

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

▼Bu ilaç ek izlemeye tabidir. Bu üçgen yeni güvenlik bilgisinin hızlı olarak belirlenmesini sağlayacaktır. Sağlık mesleği mensuplarının şüpheli advers reaksiyonları TÜFAM'a bildirmeleri beklenmektedir. Bakınız Bölüm 4.8 Advers reaksiyonlar nasıl raporlanır?

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

SIVEXTRO 200 mg enjeksiyonluk çözelti hazırlamak için liyofilize toz
Steril

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Her bir flakon 200 mg tedizolid fosfat içermektedir.

Sulandırıldıktan sonra, her bir mL'de 50 mg tedizolid fosfat bulunmaktadır.

Yardımcı maddeler:

Sodyum hidroksit pH ayarlayıcı

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

İnfüzyonluk çözelti hazırlamak için toz (konsantre toz).

Beyaz ila beyazımsı toz

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

SIVEXTRO, yetişkinlerde akut bakteriyel deri ve deri yapı enfeksiyonlarının (ABSSSI) tedavisinde endikedir (bkz. Bölüm 4.4 ve 5.1).

Antibakteriyel ajanların uygun kullanımıyla ilgili olarak resmi kılavuzlar dikkate alınmalıdır.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji

Tedizolid fosfat infüzyonluk çözelti hazırlamak için toz başlangıç tedavisi olarak kullanılabilir. Tedavisine parenteral formülasyonda başlanan hastalar, klinik endikasyon oluştuğunda oral formülasyona geçirilebilirler.

Uygulama sıklığı ve süresi

Tavsiye edilen doz 6 gün boyunca günde bir kez 200 mg'dır.

Tedizolid fosfatın 6 günden uzun süre uygulanan hastalardaki güvenlik ve etkililiği kanıtlanmamıştır (bkz. Bölüm 4.4).

Uygulama şekli

SIVEXTRO, 60 dakikalık bir süre boyunca intravenöz infüzyon yoluyla uygulanmalıdır.

Tıbbi ürünün uygulamadan önce sulandırılması ve seyreltilmesiyle ilgili talimatlar için bkz. Bölüm 6.6.

Unutulan dozlar

Eğer bir doz unutulursa, bu doz sonraki dozdan 8 saat öncesine kadar herhangi bir zamanda hastaya verilmelidir. Eğer sonraki doza kadar 8 saatten az süre varsa, hekim sonraki dozu beklemelidir. Unutulan dozu telafi etmek için çift doz uygulanmamalıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Böbrek yetmezliği:

Doz ayarlaması gerekli değildir (bkz. Bölüm 5.2).

Karaciğer yetmezliği:

Doz ayarlaması gerekli değildir (bkz. Bölüm 5.2).

Pediyatrik popülasyon

Tedizolid fosfatın güvenliliği ve etkililiği 18 yaşından küçük çocuklarda ve ergenlerde henüz belirlenmemiştir. Mevcut geçerli veriler Bölüm 5.2'de açıklanmaktadır ama pozolojiyle ilgili öneri yapılamamaktadır.

Geriatrik popülasyon (65 yaş ve üstü)

Doz ayarlaması gerekli değildir (bkz. Bölüm 5.2). 75 yaş ve üzerindeki hastalardaki klinik deneyim sınırlıdır.

4.3. Kontrendikasyonlar

Etkin madde veya Bölüm 6.1'de listelenen yardımcı maddelerden herhangi birine aşırı duyarlılık.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Nötropeni hastaları:

Tedizolid fosfatın nötropeni (nötrofil sayımı <1000 hücre/mm³) hastalarındaki güvenlilik ve etkililiği incelenmemiştir. Bir hayvan enfeksiyon modelinde, tedizolidin antibakteriyel etkinliği granülositlerin yokluğunda azalmıştır. Bu bulgunun klinik önemi bilinmemektedir. Nötropeni ve ABSSSI hastalarına tedavi uygulanırken, alternatif tedaviler dikkate alınmalıdır (bkz. Bölüm 5.1).

Mitokondriyal işlev bozukluğu:

Tedizolid mitokondriyal protein sentezini inhibe etmektedir. Bu inhibisyon sonucunda laktik asidoz, anemi ve nöropati (optik ve periferik) gibi advers reaksiyonlar ortaya çıkabilir. Bu olaylar oksazolidinon sınıfının başka bir üyesi tedizolid fosfat için tavsiye edilen süreden daha uzun bir süre uygulandığında gözlenmiştir.

Miyelosupresyon:

Tedizolid fosfat ile tedavi sırasında trombositopeni, hemoglobin düşüşü ve nötrofil düşüşü gözlemlenmiştir. Oksazolidinon sınıfının başka bir üyesiyle tedavi edilen hastalarda anemi, lökopeni ve pansitopeni bildirilmiştir ve bu etkilerle ilgili riskin tedavi süresiyle ilişkili olduğu görülmüştür.

Çoğu trombositopeni vakası, önerilen süreden daha uzun süren tedavi ile ortaya çıkmıştır. Böbrek yetmezliği olan hastalarda trombositopeni ile bir ilişki olabilir. Miyelosupresyon gelişen hastalar izlenmeli ve yarar-risk yeniden değerlendirilmelidir. Tedaviye devam edilirse, kan sayımları yakın takip edilmeli ve uygun yönetim stratejileri uygulanmalıdır.

Periferik nöropati ve optik sinir bozuklukları:

Tedizolid fosfat için tavsiye edilen tedavi süresinden daha uzun bir süre uygulanan oksazolidinon sınıfının başka bir üyesi ile tedavi edilen hastalarda periferik nöropati yanı sıra bazen görme kaybına kadar ilerleyen optik nöropati bildirilmiştir. Tavsiye edilen tedavi süresi olan 6 gün boyunca tedizolid fosfat ile tedavi edilen hastalarda nöropati (optik ve periferik) bildirilmemiştir. Tüm hastalara, görüş keskinliği, renk görüşünde değişiklik, bulanık görme veya görme alanı kusuru gibi görme bozukluğu semptomlarını bildirmeleri tavsiye edilmelidir. Bu durumlarda, derhal değerlendirme yapılması ve gerekiyorsa hastanın bir göz doktoruna sevk edilmesi tavsiye edilmektedir.

Laktik asidoz:

Oksazolidinon sınıfının başka bir üyesinin kullanıldığı durumlarda laktik asidoz bildirilmiştir. Tavsiye edilen tedavi süresi olan 6 gün boyunca tedizolid fosfat ile tedavi edilen hastalarda laktik asidoz bildirilmemiştir.

Aşırı duyarlılık reaksiyonları:

Çapraz aşırı duyarlılık olabileceği için, diğer oksazolidinonlara aşırı duyarlı olduğu bilinen hastalarda tedizolid fosfat dikkatli uygulanmalıdır.

Clostridioides difficile ilişkili diyare:

Tedizolid fosfat için *Clostridioides difficile* ilişkili diyare (CDAD) bildirilmiştir (bkz. Bölüm 4.8). CDAD'nin şiddeti hafif diyare ile fatal kolit arasında değişebilir. Antibakteriyel ajanlarla yapılan tedaviler kalın bağırsağın normal florasını değiştirebilir ve *C. difficile*'in aşırı büyümesine izin verebilir.

Antibiyotik kullanımını takiben şiddetli diyare görülen tüm hastalarda CDAD dikkate alınmalıdır. CDAD'nin antibakteriyel ajanların uygulanmasından iki ay sonra bile ortaya çıkabildiğinin bildirilmiş olması nedeniyle, tıbbi öykü dikkatli şekilde alınmalıdır.

CDAD şüphesi varsa ya da teyit edilirse, tedizolid fosfat ve eğer mümkünse direkt *C. difficile*'ye yönelik olmayan diğer antibakteriyel ajanlar kesilmelidir ve derhal yeterli terapötik önlemler alınmalıdır. Uygun destekleyici önlemler, *C. difficile* antibiyotik tedavisi ve cerrahi değerlendirme dikkate alınmalıdır. Peristalsiyi inhibe eden tıbbi ürünler bu durumda kontrendikedir.

Monoamin oksidaz inhibisyonu:

Tedizolid, reversibl, seçici olmayan bir monoamin oksidaz (MAO) *in vitro* inhibitörüdür (bkz. Bölüm 4.5).

Serotonin sendromu:

Serotonerjik ajanlar ile birlikte oksazolidinon sınıfından başka bir ajanın birlikte uygulanmasıyla ilişkili, spontan serotonin sendromu bildirimleri yapılmıştır (bkz. Bölüm 4.5).

Tedizolid fosfatın seçici serotonin geri alım inhibitörleri [SSRI], serotonin norepinefrin geri alım inhibitörleri (SNRI), trisiklik antidepresanlar, MAO inhibitörleri, triptanlar ve potansiyel

adrenerjik veya serotonerjik etkinliğe sahip diğer ilaçlar gibi serotonerjik ajanlar ile birlikte uygulandığı hastalarda Faz 3 klinik deneyim bulunmamaktadır.

Duyarlı olmayan mikroorganizmalar:

Kanıtlanmış veya kuvvetle şüphelenilen bakteriyel enfeksiyon yokluğunda reçete edilen tedizolid fosfat ilaca dirençli bakteri gelişimi riskini yükseltmektedir.

Tedizolid genellikle Gram-negatif bakterilere karşı etkin değildir.

Klinik verilerin kısıtlamaları:

6 günden uzun süre uygulanan tedizolid fosfatın güvenlilik ve etkililiği belirlenmemiştir.

ABSSSI'da, tedavi edilen enfeksiyon tipleri sadece selülit/erizipel ya da majör kutanöz apseler ve yara enfeksiyonlarıyla sınırlıdır. Diğer deri enfeksiyonu tipleri çalışılmamıştır.

Tedizolid fosfat ile eş zamanlı akut bakteriyel deri ve deri yapı enfeksiyonları ve sekonder bakteremisi olan hastaların tedavisindeki deneyim sınırlı olup, şiddetli sepsis veya septik şoklu hastalardaki ABSSSI tedavisinde ise hiç deneyim bulunmamaktadır.

Kontrollü klinik çalışmalara nötropeniye (nötrofil sayımı <1.000 hücre/mm³) sahip hastalar ya da şiddetli bağışık yetmezliği olan hastalar dahil edilmemiştir.

Yardımcı Maddeler

Sodyum

Bu tıbbi ürün her flakonda 1 mmol (23 mg)'den daha az sodyum ihtiva eder; yani esasında "sodyum içermez".

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Farmakokinetik etkileşimler

Rosuvastatin'in (Meme Kanseri Dirençli Protein [BCRP] substratı) tek başına ya da tedizolid fosfat (günde bir kez 200 mg oral doz) ile kombinasyon halinde kullanımının tek doz (10 mg) farmakokinetikleri karşılaştırıldığı bir klinik çalışmada, rosuvastatin EAA ve C_{maks} değerleri, tedizolid fosfat ile birlikte uygulandığında sırasıyla yaklaşık %70 ve %55 oranlarında yükselmiştir. Bu nedenle, oral yoldan uygulanan tedizolid fosfat, bağırsak düzeyinde BCRP inhibisyonuna neden olabilir. Eğer mümkünse, 6 günlük oral tedizolid fosfat tedavisi sırasında, birlikte uygulanan BCRP substratı tıbbi ürününe (imatinib, lapatinib, metotreksat, pitavastatin, rosuvastatin, sülfasalazin ve topotekan gibi) ara verilmesi dikkate alınmalıdır.

Farmakodinamik etkileşimler

Monoamin oksidaz inhibitörleri

Tedizolid, bir reversibl monoamin oksidaz (MAO) *in vitro* inhibitörüdür; ancak, MAO-A inhibisyonu ve insanlarda öngörülen plazma maruziyetlerine yönelik IC₅₀ karşılaştırılması yapıldığında, etkileşim öngörülmemektedir. Kararlı durumda 200 mg oral tedizolid fosfatın psödoefedrin ve tiramin presör etkileri üzerindeki etkilerini belirlemek için, sağlıklı gönüllülerde ilaç etkileşim çalışmaları gerçekleştirilmiştir. Sağlıklı gönüllülerde, psödoefedrin ile kan basıncında ya da kalp hızında anlamlı bir değişim gözlemlenmemiştir ve tiramin duyarlılığında klinik açıdan anlamlı bir artış gözlemlenmemiştir.

Potansiyel serotonerjik etkileşimler

Hastalarda ya da sağlıklı gönüllülerde serotonerjik etkileşim potansiyeli çalışılmamıştır (bkz. Bölüm 5.2).

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Herhangi bir etkileşim çalışması yapılmamıştır.

Pediyatrik popülasyon:

Herhangi bir etkileşim çalışması yapılmamıştır.

4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi C'dir.

Çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlar/doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Tedizolid fosfat'ı alırken hamile kalmayı planlamamış çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlar, kontrasepsiyon ve diğer gebelik önleme metotları için doktorlarına danışmalıdır.

Gebelik dönemi

Tedizolid fosfatın gebe kadınlarda kullanımıyla ilgili veri bulunmamaktadır. Fareler ve sıçanlarda yapılan çalışmalarda gelişim üzerinde etkiler görülmüştür (bkz. Bölüm 5.3). Tedbir amaçlı, gebelik sırasında tedizolid fosfat kullanımından kaçınılması tercih edilmektedir.

Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, gebelik /ve-veya/ embriyonal/fetal gelişim /ve-veya/doğum/ve-veya/doğum sonrası gelişim üzerindeki etkiler bakımından yetersizdir. İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir. SIVEXTRO gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

Laktasyon dönemi

Tedizolid fosfatın ya da metabolitlerinin insan sütüyle atılıp atılmadığı bilinmemektedir. Sıçanlar üzerinde yapılan çalışmalar, tedizolid fosfatın sütle atıldığını göstermektedir (bkz. Bölüm 5.3). Emzirilen bebekle ilgili risk göz ardı edilemez. Emzirmenin durdurulup durdurulamayacağına ya da tedizolid fosfat tedavisinin durdurulup durdurulamayacağına/tedaviden kaçınılıp kaçınılamayacağına ilişkin karar verilirken, emzirmenin çocuk açısından faydası ve tedizolid fosfat tedavisinin emziren anne açısından faydası dikkate alınmalıdır.

Üreme yeteneği/Fertilite

Tedizolid fosfatın insanların fertilitesi üzerindeki etkileri incelenmemiştir. Tedizolid fosfatla yapılan hayvan çalışmalarında, fertilitate açısından zararlı etkiler görülmemiştir (bkz. Bölüm 5.3).

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

SIVEXTRO baş dönmesi, halsizlik ya da yaygın olmayan uyku haline yol açabildiği için, araç ve makine kullanımı becerisi üzerinde minör bir etkisi olabilir (bkz. Bölüm 4.8).

4.8. İstenmeyen etkiler

Güvenlilik profilinin özeti

Yetişkinler

Havuzlanmış kontrollü Faz 3 klinik çalışmalarında tedizolid fosfat alan (6 gün boyunca günde bir kez 200 mg tedizolid fosfat) hastalarda meydana gelen en sık bildirilen advers reaksiyonlar, bulantı (%6,9), baş ağrısı (%3,5), diyare (%3,2) ve kusmadır (%2,3) ve bunların şiddeti genellikle hafif ila orta derecelidir.

Tek başına intravenöz tedizolid fosfat alan hastalar ile tek başına oral tedavi alan hastalar karşılaştırıldığında, oral uygulamayla ilişkili daha yüksek gastrointestinal bozukluk bildirim oranı hariç güvenlilik profili benzerdir.

Güvenlilik ek olarak ABSSSI için 6 gün boyunca günde bir kez IV ve/veya oral yoldan uygulanan 200 mg tedizolid fosfat ile tedavi edilen toplam 292 yetişkin hastayı ve 10 gün boyunca 12 saatte bir IV ve/veya oral yoldan uygulanan 600 mg linezolid ile tedavi edilen 297 hastayı içeren Çin, Filipinler, Tayvan ve ABD’de yürütülmüş randomize, çift kör, çok merkezli bir çalışmada da değerlendirilmiştir. Bu çalışmadaki güvenlilik profili Faz 3 klinik çalışmalara benzer bulunmuştur; ancak tedizolid fosfat ile tedavi edilen deneklerde özellikle Asyalı hastalarda infüzyon yeri reaksiyonları (filebit), linezolid kontrol grubundaki (%0) deneklere kıyasla daha sık (%2,7) bildirilmiştir. Bu bulgular infüzyonla ilişkili reaksiyonların (filebit) sıklığının, tedizolid fosfat ile yapılan önceki klinik çalışmalarda gözlemlenenen daha yüksek olduğunu ortaya koymaktadır.

Pediyatrik popülasyon

Tedizolid fostatin güvenliliği, 6 gün boyunca IV ve/veya oral SIVEXTRO 200 mg ile tedavi edilen ABSSSI’lı 91 pediyatrik hastayı (12 ila <18 yaş arası) ve 10 gün boyunca karşılaştırma ajanlarıyla tedavi edilen 29 hastayı içeren bir Faz 3 klinik çalışmada değerlendirilmiştir.

Advers reaksiyonların tablolaştırılmış listesi

Aşağıdaki advers reaksiyonlar SIVEXTRO ile tedavi edilen yetişkinlerde iki karşılaştırmalı pivotal Faz 3 çalışmalarında ve bir ruhsat sonrası çalışmada tanımlanmıştır (Tablo 1). Artmış ALT, artmış AST ve anormal karaciğer fonksiyon testleri, 12 ila <18 yaş arasındaki hastalarda yapılan karşılaştırmalı bir Faz 3 çalışmasında bildirilen tek advers ilaç reaksiyonlarıydı. Advers reaksiyonlar tercih edilen deyim, Sistem Organ Sınıfı ve sıklığa göre sınıflanmaktadır. Sıklık kategorileri şu şekilde tanımlanmaktadır: Çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$ ila $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $< 1/1.000$); çok seyrek ($< 1/10.000$), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Tablo 1 Vücut sistemine göre klinik çalışmalar ve/veya pazarlama sonrası kullanım ile bildirilen advers reaksiyonların sıklığı

Sistem Organ Sınıfı	Sıklık	Advers reaksiyonlar
Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar	<i>Yaygın olmayan:</i>	Vulvovajinal mikotik enfeksiyon, fungal enfeksiyon, vulvovajinal kandidiyaz, apse, <i>Clostridioides difficile</i> kolit, dermatofitoz, oral kandidiyaz, solunum yolu enfeksiyonu

Kan ve lenf sistemi hastalıkları	<i>Yaygın olmayan:</i> <i>Bilinmiyor*:</i>	Lenfadenopati Trombositopeni*
Bağışıklık sistemi hastalıkları	<i>Yaygın olmayan:</i>	İlaç aşırı duyarlılığı
Metabolizma ve beslenme hastalıkları	<i>Yaygın olmayan:</i>	Dehidratasyon, yetersiz diabetes mellitus kontrolü, hiperkalemi
Psikiyatrik hastalıklar	<i>Yaygın olmayan:</i>	Uykusuzluk, uyku bozukluğu, anksiyete, kabus
Sinir sistemi hastalıkları	<i>Yaygın:</i> <i>Yaygın olmayan:</i>	Baş ağrısı, baş dönmesi Somnolans, disguzi, tremor, parestezi, hipoestezi
Göz hastalıkları	<i>Yaygın olmayan:</i>	Bulanık görme, vitroz'de uçuşan cisimler
Kardiyak hastalıklar	<i>Yaygın olmayan:</i>	Bradikardi
Vasküler hastalıklar	<i>Yaygın olmayan:</i>	Kızarma, sıcak basması
Solunum, göğüs hastalıkları ve mediastinal hastalıklar	<i>Yaygın olmayan:</i>	Öksürük, burun kuruluğu, pulmoner konjesyon
Gastrointestinal hastalıklar	<i>Yaygın:</i> <i>Yaygın olmayan:</i>	Bulantı, diyare, kusma Karın ağrısı, konstipasyon, karında rahatsızlık hissi, ağız kuruluğu, dispepsi, üst karın ağrısı, flatulans, gastroözofajiyal reflü hastalığı, hematokeziya, öğürme
Deri ve deri altı doku hastalıkları	<i>Yaygın:</i> <i>Yaygın olmayan:</i>	Genel prurit Hiperhidroz, prurit, döküntü, ürtiker, saç dökülmesi, eritematöz döküntü, genel döküntü, akne, alerjik prurit, makülopapüler döküntü, papüler döküntü, pruritik döküntü
Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları	<i>Yaygın olmayan:</i>	Artralji, kas spazmı, sırt ağrısı, uzuvlarda rahatsızlık, boyun ağrısı
Böbrek ve idrar yolu hastalıkları	<i>Yaygın olmayan:</i>	Anormal idrar kokusu
Üreme sistemi ve meme hastalıkları	<i>Yaygın olmayan:</i>	Vulvovajinal prurit

Genel hastalıklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar	<i>Yaygın:</i> <i>Yaygın olmayan:</i>	Halsizlik, infüzyon bölgesi reaksiyonları (flebit) Ürperti, infüzyon bölgesinde ağrı, irritabilite, ateşlenme, infüzyonla ilişkili reaksiyon, periferik ödem
Araştırmalar	<i>Yaygın olmayan:</i>	Kavrama gücünde azalma, transaminaz artışı akyuvar sayısında düşüş

*Pazarlama sonrası raporlara dayanmaktadır. Bu reaksiyonlar, sayısı belirsiz bir popülasyonun gönüllülük esasına dayanılarak bildirildiğinden, sıklıklarını güvenilir bir şekilde tahmin etmek mümkün değildir ve bu nedenle bilinmeyen olarak kategorize edilir.

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99)

4.9 Doz aşımı ve tedavisi

Doz aşımı durumunda, SIVEXTRO durdurulmalı ve genel destekleyici tedavi uygulanmalıdır. Hemodiyaliz tedizolidi sistemik dolaşımdan anlamlı düzeyde uzaklaştırmamaktadır. Klinik çalışmalarda uygulanan en yüksek tekli doz, 1200 mg'dır. Bu dozdaki tüm advers reaksiyonların şiddetli hafif ila orta derecelidir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Sistemik kullanıma yönelik antibakteriyeller, diğer antibakteriyeller
ATC kodu: J01XX11

Etki mekanizması

Tedizolid fosfat bir oksazolidinon fosfat ön ilacıdır. Tedizolidin antibakteriyel aktivitesi bakteriyel ribozomun 50S alt ünitesine bağlanması sonucu protein sentezi inhibisyonu ile gerçekleşir.

Tedizolid, primer olarak Gram-pozitif bakterilere karşı etkindir.

Tedizolid, *in vitro* enterokok, stafilokok ve streptokoka karşı bakteriyostatiktir.

Direnç

Stafilokok ve enterokoklarda oksazolidinon direncine yol açan mutasyonlardan en yaygın görülenleri, 23S rRNA genlerinin bir ya da daha fazla kopyasındadır (G2576U ve T2500A). 23S rRNA ya da ribozomal proteinleri (L3 ve L4) kodlayan kromozomal genlerdeki mutasyonlar aracılığıyla oksazolidinonlara dirençli organizmalar genellikle tedizolide çapraz dirençlidir.

İkinci bir direnç mekanizması, plazmid aracılı ve transpozonla ilişkili kloramfenikol-florfenikol dirençli (*cfrr*) gen tarafından kodlanmaz ve stafilokok ve enterokoklarda oksazolidinonlar, fenikoller, linkozamidler, plöromutilinler, streptogramin A ve 16 üyeli makrolitlere direnç oluşturmaktadır. C5 pozisyonundaki bir hidroksimetil grubu nedeniyle, tedizolid, kromozom mutasyonlarının yokluğunda *cfrr* geni eksprese eden *Staphylococcus aureus* suşlarına karşı etkinliğini korumaktadır.

Etki mekanizması, oksazolidinon sınıfından olmayan antibakteriyel tıbbi ürünlerden farklıdır; bu nedenle, tedizolid ve diğer antibakteriyel tıbbi ürün sınıfları arasında çapraz direnç olasılığı düşüktür.

Diğer antibakteriyel ve antifungal ajanlarla kombinasyon halinde antibakteriyel etkinlik

Tedizolid ve amfoterisin B, aztreonam, seftazidim, seftriakson, siprofloksasin, klindamisin, kolistin, daptomisin, gentamisin, imipenem, ketokonazol, minosiklin, piperasilin, rifampisin, terbinafin, trimetoprim/sülfametoksazol ve vankomisinli *in vitro* ilaç kombinasyon çalışmalarında, sinerji ya da antagonizm endikasyonu görülmemiştir.

Test kesme noktalarına duyarlılık

Avrupa Antimikrobiyal Duyarlılık Testleri Komitesi (EUCAST) tarafından belirlenen minimum inhibitör konsantrasyon (MIC) kesme noktaları şunlardır:

Organizmalar	Minimum İnhibitör Konsantrasyonlar (mg/L)	
	Duyarlı ($\leq S$)	Dirençli ($R >$)
<i>Staphylococcus</i> türleri	0,5	0,5
Beta hemolitik Streptokok Grupları A, B, C, G	0,5	0,5
Viridan streptokok grubu (yalnızca <i>Streptococcus anginosus</i> grubu)	0,25	0,25

Farmakokinetik/farmakodinamik ilişki

EAA/MIC oranı, fare bacağı ve akciğerindeki *S. aureus* enfeksiyon modellerindeki etkililikle en iyi bağıntıyı kurduğu kanıtlanan farmakodinamik parametredir.

Fare bacağındaki bir *S. aureus* enfeksiyon modelinde, tedizolidin antibakteriyel etkinliği granülosit yokluğunda azalmıştır. Nötropenik farelerde bakteriyostaza ulaşmak için EAA/MIC oranı, immünokompetan hayvanlardakinin en az 16 katıdır (bkz. Bölüm 4.4).

Özgün patojenlere karşı klinik etkililik

Her bir endikasyon altında listelenen ve *in vitro* tedizolide duyarlı olan patojenlere karşı yapılan klinik çalışmalarda etkililik kanıtlanmıştır.

Akut bakteriyel deri ve deri yapı enfeksiyonları

- *Staphylococcus aureus*
- *Streptococcus pyogenes*
- *Streptococcus agalactiae*
- *Streptococcus anginosus* grubu (*S. anginosus*, *S. intermedius* ve *S. constellatus* dahil)

Diğer ilgili patojenlere karşı antibakteriyel etkinlik

In vitro çalışmalar aşağıdaki patojenlerin edinilmiş direnç mekanizması yokluğunda tedizolide karşı duyarlı olacaklarına işaret etse de, bu patojenlere karşı klinik etkililik kanıtlanmamıştır.

- *Staphylococcus lugdunensis*

Pediyatrik popülasyon

Avrupa İlaç Ajansı, akut bakteriyel deri ve deri yapı enfeksiyonlarının tedavisinde pediyatrik popülasyonun bir veya daha fazla alt grubunda, SIVEXTRO ile yapılan çalışmaların sonuçlarının sunulması zorunluluğunu ertelemiştir (bkz bölüm 4.2 pediyatrik popülasyon hakkında bilgilendirme).

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel Özellikler

Oral ve intravenöz tedizolid fosfat, fosfatazlar tarafından hızla mikrobiyolojik olarak aktif kısım olan tedizolide dönüştürülen bir ön ilaçtır. Bu bölümde tedizolidin yalnızca farmakokinetik profili tartışılmaktadır. Farmakokinetik çalışmalar sağlıklı gönüllülerde gerçekleştirilmiştir ve popülasyon farmakokinetik analizleri Faz 3 çalışmalarındaki hastalar üzerinde yapılmıştır.

Emilim:

Kararlı durumda, tedizolidin sırasıyla ortalama (SD) C_{maks} değerleri 2,2 (0,6) ve 3 (0,7) mcg/mL ve EAA değerleri 25,6 (8,5) ve 29,2 (6,2) mcg·sa/mL, tedizolid fosfatın oral ve intravenöz uygulamasında benzerdir. Tedizolidin mutlak biyoyararlanımı %90'ın üzerindedir. Pik plazma tedizolid konsantrasyonlarına, açlık koşulları altında oral tedizolid fosfat uygulamasından sonra yaklaşık 3 saat içinde ulaşılmaktadır.

Tedizolid fosfat açlık durumu ile ilgili olarak yüksek yağlı bir yemekten sonra uygulandığında, tedizolidin pik konsantrasyonları (C_{maks}) yaklaşık %26 oranında düşmekte ve 6 saat gecikmektedir; toplam maruziyet ($EAA_{0-\infty}$) açlık ve tokluk koşulları arasında değişmemektedir.

Dağılım:

Tedizolidin insan plazma proteinlerine ortalama bağlanma oranı yaklaşık %70-90'dır. 200 mg tek bir intravenöz tedizolid fosfat uygulamasından sonra sağlıklı yetişkinlerde (n=8) tedizolidin ortalama kararlı hal dağılım hacmi, 67 ila 80 L'dir.

Biyotransformasyon:

Tedizolid fosfat, endojen plazma ve doku fosfatazları tarafından, mikrobiyolojik olarak aktif kısım olan tedizolide dönüştürülmektedir. Plazmadaki toplam radyokarbon EAA değerinin yaklaşık %95'ini temsil eden tedizolid dışında, dolaşımda başka önemli bir metabolit yoktur. Tedizolid, havuzlanmış insan karaciğer mikrozomlarıyla inkübe edildiğinde stabildir; bu da, tedizolidin hepatik CYP450 enzimleri için bir substrat olmadığına işaret etmektedir. Çoklu sülfotransferaz (SULT) enzimleri (SULT1A1, SULT1A2 ve SULT2A1) dışkıda bulunan inaktif ve dolaşıma girmeyen sülfat konjugatını oluşturmak için tedizolidin biyotransformasyonuna dahil olmaktadır.

Eliminasyon:

Tedizolid, dışkı yoluyla, primer olarak dolaşıma girmeyen sülfat konjugatı halinde atılmaktadır. Açlık koşulları altında ¹⁴C-etiketli tekli oral doz tedizolid fosfat uygulaması

yapıldıktan sonra, eliminasyonun büyük kısmı karaciğer yoluyla gerçekleşmiştir ve radyoaktif dozun %81,5'i feçeste, %18'i idrarda bulunmuştur ve eliminasyonun büyük bölümü (>%85) 96 saat içinde gerçekleşmiştir. Uygulanan tedizolid fosfat dozunun %3'ünden daha azı aktif tedizolid olarak atılmıştır. Tedizolidin eliminasyon yarı ömrü yaklaşık 12 saat ve intravenöz klerensi 6-7 L/saattir.

Doğrusallık/Doğrusal Olmayan Durum:

Tedizolid, doz ve süre açısından doğrusal farmakokinetikler göstermiştir. Tedizolidin C_{max} ve EAA değerleri, tekli oral 200 mg ila 1200 mg ve intravenöz 100 mg ila 400 mg doz aralığında yaklaşık olarak dozla orantılı yükselmiştir. Kararlı durum konsantrasyonlarına 3 gün içinde ulaşılmıştır ve yaklaşık 12 saatlik bir yarı ömür ile tahmin edildiği gibi çoklu günde bir kez oral veya intravenöz uygulama yapıldıktan sonra yaklaşık %30 yalın aktif madde birikimi olduğuna işaret etmektedir.

Hastalardaki karakteristik özellikler:

Böbrek yetmezliği:

Şiddetli böbrek yetmezliği (eGFR <30 mL/dk. olarak tanımlanmış) olan 8 gönüllüde tek bir 200 mg IV tedizolid fosfat dozu uygulandıktan sonra, 8 sağlıklı kontrol gönüllüsü ile karşılaştırıldığında C_{maks} temelde değişmemiştir ve $EAA_{0-\infty}$ %10'dan daha düşük bir oranda değişmiştir. Son dönem böbrek hastalığı (eGFR <15 mL/dk.) olan gönüllülerde yapılan incelemeye göre, hemodiyaliz tedizolidi sistemik dolaşımdan anlamlı düzeyde uzaklaştırmamaktadır. eGFR değeri, MDRD4 eşitliği kullanılarak hesaplanmıştır.

Karaciğer yetmezliği:

Tek bir 200 mg oral tedizolid fosfat dozu uygulaması yapıldıktan sonra, orta dereceli (n=8) veya şiddetli (n=8) karaciğer yetmezliği olan hastalarda (Child-Pugh Sınıfları B ve C) tedizolidin farmakokinetikleri değişmemiştir.

Pediyatrik popülasyon

Tedizolidin farmakokinetiği, adolesanlarda (12 ila 17 yaş; n=20) tek bir oral veya IV doz tedizolid fosfat 200 mg uygulamasından sonra ve 6 gün boyunca her 24 saatte bir tedizolid fosfat 200 mg IV veya oral alan adolesanlarda (12 ila <18 yaş; n=91) değerlendirilmiştir. Adolesanlarda tedizolid için kararlı durumdaki tahmini ortalama C_{maks} ve EAA_{0-24} değerleri 3,37 mcg/ml ve 30,8 mcg.saat/ml olmuştur ve yetişkinler ile benzerdir.

Geriatrik popülasyon (65 yaş ve üstü)

Tek oral tedizolid fosfat 200 mg dozu uygulandıktan sonra, tedizolidin yaşlı ve sağlıklı gönüllülerdeki (65 yaş ve üstü, en az 5 gönüllü 75 yaşından daha büyük; n=14) farmakokinetiği, daha genç kontrol gönüllüleri ile (25 ila 45 yaşında; n=14) benzerdir.

Cinsiyet

Cinsiyetin tedizolid fosfatın farmakokinetikleri üzerindeki etkisi, klinik çalışmalarda sağlıklı erkekler ve kadınlar üzerinde ve bir popülasyon farmakokinetikleri, analizinde incelenmiştir. Tedizolidin farmakokinetikleri kadınlar ve erkeklerde benzerdir.

İlaç etkileşimi çalışmaları

Diğer ilaçların SIVEXTRO üzerindeki etkileri

In vitro çalışmalar, tedizolid ve sitokrom P450 (CYP) izoenzimlerinin inhibitörleri ve indükleyicileri arasında ilaç etkileşimleri beklenmediğini göstermiştir.

In vitro tedizolidi konjüge edebilen çoklu sülfotransferaz (SULT) izoformları (SULT1A1, SULT1A2 ve SULT2A1) tanımlanmıştır; bu da, tedizolidin klerensi açısından hiçbir enzimin tek başına çok önemli olmadığına işaret etmektedir.

SIVEXTRO'nun diğer ilaçlar üzerindeki etkileri

İlaç metabolize edici enzimler

İnsan karaciğer mikrozomları üzerinde yapılan *in vitro* çalışmalar, tedizolid fosfat ve tedizolidin şu CYP izoenzimlerinden (CYP1A2, CYP2C19, CYP2A6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6, ve CYP3A4) herhangi birinin aracılık ettiği metabolizmayı anlamlı düzeyde inhibisyona uğratmadığına işaret etmektedir. Tedizolid seçilen CYP izoenzimlerinin etkinliğini değiştirmemiştir ama hepatositlerde *in vitro* CYP3A4 mRNA indüklemesi görülmüştür.

Tek başına ya da tedizolid fosfat (10 gün boyunca günde bir kez 200 mg oral doz) ile kombinasyon halinde midazolamın (CYP3A4 substratı) tek doz (2 mg) farmakokinetiklerinin karşılaştırıldığı bir klinik çalışmada, midazolam C_{maks} ve EAA değerleri arasında klinik açıdan anlamlı bir fark görülmemiştir. SIVEXTRO tedavisi sırasında CYP3A4 substratları için doz ayarlaması gerekmemektedir.

Membran taşıyıcıları

Tedizolid veya tedizolid fosfatın önemli ilaç alımı (OAT1, OAT3, OATP1B1, OATP1B3, OCT1, ve OCT2) prob substratlarının taşınmasını ve dışa akış taşıyıcılarını (P-gp ve BCRP) inhibe etme potansiyeli *in vitro* test edilmiştir. Parenteral formülasyon uygulaması ile bu taşıyıcılarla klinik açıdan anlamlı bir etkileşim olması beklenmemektedir.

Tek başına ya da oral tedizolid fosfat 200 mg kombinasyon halinde rosuvastatinin (BCRP substratı) tek doz (10 mg) farmakokinetiklerinin karşılaştırıldığı bir klinik çalışmada, rosuvastatin EAA ve C_{maks} değerleri, SIVEXTRO ile birlikte uygulandığında sırasıyla yaklaşık %70 ve %55 oranında yükselmiştir. Bu nedenle, oral olarak uygulanan SIVEXTRO, bağırsak düzeyinde BCRP'nin inhibisyonu ile sonuçlanabilir.

Monoamin oksidaz inhibisyonu

Tedizolid, bir reversibl MAO *in vitro* inhibitörüdür; ancak, IC_{50} ve insanlarda öngörülen plazma maruziyeti karşılaştırılması yapıldığında, etkileşim öngörülmemektedir. Özel olarak bu etkileşim potansiyelini incelemek üzere tasarlanmış olan Faz 1 çalışmalarında, MAO-A inhibisyonu kanıtı görülmemiştir.

Adrenerjik ajanlar

Sağlıklı bireylerde 200 mg oral tedizolid fosfatın kararlı durumda psödoefedrin ve tiramine karşı presör yanıtlarını iyileştirme potansiyelini değerlendirmek üzere iki plasebo kontrollü çapraz geçişli çalışma gerçekleştirilmiştir. Psödoefedrin ile kan basıncı ya da kalp hızında anlamlı bir değişim görülmemiştir. Sistolik kan basıncının dozdan önceki başlangıca göre ≥ 30 mmHg yükselmesi için gereken medyan tiramin dozu, plasebo ile 425 mg'la karşılaştırıldığında tedizolid fosfat ile 325 mg'dır. SIVEXTRO'nun tiramin zengini (yani yaklaşık 100 mg tiramin içeren) gıdalarla uygulanmasının presör yanıtına neden olması beklenmemektedir.

Serotonerjik ajanlar

Beyindeki serotonerjik etkinliği öngören bir fare modelinde, insan eşdeğer dozunun 30 katı üstüne kadar tedizolid fosfat dozlarındaki serotonerjik etkiler, araç kontrolüne göre fark göstermemiştir. Hastalarda serotonerjik ajanlar ve tedizolid fosfat arasındaki etkileşim açısından sınırlı veri bulunmaktadır. Faz 3 çalışmalarında seçici serotonin geri alım inhibitörleri (SSRI'ler), trisiklik antidepresanlar gibi antidepresanlar dahil serotonerjik ajanlar ve serotonin 5-hidroksitriptamin (5-HT1) reseptör agonistleri (triptanlar), meperidin veya buspiron alan gönüllüler dahil edilmemiştir.

5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri

Tedizolid fosfat ile uzun dönem karsinojenisite çalışmaları gerçekleştirilmemiştir.

Sıçanlarda 1 aylık ve 3 aylık toksikoloji çalışmalarında yinelenen oral ve intravenöz tedizolid fosfat dozları, doza ve zamana bağlı kemik iliği hiposelülerliği (miyeloid, eritroid ve megakaryosit) ve bununla ilişkili olarak dolaşımdaki kırmızı kan hücrelerinde, beyaz kan hücrelerinde ve plateletlerde düşüş görülmüştür. Bu etkiler, reversibilite kanıtı göstermektedir ve insanlardaki terapötik dozla ilişkilendirilen plazma maruziyetinin ≥ 6 katından daha büyük plazma tedizolid maruziyet düzeylerinde (EAA) gerçekleşmiştir. Sıçanlarda yapılan 1 aylık bir immünotoksisite çalışmasında, yinelenen oral tedizolid fosfat dozunun dalak B ve T hücrelerini anlamlı düzeyde azalttığı ve plazma IgG titrelerini azalttığı görülmüştür. Bu etkiler, terapötik dozla ilişkili tahmin edilen insan plazma maruziyetinin ≥ 3 katından daha büyük plazma tedizolid maruziyet düzeylerinde (EAA) gerçekleşmiştir.

9 aya kadar günlük tedizolid fosfat uygulanan pigmente Long Evans sıçanlarında özel bir nöropatoloji çalışması gerçekleştirilmiştir. Bu çalışmada, perfüzyonla sabitlenen periferik ve merkezi sinir sistemi dokularının hassas morfolojik değerlendirmesi kullanılmıştır. Oral terapötik dozda tahmin edilen insan plazma maruziyetinden 8 katına kadar daha büyük plazma maruziyeti düzeylerine (EAA) kadar dozlarda 1, 3, 6 ve 9 aylık oral uygulamadan sonra, tedizolidle nörodavranışsal değişiklikler ya da optik veya periferik nöropati dahil olmak üzere nörotoksisite kanıtı ilişkilendirilmemiştir.

Tedizolid fosfat, tüm *in vitro* tayinlerde (bakteriyel ters mutasyon [Ames], Çinli hamster akciğeri [CHL] hücresi kromozomal sapması) ve tüm *in vivo* testlerde (fare kemik iliği mikronükleusu, sıçan karaciğeri planlanmamış DNA sentezi) genotoksisite için negatiftir. Metabolik aktivasyondan (*in vitro* ve *in vivo*) sonra tedizolid fosfat tarafından üretilen tedizolid ayrıca genotoksisite için test edilmiştir. Tedizolid, *in vitro* CHL hücresi kromozomal aberasyon testi pozitifdir ama diğer *in vitro* tayinlerde (Ames, fare lenfoma mutajenisitesi) ve bir *in vivo* fare kemik iliği mikronükleus tayininde genotoksisite negatiftir.

Tedizolid fosfat, maksimum 50 mg/kg/gün'lük test edilen doza kadarlık oral dozlarda spermatojenez dahil olmak üzere erkek sıçanlarda veya maksimum 15 mg/kg/gün'lük test edilen doza kadarlık oral dozlarda yetişkin dişi sıçanlarda fertilitte ve üreme performansı üzerinde advers bir etkisi olmamıştır. Bu doz düzeyleri, insan oral terapötik dozundaki tedizolid plazma EAA₀₋₂₄ düzeyleriyle bağlantılı erkekler için $\geq 5,3$ kat, dişiler için $\geq 4,2$ kat maruziyet payına denk gelmektedir.

Fareler ve sıçanlarda yapılan embriyofetal gelişim çalışmalarında, insanlarda beklenene göre sırasıyla 4 kat ve 6 kat maruziyet düzeylerinde teratojenik etki kanıtı görülmemiştir. Embriyofetal çalışmalarda, tedizolid fosfatın fareler ve sıçanlarda fetal gelişim toksisitesine

yol açtığı görülmüştür. Farelerde maternal toksisite yokluğunda görülen fetal gelişim etkileri arasında, 25 mg/kg/gün'lük yüksek dozda (EAA değerlerine göre tahmin edilen insan maruziyet düzeyinin 4 katı) fetal ağırlığında düşüş ve kaburga kırıkdağı füzyonu insidansında artış (farelerin CD-1 suşunda görülen sternal varyasyonlarına normal genetik yatkınlığın alevlenmesi) bulunmaktadır. Sıçanlarda, 15 mg/kg/gün yüksek dozunda (EAA değerlerine göre beklenen insan maruziyet düzeyinin 6 katı), fetal ağırlığında düşüş ve sternebra, vertebra ve kafatasındaki kemikleşmede düşüş dahil olmak üzere, iskelet varyasyonlarında artış gözlemlenmiştir ve maternal toksisiteyle (maternal vücut ağırlığında düşüş) ilişkilendirilmiştir. Farelerdeki fetal toksisite (5 mg/kg/gün) yanı sıra sıçanlardaki maternal ve fetal toksisite (2,5 mg/kg/gün) için advers etki görülmeyen düzeyler (NOAEL'ler), oral insan terapötik dozuyla ilişkilendirilen tedizolid EAA değerine yaklaşık eşdeğer tedizolid plazma eğri altında kalan alan (EAA) değerleriyle ilişkilendirilmiştir.

Tedizolid emziren sıçanların sütüne geçmiştir ve maternal plazmada gözlemlenene benzer konsantrasyonlardadır.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Mannitol
Sodyum hidroksit (pH ayarı için)
Hidroklorik asit (pH ayarı için)
Azot
Enjeksiyonluk Su

6.2. Geçimsizlikler

Bu tıbbi ürün, Bölüm 6.6'da belirtilenler dışındaki tıbbi ürünlerle karıştırılmamalıdır. SIVEXTRO, Laktatlı Ringer Enjeksiyonu ve Hartmann Çözeltisi dahil olmak üzere, divalent katyonlar (örn. Ca^{2+} , Mg^{2+}) içeren herhangi bir çözelti ile geçimsizdir.

6.3. Raf ömrü

36 ay.

Sulandırılmasını ve seyreltilmesini takiben, bu ürün oda sıcaklığında 4 saat ya da 2-8°C'de saklandığında 24 saat içinde kullanılmalıdır.

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklanmalıdır.

Tıbbi ürünün sulandırılması ve seyreltilmesinden sonraki saklama koşulları için bkz. Bölüm 6.3.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

Silikonize gri klorobütil lastik tıpalı Tip I-(10 ml) şeffaf borosilikat tüp cam flakon.

1 flakon ve 6 flakon içeren ambalajlar halinde bulunmaktadır.

Tüm ambalaj boyutları pazarlanmayabilir.

6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

SIVEXTRO flakonları tek kullanımlıktır.

SIVEXTRO yalnızca intravenöz infüzyon olarak uygulanmalıdır. İntravenöz bolus olarak uygulanmamalıdır.

İnfüzyonluk çözelti hazırlanırken aseptik teknik takip edilmelidir. Flakonun içeriği 4 mL enjeksiyonluk suyla sulandırılmalı ve toz tamamen çözünene kadar hafif hafif döndürülmelidir. Köpüklenmeye yol açabileceği için çalkalama ve hızlı hareketlerden kaçınılmalıdır.

Uygulama için, sulandırılmış çözelti ayrıca 250 mL %0,9 sodyum klorür enjeksiyonluk çözeltisinde seyreltilmelidir. Torba çalkalanmamalıdır. Elde edilen çözelti, berrak, renksiz ya da açık sarı renkli bir çözeltidir ve yaklaşık 1 saatte uygulanmalıdır.

SIVEXTRO'nun diğer intravenöz maddelerle geçimliliğiyle ilgili sadece sınırlı veri bulunmaktadır; bu nedenle, ek maddeler ve diğer tıbbi ürünler SIVEXTRO tek kullanımlık flakonlarına eklenmemeli ya da eşzamanlı olarak infüzyon yapılmamalıdır. Birçok farklı tıbbi ürünlerinin art arda infüzyonu için aynı intravenöz hat kullanılıyorsa, bu hat infüzyondan önce ve sonra %0,9 sodyum klorürle yıkanmalıdır.

Sulandırılmış çözelti uygulamadan önce partikül madde varlığı açısından görsel olarak kontrol edilmelidir. Görünür partiküller içeren sulandırılmış çözelti atılmalıdır.

Kullanılmamış ürünler yada atık materyaller 'Tıbbi Atıkların Kontrolü yönetmeliği' ve 'Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü yönetmelikleri'ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Merck Sharp Dohme İlaçları Ltd. Şti.
Esentepe Mah. Büyükdere Cad. No: 199
Levent 199 Ofis Bloğu Kat: 13
34394 Levent-İstanbul

8. RUHSAT NUMARALARI

2019/182

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 27.03.2019

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ