau în timpul utilizării după punerea pe piață**

<b>Clasificarea pe aparate, sisteme și organe</b>	<b>Frecvența</b>	<b>Reacții adverse</b>
Infecții și infestări	<i>Mai puțin frecvente:</i>	Infecție micotică vulvo-vaginală, infecție fungică, candidoză vulvo-vaginală, abces, colită cu <i>Clostridioides difficile</i> , dermatofitoză, candidoză bucală, infecții ale căilor respiratorii
Tulburări hematologice și limfatice	<i>Mai puțin frecvente:</i> <i>Cu frecvență necunoscută*:</i>	Limfadenopatie Trombocitopenie*
Tulburări ale sistemului imunitar	<i>Mai puțin frecvente:</i>	Hipersensibilitate la medicament
Tulburări metabolice și de nutriție	<i>Mai puțin frecvente:</i>	Deshidratare, control neadecvat al diabetului zaharat, hiperkaliemie
Tulburări psihice	<i>Mai puțin frecvente:</i>	Insomnie, tulburări de somn, anxietate, coșmaruri
Tulburări ale sistemului nervos	<i>Frecvente:</i> <i>Mai puțin frecvente:</i>	Cefalee, amețelă Somnolență, disgeuzie, tremor, parestezie, hipoestezie
Tulburări oculare	<i>Mai puțin frecvente:</i>	Vedere încețoșată, flocoane vitroase
Tulburări cardiace	<i>Mai puțin frecvente:</i>	Bradicardie
Tulburări vasculare	<i>Mai puțin frecvente:</i>	Hiperemie facială tranzitorie, bufeuri
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	<i>Mai puțin frecvente:</i>	Tuse, uscăciune a mucoasei nazale, congestie pulmonară
Tulburări gastro-intestinale	<i>Frecvente:</i> <i>Mai puțin frecvente:</i>	Greață, diaree, vărsături Durere abdominală, constipație, disconfort abdominal, xerostomie, dispepsie, dureri la nivelul etajului superior al abdomenului, flatulență, boală de reflux gastro-esofagian, hematochezie, reflex involuntar de a vomă
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	<i>Frecvente:</i> <i>Mai puțin frecvente:</i>	Prurit generalizat Hiperhidroză, prurit, erupție cutanată tranzitorie, urticarie, alopecie, erupție cutanată eritematoasă tranzitorie, erupție cutanată generalizată tranzitorie, acnee, prurit alergic, erupție cutanată maculo-papulară tranzitorie, erupție cutanată papulară tranzitorie, erupție cutanată pruriginoasă tranzitorie
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	<i>Mai puțin frecvente:</i>	Artralgie, spasme musculare, dorsiții, disconfort la nivelul membrelor, durere de gât
Tulburări renale și ale căilor urinare	<i>Mai puțin frecvente:</i>	Miros anormal al urinei
Tulburări ale aparatului genital și sânului	<i>Mai puțin frecvente:</i>	Prurit vulvo-vaginal

Clasificarea pe aparate, sisteme și organe	Frecvența	Reacții adverse
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	<i>Frecvente:</i> <i>Mai puțin frecvente:</i>	Oboseală Frisoane, iritabilitate, pirexie, edem periferic
Investigații diagnostice	<i>Mai puțin frecvente:</i>	Reducere a forței de strângere a mâinii, valori serice crescute ale transaminazelor, număr scăzut de leucocite

\* Pe baza raportărilor după punerea pe piață. Deoarece aceste reacții sunt raportate în mod voluntar, provenind de la o populație de dimensiuni incerte, nu este posibilă estimarea certă a frecvenței acestora, care este, prin urmare, clasificată ca fiind necunoscută.

#### Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

## 4.9 Supradozaj

În caz de supradozaj, administrarea Sivextro trebuie întreruptă și trebuie aplicat tratament general de susținere. Hemodializa nu are drept rezultat îndepărtarea semnificativă a tedizolidului din circulația sistemică. În studiile clinice, cea mai mare doză unică administrată a fost de 1200 mg. La această valoare a dozei, toate reacțiile adverse au fost ușoare sau moderate ca severitate.

## 5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

### 5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: medicamente antibacteriene pentru uz sistemic, alte medicamente antibacteriene, codul ATC: J01XX11

#### Mecanism de acțiune

Fosfatul de tedizolid este un pro-medicament de tip fosfat din clasa oxazolidinone. Activitatea antibacteriană a tedizolidului este mediată prin legarea de subunitatea 50S a ribozomului bacteriei, având drept rezultat inhibarea sintezei proteinei.

Tedizolidul acționează în principal împotriva bacteriilor Gram-pozitiv.

Tedizolidul este bacteriostatic *in vitro* împotriva enterococilor, stafilococilor și streptococilor.

#### Rezistență

Mutațiile cel mai frecvent observate la stafilococi și enterococi, care determină rezistența la oxazolidinone, se găsesc în una sau mai multe copii ale genelor ARNr 23S (G2576U și T2500A). Organismele rezistente la oxazolidinone ca urmare a mutațiilor genelor cromozomiale ce codifică ARNr 23S sau proteinele ribozomale (L3 și L4), prezintă în general rezistență încrucișată la tedizolid.

Un al doilea mecanism de rezistență este codificat de către o plasmidă și un transpozon asociate cu gena rezistenței la cloramfenicol-florfenicol (*rf*), conferind rezistența a stafilococilor și enterococilor la oxazolidinone, fenicoli, licozamide, pleuromutiline, streptogramină A și macrolide cu 16 atomi. Datorită unei grupări hidroximetil aflată în poziția C5, tedizolidul își menține activitatea împotriva unor tulpini de *Staphylococcus aureus* care exprimă gena *rf* în lipsa mutațiilor cromozomiale.

Mecanismul de acțiune este diferit de cel al medicamentelor antibacteriene care nu fac parte din clasa



oxazolidinone; prin urmare, rezistența încrucișată dintre tedizolid și alte clase de medicamente antibacteriene este puțin probabilă.

#### Activitatea antibacteriană în asociere cu alte medicamente antibacteriene și antifungice

Studiile *in vitro* privind asocierea tedizolidului cu amfotericină B, aztreonam, ceftazidimă, ceftriaxon, ciprofloxacina, clindamicină, colistină, daptomicină, gentamicină, imipenem, ketoconazol, minociclină, piperacilină, rifampicină, terbinafină, trimetoprin/sulfametoxazol și vancomicină indică faptul că nici sinergia, nici antagonismul nu au fost demonstrate.

#### Valori critice ale sensibilității la antibiotice

Valorile critice ale concentrației minime inhibitorii (CMI) stabilite de Comitetul European pentru Testarea Sensibilității Antimicrobiene (EUCAST) sunt:

Organisme	Concentrații minime inhibitorii (mg/l)	
	Sensibil ( $\leq S$ )	Rezistent ( $R >$ )
<i>Staphylococcus</i> spp.	0,5	0,5
Streptococi beta hemolitici din grupele A, B, C, G	0,5	0,5
Grupul de streptococi viridans (numai grupul <i>Streptococcus anginosus</i> )	0,25	0,25

#### Relație farmacocinetică/farmacodinamică

Raportul ASC/CIM a fost parametrul farmacodinamic care s-a dovedit a se corela cel mai bine cu eficacitatea în modelele de infecție cu *S. aureus* la coapsă și plămâni la șoarece.

În cazul unui model de infecție la coapsă cu *S. aureus* la șoarece, activitatea antibacteriană a tedizolidului a fost redusă în absența granulocitelor. Raportul ASC/CIM la care s-a obținut bacteriostază la șoarecii cu neutropenie a fost de cel puțin 16 ori mai mare față de cel de la animalele imunocompetente (vezi pct. 4.4).

#### Eficacitate clinică împotriva anumitor microorganisme patogene

Eficacitatea a fost demonstrată în studiile clinice împotriva microorganismelor patogene enumerate sub fiecare indicație, care au fost sensibile la tedizolid *in vitro*.

#### **Infecții bacteriene acute cutanate și ale structurilor cutanate**

- *Staphylococcus aureus*
- *Streptococcus pyogenes*
- *Streptococcus agalactiae*
- Grupul *Streptococcus anginosus* (inclusiv *S. anginosus*, *S. intermedius* și *S. constellatus*)

#### Activitate antibacteriană împotriva altor microorganisme patogene relevante

Eficacitatea clinică nu a fost stabilită împotriva următoarelor microorganisme patogene, cu toate că studiile *in vitro* sugerează că acestea ar fi sensibile la tedizolid în lipsa unor mecanisme de rezistență dobândite:

- *Staphylococcus lugdunensis*

## Copii și adolescenți

Agenția Europeană pentru Medicamente a suspendat temporar obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu Sivextro la una sau mai multe subgrupe de copii și adolescenți în tratamentul infecțiilor bacteriene acute cutanate și ale structurilor cutanate (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

## **5.2 Proprietăți farmacocinetice**

Fosfatul de tedizolid administrat pe cale orală și intravenoasă este un pro-medicament care este transformat rapid de fosfataze în tedizolid, jumătatea activă din punct de vedere microbiologic. Această secțiune se referă doar la profilul farmacocinetic al tedizolidului. S-au efectuat studii farmacocinetice la voluntari sănătoși și analize farmacocinetice populaționale la pacienți din studiile de fază III.

### Absorbție

La starea de echilibru, valorile medii (SD) ale  $C_{max}$  a tedizolidului de 2,2 (0,6) și 3,0 (0,7)  $\mu\text{g/ml}$  și valorile ASC de 25,6 (8,5) și 29,2 (6,2)  $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$  au fost similare la administrarea orală a fosfatului de tedizolid, respectiv la administrarea sa intravenoasă. Biodisponibilitatea absolută a tedizolidului depășește 90%. Concentrațiile plasmatice maxime ale tedizolidului se ating în aproximativ 3 ore după administrarea orală a dozei de fosfat de tedizolid în condiții de repaus alimentar.

Concentrațiile maxime ( $C_{max}$ ) de tedizolid sunt reduse cu aproximativ 26% și se ating cu 6 ore mai târziu atunci când fosfatul de tedizolid se administrează după o masă bogată în grăsimi, comparativ cu administrarea pe nemâncate, în timp ce expunerea totală ( $ASC_{0-\infty}$ ) rămâne aceeași în condiții de administrare împreună cu alimente sau în condiții de repaus alimentar.

### Distribuție

Capacitatea medie de legare a tedizolidului de proteinele plasmatice umane este de aproximativ 70-90%.

La starea de echilibru, volumul mediu de distribuție al tedizolidului la adulți sănătoși ( $n = 8$ ) în urma administrării intravenoase a unei doze unice de fosfat de tedizolid 200 mg a variat de la 67 până la 80 l.

### Metabolizare

Prin intermediul plasmăi de origine endogenă și a fosfatazelor din țesuturi, fosfatul de tedizolid este transformat în tedizolid, jumătatea activă din punct de vedere microbiologic. În afară de tedizolid, care reprezintă aproximativ 95% din ASC-ul total al substanței marcate cu radiocarbon din plasmă, nu mai există alți metaboliți circulanți semnificativi. Atunci când a fost incubat cu microzomi hepatici umani cumulați, tedizolidul a fost stabil, ceea ce sugerează că acesta nu reprezintă un substrat pentru enzimele hepatice CYP450. Enzimele (SULT1A1, SULT1A2 și SULT2A1) sulfotransferazei multiple (SULT) sunt implicate în metabolizarea tedizolidului, formând un conjugat sulfat inactiv, necirculant, care se găsește în excreții.

### Eliminare

Tedizolidul se elimină prin excreții, în principal sub formă de conjugat sulfat necirculant. În urma administrării orale a unei doze unice de fosfat de tedizolid marcat cu  $^{14}\text{C}$ , în condiții de repaus alimentar, cea mai mare parte a eliminării s-a făcut prin ficat, 81,5% din doza de substanță marcată radioactiv fiind recuperată din excremente și 18% din urină, majoritatea eliminării (>85%) având loc în decurs de 96 ore. Mai puțin de 3% din doza de fosfat de tedizolid administrată se excretă sub formă de tedizolid activ. Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare a tedizolidului este de aproximativ 12 ore, iar clearance-ul intravenos este de 6-7 l/h.

## Linearitate/Non-linearitate

Tedizolidul a demonstrat o farmacocinetică lineară în ceea ce privește doza și timpul. Valorile  $C_{max}$  și ASC ale tedizolidului au crescut aproximativ proporțional cu doza, între 200 mg și 1200 mg pentru doza orală unică și între 100 mg și 400 mg pentru doza intravenoasă. Concentrațiile la starea de echilibru se ating în decurs de 3 zile și indică o acumulare modestă de substanță activă de aproximativ 30% în urma administrării mai multor doze o dată pe zi, pe cale orală sau intravenoasă, așa cum indică timpul de înjumătățire de aproximativ 12 ore.

## Grupuri speciale de pacienți

### *Insuficiență renală*

În urma administrării intravenoase a unei doze unice de 200 mg de fosfat de tedizolid la 8 subiecți cu insuficiență renală severă, definită prin RFGe < 30 ml/min, valoarea  $C_{max}$  a rămas practic neschimbată, iar  $ASC_{0-\infty}$  s-a modificat cu mai puțin de 10% comparativ cu 8 subiecți sănătoși din grupul de control. Hemodializa nu a avut drept rezultat îndepărtarea semnificativă a tedizolidului din circulația sistemică, potrivit evaluării realizate la subiecți cu boală renală în stadiu terminal (RFGe < 15 ml/min). Valoarea RFGe s-a calculat utilizând ecuația MDRD4.

### *Insuficiență hepatică*

În urma administrării orale a unei doze unice de 200 mg de fosfat de tedizolid, farmacocinetica tedizolidului nu s-a modificat la pacienții cu insuficiență hepatică moderată (n = 8) sau severă (n = 8) (Scorul B și C potrivit clasificării Child-Pugh).

### *Vârstnici (≥65 ani)*

În urma administrării orale a unei doze unice de fosfat de tedizolid 200 mg, farmacocinetica tedizolidului la voluntari sănătoși vârstnici (cu vârsta de 65 ani și peste, cel puțin 5 subiecți având vârsta de cel puțin 75 ani; n = 14) a fost comparabilă cu cea a subiecților mai tineri din grupul de control (cu vârsta de 25 până la 45 ani; n = 14).

### *Copii și adolescenți*

Farmacocinetica tedizolidului a fost evaluată la adolescenți (12 până la 17 ani; n = 20) în urma administrării unei doze unice de fosfat de tedizolid 200 mg pe cale orală sau intravenoasă și la adolescenți (12 până la <18 ani; n = 91) cărora li s-a administrat fosfat de tedizolid 200 mg pe cale orală sau intravenoasă la interval de 24 ore timp de 6 zile. Valorile medii estimate ale  $C_{max}$  și  $ASC_{0-24h}$ , la starea de echilibru, pentru tedizolid la adolescenți au fost 3,37 μg/ml și 30,8 μg·h/ml, similare cu cele de la adulți.

### *Sex*

În cadrul unor studii clinice și printr-o analiză farmacocinetică populațională a fost evaluat impactul sexului asupra farmacocineticii fosfatului de tedizolid la persoane sănătoase de sex masculin și feminin. Farmacocinetica tedizolidului la bărbați a fost similară cu cea a femeilor.

### *Studii privind interacțiunea medicamentoasă*

#### Efectele altor medicamente asupra Sivextro

Studiile *in vitro* au arătat că interacțiunile medicamentoase dintre tedizolid și inhibitorii sau inductorii izoenzimelor citocromului P450 (CYP) nu pot fi anticipate.

Au fost identificate *in vitro* numeroase izoforme (SULT1A1, SULT1A2 și SULT2A1) ale sulfotransferazei (SULT) capabile de a conjuga tedizolidul, ceea ce sugerează faptul că nicio izoenzimă individuală nu este esențială pentru clearance-ul tedizolidului.

## Efectele Sivextro asupra altor medicamente

### *Enzime care metabolizează medicamentul*

Studiile *in vitro* asupra microzomilor hepatici la om indică faptul că fosfatul de tedizolid și tedizolidul nu inhibă în mod semnificativ metabolismul mediat de oricare dintre următoarele izoenzime CYP (CYP1A2, CYP2C19, CYP2A6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6 și CYP3A4). Tedizolidul nu a modificat activitatea izoenzimelor CYP selectate, dar inducția ARNm CYP3A4 a fost observată *in vitro* în hepatocite.

Un studiu clinic care a comparat farmacocinetica în urma administrării unei doze unice (2 mg) de midazolam (substrat CYP3A4) în monoterapie sau în asociere cu fosfat de tedizolid (200 mg administrate în doză unică zilnică, pe cale orală, timp de 10 zile) nu a demonstrat nicio diferență semnificativă clinic a  $C_{max}$  sau ASC pentru midazolam. În timpul tratamentului cu Sivextro nu este necesară ajustarea dozei pentru medicamente substrat CYP3A4 administrate concomitent.

### *Transportori membranari*

A fost testat *in vitro* potențialul tedizolidului sau al fosfatului de tedizolid de a inhiba transportul substraturilor cu rol de captare importantă a medicamentelor (OAT1, OAT3, OATP1B1, OATP1B3, OCT1 și OCT2) și transportorii de eflux (gp-P și BCRP). Nu se anticipează apariția interacțiunilor relevante clinic cu acești transportori, cu excepția BCRP.

Într-un studiu clinic care a comparat farmacocinetica în urma administrării unei doze unice (10 mg) de rosuvastatină (substrat BCRP) în monoterapie sau în asociere cu fosfat de tedizolid 200 mg administrat pe cale orală s-a observat creșterea ASC și  $C_{max}$  pentru rosuvastatină cu aproximativ 70% și respectiv 55% în cazul administrării concomitente cu Sivextro. Prin urmare, administrarea orală a Sivextro poate determina inhibarea BCRP la nivel intestinal.

### *Inhibarea monoaminoxidazei*

Tedizolidul este un inhibitor reversibil al MAO *in vitro*; cu toate acestea, nu se anticipează nicio interacțiune atunci când se compară  $CI_{50}$  și expunerea plasmatică anticipată la om. Nu s-a observat nicio dovadă a inhibării MAO-A în studiile de fază I concepute special pentru a analiza potențialul pentru această interacțiune.

### *Agenți adrenergici*

Au fost realizate două studii încrucișate, controlate cu placebo, pentru a evalua potențialul a 200 mg fosfat de tedizolid administrat oral, la starea de echilibru, de a mări răspunsurile presoare la pseudoefedrină și tiramină la subiecți sănătoși. Nu au fost observate modificări semnificative ale tensiunii arteriale sau ale ritmului cardiac după administrarea de pseudoefedrină. Doza mediană de tiramină necesară pentru a produce o creștere a tensiunii arteriale sistolice de  $\geq 30$  mmHg față de nivelul inițial înainte de administrarea primei doze a fost de 325 mg cu fosfatul de tedizolid, comparativ cu 425 mg cu placebo. Nu se așteaptă ca administrarea Sivextro împreună cu alimente bogate în tiramină (adică să conțină un nivel de tiramină de aproximativ 100 mg) să ducă la un răspuns presor.

### *Agenți serotoninergici*

În cazul unui model la șoarece în care s-a anticipat activitate cerebrală serotoninergică, efectele serotoninergice la doze de fosfat de tedizolid de până la 30 de ori peste doza echivalentă la om nu au fost diferite de cele ale substanței vehicul de control. Există date limitate la pacienți cu privire la interacțiunea dintre agenții serotoninergici și fosfatul de tedizolid. În studiile de fază III, au fost excluși subiecții care utilizau agenți serotoninergici, inclusiv antidepressive cum sunt inhibitorii selectivi ai recaptării serotoninei (ISRS), antidepressivele triciclice și agoniștii receptorului de serotonină 5-hidroxitriptamină (5-HT<sub>1</sub>) (triptani), meperidină sau buspironă.

## **5.3 Date preclinice de siguranță**

Nu au fost efectuate studii de carcinogenitate pe termen lung cu fosfatul de tedizolid.

În cadrul studiilor toxicologice cu durata de 1 lună și respectiv 3 luni, administrarea orală și intravenoasă de doze repetate de fosfat de tedizolid la șobolan a determinat hipocelularitate medulară dependentă de mărimea dozei și durata de administrare (mieloidă, eritroidă și megacariocitară), asociată cu scăderea numărului de eritrocite, leucocite și trombocite din circulația sangvină. Aceste efecte au indicat dovezi de reversibilitate și s-au produs la valori de expunere plasmatică la tedizolid (ASC)  $\geq 6$  ori mai mari decât valorile de expunere plasmatică asociate cu doza terapeutică la om. În cadrul unui studiu de imunotoxicologie la șobolan cu durata de 1 lună s-a dovedit că administrarea orală de doze repetate de fosfat de tedizolid reduce semnificativ numărul celulelor B și T din splină și reduce titrul anticorpilor IgG din plasmă. Aceste efecte s-au produs la valori de expunere plasmatică la tedizolid (ASC)  $\geq 3$  ori mai mari față de expunerea plasmatică anticipată la om asociată cu doza terapeutică.

A fost efectuat un studiu special de neuropatologie la șobolani pigmentați Long Evans, cărora li s-a administrat zilnic fosfat de tedizolid timp de până la 9 luni. Acest studiu a folosit evaluarea morfologică senzorială a țesutului sistemului nervos periferic și central, fixat prin perfuzie. Nu a fost asociată nicio dovadă de neurotoxicitate, inclusiv modificări neuro-comportamentale sau neuropatie optică sau periferică cu tedizolidul după 1, 3, 6 sau 9 luni de administrare orală, până la doze cu valori ale expunerii plasmatice (ASC) de până la de 8 ori mai mari față de expunerea plasmatică anticipată la om în condițiile dozei terapeutice orale.

Fosfatul de tedizolid a fost negativ în ceea ce privește genotoxicitatea la toate testele *in vitro* (testul de mutație inversă bacteriană [Ames], testul aberației cromozomiale la nivelul celulelor pulmonare de hamster chinezesc [CHL]) și la toate testele *in vivo* (testul pe micronucleii măduvei osoase la șoarece, testul de sinteză neprogramată a ADN-ului efectuat pe ficat de șobolan). Tedizolidul, generat în urma activării metabolice a fosfatului de tedizolid (*in vitro* și *in vivo*), a fost testat, de asemenea, pentru genotoxicitate. Tedizolidul a fost pozitiv la un test *in vitro* privind aberația cromozomială la nivelul celulelor CHL, dar negativ în ceea ce privește genotoxicitate la alte teste *in vitro* (Ames, mutagenitatea limfomului la șoarece) și *in vivo* la un test privind micronucleul măduvei spinării la șoarece.

Fosfatul de tedizolid nu a prezentat efecte adverse asupra fertilității sau performanței reproductive la șobolanii masculi, inclusiv asupra spermatogenezei, la doze orale de până la doza maximă testată de 50 mg/kg și zi, sau la femelele de șobolan adult, la doze orale de până la doza maximă testată de 15 mg/kg și zi. Aceste valori ale dozei sunt echivalente cu margini de expunere  $\geq 5,3$  ori pentru masculi și  $\geq 4,2$  ori pentru femele comparativ cu valoarea plasmatică ASC<sub>0-24</sub> a tedizolidului la doza orală terapeutică la om.

Studiile privind dezvoltarea embrio-fetală la șoarece și șobolan nu au indicat nicio dovadă de efect teratogenic la valori de expunere de 4 ori și respectiv 6 ori mai mari față de cele anticipate la om. În studiile embrio-fetale, s-a observat că fosfatul de tedizolid determină toxicitate asupra dezvoltării fetale la șoarece și șobolan. Efectele asupra dezvoltării fetale apărute la șoarece în absența toxicității materne au inclus greutate fetală redusă și o creștere a incidenței fuziunii cartilajelor costale (o exacerbare a predispoziției genetice normale la modificări/anomalii ale sternului la șoarece CD-1) la doza mărită de 25 mg/kg și zi (de 4 ori mai mult decât valoarea de expunere estimată la om pe baza ariilor de sub curbă ASC). La șobolan au fost observate greutate fetală redusă și creșterea numărului de modificări la nivelul scheletului, incluzând reducerea osificării sternebrelor, vertebrelor și craniului, la doza mărită de 15 mg/kg și zi (de 6 ori mai mult decât valoarea de expunere estimată la om pe baza ariilor de sub curbă ASC), acestea fiind asociate cu toxicitate maternă (greutate corporală maternă redusă). Valorile la care nu s-au observat efecte adverse (NOAEL) privind toxicitatea fetală la șoarece (5 mg/kg și zi), precum și privind toxicitatea maternă și fetală la șobolan (2,5 mg/kg și zi) au fost asociate cu valori plasmatice ASC aproximativ echivalente cu valoarea ASC pentru doza orală în tratamentul cu tedizolid la om.

Tedizolidul se excretă în laptele femelelor de șobolan care alăptează și concentrațiile observate au fost similare cu cele din plasma maternă.

## **6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților**

#### Nucleul comprimatului

Celuloză microcristalină  
Manitol  
Povidonă  
Crospovidonă  
Stearat de magneziu

#### Învelișul filmat

Alcool polivinilic  
Dioxid de titan (E171)  
Macrogol  
Talc  
Oxid galben de fier (E172)

### **6.2 Incompatibilități**

Nu este cazul.

### **6.3 Perioada de valabilitate**

3 ani.

### **6.4 Precauții speciale pentru păstrare**

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

### **6.5 Natura și conținutul ambalajului**

Blistere perforate unidoză securizate pentru copii, transparente, din clorură de polivinil (PVC)/clorură de polivinilden (PVDC), cu 6×1 comprimate în folie de aluminiu/tereftalat de polietilen (PET)/hârtie.

### **6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor**

Fără cerințe speciale.

## **7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

## **8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/15/991/001

## **9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Data primei autorizări: 23 martie 2015

Data ultimei reînnoiri a autorizației: 09 ianuarie 2020

## **10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

## **1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Sivextro 200 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă

## **2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ**

Fiecare flacon conține fosfat disodic de tedizolid, echivalent cu fosfat de tedizolid 200 mg.

După reconstituire, fiecare ml conține fosfat de tedizolid 50 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

## **3. FORMA FARMAECEUTICĂ**

Pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă (pulbere pentru concentrat).

Pulbere de culoare albă până la aproape albă.

## **4. DATE CLINICE**

### **4.1 Indicații terapeutice**

Sivextro este indicat pentru tratamentul infecțiilor bacteriene acute cutanate și ale structurilor cutanate (IBACSC) la adulți și adolescenți cu vârsta de 12 ani și peste (vezi pct. 4.4 și 5.1).

Trebuie avute în vedere recomandările oficiale privind utilizarea adecvată a medicamentelor antibacteriene.

### **4.2 Doze și mod de administrare**

#### Doze

Comprimatele filmate sau pulberea pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă de fosfat de tedizolid se pot utiliza ca tratament inițial. Pacienții care încep tratamentul pe cale parenterală pot fi trecuți la tratamentul pe cale orală atunci când acest lucru este indicat din punct de vedere clinic.

#### *Doza recomandată și durata tratamentului*

Doza recomandată pentru adulți și adolescenți cu vârsta de 12 ani și peste este de 200 mg o dată pe zi, timp de 6 zile.

Siguranța și eficacitatea fosfatului de tedizolid în cazul administrării pe perioade mai lungi de 6 zile nu au fost stabilite (vezi pct. 4.4).

#### *Doză omisă*

Dacă o doză este omisă, aceasta trebuie administrată pacientului cât de curând posibil, cu cel puțin 8 ore înainte de următoarea doză planificată. Dacă au rămas mai puțin de 8 ore până la următoarea doză, atunci medicul trebuie să aștepte până la următoarea doză planificată. Nu trebuie administrată o doză dublă pentru a compensa doza omisă.

#### *Vârstnici ( $\geq 65$ ani)*

Nu este necesară ajustarea dozei (vezi pct. 5.2). Experiența clinică la pacienții cu vârsta  $\geq 75$  ani limitată.



#### *Insuficiență hepatică*

Nu este necesară ajustarea dozei (vezi pct. 5.2).

#### *Insuficiență renală*

Nu este necesară ajustarea dozei (vezi pct. 5.2).

#### *Copii și adolescenți*

Siguranța și eficacitatea fosfatului de tedizolid la copii cu vârsta sub 12 ani nu au fost încă stabilite. Datele disponibile în prezent sunt descrise la pct. 5.2, dar pentru copiii cu vârsta sub 12 ani nu se poate face nicio recomandare privind dozele.

#### Mod de administrare

Sivextro trebuie administrat în perfuzie intravenoasă cu durata de peste 60 minute.

Pentru instrucțiuni privind reconstituirea și diluarea medicamentului înainte de administrare, vezi pct. 6.6.

### **4.3 Contraindicații**

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

### **4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**

#### Pacienți cu neutropenie

Siguranța și eficacitatea fosfatului de tedizolid la pacienți cu neutropenie (numărul de neutrofile < 1000 celule/mm<sup>3</sup>) nu au fost studiate. În cazul unui model animal de infecție, activitatea antibacteriană a tedizolidului a fost redusă în absența granulocitelor. Nu se cunoaște relevanța clinică a acestei constatări. Trebuie avute în vedere tratamente alternative atunci când sunt tratați pacienți cu neutropenie și IBACSC (vezi pct. 5.1).

#### Disfuncție mitocondrială

Tedizolidul inhibă sinteza proteinei mitocondriale. Ca urmare a acestei inhibări, pot apărea reacții adverse cum sunt acidoza lactică, anemia și neuropatia (optică și periferică). Aceste evenimente au fost observate la un alt membru din clasa oxazolidinone, atunci când acesta a fost administrat pe o perioadă mai lungă decât cea recomandată pentru fosfatul de tedizolid.

#### Mielosupresie

Pe durata tratamentului cu fosfat de tedizolid s-au observat trombocitopenie, valori scăzute ale hemoglobinei și valori scăzute ale numărului de neutrofile. Anemia, leucopenia și pancitopenia au fost semnalate la pacienți tratați cu o altă substanță din clasa oxazolidinone, iar riscul apariției acestor efecte a părut să fie corelat cu durata tratamentului.

Majoritatea cazurilor de trombocitopenie a apărut la administrarea tratamentului pe o perioadă de timp mai mare decât cea recomandată. La pacienții cu insuficiență renală poate exista o asociere cu trombocitopenia. Pacienții care dezvoltă mielosupresie trebuie monitorizați și raportul beneficiu-risc trebuie reevaluat. Dacă tratamentul se continuă, trebuie monitorizată îndeaproape hemoleucograma și trebuie instituite strategii de abordare terapeutică adecvate.

#### Neuropatie periferică și tulburări ale nervului optic

Neuropatia periferică, precum și neuropatia optică care avansează uneori până la pierderea vederii, au fost raportate la pacienți tratați cu un alt membru din clasa oxazolidinone, cu durate ale tratamentului mai îndelungate decât cea recomandată pentru fosfatul de tedizolid. Neuropatia (optică și periferică) nu a fost raportată la pacienți tratați cu fosfat de tedizolid pe perioada de tratament recomandată de

6 zile. Toți pacienții trebuie atenționați să raporteze simptomele de tulburări vizuale, cum sunt modificări ale acuității vizuale, modificări ale percepției culorilor, vedere încețoșată sau deficiențe ale câmpului vizual. În astfel de cazuri, se recomandă evaluarea promptă, cu trimiterea la un medic oftalmolog, dacă este necesar.

#### Acidoză lactică

Acidoza lactică a fost raportată la utilizarea unui alt membru din clasa oxazolidinone. Acidoza lactică nu a fost raportată la pacienți tratați cu fosfat de tedizolid pe perioada de tratament recomandată de 6 zile.

#### Reacții de hipersensibilitate

Fosfatul de tedizolid trebuie administrat cu precauție la pacienții cunoscuți cu hipersensibilitate la alte oxazolidinone, deoarece poate apărea hipersensibilitate încrucișată.

#### Diaree asociată cu *Clostridioides difficile*

Diareea asociată cu *Clostridioides difficile* (DACD) a fost raportată pentru fosfatul de tedizolid (vezi pct. 4.8). DACD poate varia ca severitate de la diaree ușoară până la colită letală. Tratamentul cu medicamente antibacteriene modifică flora normală a colonului și poate permite înmulțirea excesivă a *C. difficile*.

DACD trebuie avută în vedere la toți pacienții care prezintă diaree severă după utilizarea de antibiotice. Este necesară evaluarea atentă a istoricului medical, deoarece apariția DACD a fost raportată la peste două luni de la administrarea medicamentelor antibacteriene.

Dacă DACD este suspectată sau confirmată, trebuie întreruptă administrarea fosfatului de tedizolid și, dacă este posibil, a altor medicamente antibacteriene care nu acționează în mod direct asupra *C. difficile* și trebuie instituite imediat măsuri de tratament adecvate. Trebuie avute în vedere măsuri de susținere adecvate, tratament cu antibiotice pentru *C. difficile* și efectuarea unei evaluări chirurgicale. În această situație, sunt contraindicate medicamentele care inhibă peristaltismul.

#### Inhibarea monoaminoxidazei

Tedizolidul este un inhibitor reversibil, neselectiv al monoaminoxidazei (MAO) *in vitro* (vezi pct. 4.5).

#### Sindrom serotoninergic

Au existat raportări spontane ale sindromului serotoninergic asociat cu administrarea concomitentă a oxazolidinonelor, care includ fosfatul de tedizolid, împreună cu agenți serotoninergici (cum sunt antidepresivele și opioidele) (vezi pct. 4.5).

Se recomandă prudență atunci când tedizolidul este utilizat împreună cu aceste medicamente. Pacienții trebuie supravegheați cu atenție pentru semne și simptome ale sindromului serotoninergic cum sunt disfuncția cognitivă, febra ridicată, hiperreflexia și absența coordonării. În cazul apariției semnelor sau simptomelor, medicii trebuie să ia în considerare întreruperea administrării fie a unuia, fie a ambelor medicamente.

#### Microorganisme rezistente

Prescrierea fosfatului de tedizolid în lipsa unei infecții bacteriene dovedite sau puternic suspectate crește riscul de dezvoltare a bacteriilor rezistente la medicament.

În general, tedizolidul nu este activ împotriva bacteriilor Gram-negativ.

### Limitările datelor clinice

Siguranța și eficacitatea fosfatului de tedizolid în cazul administrării pe perioade mai lungi de 6 zile nu au fost stabilite.

În cazul IBACSC, tipurile de infecții tratate s-au limitat numai la celulită/erizipel sau abcese cutanate majore și răni infectate. Alte tipuri de infecții cutanate nu au fost studiate.

Există experiență limitată cu fosfatul de tedizolid la pacienții cu bacteriemie secundară tratați pentru infecții bacteriene acute cutanate și ale structurilor cutanate concomitente, și nu există experiență la pacienții cu sepsis sever sau șoc septic tratați pentru IBACSC.

Studiile clinice controlate nu au inclus pacienți cu neutropenie (numărul de neutrofile < 1000 celule/mm<sup>3</sup>) sau pacienți sever imunocompromiși.

### Sodiu

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per flacon, adică practic „nu conține sodiu”.

## **4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune**

### Interacțiuni farmacocinetice

Într-un studiu clinic care a comparat farmacocinetica în urma administrării unei doze unice (10 mg) de rosuvastatină (substrat BCRP (Breast Cancer Resistance Protein - proteină asociată cu rezistența la cancerul mamar)) în monoterapie sau în asociere cu fosfat de tedizolid (doză de 200 mg administrată o dată pe zi, pe cale orală), s-a observat creșterea ASC și C<sub>max</sub> pentru rosuvastatină cu aproximativ 70% și respectiv 55% în cazul administrării concomitente cu fosfat de tedizolid. Prin urmare, fosfatul de tedizolid administrat pe cale orală poate conduce la inhibarea BCRP la nivel intestinal. Dacă este posibil, în timpul celor 6 zile de tratament cu fosfat de tedizolid administrat pe cale orală, trebuie avută în vedere întreruperea medicamentului substrat BCRP administrat concomitent (cum este imatinib, lapatinib, metotrexat, pitavastatină, rosuvastatină, sulfasalazină și topotecan).

### Interacțiuni farmacodinamice

#### *Inhibitori ai monoaminoxidazei*

Tedizolidul este un inhibitor reversibil al monoaminoxidazei (MAO) *in vitro*; cu toate acestea, nu se anticipează nicio interacțiune atunci când se compară valoarea IC<sub>50</sub> pentru inhibarea MAO-A și valorile expunerii plasmatice așteptate la om. La voluntari sănătoși, au fost efectuate studii privind interacțiunile medicamentoase, cu scopul de a determina efectele administrării pe cale orală a 200 mg fosfat de tedizolid, la starea de echilibru, asupra efectelor presoare ale pseudoefedrinei și tiraminei. Nu au fost observate modificări semnificative ale tensiunii arteriale sau ale ritmului cardiac la administrarea de pseudoefedrină la voluntarii sănătoși și nici o creștere relevantă din punct de vedere clinic a sensibilității la tiramină.

#### *Posibile interacțiuni serotoninergice*

Posibilitatea de apariție a interacțiunilor serotoninergice nu a fost studiată nici la pacienți, nici la voluntari sănătoși (vezi pct. 5.2).

Experiența după punerea pe piață: au fost raportate cazuri de pacienți care au prezentat sindrom serotoninergic în timpul tratamentului cu tedizolid și agenți serotoninergici (antidepresive, opioide), remis la întreruperea administrării unuia sau a ambelor medicamente.

## 4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

### Sarcina

Datele provenite din utilizarea fosfatului de tedizolid la femeile gravide sunt inexistente. Studiile la șoareci și șobolani au indicat efecte asupra dezvoltării (vezi pct. 5.3). Ca măsură de precauție, este indicat să se evite utilizarea fosfatului de tedizolid în timpul sarcinii.

### Alăptarea

Nu se cunoaște dacă fosfatul de tedizolid sau metaboliții acestuia se excretă în laptele uman. Tedizolidul se excretă în laptele matern la șobolani (vezi pct. 5.3). Nu se poate exclude un risc pentru nou-născutul alăptat la sân. Trebuie luată decizia fie de a întrerupe alăptarea, fie de a întrerupe/de a se abține de la tratamentul cu fosfat de tedizolid având în vedere beneficiul alăptării pentru copil și beneficiul tratamentului pentru femeie.

### Fertilitatea

Efectele fosfatului de tedizolid asupra fertilității la om nu au fost studiate. Studiile la animale cu fosfat de tedizolid nu au indicat efecte dăunătoare asupra fertilității (vezi pct. 5.3).

## 4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Sivextro poate avea o influență mică asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje deoarece este posibil să determine amețală, fatigabilitate sau, mai puțin frecvent, somnolență (vezi pct. 4.8).

## 4.8 Reacții adverse

### Rezumatul profilului de siguranță

#### *Adulți*

În studiile clinice controlate, cumulate, de fază III, reacțiile adverse cel mai frecvent raportate la pacienți care au utilizat fosfat de tedizolid (fosfat de tedizolid 200 mg o dată pe zi, timp de 6 zile) au fost greață (6,9%), cefalee (3,5%), diaree (3,2%) și vărsături (2,3%), și au fost în general de severitate ușoară până la moderată.

Profilul de siguranță a fost similar atunci când au fost comparați pacienți cărora li s-a administrat doar fosfat de tedizolid pe cale intravenoasă cu pacienți cărora li s-a administrat doar tratament pe cale orală, cu excepția unui procent mai mare de tulburări gastro-intestinale raportate, asociate cu administrarea pe cale orală.

Siguranța a fost evaluată suplimentar într-un studiu clinic randomizat, dublu orb, multicentric, efectuat în China, Filipine, Taiwan și SUA, care a inclus un număr total de 292 pacienți adulți cărora li s-a administrat fosfat de tedizolid 200 mg administrat intravenos și/sau oral, o dată pe zi, timp de 6 zile, și 297 pacienți cărora li s-a administrat linezolid 600 mg administrat intravenos și/sau oral, la interval de 12 ore, timp de 10 zile, pentru IBACSC. În acest studiu, profilul de siguranță a fost similar cu cel din studiile clinice de fază III; cu toate acestea, reacțiile de la nivelul locului de administrare a perfuziei (flebită) au fost raportate mai frecvent (2,7%) la subiecții cărora li s-a administrat fosfat de tedizolid comparativ cu cei din grupul de control cărora li s-a administrat linezolid (0%), în special în rândul pacienților asiatici. Aceste observații sugerează faptul că reacțiile adverse corelate cu administrarea perfuziei (flebită) apar cu o frecvență mai mare comparativ cu cea observată în studiile clinice anterioare efectuate cu tedizolid fosfat.

#### *Copii și adolescenți*

Siguranța fosfatului de tedizolid a fost evaluată într-un studiu clinic de fază III, care a inclus 91 pacienți adolescenți (cu vârsta de 12 până la <18 ani) cu IBACSC cărora li s-a administrat Sivextro

200 mg pe cale orală și/sau intravenoasă timp de 6 zile și 29 pacienți cărora li s-au administrat medicamente comparatoare timp de 10 zile.

Lista reacțiilor adverse prezentată sub formă de tabel

În două studii pivot, comparative, de fază III și într-un studiu post-autorizare, efectuate la adulți tratați cu Sivextro, au fost identificate următoarele reacții adverse (Tabelul 1). Singurele reacții adverse la medicament raportate într-un studiu comparativ de fază III la pacienți cu vârsta de 12 până la <18 ani au fost valori crescute ale ALT, valori crescute ale AST și valori anormale ale testelor funcției hepatice. Reacțiile adverse sunt clasificate în funcție termenul preferat și pe aparate, sisteme și organe și în funcție de frecvență. Frecvențele sunt definite ca: foarte frecvente ( $\geq 1/10$ ); frecvente ( $\geq 1/100$  și  $< 1/10$ ); mai puțin frecvente ( $\geq 1/1000$  și  $< 1/100$ ); rare ( $\geq 1/10000$  și  $< 1/1000$ ); foarte rare ( $< 1/10000$ ); cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

**Tabelul 1 Reacții adverse clasificate pe aparate, sisteme și organe și în funcție de frecvență raportate în studiile clinice și/sau în timpul utilizării după punerea pe piață**

<b>Clasificarea pe aparate, sisteme și organe</b>	<b>Frecvența</b>	<b>Reacții adverse</b>
Infecții și infestări	<i>Mai puțin frecvente:</i>	Infecție micotică vulvo-vaginală, infecție fungică, candidoză vulvo-vaginală, abces, colită cu <i>Clostridioides difficile</i> , dermatofitoză, candidoză bucală, infecții ale căilor respiratorii
Tulburări hematologice și limfatice	<i>Mai puțin frecvente:</i> <i>Cu frecvență necunoscută*:</i>	Limfadenopatie Trombocitopenie*
Tulburări ale sistemului imunitar	<i>Mai puțin frecvente:</i>	Hipersensibilitate la medicament
Tulburări metabolice și de nutriție	<i>Mai puțin frecvente:</i>	Deshidratare, control neadecvat al diabetului zaharat, hiperkaliemie
Tulburări psihice	<i>Mai puțin frecvente:</i>	Insomnie, tulburări de somn, anxietate, coșmaruri
Tulburări ale sistemului nervos	<i>Frecvente:</i> <i>Mai puțin frecvente:</i>	Cefalee, amețeală Somnolență, disgeuzie, tremor, parestezie, hipoestezie
Tulburări oculare	<i>Mai puțin frecvente:</i>	Vedere încețoșată, flocoane vitroase
Tulburări cardiace	<i>Mai puțin frecvente:</i>	Bradocardie
Tulburări vasculare	<i>Mai puțin frecvente:</i>	Hiperemie facială tranzitorie, bufeuri
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	<i>Mai puțin frecvente:</i>	Tuse, uscăciune a mucoasei nazale, congestie pulmonară
Tulburări gastro-intestinale	<i>Frecvente:</i> <i>Mai puțin frecvente:</i>	Greață, diaree, vărsături Durere abdominală, constipație, disconfort abdominal, xerostomie, dispepsie, dureri la nivelul etajului superior al abdomenului, flatulență, boală de reflux gastro-esofagian, hematochezie, reflex involuntar de a voma

<b>Clasificarea pe aparate, sisteme și organe</b>	<b>Frecvența</b>	<b>Reacții adverse</b>
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	<i>Frecvente: Mai puțin frecvente:</i>	Prurit generalizat Hiperhidroză, prurit, erupție cutanată tranzitorie, urticarie, alopecie, erupție cutanată eritematoasă tranzitorie, erupție cutanată generalizată tranzitorie, acnee, prurit alergic, erupție cutanată maculo-papulară tranzitorie, erupție cutanată papulară tranzitorie, erupție cutanată pruriginoasă tranzitorie
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	<i>Mai puțin frecvente:</i>	Artralgie, spasme musculare, dorsiții, disconfort la nivelul membrelor, durere de gât
Tulburări renale și ale căilor urinare	<i>Mai puțin frecvente:</i>	Miros anormal al urinei
Tulburări ale aparatului genital și sânelui	<i>Mai puțin frecvente:</i>	Prurit vulvo-vaginal
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	<i>Frecvente: Mai puțin frecvente:</i>	Oboseală, reacții la nivelul locului de administrare a perfuziei (flebită) Frisoane, durere la nivelul locului de administrare a perfuziei, iritabilitate, pirexie, reacție la nivelul locului de administrare a perfuziei, edem periferic
Investigații diagnostice	<i>Mai puțin frecvente:</i>	Reducere a forței de strângere a mâinii, valori serice crescute ale transaminazelor, număr scăzut de leucocite

\* Pe baza raportărilor după punerea pe piață. Deoarece aceste reacții sunt raportate în mod voluntar, provenind de la o populație de dimensiuni incerte, nu este posibilă estimarea certă a frecvenței acestora, care este, prin urmare, clasificată ca fiind necunoscută.

#### Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

## **4.9 Supradozaj**

În caz de supradozaj, administrarea Sivextro trebuie întreruptă și trebuie aplicat tratament general de susținere. Hemodializa nu are drept rezultat îndepărtarea semnificativă a tedizolidului din circulația sistemică. În studiile clinice, cea mai mare doză unică administrată a fost de 1200 mg. La această valoare a dozei, toate reacțiile adverse au fost ușoare sau moderate ca severitate.

## **5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE**

### **5.1 Proprietăți farmacodinamice**

Grupa farmacoterapeutică: medicamente antibacteriene pentru uz sistemic, alte medicamente antibacteriene, codul ATC: J01XX11

#### Mecanism de acțiune

Fosfatul de tedizolid este un pro-medicament de tip fosfat din clasa oxazolidinone. Activitatea antibacteriană a tedizolidului este mediată prin legarea de subunitatea 50S a ribozomului bacteriei, având drept rezultat inhibarea sintezei proteinei.

Tedizolidul acționează în principal împotriva bacteriilor Gram-pozitiv.

Tedizolidul este bacteriostatic *in vitro* împotriva enterococilor, stafilococilor și streptococilor.

### Rezistență

Mutațiile cel mai frecvent observate la stafilococi și enterococi, care determină rezistența la oxazolidinone, se găsesc în una sau mai multe copii ale genelor ARNr 23S (G2576U și T2500A). Organismele rezistente la oxazolidinone ca urmare a mutațiilor genelor cromozomiale ce codifică ARNr 23S sau proteinele ribozomale (L3 și L4), prezintă în general rezistență încrucișată la tedizolid.

Un al doilea mecanism de rezistență este codificat de către o plasmidă și un transpozon asociate cu gena rezistenței la cloramfenicol-florfenicol (*rfc*), conferind rezistență a stafilococilor și enterococilor la oxazolidinone, fenicoli, licozamide, pleuromutiline, streptogramină A și macrolide cu 16 atomi. Datorită unei grupări hidroximetil aflată în poziția C5, tedizolidul își menține activitatea împotriva unor tulpini de *Staphylococcus aureus* care exprimă gena *rfc* în lipsa mutațiilor cromozomiale.

Mecanismul de acțiune este diferit de cel al medicamentelor antibacteriene care nu fac parte din clasa oxazolidinone; prin urmare, rezistența încrucișată dintre tedizolid și alte clase de medicamente antibacteriene este puțin probabilă.

### Activitatea antibacteriană în asociere cu alte medicamente antibacteriene și antifungice

Studiile *in vitro* privind asocierea tedizolidului cu amfotericină B, aztreonam, ceftazidimă, ceftriaxon, ciprofloxacin, clindamicină, colistină, daptomicină, gentamicină, imipenem, ketoconazol, minociclină, piperacilină, rifampicină, terbinafină, trimetoprin/sulfametoxazol și vancomicină indică faptul că nici sinergia, nici antagonismul nu au fost demonstrate.

### Valori critice ale sensibilității la antibiotice

Valorile critice ale concentrației minime inhibitorii (CMI) stabilite de Comitetul European pentru Testarea Sensibilității Antimicrobiene (EUCAST) sunt:

Organisme	Concentrații minime inhibitorii (mg/l)	
	Sensibil ( $\leq S$ )	Rezistent ( $R >$ )
<i>Staphylococcus</i> spp.	0,5	0,5
Streptococi beta hemolitici din grupele A, B, C, G	0,5	0,5
Grupul de streptococi viridans (numai grupul <i>Streptococcus anginosus</i> )	0,25	0,25

### Relație farmacocinetică/farmacodinamică

Raportul ASC/CIM a fost parametrul farmacodinamic care s-a dovedit a se corela cel mai bine cu eficacitatea în modelele de infecție cu *S. aureus* la coapsă și plămâni la șoarece.

În cazul unui model de infecție la coapsă cu *S. aureus* la șoarece, activitatea antibacteriană a tedizolidului a fost redusă în absența granulocitelor. Raportul ASC/CIM la care s-a obținut bacteriostază la șoarecii cu neutropenie a fost de cel puțin 16 ori mai mare față de cel de la animalele imunocompetente (vezi pct. 4.4).

### Eficacitate clinică împotriva anumitor microorganisme patogene

Eficacitatea a fost demonstrată în studiile clinice împotriva microorganismelor patogene enumerate sub fiecare indicație, care au fost sensibile la tedizolid *in vitro*.

## **Infecții bacteriene acute cutanate și ale structurilor cutanate**

- *Staphylococcus aureus*
- *Streptococcus pyogenes*
- *Streptococcus agalactiae*
- Grupul *Streptococcus anginosus* (inclusiv *S. anginosus*, *S. intermedius* și *S. constellatus*)

### Activitate antibacteriană împotriva altor microorganisme patogene relevante

Eficacitatea clinică nu a fost stabilită împotriva următoarelor microorganisme patogene, cu toate că studiile *in vitro* sugerează că acestea ar fi sensibile la tedizolid în lipsa unor mecanisme de rezistență dobândite:

- *Staphylococcus lugdunensis*

### Copii și adolescenți

Agenția Europeană pentru Medicamente a suspendat temporar obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu Sivextro la una sau mai multe subgrupe de copii și adolescenți în tratamentul infecțiilor bacteriene acute cutanate și ale structurilor cutanate (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

## **5.2 Proprietăți farmacocinetice**

Fosfatul de tedizolid administrat pe cale orală și intravenoasă este un pro-medicament care este transformat rapid de fosfataze în tedizolid, jumătatea activă din punct de vedere microbiologic. Această secțiune se referă doar la profilul farmacocinetic al tedizolidului. S-au efectuat studii farmacocinetice la voluntari sănătoși și analize farmacocinetice populaționale la pacienți din studiile de fază III.

### Absorbție

La starea de echilibru, valorile medii (SD) ale  $C_{max}$  a tedizolidului de 2,2 (0,6) și 3,0 (0,7)  $\mu\text{g/ml}$  și valorile ASC de 25,6 (8,5) și 29,2 (6,2)  $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$  au fost similare la administrarea orală a fosfatului de tedizolid, respectiv la administrarea sa intravenoasă. Biodisponibilitatea absolută a tedizolidului depășește 90%. Concentrațiile plasmatice maxime ale tedizolidului se ating în aproximativ 3 ore după administrarea orală a dozei de fosfat de tedizolid în condiții de repaus alimentar.

Concentrațiile maxime ( $C_{max}$ ) de tedizolid sunt reduse cu aproximativ 26% și se ating cu 6 ore mai târziu atunci când fosfatul de tedizolid se administrează după o masă bogată în grăsimi, comparativ cu administrarea pe nemâncate, în timp ce expunerea totală ( $ASC_{0-\infty}$ ) rămâne aceeași în condiții de administrare împreună cu alimente sau în condiții de repaus alimentar.

### Distribuție

Capacitatea medie de legare a tedizolidului de proteinele plasmatice umane este de aproximativ 70-90%.

La starea de echilibru, volumul mediu de distribuție al tedizolidului la adulți sănătoși ( $n = 8$ ) în urma administrării intravenoase a unei doze unice de fosfat de tedizolid 200 mg a variat de la 67 până la 80 l.

### Metabolizare

Prin intermediul plasmăi de origine endogenă și a fosfatazelor din țesuturi, fosfatul de tedizolid este transformat în tedizolid, jumătatea activă din punct de vedere microbiologic. În afară de tedizolid, care reprezintă aproximativ 95% din ASC-ul total al substanței marcate cu radiocarbon din plasmă, nu mai



există alți metaboliți circulanți semnificativi. Atunci când a fost incubat cu microzomi hepatici umani cumulați, tedizolidul a fost stabil, ceea ce sugerează că acesta nu reprezintă un substrat pentru enzimele hepatice CYP450. Enzimele (SULT1A1, SULT1A2 și SULT2A1) sulfotransferazei multiple (SULT) sunt implicate în metabolizarea tedizolidului, formând un conjugat sulfat inactiv, necirculant, care se găsește în excreții.

### Eliminare

Tedizolidul se elimină prin excreții, în principal sub formă de conjugat sulfat necirculant. În urma administrării orale a unei doze unice de fosfat de tedizolid marcat cu  $^{14}\text{C}$ , în condiții de repaus alimentar, cea mai mare parte a eliminării s-a făcut prin ficat, 81,5% din doza de substanță marcată radioactiv fiind recuperată din excremente și 18% din urină, majoritatea eliminării (>85%) având loc în decurs de 96 ore. Mai puțin de 3% din doza de fosfat de tedizolid administrată se excretă sub formă de tedizolid activ. Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare a tedizolidului este de aproximativ 12 ore, iar clearance-ul intravenos este de 6-7 l/h.

### Linearitate/Non-linearitate

Tedizolidul a demonstrat o farmacocinetică lineară în ceea ce privește doza și timpul. Valorile  $C_{\max}$  și ASC ale tedizolidului au crescut aproximativ proporțional cu doza, între 200 mg și 1200 mg pentru doza orală unică și între 100 mg și 400 mg pentru doza intravenoasă. Concentrațiile la starea de echilibru se ating în decurs de 3 zile și indică o acumulare modestă de substanță activă de aproximativ 30% în urma administrării mai multor doze o dată pe zi, pe cale orală sau intravenoasă, așa cum indică timpul de înjumătățire de aproximativ 12 ore.

### Grupuri speciale de pacienți

#### *Insuficiență renală*

În urma administrării intravenoase a unei doze unice de 200 mg de fosfat de tedizolid la 8 subiecți cu insuficiență renală severă, definită prin RFGe < 30 ml/min, valoarea  $C_{\max}$  a rămas practic neschimbată, iar  $ASC_{0-\infty}$  s-a modificat cu mai puțin de 10% comparativ cu 8 subiecți sănătoși din grupul de control. Hemodializa nu a avut drept rezultat îndepărtarea semnificativă a tedizolidului din circulația sistemică, potrivit evaluării realizate la subiecți cu boală renală în stadiu terminal (RFGe < 15 ml/min). Valoarea RFGe s-a calculat utilizând ecuația MDRD4.

#### *Insuficiență hepatică*

În urma administrării orale a unei doze unice de 200 mg de fosfat de tedizolid, farmacocinetica tedizolidului nu s-a modificat la pacienții cu insuficiență hepatică moderată (n = 8) sau severă (n = 8) (Scorul B și C potrivit clasificării Child-Pugh).

#### *Vârstnici ( $\geq 65$ ani)*

În urma administrării orale a unei doze unice de fosfat de tedizolid 200 mg, farmacocinetica tedizolidului la voluntari sănătoși vârstnici (cu vârsta de 65 ani și peste, cel puțin 5 subiecți având vârsta de cel puțin 75 ani; n = 14) a fost comparabilă cu cea a subiecților mai tineri din grupul de control (cu vârsta de 25 până la 45 ani; n = 14).

#### *Copii și adolescenți*

Farmacocinetica tedizolidului a fost evaluată la adolescenți (12 până la 17 ani; n = 20) în urma administrării unei doze unice de fosfat de tedizolid 200 mg, pe cale orală sau intravenoasă și la adolescenți (12 până la <18 ani; n = 91) cărora li s-a administrat fosfat de tedizolid 200 mg pe cale orală sau intravenoasă la interval de 24 ore timp de 6 zile. Valorile medii estimate ale  $C_{\max}$  și  $ASC_{0-24h}$ , la starea de echilibru, pentru tedizolid la adolescenți au fost 3,37  $\mu\text{g/ml}$  și 30,8  $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ , similare cu cele de la adulți.

#### *Sex*

În cadrul unor studii clinice și printr-o analiză farmacocinetică populațională a fost evaluat impactul sexului asupra farmacocineticii fosfatului de tedizolid la persoane sănătoase de sex masculin și

feminin. Farmacocinetica tedizolidului la bărbați a fost similară cu cea a femeilor.

### *Studii privind interacțiunea medicamentoasă*

#### Efectele altor medicamente asupra Sivextro

Studiile *in vitro* au arătat că interacțiunile medicamentoase dintre tedizolid și inhibitorii sau inductorii izoenzimelor citocromului P450 (CYP) nu pot fi anticipate.

Au fost identificate *in vitro* numeroase izoforme (SULT1A1, SULT1A2 și SULT2A1) ale sulfotransferazei (SULT) care pot conjuga tedizolidul, ceea ce sugerează faptul că nicio izoenzimă individuală nu este esențială pentru clearance-ul tedizolidului.

#### Efectele Sivextro asupra altor medicamente

##### *Enzime care metabolizează medicamentul*

Studiile *in vitro* asupra microzomilor hepatici la om indică faptul că fosfatul de tedizolid și tedizolidul nu inhibă în mod semnificativ metabolismul mediat de oricare dintre următoarele izoenzime CYP (CYP1A2, CYP2C19, CYP2A6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6 și CYP3A4). Tedizolidul nu a modificat activitatea izoenzimelor CYP selectate, dar inducția ARNm CYP3A4 a fost observată *in vitro* în hepatocite.

Un studiu clinic care a comparat farmacocinetica în urma administrării unei doze unice (2 mg) de midazolam (substrat CYP3A4) în monoterapie sau în asociere cu fosfat de tedizolid (doză de 200 mg administrată o dată pe zi, pe cale orală, timp de 10 zile) nu a demonstrat nicio diferență semnificativă clinic a  $C_{max}$  sau ASC pentru midazolam. În timpul tratamentului cu Sivextro nu este necesară ajustarea dozei pentru medicamente substrat CYP3A4 administrate concomitent.

##### *Transportori membranari*

A fost testat *in vitro* potențialul tedizolidului sau al fosfatului de tedizolid de a inhiba transportul substraturilor cu rol de captare importantă a medicamentelor (OAT1, OAT3, OATP1B1, OATP1B3, OCT1 și OCT2) și transportorii de eflux (gp-P și BCRP). Nu se anticipează apariția interacțiunilor relevante clinic cu acești transportori, cu excepția BCRP.

Într-un studiu clinic care a comparat farmacocinetica în urma administrării unei doze unice (10 mg) de rosuvastatină (substrat BCRP) în monoterapie sau în asociere cu fosfat de tedizolid 200 mg administrat pe cale orală s-a observat creșterea ASC și  $C_{max}$  pentru rosuvastatină cu aproximativ 70% și respectiv 55% în cazul administrării concomitente cu Sivextro (vezi pct. 4.5). Prin urmare, Sivextro administrat pe cale orală poate determina inhibarea BCRP la nivel intestinal.

##### *Inhibarea monoaminoxidazei*

Tedizolidul este un inhibitor reversibil al MAO *in vitro*; cu toate acestea, nu se anticipează nicio interacțiune atunci când se compară  $CI_{50}$  și expunerea plasmatică anticipată la om. Nu s-a observat nicio dovadă a inhibării MAO-A în studiile de fază I concepute special pentru a analiza potențialul pentru această interacțiune.

##### *Agenți adrenergici*

Au fost realizate două studii încrucișate, controlate cu placebo, pentru a evalua potențialul a 200 mg fosfat de tedizolid administrat oral, la starea de echilibru, de a mări răspunsurile presoare la pseudoefedrină și tiramină la subiecți sănătoși. Nu au fost observate modificări semnificative ale tensiunii arteriale sau ale ritmului cardiac după administrarea de pseudoefedrină. Doza mediană de tiramină necesară pentru a produce o creștere a tensiunii arteriale sistolice de  $\geq 30$  mmHg față de nivelul inițial înainte de administrarea primei doze a fost de 325 mg cu fosfat de tedizolid, comparativ cu 425 mg cu placebo. Nu se așteaptă ca administrarea Sivextro împreună cu alimente bogate în tiramină (adică să conțină un nivel de tiramină de aproximativ 100 mg) să ducă la un răspuns presor.

### *Agenți serotoninergici*

În cazul unui model la șoarece în care s-a anticipat activitate cerebrală serotoninergică, efectele serotoninergice la doze de fosfat de tedizolid de până la 30 de ori peste doza echivalentă la om nu au fost diferite de cele ale substanței vehicul de control. Există date limitate la pacienți cu privire la interacțiunea dintre agenții serotoninergici și fosfatul de tedizolid. În studiile de fază III, au fost excluși subiecții care utilizau agenți serotoninergici, inclusiv antidepressive cum sunt inhibitorii selectivi ai recaptării serotoninei (ISRS), antidepressivele triciclice și agoniștii receptorului de serotonină 5-hidroxitriptamină (5-HT<sub>1</sub>) (triptani), meperidină sau buspironă.

### **5.3 Date preclinice de siguranță**

Nu au fost efectuate studii de carcinogenitate pe termen lung cu fosfatul de tedizolid.

În cadrul studiilor toxicologice cu durata de 1 lună și respectiv 3 luni, administrarea orală și intravenoasă de doze repetate de fosfat de tedizolid la șobolan a determinat hipocelularitate medulară dependentă de mărimea dozei și durata de administrare (mieloidă, eritroidă și megacariocitară), asociată cu scăderea numărului de eritrocite, leucocite și trombocite din circulația sangvină. Aceste efecte au indicat dovezi de reversibilitate și s-au produs la valori de expunere plasmatică la tedizolid (ASC)  $\geq 6$  ori mai mari decât valorile de expunere plasmatică asociate cu doza terapeutică la om. În cadrul unui studiu de imunotoxicologie la șobolan cu durata de 1 lună s-a dovedit că administrarea orală de doze repetate de fosfat de tedizolid reduce semnificativ numărul celulelor B și T din splină și reduce titrul anticorpilor IgG din plasmă. Aceste efecte s-au produs la valori de expunere plasmatică la tedizolid (ASC)  $\geq 3$  ori mai mari față de expunerea plasmatică anticipată la om asociată cu doza terapeutică.

A fost efectuat un studiu special de neuropatologie la șobolani pigmentați Long Evans, cărora li s-a administrat zilnic fosfat de tedizolid timp de până la 9 luni. Acest studiu a folosit evaluarea morfologică senzorială a țesutului sistemului nervos periferic și central, fixat prin perfuzie. Nu a fost asociată nicio dovadă de neurotoxicitate, inclusiv modificări neuro-comportamentale sau neuropatie optică sau periferică cu tedizolidul după 1, 3, 6 sau 9 luni de administrare orală, până la doze cu valori ale expunerii plasmatice (ASC) de până la de 8 ori mai mari față de expunerea plasmatică anticipată la om în condițiile dozei terapeutice orale.

Fosfatul de tedizolid a fost negativ în ceea ce privește genotoxicitatea la toate testele *in vitro* (testul de mutație inversă bacteriană [Ames], testul aberației cromozomiale la nivelul celulelor pulmonare de hamster chinezesc [CHL]) și la toate testele *in vivo* (testul pe micronucleii măduvei osoase la șoarece, testul de sinteză neprogramată a ADN-ului efectuat pe ficat de șobolan). Tedizolidul, generat în urma activării metabolice a fosfatului de tedizolid (*in vitro* și *in vivo*), a fost testat, de asemenea, pentru genotoxicitate. Tedizolidul a fost pozitiv la un test *in vitro* privind aberația cromozomială la nivelul celulelor CHL, dar negativ în ceea ce privește genotoxicitate la alte teste *in vitro* (Ames, mutagenitatea limfomului la șoarece) și *in vivo* la un test privind micronucleul măduvei spinării la șoarece.

Fosfatul de tedizolid nu a prezentat efecte adverse asupra fertilității sau performanței reproductive la șobolanii masculi, inclusiv asupra spermatogenezei, la doze orale de până la doza maximă testată de 50 mg/kg și zi, sau la femelele de șobolan adult, la doze orale de până la doza maximă testată de 15 mg/kg și zi. Aceste valori ale dozei sunt echivalente cu margini de expunere  $\geq 5,3$  ori pentru masculi și  $\geq 4,2$  ori pentru femele comparativ cu valoarea plasmatică ASC<sub>0-24</sub> a tedizolidului la doza orală terapeutică la om.

Studiile privind dezvoltarea embrio-fetală la șoarece și șobolan nu au indicat nicio dovadă de efect teratogenic la valori de expunere de 4 ori și respectiv 6 ori mai mari față de cele anticipate la om. În studiile embrio-fetale, s-a observat că fosfatul de tedizolid determină toxicitate asupra dezvoltării fetale la șoarece și șobolan. Efectele asupra dezvoltării fetale apărute la șoarece în absența toxicității materne au inclus greutate fetală redusă și o creștere a incidenței fuziunii cartilajelor costale (o exacerbare a predispoziției genetice normale la modificări/anomalii ale sternului la șoarece CD-1) la doza mărită de 25 mg/kg și zi (de 4 ori mai mult decât valoarea de expunere estimată la om pe baza ariilor de sub curbă ASC). La șobolan au fost observate greutate fetală redusă și creșterea numărului

de modificări la nivelul scheletului, incluzând reducerea osificării sternelor, vertebrelor și craniului, la doza mărită de 15 mg/kg și zi (de 6 ori mai mult decât valoarea de expunere estimată la om pe baza ariilor de sub curbă ASC), acestea fiind asociate cu toxicitate maternă (greutate corporală maternă redusă). Valorile la care nu s-au observat efecte adverse (NOAEL) privind toxicitatea fetală la șoarece (5 mg/kg și zi), precum și privind toxicitatea maternă și fetală la șobolan (2,5 mg/kg și zi) au fost asociate cu valori plasmatiche ASC aproximativ echivalente cu valoarea ASC pentru doza orală în tratamentul cu tedizolid la om.

Tedizolidul se excretă în laptele femelelor de șobolan care alăptează și concentrațiile observate au fost similare cu cele din plasma maternă.

## **6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților**

Manitol

Hidroxid de sodiu (pentru ajustarea pH-ului)

Acid clorhidric (pentru ajustarea pH-ului)

### **6.2 Incompatibilități**

Acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente, cu excepția celor menționate la pct. 6.6. Sivextro este incompatibil cu orice alte soluții care conțin cationi bivalenți (de exemplu  $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{Mg}^{2+}$ ), inclusiv cu soluția injectabilă Ringer lactat și soluția Hartmann.

### **6.3 Perioada de valabilitate**

3 ani.

Perioada de valabilitate combinată (de la reconstituire, la diluare și apoi administrare) nu trebuie să depășească 24 ore atunci când este păstrat fie la temperatura camerei, fie la frigider ( $2^{\circ}\text{C}$  -  $8^{\circ}\text{C}$ ).

### **6.4 Precauții speciale pentru păstrare**

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare. Pentru condițiile de păstrare ale medicamentului după reconstituire și diluare, vezi pct. 6.3.

### **6.5 Natura și conținutul ambalajului**

Flacon sub formă de tub din sticlă borosilică transparentă de tip I (10 ml) cu dop din cauciuc clorobutilic siliconizat de culoare gri.

Disponibil în ambalaje cu 1 flacon sau 6 flacoane.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

### **6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare**

Flacoanele de Sivextro sunt destinate pentru o singură utilizare.

Acesta trebuie administrat numai în perfuzie intravenoasă. Acesta nu trebuie administrat intravenos în bolus.

Pentru prepararea soluției perfuzabile trebuie să se urmeze tehnica aseptică. Conținutul flaconului trebuie reconstituit cu 4 ml de apă pentru preparate injectabile și rotit ușor până când pulberea se dizolvă în întregime. Agitarea sau mișcările rapide trebuie evitate deoarece pot produce spumă.

Pentru administrare, soluția reconstituită trebuie diluată în continuare în 250 ml soluție de clorură de sodiu 0,9% pentru preparate injectabile. Punga de perfuzie nu trebuie agitată. Soluția care rezultă este o soluție limpede, incoloră sau ușor gălbuie și trebuie administrată în decurs de aproximativ 1 oră.

Datele privind compatibilitatea Sivextro cu alte substanțe administrate pe cale intravenoasă sunt limitate, și prin urmare în flaconul de Sivextro pentru o singură administrare nu trebuie adăugați aditivi sau alte medicamente sau nu trebuie administrați simultan pe cale intravenoasă. În cazul în care aceeași linie intravenoasă este utilizată pentru administrarea consecutivă, prin perfuzie, a mai multor medicamente diferite, linia trebuie spălată înainte și după perfuzare cu soluție de clorură de sodiu 0,9%.

Soluția reconstituită trebuie inspectată vizual înainte de administrare pentru a identifica prezența impurităților. Soluțiile reconstituite care conțin particule vizibile trebuie îndepărtate.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

## **7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

## **8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

## **9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Data primei autorizări: 23 martie 2015  
Data ultimei reînnoiri a autorizației: 09 ianuarie 2020

## **10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

## **ANEXA II**

- A. FABRICANȚII RESPONSABILII PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

## **A. FABRICANȚII RESPONSABILII PENTRU ELIBERAREA SERIEI**

### Numele și adresa fabricanților responsabili pentru eliberarea seriei

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

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

Prospectul tipărit al medicamentului trebuie să menționeze numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei respective.

## **B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

## **C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

- **Rapoarte periodice actualizate privind siguranța (RPAS)**

Cerințele pentru depunerea RPAS privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acestora publicată pe portalul web european privind medicamentele.

## **D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

- **Planul de management al riscului (PMR)**

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă a raportului beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

**ANEXA III**  
**ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL**



## **A. ETICHETAREA**

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**

**CUTIE**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Sivextro 200 mg comprimate filmate  
fosfat de tedizolid

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE**

Fiecare comprimat filmat conține fosfat de tedizolid 200 mg.

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

Comprimat filmat  
6 x 1 comprimate filmate

**5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Administrare orală

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

**7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**

**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/15/991/001

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**

**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Sivextro

**17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

PC  
SN  
NN

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE  
TERMOSUDATĂ**

**BLISTERE**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Sivextro 200 mg comprimate  
fosfat de tedizolid

**2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

MSD

**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**4. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**5. ALTE INFORMAȚII**

Desprindeți folia, apoi apăsați

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**

**CUTIE (FLACON)**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Sivextro 200 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă  
fosfat de tedizolid

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE**

Fiecare flacon conține fosfat disodic de tedizolid echivalent cu fosfat de tedizolid 200 mg.  
După reconstituire, fiecare ml conține fosfat de tedizolid 50 mg.

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

Excipienți: manitol, hidroxid de sodiu, acid clorhidric

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

Pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă

1 flacon

6 flacoane

**5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

A se citi prospectul înainte de utilizare.

**Administrare intravenoasă după reconstituire și diluare**

Numai pentru o singură administrare

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

**7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**

**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/15/991/002 1 flacon  
EU/1/15/991/003 6 flacoane

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**

**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Justificare acceptată pentru neincluderea informației în Braille

**17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

PC  
SN  
NN

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI**

**ETICHETĂ FLACON**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

Sivextro 200 mg pulbere pentru concentrat  
fosfat de tedizolid  
i.v.

**2. MODUL DE ADMINISTRARE**

A se citi prospectul înainte de utilizare.

**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**4. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ**

200 mg

**6. ALTE INFORMAȚII**

## **B. PROSPECTUL**



## Prospect: Informații pentru pacient

### Sivextro 200 mg comprimate filmate fosfat de tedizolid

**Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să luați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.**

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

#### Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este Sivextro și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să luați Sivextro
3. Cum să luați Sivextro
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Sivextro
6. Conținutul ambalajului și alte informații

#### 1. Ce este Sivextro și pentru ce se utilizează

Sivextro este un antibiotic care conține substanța activă fosfat de tedizolid. Aparține unui grup de medicamente denumit „oxazolidinone”.

Este utilizat pentru a trata infecțiile pielii și ale țesuturilor de sub piele la adulți și adolescenți cu vârsta de 12 ani și peste.

Acesta acționează prin oprirea înmulțirii anumitor bacterii care pot produce infecții grave.

#### 2. Ce trebuie să știți înainte să luați Sivextro

##### Nu luați Sivextro

- dacă sunteți alergic la fosfatul de tedizolid sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerat la pct. 6).

##### Atenționări și precauții

Medicul dumneavoastră va decide dacă Sivextro este potrivit pentru a trata infecția dumneavoastră.

Înainte să luați Sivextro, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale dacă vă aflați în oricare dintre situațiile de mai jos:

- aveți diaree sau ați avut diaree în timp (sau până la 2 luni după) ce ați luat antibiotice în trecut.
- sunteți alergic la alte medicamente care aparțin grupului „oxazolidinone” (de exemplu linezolid, cicloserină).
- aveți istoric de sângerări sau de vânătăi care apar cu ușurință (care pot fi semne ale numărului scăzut de trombocite, acele celule mici implicate în coagularea sângelui dumneavoastră).
- aveți probleme la nivelul rinichilor.
- luați anumite medicamente pentru a trata depresia, cunoscute sub denumirea de antidepresive triciclice, ISRS (inhibitori selectivi ai recaptării serotoninei), opioide sau IMAO (inhibitori de monoamin oxidază). Utilizarea acestor medicamente împreună cu fosfatul de tedizolid poate duce la sindrom serotoninergic, o afecțiune care poate pune viața în pericol (cu simptome cum sunt senzație de dezorientare, dificultate de concentrare, febră mare (temperatură crescută a

corpului), reflexe accentuate, dificultate de coordonare a mișcărilor musculare). Vedeți Sivextro împreună cu alte medicamente pentru exemple.

- luați anumite medicamente pentru a trata migrena, cunoscute sub denumirea de „triptani”. Vedeți Sivextro împreună cu alte medicamente pentru exemple.

Adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului, dacă nu sunteți sigur că luați oricare dintre aceste medicamente.

### Diaree

Adresați-vă imediat medicului dumneavoastră, dacă aveți diaree în timpul sau după tratamentul dumneavoastră. Nu luați niciun medicament pentru a trata diareea înainte de a discuta cu medicul dumneavoastră.

### Rezistența la antibiotice

În timp, bacteriile pot deveni rezistente la tratamentul cu antibiotice. Acest lucru se întâmplă atunci când antibioticele nu pot opri înmulțirea bacteriilor și nu pot trata infecția dumneavoastră. Medicul dumneavoastră va decide dacă trebuie să vi se administreze Sivextro pentru a trata infecția dumneavoastră.

### Reacții adverse posibile

La administrarea Sivextro sau a unui alt medicament din clasa oxazolidinone pe o perioadă de timp mai mare decât cea recomandată pentru Sivextro, au fost observate anumite reacții adverse. Spuneți imediat medicului dumneavoastră dacă prezentați oricare dintre următoarele în timp ce luați Sivextro:

- număr scăzut de celule albe din sânge
- anemie (număr scăzut de celule roșii din sânge)
- sângerări sau vânătăi care apar cu ușurință
- pierderea sensibilității la nivelul mâinilor și picioarelor dumneavoastră (cum sunt amorțeli, înțepături/furnicături sau dureri intense)
- orice probleme cu vederea dumneavoastră cum sunt vedere încețoșată, modificări ale percepției culorilor, dificultate în observarea detaliilor sau restrângerea câmpului dumneavoastră vizual.

### **Copii**

Acest medicament nu trebuie utilizat la copii cu vârsta sub 12 ani deoarece nu a fost studiat suficient la această categorie de pacienți.

### **Sivextro împreună cu alte medicamente**

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente. Este deosebit de important să spuneți medicului dumneavoastră dacă de asemenea luați:

- amitriptilină, citalopram, clomipramină, dosulepină, doxepină, fluoxetină, fluvoxamină, imipramină, izocarboxazidă, lofepramină, moclobemid, paroxetină, fenelzină, selegilină, sertralină, duloxetină și venlafaxină (utilizate pentru a trata depresia). Există un risc ca fosfatul de tedizolid să interacționeze cu anumite medicamente, inclusiv cu cele menționate, și să provoace reacții adverse precum modificări ale tensiunii arteriale sau ale temperaturii corporale.
- sumatriptan, zolmitriptan (utilizate pentru a trata migrena)
- opioide (cum este fentanilul)
- imatinib, lapatinib (utilizate pentru a trata cancerul)
- metotrexat (utilizate pentru a trata cancerul, artrita reumatoidă sau psoriazisul)
- sulfasalazină (utilizată pentru a trata bolile inflamatorii intestinale)
- topotecan (utilizat pentru a trata cancerul)
- statine cum sunt pitavastatina, rosuvastatina (utilizate pentru a reduce colesterolul din sânge)

Sivextro poate interfera cu efectele acestor medicamente. Medicul dumneavoastră vă va oferi mai multe recomandări.

### **Sarcina și alăptarea**

Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului sau farmacistului pentru recomandări înainte de a lua acest medicament.

Nu se cunoaște dacă Sivextro trece în laptele matern la om. Adresați-vă medicului dumneavoastră pentru recomandări înainte de a vă alăpta copilul.

### **Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor**

Nu conduceți vehicule sau nu folosiți utilaje dacă vă simțiți amețit sau obosit după ce luați acest medicament.

## **3. Cum să luați Sivextro**

Luați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră sau farmacistul. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

Doza recomandată este de un comprimat de 200 mg o dată pe zi, timp de 6 zile. Comprimatele se înghit întregi și pot fi luate cu sau fără alimente sau băuturi.

Dacă după 6 zile nu vă simțiți mai bine sau vă simțiți mai rău, trebuie să vă adresați unui medic.

### **Dacă luați mai mult Sivextro decât trebuie**

Adresați-vă imediat medicului dumneavoastră, farmacistului sau mergeți cât mai repede posibil la camera de gardă a celui mai apropiat spital dacă ați luat mai multe comprimate decât trebuia și luați medicamentul cu dumneavoastră.

### **Dacă uitați să luați Sivextro**

Dacă ați uitat să vă luați medicamentul, luați doza cât mai curând posibil, oricând până la 8 ore înainte de următoarea doză planificată. Dacă au rămas mai puțin de 8 ore până la următoarea doză, atunci așteptați până la următoarea doză planificată. Nu luați o doză dublă pentru a compensa doza uitată. Dacă nu sunteți sigur, adresați-vă farmacistului pentru recomandări.

Pentru ca tratamentul dumneavoastră să fie complet trebuie să luați toate cele 6 comprimate, chiar dacă ați uitat o doză.

### **Dacă încetați să luați Sivextro**

Dacă încetați să luați Sivextro fără recomandarea medicului dumneavoastră, simptomele dumneavoastră se pot agrava. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul înainte de a înceta să luați medicamentul.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la utilizarea acestui medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

## **4. Reacții adverse posibile**

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

**Adresați-vă imediat medicului dumneavoastră** dacă aveți diaree în timpul sau după tratament.

### **Alte reacții adverse pot include:**

Reacții adverse frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane)

- Greață
- Vărsături
- Dureri de cap
- Mâncărimi la nivelul întregului corp

- Oboseală
- Amețeli

Reacții adverse mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 persoane)

- Infecții cu ciuperci la nivelul pielii, gurii și vaginului (candidoză orală/vaginală)
- Mâncărimi (inclusiv mâncărimi datorate unei reacții alergice), căderea părului, acnee, erupție trecătoare pe piele însoțită de înroșirea pielii și/sau de mâncărimi sau urticarie, transpirații foarte abundente
- Scăderea sau pierderea sensibilității la nivelul pielii, senzație de furnicături/înțepături la nivelul pielii
- Bufeuri sau înroșirea feței, a gâtului sau a părții de sus a pieptului
- Abces (umflătură plină cu puroi)
- Infecție, inflamație sau mâncărimi la nivelul vaginului
- Anxietate, iritabilitate, frisoane sau tremurături
- Infecție la nivelul căilor respiratorii (sinusuri, gât și piept)
- Senzație de uscăciune în nas, congestie la nivelul pieptului, tuse
- Somnolență, obiceiuri neobișnuite legate de somn, tulburări de somn, coșmaruri (vise neplăcute/tulburătoare)
- Senzație de uscăciune în gură, constipație, indigestie, dureri/disconfort la nivelul abdomenului, răgâieli, senzație de vomă, sânge roșu aprins în scaun
- Boala de reflux gastro-esofagian (senzație de arsuri în capul pieptului, dureri sau dificultate la înghițire), flatulență/gaze
- Dureri articulare, spasme musculare, dureri de spate, dureri de gât, dureri/disconfort la nivelul membrelor, reducere a forței de strângere a mâinii
- Vedere încetoșată, „flocoane” (forme mici care au fost observate plutind la nivelul câmpului vizual)
- Noduli limfatici umflați sau măriți
- Reacție alergică
- Deshidratare
- Control neadecvat al diabetului zaharat
- Simț neobișnuit al gustului
- Ritm lent de bătaie al inimii
- Febră
- Umflarea gleznelor și/sau a picioarelor
- Miroș neobișnuit al urinei, valori neobișnuite ale analizelor de sânge

Frecvență necunoscută (frecvența nu poate fi estimată din datele disponibile)

- Sângerări sau vânătăi care apar cu ușurință (din cauza numărului scăzut de trombocite, acele celule mici implicate în coagularea sângelui dumneavoastră)

### **Raportarea reacțiilor adverse**

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul [sistemului național de raportare](#), așa cum este menționat în [Anexa V](#). Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

## **5. Cum se păstrează Sivextro**

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie sau blister după “EXP”. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

## 6. Conținutul ambalajului și alte informații

### Ce conține Sivextro

- Substanța activă este fosfat de tedizolid. Fiecare comprimat filmat conține fosfat de tedizolid 200 mg.
- Celelalte componente sunt celuloză microcristalină, manitol, povidonă, crospovidonă și stearat de magneziu în nucleul comprimatului. Învelișul filmat al comprimatului conține alcool polivinilic, dioxid de titan (E171), macrogol, talc și oxid galben de fier (E172).

### Cum arată Sivextro și conținutul ambalajului

Sivextro este un comprimat filmat oval, de culoare galbenă, inscripționat cu „TZD” pe o parte și cu „200” pe cealaltă parte.

Este disponibil în blistere perforate unidoză cu 6×1 comprimate.

### Deținătorul autorizației de punere pe piață și fabricantul

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

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

#### België/Belgique/Belgien

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

#### Lietuva

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

#### България

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

#### Luxembourg/Luxemburg

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

#### Česká republika

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

#### Magyarország

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

#### Danmark

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

#### Malta

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

#### Deutschland

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

#### Nederland

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

**Eesti**

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

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: + 354 535 7000

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

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

**Norge**

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

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom (Northern Ireland)**

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

**Acest prospect a fost revizuit în {LL/AAAA}.**

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente: <http://www.ema.europa.eu>.

## Prospect: Informații pentru pacient

### Sivextro 200 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă fosfat de tedizolid

**Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a vi se administra acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.**

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. Vezi pct. 4.

#### Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este Sivextro și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte de a vi se administra Sivextro
3. Cum vi se va administra Sivextro
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Sivextro
6. Conținutul ambalajului și alte informații

#### 1. Ce este Sivextro și pentru ce se utilizează

Sivextro este un antibiotic care conține substanța activă fosfat de tedizolid. Aparține unui grup de medicamente denumit „oxazolidinone”.

Este utilizat pentru a trata infecțiile pielii și ale țesuturilor de sub piele la adulți și adolescenți cu vârsta de 12 ani și peste.

Acesta acționează prin oprirea înmulțirii anumitor bacterii care pot produce infecții grave.

#### 2. Ce trebuie să știți înainte de a vi se administra Sivextro

##### Nu utilizați Sivextro:

- dacă sunteți alergic la fosfatul de tedizolid sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerat la pct. 6).

##### Atenționări și precauții

Medicul dumneavoastră va decide dacă Sivextro este potrivit pentru tratarea infecției dumneavoastră.

Înainte de a vi se administra Sivextro, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale dacă vă aflați în oricare dintre situațiile de mai jos:

- aveți diaree sau ați avut diaree în timp (sau până la 2 luni după) ce ați fost tratat cu antibiotice în trecut.
- sunteți alergic la alte medicamente care aparțin grupului „oxazolidinone” (de exemplu linezolid, cicloserină).
- aveți istoric de sângerări sau de vânătăi care apar cu ușurință (care pot fi semne ale numărului scăzut de trombocite, acele celule mici implicate în coagularea sângelui dumneavoastră).
- aveți probleme la nivelul rinichilor.
- luați anumite medicamente pentru a trata depresia, cunoscute sub denumirea de antidepresive triciclice, ISRS (inhibitori selectivi ai recaptării serotoninei), opioide sau IMAO (inhibitori de monoamin oxidază). Utilizarea acestor medicamente împreună cu fosfatul de tedizolid poate duce la sindrom serotoninergic, o afecțiune care poate pune viața în pericol (cu simptome cum

sunt senzație de dezorientare, dificultate de concentrare, febră mare (temperatură crescută a corpului), reflexe accentuate, dificultate de coordonare a mișcărilor musculare). Vedeți Sivextro împreună cu alte medicamente pentru exemple.

- luați anumite medicamente pentru a trata migrena, cunoscute sub denumirea de „triptani”. Vedeți Sivextro împreună cu alte medicamente pentru exemple.

Adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului, dacă nu sunteți sigur că luați oricare dintre aceste medicamente.

### Diaree

Adresați-vă imediat medicului dumneavoastră, dacă aveți diaree în timpul sau după tratamentul dumneavoastră. Nu luați niciun medicament pentru a trata diareea înainte de a discuta cu medicul dumneavoastră.

### Rezistența la antibiotice

În timp, bacteriile pot deveni rezistente la tratamentul cu antibiotice. Acest lucru se întâmplă atunci când antibioticele nu pot opri înmulțirea bacteriilor și nu pot trata infecția dumneavoastră. Medicul dumneavoastră va decide dacă trebuie să vi se administreze Sivextro pentru a trata infecția dumneavoastră.

### Reacții adverse posibile

La administrarea Sivextro sau a unui alt medicament din clasa oxazolidinone pe o perioadă de timp mai mare decât cea recomandată pentru Sivextro, au fost observate anumite reacții adverse. Spuneți imediat medicului dumneavoastră dacă prezentați oricare dintre următoarele în timp ce luați Sivextro:

- număr scăzut de celule albe din sânge
- anemie (număr scăzut de celule roșii din sânge)
- sângerări sau vânătăi care apar cu ușurință
- pierderea sensibilității la nivelul mâinilor și picioarelor dumneavoastră (cum sunt amorțeli, înțepături/furnicături sau dureri intense)
- orice probleme cu vederea dumneavoastră cum sunt vedere încețoșată, modificări ale percepției culorilor, dificultate în observarea detaliilor sau restrângerea câmpului dumneavoastră vizual.

### **Copii**

Acest medicament nu trebuie utilizat la copii cu vârsta sub 12 ani deoarece nu a fost studiat suficient la această categorie de pacienți.

### **Sivextro împreună cu alte medicamente**

Spuneți medicului dumneavoastră sau asistentei medicale dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente. Este deosebit de important să spuneți medicului dumneavoastră dacă de asemenea luați:

- amitriptilină, citalopram, clomipramină, dosulepină, doxepină, fluoxetină, fluvoxamină, imipramină, izocarboxazidă, lofepramină, moclobemid, paroxetină, fenelzină, selegilină, sertralină, duloxetină și venlafaxină (utilizate pentru a trata depresia). Există un risc ca fosfatul de tedizolid să interacționeze cu anumite medicamente, inclusiv cu cele menționate, și să provoace reacții adverse precum modificări ale tensiunii arteriale sau ale temperaturii corporale.
- sumatriptan, zolmitriptan (utilizate pentru a trata migrena)
- opioide (cum este fentanilul)

### **Sarcina și alăptarea**

Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului sau asistentei medicale pentru recomandări înainte de a utiliza acest medicament.

Nu se cunoaște dacă Sivextro trece în laptele matern la om. Adresați-vă medicului dumneavoastră pentru recomandări înainte de a vă alăpta copilul.



### **Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor**

Nu conduceți vehicule sau nu folosiți utilaje dacă vă simțiți amețit sau obosit după ce luați acest medicament.

### **Sivextro conține sodiu**

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per flacon, adică practic „nu conține sodiu”.

## **3. Cum vi se va administra Sivextro**

Sivextro vă va fi administrat de o asistentă medicală sau de un medic.

Vi se va administra prin picurare direct în venă (intravenos), pe o durată de peste 1 oră.

Vi se va administra o perfuzie cu 200 mg Sivextro o dată pe zi, timp de 6 zile.

Dacă după 6 zile nu vă simțiți mai bine sau vă simțiți mai rău, trebuie să vă adresați medicului dumneavoastră.

### **Dacă vi se administrează mai mult Sivextro decât trebuie**

Spuneți imediat medicului dumneavoastră sau asistentei medicale dacă dumneavoastră credeți că vi s-a administrat prea mult Sivextro.

### **Dacă uitați administrarea unei doze de Sivextro**

Spuneți imediat medicului dumneavoastră sau asistentei medicale dacă dumneavoastră credeți că este posibil să fi uitat administrarea unei doze.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la utilizarea acestui medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale.

## **4. Reacții adverse posibile**

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

**Adresați-vă imediat medicului dumneavoastră** dacă aveți diaree în timpul sau după tratament.

### **Alte reacții adverse pot include:**

Reacții adverse frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane)

- Greață
- Vărsături
- Dureri de cap
- Mâncărimi la nivelul întregului corp
- Oboseală
- Amețeli
- Durere sau umflare la nivelul locului de administrare a perfuziei.

Reacții adverse mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 persoane)

- Infecții cu ciuperci la nivelul pielii, gurii și vaginului (candidoză orală/vaginală)
- Mâncărimi (inclusiv mâncărimi datorate unei reacții alergice), căderea părului, acnee, erupție trecătoare pe piele însoțită de înroșirea pielii și/sau de mâncărimi sau urticarie, transpirații foarte abundente
- Scăderea sau pierderea sensibilității la nivelul pielii, senzație de furnicături/înțepături la nivelul pielii
- Bufeuri sau înroșirea feței, a gâtului sau a părții de sus a pieptului
- Abces (umflătură plină cu puroi)

- Infecție, inflamație sau mâncărimi la nivelul vaginului
- Anxietate, iritabilitate, frisoane sau tremurături
- Infecție la nivelul căilor respiratorii (sinusuri, gât și piept)
- Senzație de uscăciune în nas, congestie la nivelul pieptului, tuse
- Somnolență, obiceiuri neobișnuite legate de somn, tulburări de somn, coșmaruri (vise neplăcute/tulburătoare)
- Senzație de uscăciune în gură, constipație, indigestie, dureri/disconfort la nivelul abdomenului, răgâieli, senzație de vomă, sânge roșu aprins în scaun
- Boala de reflux gastro-esofagian (senzație de arsuri în capul pieptului, dureri sau dificultate la înghițire), flatulență/gaze
- Dureri articulare, spasme musculare, dureri de spate, dureri de gât, dureri/disconfort la nivelul membrelor, reducere a forței de strângere a mâinii
- Vedere încețoșată, „flocoane” (forme mici care au fost observate plutind la nivelul câmpului vizual)
- Noduli limfatici umflați sau măriți
- Reacție alergică
- Deshidratare
- Control neadecvat al diabetului zaharat
- Simț neobișnuit al gustului
- Ritm lent de bătaie al inimii
- Febră
- Umflarea gleznelor și/sau a picioarelor
- Miros neobișnuit al urinei, valori neobișnuite ale analizelor de sânge
- Reacții în urma administrării perfuziei (frisoane, tremurături datorate febrei, dureri musculare, umflarea feței, slăbiciune musculară, leșin, dificultăți de respirație, senzație de apăsare la nivelul pieptului și angină pectorală).

Frecvență necunoscută (frecvența nu poate fi estimată din datele disponibile)

- Sângerări sau vânătăi care apar cu ușurință (din cauza numărului scăzut de trombocite, acele celule mici implicate în coagularea sângelui dumneavoastră)

### **Raportarea reacțiilor adverse**

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul **sistemului național de raportare, așa cum este menționat în Anexa V**. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

## **5. Cum se păstrează Sivextro**

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe eticheta flaconului după “EXP”. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

Nu utilizați acest medicament dacă observați orice particule sau dacă soluția este tulbure.

Acest medicament trebuie utilizat imediat după deschidere. În caz contrar, soluția reconstituită și diluată trebuie păstrată la temperatura camerei sau la frigider la temperaturi între 2°C și 8°C și trebuie administrată în decurs de 24 ore după reconstituire.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual, inclusiv materiale folosite pentru reconstituire, diluare și administrare trebuie eliminate în conformitate cu reglementările locale.

## 6. Conținutul ambalajului și alte informații

### Ce conține Sivextro

- Substanța activă este fosfat de tedizolid. Fiecare flacon cu pulbere conține fosfat disodic de tedizolid, care este echivalent la fosfat de tedizolid 200 mg.
- Celelalte componente sunt manitol, hidroxid de sodiu (pentru ajustarea pH-ului) și acid clorhidric (pentru ajustarea pH-ului).

### Cum arată Sivextro și conținutul ambalajului

Sivextro este o pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă de culoare albă până la aproape albă într-un flacon din sticlă. Pulberea se reconstituie în flacon cu 4 ml de apă pentru preparate injectabile. Soluția reconstituită se extrage din flacon și se adaugă într-o pungă de perfuzie ce conține clorură de sodiu 0,9% pentru spital.

Este disponibil în ambalaje conținând 1 sau 6 flacoane.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

### Deținătorul autorizației de punere pe piață

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

### Fabricantul

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

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

### België/Belgique/Belgien

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

### България

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

### Česká republika

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

### Danmark

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

### Lietuva

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

### Luxembourg/Luxemburg

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

### Magyarország

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

### Malta

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

**Deutschland**

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

**Eesti**

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

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: + 354 535 7000

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

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

**Nederland**

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

**Norge**

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

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom (Northern Ireland)**

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

**Acest prospect a fost revizuit în {LL/AAAA}.**

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente: <http://www.ema.europa.eu>.

---

**Următoarele informații sunt destinate numai profesioniștilor din domeniul sănătății:**

Important: Înainte de a prescrie medicamentul, vă rugăm să consultați Rezumatul caracteristicilor produsului (RCP).

Pacienții care încep tratamentul pe cale parenterală pot fi trecuți la tratamentul pe cale orală atunci când acest lucru este indicat din punct de vedere clinic.

Sivextro trebuie reconstituit cu apă pentru preparate injectabile și ulterior diluat cu 250 ml de clorură de sodiu 0,9% pentru preparate injectabile.

Datele privind compatibilitatea Sivextro cu alte substanțe administrate intravenos sunt limitate, și prin urmare, în flaconul de Sivextro pentru o singură administrare nu trebuie adăugați aditivi sau alte medicamente sau nu trebuie administrați simultan pe cale intravenoasă. În cazul în care aceeași linie intravenoasă este utilizată pentru administrarea consecutivă, prin perfuzie, a mai multor medicamente diferite, linia trebuie spălată înainte și după perfuzare cu soluție de clorură de sodiu 0,9%. A nu se folosi soluția injectabilă Ringer lactat sau soluția Hartmann.

*Reconstituire*

Pentru prepararea soluției perfuzabile trebuie să se urmeze tehnica aseptică. Conținutul flaconului de Sivextro trebuie reconstituit cu 4 ml de apă pentru preparate injectabile și rotit ușor până când pulberea se dizolvă în întregime. Agitarea sau mișcările rapide trebuie evitate, deoarece pot produce spumă.

*Diluare*

Pentru administrare, soluția reconstituită trebuie diluată în continuare în 250 ml soluție de clorură de sodiu 0,9% pentru preparate injectabile. Punga nu trebuie agitată. Soluția care rezultă este o soluție limpede, incoloră sau ușor gălbuie.

*Perfuzie*

Soluția reconstituită trebuie inspectată vizual înainte de administrare pentru a identifica prezența impurităților. Soluțiile reconstituite care conțin particule vizibile trebuie îndepărtate.

Sivextro se administrează pe cale intravenoasă în decurs de aproximativ 1 oră.

Soluția reconstituită trebuie administrată numai în perfuzie intravenoasă. Aceasta nu trebuie administrată pe cale intravenoasă în bolus. Sivextro nu trebuie amestecat cu alte medicamente.

Fiecare flacon este destinat pentru o singură utilizare.

**ANEXA IV**

**CONCLUZII ȘTIINȚIFICE ȘI MOTIVE PENTRU MODIFICAREA CONDIȚIILOR  
AUTORIZAȚIEI/AUTORIZAȚIILOR DE PUNERE PE PIAȚĂ**

## **Concluzii științifice**

Având în vedere raportul de evaluare al PRAC privind Raportul periodic actualizat/Rapoartele periodice actualizate (RPAS) privind siguranța pentru fosfatul de tedizolid, concluziile științifice ale PRAC sunt următoarele:

Având în vedere datele disponibile despre sindromul serotoninergic din literatura de specialitate și raportările spontane, incluzând în unele cazuri o relație temporală strânsă, un de-challenge pozitiv (dispariția efectului advers la întreruperea administrării) și/sau re-challenge pozitiv (re-apariția efectului advers la reluarea administrării) și având în vedere un mecanism de acțiune plauzibil, PRAC consideră că existența unei relații de cauzalitate între administrarea fosfatului de tedizolid și apariția sindromului serotoninergic reprezintă cel puțin o posibilitate rezonabilă. PRAC a concluzionat că informațiile referitoare la medicament pentru medicamentele care conțin fosfat de tedizolid trebuie modificate în consecință.

În urma analizării recomandării PRAC, CHMP este de acord cu concluziile generale și cu motivele recomandării PRAC.

### **Motive pentru modificarea condițiilor autorizației/autorizațiilor de punere pe piață**

Pe baza concluziilor științifice pentru fosfatul de tedizolid, CHMP consideră că raportul beneficiu-risc pentru medicamentul care conține/medicamentele care conțin fosfat de tedizolid este neschimbat, sub rezerva modificărilor propuse pentru informațiile referitoare la medicament.

CHMP recomandă modificarea condițiilor autorizației/autorizațiilor de punere pe piață.