

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Sivextro 200 mg filmovertrukne tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver filmovertrukket tablet indeholder 200 mg tedizolidphosphat.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Filmovertrukket tablet (tablet).

Oval (13,8 mm lang og 7,4 mm bred), gul filmovertrukket tablet præget med "TZD" på den ene side og '200' på den anden.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Sivextro tabletter er indiceret til behandling af akutte bakterieinfektioner i hud og hudstrukturer (*acute bacterial skin and skin structure infections* – ABSSI) hos:

Voksne

Unge og børn der vejer mindst 35 kg

Se pkt. 4.4 og 5.1.

Behandlingen skal ske under iagttagelse af officielle retningslinjer for korrekt anvendelse af antibakterielle midler.

4.2 Dosering og administration

Dosering

Tedizolidphosphat-tabletter eller tedizolidphosphat-pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning, kan bruges som indledende behandling. Patienter, hvis behandling starter med den parenterale formulering, kan skifte til den orale formulering, når det er klinisk indiceret.

Den anbefalede dosis for såvel voksne, som unge og børn der vejer mindst 35 kg, er 200 mg en gang dagligt i 6 dage.

Hvis en patient ikke har taget en planlagt dosis, skal patienten så hurtigt som muligt tage den glemte dosis, hvis der er mere end 8 timer til næste planlagte dosis. Hvis der er under 8 timer til næste dosis, skal patienten vente til næste dosis. Patienten må ikke tage en dobbeltdosis som erstatning for den glemte dosis.

Særlige populationer

Ældre (≥65 år)

Dosisjustering er ikke nødvendig (se pkt. 5.2). Der er begrænset klinisk erfaring hos patienter ≥75 år.

Nedsat leverfunktion

Dosisjustering er ikke nødvendig (se pkt. 5.2).

Nedsat nyrefunktion

Dosisjustering er ikke nødvendig (se pkt. 5.2).

Pædiatrisk population

Tedizolidphosphat 200 mg tabletter er indiceret til unge og børn der vejer mindst 35 kg.

Tedizolidphosphat-pulver til koncentrat til infusionsvæske er tilgængelig til unge og børn der vejer mindre end 35 kg.

Administration

Til oral anvendelse. De filmovertrukne tabletter kan tages i forbindelse med et måltid eller mellem måltider. Ved oral administration af tedizolid opnås den maksimale koncentration 6 timer hurtigere under faste, end når tabletterne tages ved et måltid med højt fedt- og kalorieindhold (se pkt. 5.2). Ved behov for hurtig antibiotisk virkning bør intravenøs administration overvejes.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Patienter med neutropeni

Tedizolidphosphats sikkerhed og virkning hos patienter med neutropeni (neutrofil < 1.000 celler/mm³) er ikke undersøgt. I en infektionsmodel hos dyr var tedizolids antibakterielle aktivitet nedsat ved fravær af granulocytter. Den kliniske relevans af dette fund er ikke kendt. Andre behandlingsregimer bør overvejes ved behandling af patienter med neutropeni og akutte bakterieinfektioner i hud og hudstrukturer (se pkt. 5.1).

Mitokondriesygdomme

Tedizolid hæmmer proteinsyntesen i mitokondrierne. Bivirkninger som laktatacidose, anæmi og neuropati (optisk og perifer) kan forekomme som resultat af denne hæmning. Disse bivirkninger er observeret ved administration af et andet antibiotikum i oxazolidinon-klassen over en længere periode end den, der anbefales for tedizolidphosphat.

Myelosuppression

Der er observeret trombocytopeni, nedsat hæmoglobin og nedsat neutrofil under behandling med tedizolidphosphat. Anæmi, leukopeni og pancytopeni er rapporteret hos patienter, der blev behandlet med et andet antibiotikum i oxazolidinon-klassen, og risikoen for at få disse bivirkninger synes at være relateret til behandlingsvarigheden.

De fleste tilfælde af trombocytopeni forekom med behandling af længere varighed end den anbefalede. Der kan være en sammenhæng med trombocytopeni hos patienter med nyreinsufficiens. Patienter, som udvikler myelosuppression, skal overvåges, og benefit/risk-forholdet skal revurderes. Hvis behandlingen fortsættes, skal der implementeres nøje overvågning af blodtællinger og passende behandlingsstrategier.

Perifer neuropati og forstyrrelser i synsnerven

Perifer neuropati samt optisk neuropati, der i nogle tilfælde udviklede sig til synstab, er rapporteret hos patienter, der blev behandlet med et andet antibiotikum i oxazolidinon-klassen over en periode, der var længere end den behandlingsperiode, der anbefales for tedizolidphosphat. Neuropati (optisk og perifer) er ikke rapporteret hos patienter, der har fået tedizolidphosphat i den anbefalede periode på

6 dage. Alle patienter skal informeres om at rapportere symptomer på nedsat syn, f.eks. ændret synsskarphed, ændret farveopfattelse, sløret syn eller synsfeltdefekt. Ved disse symptomer skal patienten undersøges med det samme og om nødvendigt henvises til en øjenlæge.

Laktatacidose

Der er rapporteret om laktatacidose ved brug af et andet antibiotikum i oxazolidinon-klassen. Der er ikke rapporteret om laktatacidose hos patienter, der er blevet behandlet med tedizolidphosphat i den anbefalede behandlingsperiode på 6 dage.

Overfølsomhedsreaktioner

Tedizolidphosphat skal administreres med forsigtighed hos patienter, der er overfølsomme over for andre oxazolidinon-præparater, da der kan opstå krydsoverfølsomhed.

Clostridioides difficile-associeret diarré

Clostridioides difficile-associeret diarré (CDAD) er blevet rapporteret i forbindelse med tedizolidphosphat (se pkt. 4.8). CDAD kan variere i sværhedsgrad fra let diarré til dødelig colitis. Behandling med antibakterielle midler ændrer tarmens normale flora og kan medføre kraftig vækst af *C. difficile*.

CDAD skal overvejes som en mulighed hos alle patienter, der får svær diarré efter brug af antibiotika. Det er vigtigt at gennemgå sygehistorien omhyggeligt, da CDAD er blevet rapporteret mere end to måneder efter administration af antibakterielle midler.

Ved mistanke om CDAD eller hvis mistanken bekræftes, skal tedizolidphosphat og, om muligt, andre antibakterielle midler, der ikke er rettet mod *C. difficile*, seponeres, og der skal omgående iværksættes relevant behandling. Understøttende behandling, antibiotisk behandling af *C. difficile* og kirurgisk evaluering skal overvejes. Lægemidler, der hæmmer peristaltikken, er kontraindiceret i denne situation.

Hæmning af monoaminoxidase

Tedizolid er en reversibel, non-selektiv hæmmer af monoaminoxidase (MAO) *in vitro* (se pkt. 4.5).

Serotoninsyndrom

Der er rapporteret spontane indberetninger af serotoninsyndrom efter administration af oxazolidinoner, inklusive tedizolidphosphat, sammen med serotonerge midler (såsom antidepressiva og opioider) (se pkt. 4.5).

Der skal udvises forsigtighed, når tedizolid anvendes sammen med disse lægemidler. Patienter skal observeres nøje for tegn og symptomer på serotoninsyndrom såsom kognitiv dysfunktion, hyperpyreksi, hyperrefleksi og manglende koordination. Hvis der forekommer tegn eller symptomer, skal lægen overveje at seponere enten det ene lægemiddel eller begge lægemidler.

Ikke-følsomme mikroorganismer

Hvis tedizolidphosphat ordineres, uden at en bakteriel infektion er bekræftet, eller der er stærk mistanke herom, øges risikoen for udvikling af resistente bakterier.

Tedizolid virker generelt ikke mod gramnegative bakterier.

Begrænsede kliniske data

Hvad angår akutte bakterieinfektioner i hud og hudstrukturer var de behandlede infektionstyper

begrænset til cellulitis/erysipelas eller større kutane abscesser og sårinfektioner. Andre typer hudinfektioner er ikke undersøgt.

Der er begrænset erfaring med tedizolidphosphat ved behandling af patienter med akutte bakterieinfektioner i hud og hudstrukturer og samtidig sekundær bakteræmi, og der er ingen erfaring med behandling af akutte bakterieinfektioner i hud og hudstrukturer med samtidig svær sepsis eller septisk shock.

De kontrollerede kliniske studier omfattede ikke patienter med neutropeni (neutrofil < 1.000 celler/mm³) eller svært immunkompromitterede patienter.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Farmakokinetiske interaktioner

I et klinisk studie, der sammenlignede enkeltdosisfarmakokinetikken (10 mg) for rosuvastatin (brystcancer-resistent protein [BCRP]-substrat) alene eller i kombination med tedizolidphosphat (200 mg oral dosis en gang dagligt), steg AUC og $C_{\max}$ for rosuvastatin med henholdsvis ca. 70% og 55%, når det blev administreret sammen med tedizolidphosphat. Oralt administreret tedizolidphosphat kan derfor medføre hæmning af BCRP intestinally. Hvis det er muligt, bør afbrydelse af det samtidigt administrerede BCRP-substrat-lægemiddel (f.eks. imatinib, lapatinib, methotrexat, pitavastatin, rosuvastatin, sulfasalazin og topotecan) overvejes under de 6 behandlingsdage med oralt tedizolidphosphat.

I et klinisk studie, der sammenlignede enkeltdosisfarmakokinetikken (2 mg) for midazolam (CYP3A4-substrat) alene eller i kombination med tedizolidphosphat (200 mg oral dosis en gang dagligt i 10 dage), var midazolam AUC og $C_{\max}$, når det blev administreret sammen med tedizolidphosphat, henholdsvis 81% og 83% af midazolam AUC og $C_{\max}$, når dette blev administreret alene. Denne virkning er ikke klinisk relevant, og dosisjustering er ikke nødvendig for samtidigt administrerede CYP3A4-substrater under behandling med tedizolidphosphat.

Farmakodynamiske interaktioner

Hæmning af monoaminoxidase

Tedizolid er en reversibel hæmmer af monoaminoxidase (MAO) *in vitro*. Der forventes dog ingen interaktion ved sammenligning af IC_{50} -værdien for MAO-A-hæmning og den forventede plasmaeksponering hos mennesker. Der er udført lægemiddelinteraktionsstudier hos raske forsøgspersoner for at klarlægge, hvilken indvirkning 200 mg oralt tedizolidphosphat har på pseudoephedrin og tyramins pressoreffekt ved *steady state*. Der sås ingen nævneværdige ændringer i blodtryk eller hjertefrekvens ved samtidig administration af pseudoephedrin hos raske forsøgspersoner, og der sås ingen klinisk relevant øget tyramin-følsomhed.

Mulige serotonerge interaktioner

Muligheden for serotonerge interaktioner er hverken undersøgt hos patienter eller raske forsøgspersoner (se pkt. 4.4 og 5.2).

Erfaring efter markedsføring: der har været indberetninger om patienter, som har oplevet serotonin syndrom, mens de tog tedizolid og serotonerge midler (antidepressiva, opioider), som forsvandt ved seponering af det ene lægemiddel eller begge lægemidler.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Graviditet

Der er ingen data fra anvendelse af tedizolidphosphat til gravide kvinder. Studier med mus og rotter har vist en effekt på fosterudviklingen (se pkt. 5.3). For en sikkerheds skyld bør tedizolidphosphat undgås under graviditet.

Amning

Det er ukendt, om tedizolidphosphat/metabolitter udskilles i human mælk. Tedizolid udskilles i mælk hos rotter (se pkt. 5.3). En risiko for ammede spædbørn kan ikke udelukkes. Det skal besluttes, om amning eller behandling med tedizolidphosphat skal ophøre, idet der tages højde for fordelene ved amning for barnet i forhold til de terapeutiske fordele for moderen.

Fertilitet

Tedizolidphosphats indvirkning på fertiliteten hos mennesker er ikke undersøgt. Dyreforsøg med tedizolidphosphat indikerer ikke nogen skadelige virkninger på fertiliteten (se pkt. 5.3).

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Sivextro kan i mindre grad påvirke evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner, da det kan forårsage svimmelhed og træthed eller i nogle tilfælde døsighed (se pkt. 4.8).

4.8 Bivirkninger

Oversigt over sikkerhedsprofilen

Voksne

De bivirkninger, der sås hyppigst blandt de patienter, der fik tedizolidphosphat i de puljede kontrollerede kliniske fase 3-studier (tedizolidphosphat 200 mg en gang dagligt i 6 dage), var kvalme (6,9 %), hovedpine (3,5 %), diarré (3,2 %) og opkastning (2,3 %). Disse bivirkninger var generelt af let til moderat sværhedsgrad.

Sikkerhedsprofilen var sammenlignelig hos patienter, der fik monoterapi med tedizolidphosphat intravenøst, og patienter, der fik monoterapi med tedizolidphosphat oralt, bortset fra, at der blev rapporteret om flere gastrointestinale forstyrrelser ved oral administration.

Tabel over bivirkninger

Følgende bivirkninger er set i to sammenlignende pivotale fase 3-studier hos voksne behandlet med Sivextro (tabel 1). Forhøjet ALAT, forhøjet ASAT og unormale leverfunktionstest var de eneste bivirkninger, som blev indberettet i et sammenlignende fase 3-studie med patienter i alderen 12 til < 18 år. Bivirkningerne er anført i henhold til foretrukken term, systemorganklasse og hyppighed. Hyppigheden defineres som følger: meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), sjældent ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), meget sjældent ($< 1/10.000$), ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

Tabel 1: Bivirkninger i henhold til organsystem og hyppighed indberettet i kliniske studier og/eller i forbindelse med brug efter markedsføring

Systemorganklasse	Hyppighed	Bivirkninger
Infektioner og parasitære sygdomme	<i>Ikke almindelig:</i>	Vulvovaginal svampeinfektion, svampeinfektion, vulvovaginal candidiasis, absces, <i>Clostridioides difficile</i> -kolitis, dermatofytose, oral candidiasis, luftvejsinfektion
Blod og lymfesystem	<i>Ikke almindelig:</i> <i>Ikke kendt*:</i>	Lymfadenopati Trombocytopeni*
Immunsystemet	<i>Ikke almindelig:</i>	Lægemiddeloverfølsomhed
Metabolisme og ernæring	<i>Ikke almindelig:</i>	Dehydrering, utilstrækkelig regulering af diabetes mellitus, hyperkalæmi
Psyriske forstyrrelser	<i>Ikke almindelig:</i>	Insomni, søvnforstyrrelser, angst, mareridt

Systemorganklasse	Hyppighed	Bivirkninger
Nervesystemet	<i>Almindelig:</i> <i>Ikke almindelig:</i>	Hovedpine, svimmelhed Døsighed, smagsforstyrrelser, tremor, paræstesi, hypæstesi
Øjne	<i>Ikke almindelig:</i>	Sløret syn, <i>mouches volantes</i>
Hjerte	<i>Ikke almindelig:</i>	Bradykardi
Vaskulære sygdomme	<i>Ikke almindelig:</i>	Ansigtserødem, hedeure
Luftveje, thorax og mediastinum	<i>Ikke almindelig:</i>	Hoste, tørhed i næsen, lungestase
Mave-tarm-kanalen	<i>Almindelig:</i> <i>Ikke almindelig:</i>	Kvalme, diarré, opkastning Abdominalmerter, obstipation, abdominalt ubehag, mundtørhed, dyspepsi, øvre abdominalmerter, flatulens, gastroøsofageal refluks sygdom, hæmatokeksi, opkastningsfornemmelse
Hud og subkutane væv	<i>Almindelig:</i> <i>Ikke almindelig:</i>	Generaliseret pruritus Hyperhidrose, pruritus, udslæt, urticaria, alopeci, erytematøst udslæt, generaliseret udslæt, acne, allergisk pruritus, makulopapuløst udslæt, papuløst udslæt, kløende udslæt
Knogler, led, muskler og bindevæv	<i>Ikke almindelig:</i>	Artralgi, muskelkramper, rygsmerter, ubehag i ekstremiteter, nakkesmerter
Nyrer og urinveje	<i>Ikke almindelig:</i>	Unormal urinlugt
Det reproduktive system og mammae	<i>Ikke almindelig:</i>	Vulvovaginal pruritus
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	<i>Almindelig:</i> <i>Ikke almindelig:</i>	Træthed Kulderystelser, irritabilitet, pyreksi, perifert ødem
Undersøgelser	<i>Ikke almindelig:</i>	Nedsat gribestyrke, forhøjede aminotransferaser, nedsat leukocyttal

* Baseret på indberetninger efter markedsføring. Da disse bivirkninger er indberettet frivilligt fra en population af ukendt størrelse, er det ikke muligt at bestemme hyppigheden pålideligt. Hyppigheden er derfor angivet som "Ikke kendt".

Pædiatrisk population

I studier med pædiatriske patienter i alderen fra fødsel til < 18 år var sikkerhedsprofilen for tedizolidphosphat generelt sammenlignelig med den profil, der blev observeret hos voksne.

De mest almindeligt forekommende bivirkninger hos pædiatriske patienter i alderen < 18 år, som får tedizolidphosphat i de kliniske studier med ABSSSI, var kvalme (1,1 %), opkast (1,1 %) og flebitis (1,1 %).

Sikkerheden af tedizolidphosphat hos unge blev evalueret i et klinisk fase 3-studie, som inkluderede 91 pædiatriske patienter (i alderen 12 til < 18 år) med ABSSSI, som blev behandlet med intravenøs og/eller oral Sivextro 200 mg i 6 dage og 29 patienter, som blev behandlet med komparatorer i 10 dage.

Sikkerheden af tedizolidphosphat (intravenøst og/eller oralt) blev også evalueret i 2 kliniske studier, som inkluderede multipel dosering af 83 børn i alderen < 12 år. Studierne inkluderede 44 børn i alderen 6 til < 12 år, som modtog dosering med en median varighed på 9 dage (interval: 1-12 dage), 16 børn i alderen 2 til < 6 år, som modtog dosering med en median varighed på 9 dage (interval: 2-14 dage), 15 børn i alderen 28 dage til < 2 år, som modtog dosering med en median varighed på 10 dage (interval: 6-11 dage), og 8 nyfødte < 28 dage gamle (4 fulde uger og 4 præmature), som modtog dosering med en median varighed på 3 dage (interval: 3 dage).

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via det nationale rapporteringssystem anført i [Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

Ved overdosering skal Sivextro seponeres, og der skal gives almindelig understøttende behandling. Hæmodialyse fjerner ikke tedizolid nævneværdigt fra den systemiske cirkulation. Den højeste enkelt dosis, der blev administreret i de kliniske studier, var 1.200 mg. Alle bivirkninger ved denne dosis var af let eller moderat sværhedsgrad.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Antibakterielle midler til systemisk brug, andre antibakterika, ATC-kode: J01XX11

Virkningsmekanisme

Tedizolidphosphat er et prodrug for oxazolidinonfosfat. Tedizolids antibakterielle aktivitet medieres ved binding til bakteriens ribosomunderenhed 50S, hvorved proteinsyntesen hæmmes.

Tedizolid virker primært mod grampositive bakterier.

Tedizolid virker bakteriostatisk på enterokokker, stafylokokker og streptokokker *in vitro*.

Resistens

Det er mutationer i en eller flere kopier af 23S rRNA-generne (G2576U og T2500A), der hyppigst resulterer i oxazolidinon-resistens hos stafylokokker og enterokokker. Organismer, der er resistente over for oxazolidinoner via mutationer i de kromosomale gener, der koder for 23S rRNA eller de ribosomale proteiner L3 og L4, udviser generelt krydsresistens med tedizolid.

En anden resistensmekanisme kodes af et plasmid-båret, transposon-associeret chloramphenicol/florphenicol-resistensgen (*cfr*-gen), hvilket giver resistens hos stafylokokker og enterokokker for oxazolidinoner, fenikoler, linkosamider, pleuromutiliner, streptogramin A og 16-leddede makrolider. På grund af en hydroxymethyl-gruppe i C5-positionen bibeholder tedizolid aktivitet mod *Staphylococcus aureus*-stammer, der udtrykker *cfr*-genet, hvis der ikke er kromosomale mutationer.

Virkningsmekanismen er anderledes end hos antibakterielle lægemidler, der ikke tilhører oxazolidinon-klassen. Derfor er krydsresistens mellem tedizolid og andre klasser af antibakterielle lægemidler usandsynlig.

Antibakteriel aktivitet ved kombination med andre antibakterielle og svampedræbende midler

I *in vitro*-studier, hvor tedizolid blev givet i kombination med amphotericin B, aztreonam, ceftazidim, ceftriaxon, ciprofloxacin, clindamycin, colistin, daptomycin, gentamicin, imipenem, ketoconazol, minocyclin, piperacillin, rifampicin, terbinafin, trimethoprim/sulfamethoxazol og vancomycin, blev der hverken påvist synergi eller antagonisme.

Grænseværdier ved følsomhedstestning

MIC (mindste inhiberende koncentration)-fortolkningskriterierne for følsomhedstestning er fastlagt af European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) for tedizolid og er anført her: https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints_en.xlsx

Farmakokinetiske/farmakodynamiske forhold

AUC/MIC-ratioen var den farmakodynamiske parameter, der korrelerede bedst med effekten i *S. aureus*-infektionsmodeller i muselår og muselunger.

I en *S. aureus*-infektionsmodel i muselår var tedizolids antibakterielle aktivitet nedsat ved fravær af granulocytter. AUC/MIC-ratioen for opnåelse af bakteriostase var mindst 16 gange større hos mus med neutropeni end hos immunkompetente dyr (se pkt. 4.4).

Klinisk virkning mod specifikke patogener

I kliniske studier er der påvist virkning mod de patogener, der er anført under hver af de indikationer, hvor der var følsomhed for tedizolid *in vitro*.

Akutte bakterieinfektioner i hud og hudstrukturer

- *Staphylococcus aureus*
- *Streptococcus pyogenes*
- *Streptococcus agalactiae*
- *Streptococcus anginosus*-gruppen (herunder *S. anginosus*, *S. intermedius* og *S. constellatus*)

Antibakteriel aktivitet mod andre relevante patogener

Den kliniske virkning mod nedenstående patogener er ikke klarlagt, men *in vitro*-studier tyder på, at disse patogener vil være følsomme for tedizolid ved fravær af erhvervede resistensmekanismer:

- *Staphylococcus lugdunensis*

Pædiatrisk population

Det Europæiske Lægemiddelagentur har udsat forpligtelsen til at fremlægge resultaterne af studier med Sivextro i en eller flere undergrupper af den pædiatriske population ved behandling af akutte bakterieinfektioner i hud og hudstrukturer (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Oralt og intravenøst tedizolidphosphat er et prodrug, der hurtigt omdannes af fosfataser til tedizolid, den mikrobiologisk aktive del. Det er kun tedizolids farmakokinetiske profil, der diskuteres i dette afsnit. Der er udført farmakokinetiske studier med raske forsøgspersoner, og der er udført farmakokinetiske populationsanalyser hos patienter fra fase 3-studier.

Absorption

De gennemsnitlige værdier (SD) for tedizolid ved *steady state* var af samme størrelsesorden efter oral og intravenøs administration af tedizolidphosphat, idet C_{max} var henholdsvis 2,2 (0,6) og 3,0 (0,7) mikrog/ml og AUC henholdsvis 25,6 (8,5) og 29,2 (6,2) mikrog·t/ml. Tedizolid har en absolut biotilgængelighed på over 90 %. Tedizolids maksimale plasmakoncentration nås ca. 3 timer efter oral administration af tedizolidphosphat ved faste.

Tedizolids maksimale koncentration (C_{max}) reduceres med ca. 26 % og forsinkes med 6 timer, når

tedizolidphosphat administreres efter et måltid med højt fedtindhold sammenlignet med ved faste, mens den totale eksponering ($AUC_{0-\infty}$) er uændret, uanset om patienten faster eller har fået mad.

Fordeling

Tedizolids gennemsnitlige binding til humane plasmaproteiner er ca. 70-90 %.

Tedizolids gennemsnitlige fordelingsvolumen ved *steady state* hos raske voksne (n=8) efter en enkelt intravenøs dosis på 200 mg tedizolidphosphat var 67-80 l.

Biotransformation

Tedizolidphosphat omdannes til tedizolid, den mikrobiologisk aktive del, af endogene fosfataser i plasma og væv. Bortset fra tedizolid, der tegner sig for ca. 95 % af den totale kulstof 14-AUC i plasma, er der ingen andre signifikante cirkulerende metabolitter. Når tedizolid blev inkuberet med puljede humane levermikrosomer, var det stabilt, hvilket tyder på, at tedizolid ikke er substrat for de hepatiske CYP-enzymmer. Flere SULT-enzymmer (sulfotransferase-enzymmer), nemlig SULT1A1, SULT1A2 og SULT2A1, er involveret i biotransformationen af tedizolid, hvor der dannes et inaktivt og ikke-cirkulerende sulfatkonjugat, som udskilles ved ekskretion.

Elimination

Tedizolid elimineres ved ekskretion, fortrinsvis som et ikke-cirkulerende sulfatkonjugat. Efter en enkelt oral dosis ^{14}C -mærket tedizolidphosphat under faste skete størstedelen af eliminationen via leveren, idet 81,5 % af den radioaktive dosis blev udskilt i fæces og 18 % i urinen. Det meste af eliminationen (> 85 %) skete i løbet af 96 timer. Under 3 % af den administrerede dosis tedizolidphosphat udskilles som aktivt tedizolid. Tedizolids eliminationshalveringstid er ca. 12 timer, og den intravenøse clearance er 6-7 l/time.

Linearitet/ikke-linearitet

Tedizolid udviste lineær farmakokinetik, hvad angår dosis og tid. Tedizolids $C_{\max}$ og AUC steg omtrent dosisproportionalt inden for et enkeltdosisinterval på 200-1.200 mg ved oral administration og på 100-400 mg ved intravenøs administration. *Steady state*-koncentrationen nås i løbet af 3 dage og tyder på en beskeden akkumulation af aktivt stof på ca. 30 % efter flere orale eller intravenøse doser en gang dagligt som forudberegnet på grundlag af en halveringstid på ca. 12 timer.

Særlige populationer

Nedsat nyrefunktion

Efter administration af en enkelt i.v.-dosis tedizolidphosphat på 200 mg hos 8 forsøgspersoner med svært nedsat nyrefunktion, defineret som $eGFR < 30 \text{ ml/min}$, var $C_{\max}$ stort set uændret, og $AUC_{0-\infty}$ var ændret med under 10 % i forhold til værdierne hos 8 raske forsøgspersoner. Ud fra patienter med terminal nyresygdom ($eGFR < 15 \text{ ml/min}$) vurderes det, at hæmodialyse ikke fjerner tedizolid nævneværdigt fra den systemiske cirkulation. $eGFR$ blev beregnet ved hjælp af MDRD4-ligningen.

Nedsat leverfunktion

Efter administration af en enkelt oral dosis tedizolidphosphat på 200 mg var tedizolids farmakokinetik ikke ændret hos patienter med moderat nedsat (n=8) eller svært nedsat leverfunktion (n=8) (Child-Pugh B og C).

Ældre (≥ 65 år)

Tedizolids farmakokinetik hos ældre raske forsøgspersoner (i alderen 65 år og derover, hvoraf mindst 5 var 75 år og derover; n=14) var den samme som hos yngre kontrolpersoner (i alderen 25-45 år; n=14) efter oral administration af en enkelt dosis tedizolidphosphat på 200 mg.

Pædiatrisk population

Tedizolids farmakokinetik blev vurderet hos unge (i alderen 12-17 år; n=20) efter oral og intravenøs

administration af en enkelt dosis tedizolidphosphat på 200 mg og hos unge (i alderen 12 til <18 år; n=91), som fik tedizolidphosphat 200 mg intravenøst eller oralt hver 24. time i 6 dage. De estimerede gennemsnitlige $C_{\max}$ - og AUC_{0-24h} -værdier ved *steady state* for tedizolid hos unge var 3,37 µg/ml og 30,8 µg·t/ml, hvilket var af samme størrelsesorden som hos voksne.

De gennemsnitlige farmakokinetiske parametre for tedizolid efter multipel doseringer af tedizolidphosphat som intravenøs infusion og som oral tablet til pædiatriske patienter i alderen < 12 år er vist i tabel 2. Sammenlignet med voksne patienter, der fik 200 mg tedizolidphosphat en gang dagligt, er *steady state* eksponering for tedizolid (AUC_{0-24h} og $C_{\max}$) højere hos pædiatriske patienter i alderen < 12 år som modtager den anbefalede dosis af tedizolidphosphat.

Tabel 2: Geometrisk forudberegnet gennemsnit (% CV) *steady state* estimater for tedizolid populationsfarmakokinetiske parameter hos pædiatriske patienter^a under 12 år og med en legemsvægt på mindst 35 kg

Doseringsregime	Samlet daglig dosis	Administrationsvej	<i>Steady state</i> AUC_{0-24h} (µg·t/ml)	<i>Steady state</i> $C_{\max}$ (µg/ml)
200 mg En gang dagligt	200 mg	i.v.	38,70 (32,00)	5,02 (15,73)
		Oral (tablet)	36,96 (32,00)	3,21 (21,16)

AUC , areal under kurven for koncentration over tid; $C_{\max}$, maksimal koncentration; % CV, variationskoefficient.

^a N=16

Køn

Kønnets betydning for tedizolidphosphats farmakokinetik blev evalueret hos raske mænd og kvinder i kliniske studier og i en farmakokinetisk populationsanalyse. Tedizolids farmakokinetik var sammenlignelig hos mænd og kvinder.

Lægemiddelinteraktionsstudier

Andre lægemidlers virkning på Sivextro

In vitro-studier har vist, at der ikke forventes lægemiddelinteraktion mellem tedizolid og hæmmere eller inducere af cytochrom P450 (CYP)-isoenzymer.

In vitro blev der identificeret flere sulfotransferase (SULT)-isoformer (SULT1A1, SULT1A2 og SULT2A1), der kan konjugere tedizolid. Det tyder således på, at intet enkeltstående isoenzym er kritisk for clearance af tedizolid.

Sivextros virkning på andre lægemidler

Lægemiddelmetaboliserende enzymer

In vitro-studier med humane levermikrosomer tyder på, at tedizolidphosphat og tedizolid ikke har signifikant hæmmende virkning på metabolisering, der medieres af følgende CYP-isoenzymer: CYP1A2, CYP2C19, CYP2A6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6 og CYP3A4. Tedizolid ændrede ikke aktiviteten af udvalgte CYP-isoenzymer, men der sås inducerende virkning på CYP3A4-mRNA i hepatocytter *in vitro*.

Et klinisk studie, der sammenlignede enkeltdosisfarmakokinetikken (2 mg) for midazolam (CYP3A4-substrat) alene eller i kombination med tedizolidphosphat (200 mg oral dosis en gang dagligt i 10 dage), viste ingen klinisk relevant forskel i midazolam $C_{\max}$ eller AUC . Dosisjustering er ikke nødvendig for samtidigt administrerede CYP3A4-substrater under behandling med Sivextro.

Membrantransportproteiner

Tedizolids eller tedizolidphosphats mulighed for at hæmme transporten af probe-substrater for vigtige

transportører for optagelse (OAT1, OAT3, OATP1B1, OATP1B3, OCT1 og OCT2) og effluks (P-gp og BCRP) blev testet *in vitro*. Der forventes ingen relevante interaktioner med disse transportører bortset fra BCRP.

I et klinisk studie, der sammenlignede enkeltdosisfarmakokinetikken (10 mg) for rosuvastatin (BCRP-substrat) alene eller i kombination med oral administration af tedizolidphosphat 200 mg, steg AUC og C_{max} for rosuvastatin med henholdsvis ca. 70% og 55%, når det blev administreret sammen med Sivextro. Oralt administreret Sivextro kan derfor medføre hæmning af BCRP intestinallyt.

Hæmning af monoaminoxidase

Tedizolid er en reversibel hæmmer af MAO *in vitro*. Der forventes dog ingen interaktion ved sammenligning af IC_{50} -værdien og den forventede plasmaeksposering hos mennesker. Der blev ikke fundet evidens for MAO-A-hæmning i fase 1-studier, som var specifikt designet til at undersøge muligheden for denne interaktion.

Adrenergika

Der er udført to placebo-kontrollerede overkrydsningsstudier for at vurdere, i hvilket omfang 200 mg oralt tedizolidphosphat ved *steady state* kan forstærke pressor-responset på pseudoephedrin og tyramin hos raske personer. Der sås ingen nævneværdige ændringer i blodtryk eller hjertefrekvens for pseudoephedrin. Den mediane tyramindosis, der var påkrævet for at opnå en stigning i det systoliske blodtryk på ≥ 30 mmHg i forhold til baseline (før dosisindgivelse), var 325 mg ved tedizolidphosphat sammenholdt med 425 mg ved placebo. Administration af Sivextro sammen med fødevarer, der indeholder meget tyramin (dvs. omkring 100 mg tyramin), forventes ikke at udløse pressor-respons.

Serotonerge midler

Den serotonerge virkning ved tedizolidphosphat-doser på op til 30 gange den ækvivalente humane dosis var ikke forskellig fra den inaktive kontrol i en musemodel, der forudsiger hjernens serotonerge aktivitet. Der foreligger kun begrænsede patientdata, hvad angår interaktion mellem serotonerge midler og tedizolidphosphat. I fase 3-studier ekskluderedes forsøgspersoner, der tog serotonerge midler, herunder antidepressiva (som f.eks. selektive serotonin-genoptagelseshæmmere (SSRI), tricykliske antidepressiva), serotonin 5-hydroxytryptamin (5-HT₁)-receptoragonister (triptaner), meperidin eller buspiron.

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

Der er ikke udført langvarige karcinogenicitetsstudier med tedizolidphosphat.

Gentagen oral og intravenøs dosering af tedizolidphosphat hos rotter i toksikologistudier over 1 og 3 måneder medførte dosis- og tidsafhængig hypocellulær knoglemarv (nedsat forekomst af myelocytter, erythrocytter og megakaryocytter) og dermed forbundet nedsættelse af cirkulerende røde blodlegemer, hvide blodlegemer og blodplader. Disse virkninger viste evidens for reversibilitet og sås ved tedizolid-plasmaeksposeringer (AUC), der var ≥ 6 gange højere end plasmaeksposeringen ved den humane terapeutiske dosis. Et 1-måneders immuntoksikologistudie hos rotter viste, at gentagen oral dosering af tedizolidphosphat medførte signifikant reduktion af B- og T-celler i milten og reduktion af IgG-titre i plasma. Disse virkninger sås ved tedizolid-plasmaeksposeringer (AUC), der var ≥ 3 gange højere end den forventede humane plasmaeksposering ved den terapeutiske dosis.

I studier med unge rotter blev der ikke observeret specifikke eller unikke målorganer for toksicitet sammenlignet med dem, der allerede er identificeret i toksicitetsstudierne med gentagne orale doser hos voksne rotter. Eksposeringen, ved niveauet for ingen observerede skadelige virkninger (*no observed adverse effect level*, NOAEL) (baseret på AUC_{0-24h}) i toksicitetsstudiet med unge rotter, var dog 2 gange lavere, sammenlignet med eksposeringen i 28-dages studiet med voksne rotter. Plasmaeksposeringsniveauerne i toksicitetsstudiet med unge rotter svarede derfor til dem hos pædiatriske patienter ved den humane terapeutiske dosis.

Der er udført et særligt neuropatologisk studie hos pigmenterede Long Evans-rotter, der fik tedizolidphosphat dagligt i op til 9 måneder. I studiet blev der udført en sensitiv morfologisk

evaluering af perfusionsfikseret væv fra det perifere nervesystem og centralnervesystemet. 1, 3, 6 og 9 måneders oral administration af tedizolid i doser svarende til en plasmaeksposering (AUC), der var op til 8-gange større end den forventede humane plasmaeksposering ved den terapeutiske orale dosis, var ikke forbundet med tegn på neurotoksicitet, herunder ændringer i neuroadfærd eller optisk eller perifer neuropati.

Tedizolidphosphat var negativt for genotoksicitet i alle *in vitro*-analyser (bakteriel revers mutationsanalyse [Ames' analyse], kromosomafvigelser i lungeceller fra kinesisk hamster) og i alle *in vivo*-test (mikronukleus i knoglemarv hos mus, ikke-planlagt dna-syntese i rottelever). Tedizolid, genereret af tedizolidphosphat efter metabolisk aktivering (*in vitro* og *in vivo*), blev også testet for genotoksicitet. Tedizolid var positivt for genotoksicitet i en *in vitro*-analyse af kromosomafvigelser i lungeceller fra kinesisk hamster, men negativt i andre *in vitro*-analyser (Ames' analyse, mutagenicitet i lymfomer hos mus) og i en *in vivo*-analyse af mikronukleus i knoglemarv hos mus.

Tedizolidphosphat havde ingen uønskede virkninger på fertiliteten eller reproduktionsevnen, herunder spermatogenesis, hos hanrotter ved orale doser på op til den testede maksimaldosis på 50 mg/kg/dag eller hos voksne hunrotter ved orale doser på op til den testede maksimaldosis på 15 mg/kg/dag. Disse dosisniveauer svarer til en tedizolid-plasmaeksposering på $\geq 5,3$ gange hos hanrotter og på $\geq 4,2$ gange hos hunrotter i forhold til AUC_{0-24h} ved den orale humane terapeutiske dosis.

I studier, hvor den embryo-føtale udvikling hos mus og rotter blev undersøgt, sås ingen evidens for teratogene virkninger ved eksponeringer, der var henholdsvis 4 og 6 gange større end den forventede eksponering hos mennesker. Embryo-føtale studier har vist, at tedizolidphosphat har toksisk virkning på den føtale udvikling hos mus og rotter. Virkninger på den føtale udvikling hos mus, hvor der ikke blev set maternel toksicitet, omfattede nedsat fostervægt og en øget forekomst af ribbensbruskfusion (forstærkning af den normale genetiske disposition for sternale variationer i CD-1-stammen hos mus) ved den høje dosis på 25 mg/kg/dag (4 gange den estimerede humane eksponering baseret på AUC). Hos rotter sås nedsat fostervægt og en øget forekomst af skeletale variationer, herunder nedsat ossifikation af sternebrae, vertebrae og kranium, ved den høje dosis på 15 mg/kg/dag (6 gange den estimerede humane eksponering baseret på AUC). Dette var forbundet med maternel toksicitet (reduceret kropsvægt hos moderdyret). NOAEL for tedizolid, hvad angår føtal toksicitet hos mus (5 mg/kg/dag) samt maternel og føtal toksicitet hos rotter (2,5 mg/kg/dag), svarede til AUC af omtrent samme størrelsesorden som AUC ved den orale humane terapeutiske dosis.

Tedizolid udskilles i mælken hos diegivende rotter, og de observerede koncentrationer svarede til koncentrationerne i maternelt plasma.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Tabletterne

Mikrokrystallinsk cellulose
Mannitol
Povidon
Crospovidon
Magnesiumstearat

Filmovertrek

Polyvinylalkohol
Titandioxid (E171)
Macrogol
Talcum
Gul jernoxid (E172)

6.2 Uforligeligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

3 år.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

6 x 1 tabletter i perforeret børnesikret enkeltdosisblister af aluminium/polyethylenterephthalat (PET)/papir-folie med klar film af polyvinylchlorid (PVC)/polyvinylidenchlorid (PVdC).

6.6 Regler for bortskaffelse

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/15/991/001

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 23. marts 2015

Dato for seneste fornyelse: 09. januar 2020

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <https://www.ema.europa.eu>.

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Sivextro 200 mg pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hvert hætteglas indeholder dinatriumtedizolidphosphat svarende til 200 mg tedizolidphosphat.

1 ml koncentrat indeholder 50 mg tedizolidphosphat efter rekonstitution.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning (pulver til koncentrat).

Hvidt til offwhite pulver.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Sivextro pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning, er indiceret til behandling af akutte bakterieinfektioner i hud og hudstrukturer (*acute bacterial skin and skin structure infections – ABSSSI*) fra fødsel (se pkt. 4.4 og 5.1).

Behandlingen skal ske under iagttagelse af officielle retningslinjer for korrekt anvendelse af antibakterielle midler.

4.2 Dosering og administration

Dosering

Voksne, såvel som unge og børn der vejer mindst 35 kg

Den anbefalede dosis af tedizolidphosphat er 200 mg en gang dagligt i 6 dage.

Tedizolidphosphat-tabletter eller tedizolidphosphat-pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning, kan bruges som indledende behandling. Patienter, hvis behandling starter med den parenterale formulering, kan skifte til den orale formulering, når det er klinisk indiceret.

Unge og børn der vejer mindre end 35 kg

Den anbefalede intravenøse dosis af tedizolidphosphat er præsenteret i tabel 1. Hos disse patienter bliver tedizolidphosphat administreret som en intravenøs infusion over 1 time, to gange dagligt i 6 dage.

Tabel 1: Intravenøs tedizolidphosphat-dosis for pædiatriske patienter der vejer mindre end 35 kg

Legemsvægt (kg)	Dosis	Frekvens
1 til mindre end 3	6 mg	To gange dagligt
3 til mindre end 6	12 mg	To gange dagligt
6 til mindre end 10	20 mg	To gange dagligt
10 til mindre end 14	30 mg	To gange dagligt
14 til mindre end 20	40 mg	To gange dagligt
20 til mindre end 35	60 mg	To gange dagligt

Hvis en patient ikke har fået en planlagt dosis, skal patienten så hurtigt som muligt have den glemte dosis, hvis der er mere end 8 timer til næste planlagte dosis. Hvis der er under 8 timer til næste dosis, skal patienten vente til næste dosis. Patienten må ikke få en dobbeltdosis som erstatning for den glemte dosis.

Særlige populationer

Ældre (≥ 65 år)

Dosisjustering er ikke nødvendig (se pkt. 5.2). Der er begrænset klinisk erfaring hos patienter ≥ 75 år.

Nedsat leverfunktion

Dosisjustering er ikke nødvendig (se pkt. 5.2).

Nedsat nyrefunktion

Dosisjustering er ikke nødvendig (se pkt. 5.2).

Pædiatrisk population

Tedizolidphosphat er tilgængelig som 200 mg tabletter til unge og børn der vejer mindst 35 kg.

Administration

Sivextro skal administreres som intravenøs infusion over 60 minutter.

For instruktioner om rekonstitution og fortynding af lægemidlet før administration, se pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Patienter med neutropeni

Tedizolidphosphats sikkerhed og virkning hos patienter med neutropeni (neutrofil < 1.000 celler/ mm^3) er ikke undersøgt. I en infektionsmodel hos dyr var tedizolids antibakterielle aktivitet nedsat ved fravær af granulocytter. Den kliniske relevans af dette fund er ikke kendt. Andre behandlingsregimer bør overvejes ved behandling af patienter med neutropeni og akutte bakterieinfektioner i hud og hudstrukturer (se pkt. 5.1).

Mitokondriesygdomme

Tedizolid hæmmer proteinsyntesen i mitokondrierne. Bivirkninger som laktatacidose, anæmi og neuropati (optisk og perifer) kan forekomme som resultat af denne hæmning. Disse bivirkninger er observeret ved administration af et andet antibiotikum i oxazolidinon-klassen over en længere periode

end den, der anbefales for tedizolidphosphat.

Myelosuppression

Der er observeret trombocytopeni, nedsat hæmoglobin og nedsat neutrofilital under behandling med tedizolidphosphat. Anæmi, leukopeni og pancytopeni er rapporteret hos patienter, der blev behandlet med et andet antibiotikum i oxazolidinon-klassen, og risikoen for at få disse bivirkninger synes at være relateret til behandlingsvarigheden.

De fleste tilfælde af trombocytopeni forekom med behandling af længere varighed end den anbefalede. Der kan være en sammenhæng med trombocytopeni hos patienter med nyreinsufficiens. Patienter, som udvikler myelosuppression, skal overvåges, og benefit/risk-forholdet skal revurderes. Hvis behandlingen fortsættes, skal der implementeres nøje overvågning af blodtællinger og passende behandlingsstrategier.

Perifer neuropati og forstyrrelser i synsnerven

Perifer neuropati samt optisk neuropati, der i nogle tilfælde udviklede sig til synstab, er rapporteret hos patienter, der blev behandlet med et andet antibiotikum i oxazolidinon-klassen over en periode, der var længere end den behandlingsperiode, der anbefales for tedizolidphosphat. Neuropati (optisk og perifer) er ikke rapporteret hos patienter, der har fået tedizolidphosphat i den anbefalede periode på 6 dage. Alle patienter skal informeres om at rapportere symptomer på nedsat syn, f.eks. ændret synsskarphed, ændret farveopfattelse, sløret syn eller synsfeltdefekt. Ved disse symptomer skal patienten undersøges med det samme og om nødvendigt henvises til en øjenlæge.

Laktatacidose

Der er rapporteret om laktatacidose ved brug af et andet antibiotikum i oxazolidinon-klassen. Der er ikke rapporteret om laktatacidose hos patienter, der er blevet behandlet med tedizolidphosphat i den anbefalede behandlingsperiode på 6 dage.

Overfølsomhedsreaktioner

Tedizolidphosphat skal administreres med forsigtighed hos patienter, der er overfølsomme over for andre oxazolidinon-præparater, da der kan opstå krydsoverfølsomhed.

Clostridioides difficile-associeret diarré

Clostridioides difficile-associeret diarré (CDAD) er blevet rapporteret i forbindelse med tedizolidphosphat (se pkt. 4.8). CDAD kan variere i sværhedsgrad fra let diarré til dødelig colitis. Behandling med antibakterielle midler ændrer tarmens normale flora og kan medføre kraftig vækst af *C. difficile*.

CDAD skal overvejes som en mulighed hos alle patienter, der får svær diarré efter brug af antibiotika. Det er vigtigt at gennemgå sygehistorien omhyggeligt, da CDAD er blevet rapporteret mere end to måneder efter administration af antibakterielle midler.

Ved mistanke om CDAD eller hvis mistanken bekræftes, skal tedizolidphosphat og, om muligt, andre antibakterielle midler, der ikke er rettet mod *C. difficile*, seponeres, og der skal omgående iværksættes relevant behandling. Understøttende behandling, antibiotisk behandling af *C. difficile* og kirurgisk evaluering skal overvejes. Lægemidler, der hæmmer peristaltikken, er kontraindiceret i denne situation.

Hæmning af monoaminoxidase

Tedizolid er en reversibel, non-selektiv hæmmer af monoaminoxidase (MAO) *in vitro* (se pkt. 4.5).

Serotoninsyndrom

Der er rapporteret spontane indberetninger af serotoninsyndrom efter administration af oxazolidinoner, inklusive tedizolidphosphat, sammen med serotonerge midler (såsom antidepressiva og opioider) (se pkt. 4.5).

Der skal udvises forsigtighed, når tedizolid anvendes sammen med disse lægemidler. Patienter skal observeres nøje for tegn og symptomer på serotoninsyndrom såsom kognitiv dysfunktion, hyperpyreksi, hyperrefleksi og manglende koordination. Hvis der forekommer tegn eller symptomer, skal lægen overveje at seponere enten det ene lægemiddel eller begge lægemidler.

Ikke-følsomme mikroorganismer

Hvis tedizolidphosphat ordineres, uden at en bakteriel infektion er bekræftet, eller der er stærk mistanke herom, øges risikoen for udvikling af resistente bakterier.

Tedizolid virker generelt ikke mod gramnegative bakterier.

Begrænsede kliniske data

Hvad angår akutte bakterieinfektioner i hud og hudstrukturer var de behandlede infektionstyper begrænset til cellulitis/erysipelas eller større kutane abscesser og sårinfektioner. Andre typer hudinfektioner er ikke undersøgt.

Der er begrænset erfaring med tedizolidphosphat ved behandling af patienter med akutte bakterieinfektioner i hud og hudstrukturer og samtidig sekundær bakteriæmi, og der er ingen erfaring med behandling af akutte bakterieinfektioner i hud og hudstrukturer med samtidig svær sepsis eller septisk shock.

De kontrollerede kliniske studier omfattede ikke patienter med neutropeni (neutrofil < 1.000 celler/mm³) eller svært immunkompromitterede patienter.

Natrium

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. hætteglas, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Farmakokinetiske interaktioner

I et klinisk studie, der sammenlignede enkeltdosisfarmakokinetikken (10 mg) for rosuvastatin (brystcancer-resistent [BCRP]-substrat) alene eller i kombination med tedizolidphosphat (200 mg oral dosis en gang dagligt), steg AUC og C_{max} for rosuvastatin med henholdsvis ca. 70% og 55%, når det blev administreret sammen med tedizolidphosphat. Oralt administreret tedizolidphosphat kan derfor medføre hæmning af BCRP intestinally. Hvis det er muligt, bør afbrydelse af det samtidigt administrerede BCRP-substrat-lægemiddel (f.eks. imatinib, lapatinib, methotrexat, pitavastatin, rosuvastatin, sulfasalazin og topotecan) overvejes under de 6 behandlingsdage med oralt tedizolidphosphat.

Farmakodynamiske interaktioner

Hæmning af monoaminoxidase

Tedizolid er en reversibel hæmmer af monoaminoxidase (MAO) *in vitro*. Der forventes dog ingen interaktion ved sammenligning af IC₅₀-værdien for MAO-A-hæmning og den forventede plasmaeksponering hos mennesker. Der er udført lægemiddelinteraktionsstudier hos raske forsøgspersoner for at klarlægge, hvilken indvirkning 200 mg oralt tedizolidphosphat har på

pseudoephedrins og tyramins pressoreffekt ved *steady state*. Der sås ingen nævneværdige ændringer i blodtryk eller hjerterefrekvens ved samtidig administration af pseudoephedrin hos raske forsøgspersoner, og der sås ingen klinisk relevant øget tyramin-følsomhed.

Mulige serotonerge interaktioner

Muligheden for serotonerge interaktioner er hverken undersøgt hos patienter eller raske forsøgspersoner (se pkt. 4.4 og 5.2).

Erfaring efter markedsføring: der har været indberetninger om patienter, som har oplevet serotonin syndrom, mens de tog tedizolid og serotonerge midler (antidepressiva, opioider), som forsvandt ved seponering af det ene lægemiddel eller begge lægemidler.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Graviditet

Der er ingen data fra anvendelse af tedizolidphosphat til gravide kvinder. Studier med mus og rotter har vist en effekt på fosterudviklingen (se pkt. 5.3). For en sikkerheds skyld bør tedizolidphosphat undgås under graviditet.

Amning

Det er ukendt, om tedizolidphosphat/metabolitter udskilles i human mælk. Tedizolid udskilles i mælk hos rotter (se pkt. 5.3). En risiko for ammede spædbørn kan ikke udelukkes. Det skal besluttes, om amning eller behandling med tedizolidphosphat skal ophøre, idet der tages højde for fordelene ved amning for barnet i forhold til de terapeutiske fordele for moderen.

Fertilitet

Tedizolidphosphats indvirkning på fertiliteten hos mennesker er ikke undersøgt. Dyreforsøg med tedizolidphosphat indikerer ikke nogen skadelige virkninger på fertiliteten (se pkt. 5.3).

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Sivextro kan i mindre grad påvirke evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner, da det kan forårsage svimmelhed og træthed eller i nogle tilfælde døsighed (se pkt. 4.8).

4.8 Bivirkninger

Oversigt over sikkerhedsprofilen

Voksne

De bivirkninger, der sås hyppigst blandt de patienter, der fik tedizolidphosphat i de puljede kontrollerede kliniske fase 3-studier (tedizolidphosphat 200 mg en gang dagligt i 6 dage), var kvalme (6,9 %), hovedpine (3,5 %), diarré (3,2 %) og opkastning (2,3 %). Disse bivirkninger var generelt af let til moderat sværhedsgrad.

Sikkerhedsprofilen var sammenlignelig hos patienter, der fik monoterapi med tedizolidphosphat intravenøst, og patienter, der fik monoterapi med tedizolidphosphat oralt, bortset fra at der blev rapporteret om flere gastrointestinale forstyrrelser ved oral administration.

Sikkerheden blev yderligere vurderet i et randomiseret, dobbeltblindet multicenterstudie, der blev udført i Kina, Filippinerne, Taiwan og USA, som inkluderede i alt 292 voksne patienter, som blev behandlet med tedizolidphosphat 200 mg administreret intravenøst og/eller oralt en gang dagligt i 6 dage, og 297 patienter, som blev behandlet med linezolid 600 mg administreret intravenøst og/eller oralt hver 12. time i 10 dage for ABSSSI. Sikkerhedsprofilen i dette studie var sammenlignelig med kliniske fase 3-studier; reaktioner på infusionsstedet (flebitis) blev dog rapporteret hyppigere (2,7 %)

hos tedizolidphosphat-behandlede forsøgspersoner end i linezolid-kontrolgruppen (0 %), især blandt asiatiske patienter. Disse resultater tyder på en højere hyppighed af infusionsrelaterede reaktioner (flebitis) end der blev observeret i tidligere kliniske studier med tedizolidphosphat.

Tabel over bivirkninger

Følgende bivirkninger er set i to sammenlignende pivotale fase 3-studier og i et studie efter udstedelse af markedsføringstilladelse hos voksne behandlet med Sivextro (tabel 2). Forhøjet ALAT, forhøjet ASAT og unormale leverfunktionstest var de eneste bivirkninger, som blev indberettet i et sammenlignende fase 3-studie med patienter i alderen 12 til < 18 år. Bivirkningerne er anført i henhold til foretrukken term, systemorganklasse og hyppighed. Hyppigheden defineres som følger: meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), meget sjælden ($< 1/10.000$), ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

Tabel 2: Bivirkninger i henhold til organsystem og hyppighed indberettet i kliniske studier og/eller i forbindelse med brug efter markedsføring

Systemorganklasse	Hyppighed	Bivirkninger
Infektioner og parasitære sygdomme	<i>Ikke almindelig:</i>	Vulvovaginal svampeinfektion, svampeinfektion, vulvovaginal candidiasis, absces, <i>Clostridioides difficile</i> -kolitis, dermatofytose, oral candidiasis, luftvejsinfektion
Blod og lymfesystem	<i>Ikke almindelig:</i> <i>Ikke kendt*:</i>	Lymfadenopati Trombocytopeni*
Immunsystemet	<i>Ikke almindelig:</i>	Lægemedeloverfølsomhed
Metabolisme og ernæring	<i>Ikke almindelig:</i>	Dehydrering, utilstrækkelig regulering af diabetes mellitus, hyperkaliæmi
Psykiske forstyrrelser	<i>Ikke almindelig:</i>	Insomni, søvnforstyrrelser, angst, mareridt
Nervesystemet	<i>Almindelig:</i> <i>Ikke almindelig:</i>	Hovedpine, svimmelhed Døsighed, smagsforstyrrelser, tremor, paræstesi, hypæstesi
Øjne	<i>Ikke almindelig:</i>	Sløret syn, <i>mouches volantes</i>
Hjerte	<i>Ikke almindelig:</i>	Bradykardi
Vaskulære sygdomme	<i>Ikke almindelig:</i>	Ansigtssrødme, hedeture
Luftveje, thorax og mediastinum	<i>Ikke almindelig:</i>	Hoste, tørhed i næsen, lungestase
Mave-tarm-kanalen	<i>Almindelig:</i> <i>Ikke almindelig:</i>	Kvalme, diarré, opkastning Abdominalsmerter, obstipation, abdominalt ubehag, mundtørhed, dyspepsi, øvre abdominalsmerter, flatulens, gastroøsofageal refluks sygdom, hæmatokeksi, opkastningsfornemmelse
Hud og subkutane væv	<i>Almindelig:</i> <i>Ikke almindelig:</i>	Generaliseret pruritus Hyperhidrose, pruritus, udslæt, urticaria, alopeci, erytematøst udslæt, generaliseret udslæt, acne, allergisk pruritus, makulopapuløst udslæt, papuløst udslæt, kløende udslæt
Knogler, led, muskler og bindevæv	<i>Ikke almindelig:</i>	Artralgi, muskelsmerter, rygsmerter, ubehag i ekstremiteter, nakkesmerter
Nyrer og urinveje	<i>Ikke almindelig:</i>	Unormal urinlugt
Det reproduktive system og mammae	<i>Ikke almindelig:</i>	Vulvovaginal pruritus

Systemorganklasse	Hyppighed	Bivirkninger
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	<i>Almindelig:</i> <i>Ikke almindelig:</i>	Træthed, reaktioner på infusionsstedet (flebitis) Kulderystelser, smerter ved infusionsstedet, irritabilitet, pyreksi, infusionsrelaterede reaktioner, perifert ødem
Undersøgelser	<i>Ikke almindelig:</i>	Nedsat gribestyrke, forhøjede aminotransferaser, nedsat leukocytal

* Baseret på indberetninger efter markedsføring. Da disse bivirkninger er indberettet frivilligt fra en population af ukendt størrelse, er det ikke muligt at bestemme hyppigheden pålideligt. Hyppigheden er derfor angivet som "Ikke kendt".

Pædiatrisk population

I studier med pædiatriske patienter i alderen fra fødsel til < 18 år var sikkerhedsprofilen for tedizolidphosphat generelt sammenlignelig med den profil, der blev observeret hos voksne.

De mest almindeligt forekommende bivirkninger hos pædiatriske patienter i alderen < 18 år, som får tedizolidphosphat i de kliniske studier med ABSSSI, var kvalme (1,1 %), opkast (1,1 %) og flebitis (1,1 %).

Sikkerheden af tedizolidphosphat hos unge blev evalueret i et klinisk fase 3-studie, som inkluderede 91 pædiatriske patienter (i alderen 12 til < 18 år) med ABSSSI, som blev behandlet med intravenøs og/eller oral Sivextro 200 mg i 6 dage og 29 patienter, som blev behandlet med komparatorer i 10 dage.

Sikkerheden af tedizolidphosphat (intravenøst og/eller oralt) blev også evalueret i 2 kliniske studier, som inkluderede multipel dosering af 83 børn i alderen < 12 år. Studierne inkluderede 44 børn i alderen 6 til < 12 år, som modtog dosering med en median varighed på 9 dage (interval: 1-12 dage), 16 børn i alderen 2 til < 6 år, som modtog dosering med en median varighed på 9 dage (interval: 2-14 dage), 15 børn i alderen 28 dage til < 2 år, som modtog dosering med en median varighed på 10 dage (interval: 6-11 dage), og 8 nyfødte < 28 dage gamle (4 fulde uger og 4 præmature), som modtog dosering med en median varighed på 3 dage (interval: 3 dage).

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

Ved overdosering skal Sivextro seponeres, og der skal gives almindelig understøttende behandling. Hæmodialyse fjerner ikke tedizolid nævneværdigt fra den systemiske cirkulation. Den højeste enkeltdosis, der blev administreret i de kliniske studier, var 1.200 mg. Alle bivirkninger ved denne dosis var af let eller moderat sværhedsgrad.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Antibakterielle midler til systemisk brug, andre antibakterika, ATC-kode: J01XX11

Virkningsmekanisme

Tedizolidphosphat er et prodrug for oxazolidinonfosfat. Tedizolids antibakterielle aktivitet medieres ved binding til bakteriens ribosomunderenhed 50S, hvorved proteinsyntesen hæmmes.

Tedizolid virker primært mod grampositive bakterier.

Tedizolid virker bakteriostatisk på enterokokker, stafylokokker og streptokokker *in vitro*.

Resistens

Det er mutationer i en eller flere kopier af 23S rRNA-generne (G2576U og T2500A), der hyppigst resulterer i oxazolidinon-resistens hos stafylokokker og enterokokker. Organismer, der er resistente over for oxazolidinoner via mutationer i de kromosomale gener, der koder for 23S rRNA eller de ribosomale proteiner L3 og L4, udviser generelt krydsresistens med tedizolid.

En anden resistensmekanisme kodes af et plasmid-båret, transposon-associeret chloramphenicol/florphenicol-resistensgen (*cfr*-gen), hvilket giver resistens hos stafylokokker og enterokokker for oxazolidinoner, fenikoler, linkosamider, pleuromutiliner, streptogramin A og 16-leddede makrolider. På grund af en hydroxymethyl-gruppe i C5-positionen bibeholder tedizolid aktivitet mod *Staphylococcus aureus*-stammer, der udtrykker *cfr*-genet, hvis der ikke er kromosomale mutationer.

Virkningsmekanismen er anderledes end hos antibakterielle lægemidler, der ikke tilhører oxazolidinon-klassen. Derfor er krydsresistens mellem tedizolid og andre klasser af antibakterielle lægemidler usandsynlig.

Antibakteriel aktivitet ved kombination med andre antibakterielle og svampedræbende midler

I *in vitro*-studier, hvor tedizolid blev givet i kombination med amphotericin B, aztreonam, ceftazidim, ceftriaxon, ciprofloxacin, clindamycin, colistin, daptomycin, gentamicin, imipenem, ketoconazol, minocyclin, piperacillin, rifampicin, terbinafin, trimethoprim/sulfamethoxazol og vancomycin, blev der hverken påvist synergi eller antagonisme.

Grænseværdier ved følsomhedstestning

MIC (mindste inhiberende koncentration)-fortolkningskriterierne for følsomhedstestning er fastlagt af European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) for tedizolid og er anført her: https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints_en.xlsx

Farmakokinetiske/farmakodynamiske forhold

AUC/MIC-ratioen var den farmakodynamiske parameter, der korrelerede bedst med effekten i *S. aureus*-infektionsmodeller i muselår og muselunger.

I en *S. aureus*-infektionsmodel i muselår var tedizolids antibakterielle aktivitet nedsat ved fravær af granulocytter. AUC/MIC-ratioen for opnåelse af bakteriostase var mindst 16 gange større hos mus med neutropeni end hos immunkompetente dyr (se pkt. 4.4).

Klinisk virkning mod specifikke patogener

I kliniske studier er der påvist virkning mod de patogener, der er anført under hver af de indikationer, hvor der var følsomhed for tedizolid *in vitro*.

Akutte bakterieinfektioner i hud og hudstrukturer

- *Staphylococcus aureus*
- *Streptococcus pyogenes*
- *Streptococcus agalactiae*
- *Streptococcus anginosus*-gruppen (herunder *S. anginosus*, *S. intermedius* og *S. constellatus*)

Antibakteriel aktivitet mod andre relevante patogener

Den kliniske virkning mod nedenstående patogener er ikke klarlagt, men *in vitro*-studier tyder på, at disse patogener vil være følsomme for tedizolid ved fravær af erhvervede resistensmekanismer:

- *Staphylococcus lugdunensis*

Pædiatrisk population

Det Europæiske Lægemiddelagentur har udsat forpligtelsen til at fremlægge resultaterne af studier med Sivextro i en eller flere undergrupper af den pædiatriske population ved behandling af akutte bakterieinfektioner i hud og hudstrukturer (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Oralt og intravenøst tedizolidphosphat er et prodrug, der hurtigt omdannes af fosfataser til tedizolid, den mikrobiologisk aktive del. Det er kun tedizolids farmakokinetiske profil, der diskuteres i dette afsnit. Der er udført farmakokinetiske studier med raske forsøgspersoner, og der er udført farmakokinetiske populationsanalyser hos patienter fra fase 3-studier.

Absorption

De gennemsnitlige værdier (SD) for tedizolid ved *steady state* var af samme størrelsesorden efter oral og intravenøs administration af tedizolidphosphat, idet C_{max} var henholdsvis 2,2 (0,6) og 3,0 (0,7) mikrog/ml og AUC henholdsvis 25,6 (8,5) og 29,2 (6,2) mikrog·t/ml. Tedizolid har en absolut biotilgængelighed på over 90 %. Tedizolids maksimale plasmakoncentration nås ca. 3 timer efter oral administration af tedizolidphosphat ved faste.

Tedizolids maksimale koncentration (C_{max}) reduceres med ca. 26 % og forsinkes med 6 timer, når tedizolidphosphat administreres efter et måltid med højt fedtindhold sammenlignet med ved faste, mens den totale eksponering ($AUC_{0-\infty}$) er uændret, uanset om patienten faster eller har fået mad.

Fordeling

Tedizolids gennemsnitlige binding til humane plasmaproteiner er ca. 70-90 %.

Tedizolids gennemsnitlige fordelingsvolumen ved *steady state* hos raske voksne (n=8) efter en enkelt intravenøs dosis på 200 mg tedizolidphosphat var 67-80 l.

Biotransformation

Tedizolidphosphat omdannes til tedizolid, den mikrobiologisk aktive del, af endogene fosfataser i plasma og væv. Bortset fra tedizolid, der tegner sig for ca. 95 % af den totale kulstof 14-AUC i plasma, er der ingen andre signifikante cirkulerende metabolitter. Når tedizolid blev inkuberet med de puljede humane levermikrosomer, var det stabilt, hvilket tyder på, at tedizolid ikke er substrat for de hepatiske CYP-enzymers. Flere SULT-enzymers (sulfotransferase-enzymers), nemlig SULT1A1, SULT1A2 og SULT2A1, er involveret i biotransformationen af tedizolid, hvor der dannes et inaktivt og ikke-cirkulerende sulfatkonjugat, som udskilles ved ekskretion.

Elimination

Tedizolid elimineres ved ekskretion, fortrinsvis som et ikke-cirkulerende sulfatkonjugat. Efter en enkelt oral dosis ^{14}C -mærket tedizolidphosphat under faste skete størstedelen af eliminationen via leveren, idet 81,5 % af den radioaktive dosis blev udskilt i fæces og 18 % i urinen. Det meste af eliminationen (> 85 %) skete i løbet af 96 timer. Under 3 % af den administrerede dosis tedizolidphosphat udskilles som aktivt tedizolid. Tedizolids eliminationshalveringstid er ca. 12 timer, og den intravenøse clearance er 6-7 l/time.

Linearitet/ikke-linearitet

Tedizolid udviste lineær farmakokinetik, hvad angår dosis og tid. Tedizolids $C_{\max}$ og AUC steg omtrent dosisproportionalt inden for et enkeltdosisinterval på 200-1.200 mg ved oral administration og på 100-400 mg ved intravenøs administration. *Steady state*-koncentrationen nås i løbet af 3 dage og tyder på en beskeden akkumulation af aktivt stof på ca. 30 % efter flere orale eller intravenøse doser en gang dagligt som forudberegnet på grundlag af en halveringstid på ca. 12 timer.

Særlige populationer

Nedsat nyrefunktion

Efter administration af en enkelt i.v.-dosis tedizolidphosphat på 200 mg hos 8 forsøgspersoner med svært nedsat nyrefunktion defineret som $eGFR < 30$ ml/min var $C_{\max}$ stort set uændret, og $AUC_{0-\infty}$ var ændret med under 10 % i forhold til værdierne hos 8 raske forsøgspersoner. Ud fra patienter med terminal nyresygdom ($eGFR < 15$ ml/min) vurderes det, at hæmodialyse ikke fjerner tedizolid nævneværdigt fra den systemiske cirkulation. $eGFR$ blev beregnet ved hjælp af MDRD4-ligningen.

Nedsat leverfunktion

Efter administration af en enkelt oral dosis tedizolidphosphat på 200 mg var tedizolids farmakokinetik ikke ændret hos patienter med moderat nedsat ($n=8$) eller svært nedsat leverfunktion ($n=8$) (Child-Pugh B og C).

Ældre (≥ 65 år)

Tedizolids farmakokinetik hos ældre raske forsøgspersoner (i alderen 65 år og derover, hvoraf mindst 5 var 75 år og derover; $n=14$) var den samme som hos yngre kontrolpersoner (i alderen 25-45 år; $n=14$) efter oral administration af en enkelt dosis tedizolidphosphat på 200 mg.

Pædiatrisk population

Tedizolids farmakokinetik blev vurderet hos unge (i alderen 12-17 år; $n=20$) efter oral og intravenøs administration af en enkelt dosis tedizolidphosphat på 200 mg og hos unge (i alderen 12 til < 18 år; $n=91$), som fik tedizolidphosphat 200 mg intravenøst eller oralt hver 24. time i 6 dage. De estimerede gennemsnitlige $C_{\max}$ - og AUC_{0-24h} -værdier ved *steady state* for tedizolid hos unge var $3,37$ $\mu\text{g/ml}$ og $30,8$ $\mu\text{g}\cdot\text{t/ml}$, hvilket var af samme størrelsesorden som hos voksne.

De gennemsnitlige farmakokinetiske parametre for tedizolid efter multipel doseringer af tedizolidphosphat som en intravenøs infusion og som en oral tablet til pædiatriske patienter i alderen < 12 år er vist i tabel 3. Sammenlignet med voksne patienter, der fik 200 mg tedizolidphosphat en gang dagligt, er *steady state* eksponering for tedizolid (AUC_{0-24h} og $C_{\max}$) højere hos pædiatriske patienter i alderen < 12 år som modtager den anbefalede dosis af tedizolidphosphat.

Tabel 3: Geometrisk forudberegnet gennemsnit (% CV) *steady state* estimater for tedizolid populationsfarmakokinetiske parameter hos pædiatriske patienter fra fødsel^a til under 12 år

Legemsvægt (kg)	Doserings-regime	Samlet daglig dosis	Admini-strationsvej	<i>Steady state</i> AUC _{0-24t} (µg·t/ml) ^b	<i>Steady state</i> C _{max} (µg/ml)
1 til mindre end 3 (N = 14)	6 mg To gange dagligt	12 mg	i.v.	28,41 (48,25)	2,22 (34,36)
3 til mindre end 6 (N = 13)	12 mg To gange dagligt	24 mg	i.v.	26,40 (34,38)	2,40 (20,71)
6 til mindre end 10 (N = 13)	20 mg To gange dagligt	40 mg	i.v.	22,54 (43,87)	2,22 (20,37)
10 til mindre end 14 (N = 17)	30 mg To gange dagligt	60 mg	i.v.	27,61 (32,14)	2,68 (19,57)
14 til mindre end 20 (N = 25)	40 mg To gange dagligt	80 mg	i.v.	28,44 (22,09)	2,74 (12,95)
20 til mindre end 35 (N = 42)	60 mg To gange dagligt	120 mg	i.v.	31,84 (30,43)	2,64 (22,06)
Mindst 35 (N = 16)	200 mg En gang dagligt	200 mg	i.v.	38,70 (32,00)	5,02 (15,73)
			Oral (tablet)	36,96 (32,00)	3,21 (21,16)

AUC, *area under the concentration-time curve*; C_{max}, maksimal koncentration; % CV, variationskoefficiens.

^a Inkluderer nyfødte, mindst 26 ugers svangerskabsalder.

^b AUC_{0-24t} = 2 × AUC_{0-12t} til dosering to gange dagligt.

Køn

Kønnets betydning for tedizolidphosphats farmakokinetik blev evalueret hos raske mænd og kvinder i kliniske studier og i en farmakokinetisk populationsanalyse. Tedizolids farmakokinetik var sammenlignelig hos mænd og kvinder.

Lægemiddelinteraktionsstudier

Andre lægemidlers virkning på Sivextro

In vitro-studier har vist, at der ikke forventes lægemiddelinteraktion mellem tedizolid og hæmmere eller inducere af cytochrom P450 (CYP)-isoenzymer.

In vitro blev der identificeret flere sulfotransferase (SULT)-isoformer (SULT1A1, SULT1A2 og SULT2A1), der kan konjugere tedizolid. Det tyder således på, at intet enkeltstående isoenzym er kritisk for clearance af tedizolid.

Sivextros virkning på andre lægemidler

Lægemiddelmetaboliserende enzymer

In vitro-studier med humane levermikrosomer tyder på, at tedizolidphosphat og tedizolid ikke har signifikant hæmmende virkning på metabolisme, der medieres af følgende CYP-isoenzymer: CYP1A2, CYP2C19, CYP2A6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6 og CYP3A4. Tedizolid ændrede ikke aktiviteten af udvalgte CYP-isoenzymer, men der sås inducerende virkning på CYP3A4-mRNA i

hepatocytter *in vitro*.

Et klinisk studie, der sammenlignede enkeltdosisfarmakokinetikken (2 mg) for midazolam (CYP3A4-substrat) alene eller i kombination med tedizolidphosphat (200 mg oral dosis en gang dagligt i 10 dage), viste ingen klinisk relevant forskel i midazolam $C_{\max}$ eller AUC. Dosisjustering er ikke nødvendig for samtidigt administrerede CYP3A4-substrater under behandling med Sivextro.

Membrantransportproteiner

Tedizolids eller tedizolidphosphats mulighed for at hæmme transporten af probe-substrater for vigtige transportører af optagelse (OAT1, OAT3, OATP1B1, OATP1B3, OCT1 og OCT2) og effluks (P-gp og BCRP) blev testet *in vitro*. Der forventes ingen relevante interaktioner med disse transportører bortset fra BCRP.

I et klinisk studie, der sammenlignede enkeltdosisfarmakokinetikken (10 mg) for rosuvastatin (BCRP-substrat) alene eller i kombination med oral administration af tedizolidphosphat 200 mg, steg AUC og $C_{\max}$ for rosuvastatin med henholdsvis ca. 70% og 55%, når det blev administreret sammen med Sivextro. Oralt administreret Sivextro kan derfor medføre hæmning af BCRP intestinallyt.

Hæmning af monoaminoxidase

Tedizolid er en reversibel hæmmer af MAO *in vitro*. Der forventes dog ingen interaktion ved sammenligning af IC_{50} -værdien og den forventede plasmaeksponering hos mennesker. Der blev ikke fundet evidens for MAO-A-hæmning i fase 1-studier, som var specifikt designet til at undersøge muligheden for denne interaktion.

Adrenergika

Der er udført to placebo-kontrollerede overkrydsningsstudier for at vurdere, i hvilket omfang 200 mg oralt tedizolidphosphat ved *steady state* kan forstærke pressor-responset på pseudoephedrin og tyramin hos raske personer. Der sås ingen nævneværdige ændringer i blodtryk eller hjerterefrekvens for pseudoephedrin. Den mediane tyramindosis, der var påkrævet for at opnå en stigning i det systoliske blodtryk på ≥ 30 mmHg i forhold til baseline (før dosisindgivelse), var 325 mg ved tedizolidphosphat sammenholdt med 425 mg ved placebo. Administration af Sivextro sammen med fødevarer, der indeholder meget tyramin (dvs. omkring 100 mg tyramin), forventes ikke at udløse pressor-respons.

Serotonerge midler

Den serotonerge virkning ved tedizolidphosphat-doser på op til 30 gange den ækvivalente humane dosis var ikke forskellig fra den inaktive kontrol i en musemodel, der forudsiger hjernens serotonerge aktivitet. Der foreligger kun begrænsede patientdata, hvad angår interaktion mellem serotonerge midler og tedizolidphosphat. I fase 3-studier ekskluderedes forsøgspersoner, der tog serotonerge midler, herunder antidepressiva (som f.eks. selektive serotonin-genoptagelseshæmmere (SSRI), tricykliske antidepressiva), serotonin 5-hydroxytryptamin (5-HT₁)-receptoragonister (triptaner), meperidin eller buspiron.

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

Der er ikke udført langvarige karcinogenicitetsstudier med tedizolidphosphat.

Gentagen oral og intravenøs dosering af tedizolidphosphat hos rotter i toksikologistudier over 1 og 3 måneder medførte dosis- og tidsafhængig hypocellulær knoglemarv (nedsat forekomst af myelocytter, erythrocytter og megakaryocytter) og dermed forbundet nedsættelse af cirkulerende røde blodlegemer, hvide blodlegemer og blodplader. Disse virkninger viste evidens for reversibilitet og sås ved tedizolid-plasmaeksponeringer (AUC), der var ≥ 6 gange højere end plasmaeksponeringen ved den humane terapeutiske dosis. Et 1-måneders immuntoksikologistudie hos rotter viste, at gentagen oral dosering af tedizolidphosphat medførte signifikant reduktion af B- og T-celler i milten og reduktion af IgG-titre i plasma. Disse virkninger sås ved tedizolid-plasmaeksponeringer (AUC), der var ≥ 3 gange højere end den forventede humane plasmaeksponering ved den terapeutiske dosis.

I studier med unge rotter blev der ikke observeret specifikke eller unikke målorganer for toksicitet

sammenlignet med dem, der allerede er identificeret i toksicitetsstudierne med gentagne orale doser hos voksne rotter. Eksposeringen, ved niveauet for ingen observerede skadelige virkninger (*no observed adverse effect level*, NOAEL) (baseret på AUC_{0-24t}) i toksicitetsstudiet med unge rotter, var dog 2 gange lavere, sammenlignet med eksposeringen i 28-dages-studiet med voksne rotter. Plasmaeksposeringsniveauerne i toksicitetsstudiet med unge rotter svarede derfor til dem hos pædiatriske patienter ved den humane terapeutiske dosis.

Der er udført et særligt neuropatologisk studie hos pigmenterede Long Evans-rotter, der fik tedizolidphosphat dagligt i op til 9 måneder. I studiet blev der udført en sensitiv morfologisk evaluering af perfusionsfikseret væv fra det perifere nervesystem og centralnervesystemet. 1, 3, 6 og 9 måneders oral administration af tedizolid i doser svarende til en plasmaeksposering (AUC), der var op til 8 gange større end den forventede humane plasmaeksposering ved den terapeutiske orale dosis, var ikke forbundet med tegn på neurotoksicitet, herunder ændringer i neuroadfærd eller optisk eller perifer neuropati.

Tedizolidphosphat var negativt for genotoksicitet i alle *in vitro*-analyser (bakteriel revers mutationsanalyse [Ames' analyse], kromosomafvigelse i lungeceller fra kinesisk hamster) og i alle *in vivo*-test (mikronukleus i knoglemarv hos mus, ikke-planlagt dna-syntese i rottelever). Tedizolid, genereret af tedizolidphosphat efter metabolisk aktivering (*in vitro* og *in vivo*), blev også testet for genotoksicitet. Tedizolid var positivt for genotoksicitet i en *in vitro*-analyse af kromosomafvigelse i lungeceller fra kinesisk hamster, men negativt i andre *in vitro*-analyser (Ames' analyse, mutagenicitet i lymfomer hos mus) og i en *in vivo*-analyse af mikronukleus i knoglemarv hos mus.

Tedizolidphosphat havde ingen uønskede virkninger på fertiliteten eller reproduktionsevnen, herunder spermatogenesis, hos hanrotter ved orale doser på op til den testede maksimaldosis på 50 mg/kg/dag eller hos voksne hunrotter ved orale doser på op til den testede maksimaldosis på 15 mg/kg/dag. Disse dosis-niveauer svarer til en tedizolid-plasmaeksposering på $\geq 5,3$ gange hos hanrotter og på $\geq 4,2$ gange hos hunrotter i forhold til AUC_{0-24t} ved den orale humane terapeutiske dosis.

I studier, hvor den embryo-føtale udvikling hos mus og rotter blev undersøgt, sås ingen evidens for teratogene virkninger ved eksposeringer, der var henholdsvis 4 og 6 gange større end den forventede eksposering hos mennesker. Embryo-føtale studier har vist, at tedizolidphosphat har toksisk virkning på den føtale udvikling hos mus og rotter. Virkninger på den føtale udvikling hos mus, hvor der ikke blev set maternal toksicitet, omfattede nedsat fostervægt og en øget forekomst af ribbensbruskfusion (forstærkning af den normale genetiske disposition for sternale variationer i CD-1-stammen hos mus) ved den høje dosis på 25 mg/kg/dag (4 gange den estimerede humane eksposering baseret på AUC). Hos rotter sås nedsat fostervægt og en øget forekomst af skeletale variationer, herunder nedsat ossifikation af sternebrae, vertebrae og kranium, ved den høje dosis på 15 mg/kg/dag (6-gange den estimerede humane eksposering baseret på AUC). Dette var forbundet med maternal toksicitet (reduceret kropsvægt hos moderdyret). NOAEL for tedizolid, hvad angår føtal toksicitet hos mus (5 mg/kg/dag) samt maternal og føtal toksicitet hos rotter (2,5 mg/kg/dag), svarede til AUC af omtrent samme størrelsesorden som AUC ved den orale humane terapeutiske dosis.

Tedizolid udskilles i mælken hos diegivende rotter, og de observerede koncentrationer svarede til koncentrationerne i maternelt plasma.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Mannitol

Natriumhydroxid (til justering af pH)

Saltsyre (til justering af pH)

6.2 Uforligeligheder

Dette lægemiddel må ikke blandes med andre lægemidler end dem, der er anført under pkt. 6.6. Sivextro er uforligeligt med alle infusionsvæsker, der indeholder divalente kationer (f.eks. Ca^{2+} og Mg^{2+}), herunder Ringer-lactat og Hartmann.

6.3 Opbevaringstid

3 år.

Den samlede opbevaringstid (fra rekonstitution til fortynding og til administration) må ikke overstige 24 timer, hvis den rekonstituerede og fortyndede opløsning opbevares ved enten stuetemperatur eller i køleskab (2 °C – 8 °C).

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen. Opbevaringsforhold efter rekonstitution og fortynding, se pkt. 6.3.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Type I-hætteglas (10 ml): cylinderformet, klart borosilicat-hætteglas med grå prop af silikoneret chlorbutylgummi. Fås i pakninger med 1 hætteglas og 6 hætteglas.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

Sivextro-hætteglassene er kun til engangsbrug.

Infusionsvæsken må kun administreres som intravenøs infusion. Den må ikke administreres som intravenøs bolus.

Der skal anvendes aseptisk teknik, når infusionsvæsken tilberedes. Indholdet af hætteglasset skal rekonstitueres med 4 ml vand til injektionsvæsker og omrystes forsigtigt, indtil pulveret er helt opløst. Kraftig omrystning og hurtige bevægelser skal undgås, da der ellers kan dannes skum.

Inden administration skal det rekonstituerede koncentrat fortyndes yderligere i natriumchlorid infusionsvæske 0,9 %, som beskrevet nedenfor. Posen må ikke omrystes. Den færdige infusionsvæske er en klar, farveløs eller lysegul opløsning. Den skal administreres over ca. 1 time.

Der er kun begrænsede data om Sivextros kompatibilitet med andre intravenøse stoffer, og derfor må additiver eller andre lægemidler ikke tilsættes engangshætteglassene med Sivextro eller infunderes samtidig med Sivextro. Hvis den samme intravenøse slange anvendes til sekventiel infusion af flere forskellige lægemidler, skal den skylles med 0,9 % natriumchlorid før og efter infusionen.

Det rekonstituerede koncentrat og infusionsvæsken skal kontrolleres for synlige partikler inden administration. Koncentrat/infusionsvæske, der indeholder synlige partikler, skal kasseres.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

Klargøring af doser

Til klargøring af 200 mg Sivextro dosis til infusion en gang dagligt (voksne, såvel som unge og børn der vejer ≥ 35 kg):

1. Træk 4 ml af det rekonstituerede koncentrat op af hætteglasset med en injektionssprøjte og tilsæt opløsningen til en infusionspose indeholdende 250 ml 0,9 % natriumchlorid infusionsvæske.
2. Administrer hele infusionsposen over 1 time.

Til klargøring af vægtbaserede doser til infusion to gange dagligt (til unge og børn der vejer < 35 kg):

1. Klargøring af stamopløsningen (100 ml af 0,8 mg/ml tedizolidphosphat):
Træk 1,6 ml af det rekonstituerede koncentrat op af hætteglasset med en injektionssprøjte og tilsæt opløsningen til en infusionspose indeholdende 98,4 ml 0,9 % natriumchlorid infusionsvæske.
2. Klargøring af den nødvendige mængde staminfusionsvæske, opløsning:
 - a. Bestem den passende mængde af Sivextro i mg ved at konsultere doseringstabellen nedenfor.
 - b. Overfør den passende mængde stamopløsning til en infusionspose eller infusionsprøjte af passende størrelse. Det kan være nødvendigt at afrunde til nærmeste gradueringsmærke på en sprøjte af passende størrelse for mindre mængder.

Tabel 1. Klargøring af Sivextro til infusion til pædiatriske patienter der vejer < 35 kg fra stamopløsningen 100 ml af 0,8 mg/ml tedizolidphosphat

Legemsvægt (kg)	Mængde (mg) Sivextro per dosis (givet to gange dagligt)	Volumen (ml) stamopløsning som skal administreres til patienten
1 til mindre end 3	6	7,5
3 til mindre end 6	12	15
6 til mindre end 10	20	25
10 til mindre end 14	30	37,5
14 til mindre end 20	40	50
20 til mindre end 35	60	75

- c. Administrer over 1 time via infusion eller sprøjtepumpe
- d. Denne proces gentages for dagens anden dosis

Bemærk: Begge doser bør anvendes indenfor den krævede opbevaringstid (se pkt. 6.3)

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

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

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FØRNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 23. marts 2015

Dato for seneste fornyelse: 09. januar 2020

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <https://www.ema.europa.eu>.

BILAG II

- A. FREMSTILLERE ANSVARLIGE FOR
 BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER
 VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR
 MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED
 HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF
 LÆGEMIDLET**

A. FREMSTILLERE ANSVARLIGE FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på de fremstillere, der er ansvarlige for batchfrigivelse

Merck Sharp & Dohme B.V.

Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Holland

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

På lægemidlets trykte indlægsseddel skal der anføres navn og adresse på den fremstiller, som er ansvarlig for frigivelsen af den pågældende batch.

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet er receptpligtigt.

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

• Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)

Kravene for fremsendelse af PSUR'er for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

• Risikostyringsplan (RMP)

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i benefit/risk-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETTERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**YDRE KARTON****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Sivextro 200 mg filmovertrukne tabletter
tedizolidphosphat

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver filmovertrukket tablet indeholder 200 mg tedizolidphosphat.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Filmovertrukken tablet
6 x 1 filmovertrukne tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.

Oral anvendelse

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE
ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/15/991/001

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Sivextro

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP

BLISTER

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Sivextro 200 mg tabletter
tedizolidphosphat

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

MSD

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

Riv af og tryk

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**YDRE KARTON (HÆTTEGLAS)****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Sivextro 200 mg pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning
tedizolidphosphat

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hvert hætteglas indeholder dinatriumtedizolidphosphat svarende til 200 mg tedizolidphosphat.
1 ml indeholder 50 mg tedizolidphosphat efter rekonstitution.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Hjælpesoffer: mannitol, natriumhydroxid, saltsyre

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning

1 hætteglas

6 hætteglas

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.

Intravenøs anvendelse efter rekonstitution og fortynding.

Kun til engangsbrug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/15/991/002 1 hætteglas
EU/1/15/991/003 6 hætteglas

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Fritaget fra krav om brailleskrift.

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER**ETIKET PÅ HÆTTEGLAS****1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Sivextro 200 mg pulver til koncentrat
tedizolidphosphat
i.v.

2. ADMINISTRATIONSMETODE

Læs indlægssedlen inden brug.

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER

200 mg

6. ANDET

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til patienten

Sivextro 200 mg fillovertrukne tabletter tedizolidphosphat

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig personligt. Lad derfor være med at give lægemidlet til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen eller apotekspersonalet, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se punkt 4.

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk.

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at tage Sivextro
3. Sådan skal du tage Sivextro
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Sivextro er et antibiotikum, der indeholder det aktive stof tedizolidphosphat. Det tilhører en gruppe lægemidler, der kaldes "oxazolidinoner".

Sivextro er en tablet til voksne, såvel som unge og børn der vejer mindst 35 kg med infektioner i hud og hudstrukturer.

Sivextro virker ved at standse væksten af bestemte bakterier, der kan give alvorlige infektioner.

2. Det skal du vide, før du begynder at tage Sivextro

Tag ikke Sivextro

- hvis du er allergisk over for tedizolidphosphat eller et af de øvrige indholdsstoffer i Sivextro (angivet i punkt 6).

Advarsler og forsigtighedsregler

Din læge vil tage stilling til, om Sivextro er egnet til at behandle din infektion.

Kontakt lægen eller sygeplejersken, før du tager Sivextro, hvis noget af nedenstående gælder for dig:

- hvis du har diarré, eller hvis du tidligere har fået diarré, når du har taget antibiotika (eller op til 2 måneder efter, at du har fået antibiotika).
- hvis du er allergisk over for andre lægemidler, der tilhører oxazolidinon-gruppen (f.eks. linezolid eller cycloserin).
- hvis du tidligere har haft tilbøjelighed til at bløde eller få blå mærker (hvilket kan være et tegn på et lavt antal blodplader, de små celler, der har betydning for blodets evne til at størkne).
- hvis du har nyreproblemer.
- hvis du tager lægemidler til behandling af depression af typen tricykliske antidepressiva, SSRI (selektive serotonin-genoptagelseshæmmere), opioider eller MAO-hæmmere (monoaminoxidasehæmmere). Anvendelse af disse lægemidler sammen med tedizolidphosphat kan medføre serotonin syndrom, en potentielt livstruende tilstand (med symptomer som

forvirring, koncentrationsbesvær, høj feber, reflekser, der er kraftigere end normalt (hyperrefleksi), tab af muskelkoordination). Se Brug af andre lægemidler sammen med Sivextro for eksempler.

- hvis du tager lægemidler til behandling af migræne af typen ”triptaner”. Se Brug af andre lægemidler sammen med Sivextro for eksempler.

Spørg din læge eller apotekspersonalet, hvis du ikke er sikker på, om du tager denne type lægemiddel.

Diarré

Kontakt lægen med det samme, hvis du får diarré under eller efter behandlingen. Du må ikke tage medicin mod diarré, før du har talt med lægen.

Resistens over for antibiotika

Bakterier kan med tiden blive resistente over for antibiotika. Det vil sige, at antibiotika ikke kan standse bakteriernes vækst og behandle infektionen. Din læge vurderer, om du skal have Sivextro til behandling af din infektion.

Mulige bivirkninger

Der er set en række bivirkninger ved brug af Sivextro eller et andet lægemiddel i oxazolidinon-klassen over en længere periode end den, der anbefales for Sivextro. Fortæl det straks til lægen, hvis en eller flere af nedenstående tilstande gælder for dig, mens du tager Sivextro:

- lavt antal hvide blodlegemer
- blodmangel (lavt antal røde blodlegemer; også kaldet anæmi)
- tilbøjelighed til at bløde eller få blå mærker
- manglende følsomhed i hænder og/eller fødder (f.eks. følelsesløshed, snurrende/prikkende fornemmelse eller stikkende smerter)
- problemer med øjnene, f.eks. sløret syn, ændret farveopfattelse, udviskede detaljer eller nedsat synsfelt.

Børn

Sivextro 200 mg tabletter er beregnet til unge og børn der vejer mindst 35 kg. Til unge og børn der vejer mindre end 35 kg, fås tedizolidphosphat-pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning.

Brug af andre lægemidler sammen med Sivextro

Fortæl det altid til lægen eller apotekspersonalet, hvis du tager andre lægemidler, for nylig har taget andre lægemidler eller planlægger at tage andre lægemidler. Det er især vigtigt, at du siger det til lægen, hvis du også tager:

- amitriptylin, citalopram, clomipramin, dosulepin, doxepin, fluoxetin, fluvoxamin, imipramin, isocarboxazid, lofepramin, moclobemid, paroxetin, phenelzin, selegilin, sertralin, duloxetine og venlafaxin (til behandling af depression). Der er en risiko for at tedizolidphosphat kan påvirke virkningen af visse lægemidler, inklusive de lægemidler, der er nævnt her, og forårsage bivirkninger såsom ændringer i blodtrykket eller temperatur.
- sumatriptan, zolmitriptan (til behandling af migræne)
- opioider (såsom fentanyl)
- imatinib, lapatinib (til behandling af kræft)
- methotrexat (til behandling af kræft, leddegigt eller psoriasis)
- sulfasalazin (til behandling af inflammatoriske (betændelsesagtige) tarmsygdomme)
- topotecan (til behandling af kræft)
- statiner som f.eks. pitavastatin, rosuvastatin (mod forhøjet kolesterol)

Sivextro kan have indvirkning på disse lægemidlers effekt. Din læge vil fortælle dig mere om det.

Graviditet og amning

Hvis du er gravid eller ammer, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge lægen eller apotekspersonalet til råds, før du tager dette lægemiddel.

Det er ukendt, om Sivextro udskilles i mælken hos mennesker. Spørg din læge til råds, før du ammer dit barn.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Du må ikke køre bil eller betjene maskiner, hvis du føler dig svimmel eller træt efter at have taget dette lægemiddel.

3. Sådan skal du tage Sivextro

Tag altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen eller apotekspersonalet.

Den anbefalede dosis er en 200 mg tablet en gang dagligt i 6 dage. Tabletterne synkes hele og kan tages med eller uden mad og drikke.

Kontakt lægen, hvis du ikke får det bedre, eller hvis du får det værre efter 6 dage.

Hvis du har taget for meget Sivextro

Kontakt lægen, apotekspersonalet eller den nærmeste skadestue så hurtigt som muligt, hvis du har taget for mange tabletter, og medbring medicinen.

Hvis du har glemt at tage Sivextro

Hvis du har glemt at tage din dosis, skal du tage den manglende dosis så hurtigt som muligt, hvis der er mere end 8 timer til den næste planlagte dosis. Hvis der er under 8 timer til den næste planlagte dosis, skal du vente til den næste dosis. Du må ikke tage en dobbeltdosis som erstatning for den glemte dosis. Spørg apotekspersonalet, hvis der er noget, du er tvivl om.

Du skal tage alle 6 tabletter for at gennemføre hele behandlingsforløbet, også hvis du har glemt en dosis.

Hvis du holder op med at tage Sivextro

Hvis du holder op med at tage Sivextro uden at rådføre dig med lægen, kan dine symptomer blive værre. Kontakt lægen eller apotekspersonalet, før du holder op med at tage dette lægemiddel.

Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Kontakt lægen med det samme, hvis du får diarré under eller efter behandlingen.

Andre bivirkninger:

Almindelige bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 patienter)

- Kvalme
- Opkastning
- Hovedpine
- Kløe over hele kroppen
- Træthed
- Svimmelhed.

Ikke almindelige bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 patienter)

- Svampeinfektion i huden, munden og/eller skeden
- Kløe (herunder kløe, der skyldes en overfølsomhedsreaktion), hårtab, bumser (akne), rødt og/eller kløende udslæt eller nældefeber, øget svedtendens
- Nedsættelse eller tab af følsomheden i huden, stikkende/prikkende fornemmelse i huden

- Hedeture eller rødme i ansigtet eller på halsen og den øvre del af brystkassen
- Byld (hævet, pusfyldt bule)
- Infektion, irritation eller kløe i skeden
- Angst, irritabilitet, rysten eller skælven
- Luftvejsinfektion (bihuler, hals og brystkasse)
- Næsetørhed, slim i lungerne, hoste
- Søvnighed, unormalt søvnmønster, søvnbesvær, mareridt (ubehagelige/forstyrrende drømme)
- Mundtørhed, forstoppelse, fordøjelsesbesvær, smerter/ubehag i maven, opkastningsfornemmelse, frisk rødt blod i afføringen
- Mavesyre-refluks (halsbrand, smerter ved synkning eller synkebesvær), luft i tarmene
- Ledsmarter, muskelspasmer, rygsmerter, nakkesmerter, smerter/ubehag i lemmerne, nedsat gribestyrke
- Sløret syn, "flyvende fluer" (små partikler i synsfeltet)
- Hævede eller forstørrede lymfeknuder
- Overfølsomhedsreaktion
- Dehydrering (væsketab)
- Dårlig regulering af sukkersyge (diabetes)
- Smagsforstyrrelser
- Langsom hjerterytme (puls)
- Feber
- Hævede ankler og/eller fødder
- Unormal urinlugt, unormale blodprøver.

Hyppighed "Ikke kendt" (hyppigheden kan ikke vurderes ud fra tilgængelige data)

- Tilbøjelighed til at bløde eller få blå mærker (på grund af et lavt antal blodplader, de små celler, der har betydning for blodets evne til at størkne).

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med lægen eller apotekspersonalet. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem](#) anført i [Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på karton eller blister efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

Spørg apotekspersonalet, hvordan du skal bortskaffe lægemiddelrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide lægemiddelrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Sivextro indeholder:

- Aktivt stof: tedizolidphosphat. Hver filmovertrukket tablet indeholder 200 mg tedizolidphosphat.
- Øvrige indholdsstoffer: mikrokrySTALLinsk cellulose, mannitol, povidon, crospovidon og magnesiumstearat i selve tabletkernen. Tablettens filmovertræk indeholder polyvinylalkohol, titandioxid (E171), macrogol, talcum og gul jernoxid (E172).

Udseende og pakningsstørrelser

Sivextro er en oval, gul filmovertrukket tablet præget med "TZD" på den ene side og '200' på den anden side.

Sivextro-tabletterne fås i perforeret enkeltdosisblister med 6 x 1 tabletter.

Indehaver af markedsføringstilladelsen og fremstiller

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

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

MSD (Norge) AS
Tlf: +47 32 20 73 00
medinfo.norway@msd.com

Österreich

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

Polska

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

France

MSD France

Tél: + 33 (0) 1 80 46 40 40

Hrvatska

Merck Sharp & Dohme d.o.o.

Tel: + 385 1 6611 333

croatia_info@merck.com

Ireland

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health) Limited

Tel: +353 (0)1 2998700

medinfo_ireland@msd.com

Ísland

Vistor ehf.

Sími: + 354 535 7000

Italia

MSD Italia S.r.l.

Tel: 800 23 99 89 (+39 06 361911)

dpoc.italy@msd.com

Κύπρος

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited

Τηλ.: 800 00 673 (+357 22866700)

cyprus_info@merck.com

Latvija

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija

Tel.: +371 67025300

dpoc.latvia@msd.com

Portugal

Merck Sharp & Dohme, Lda

Tel: +351 21 4465700

inform_pt@merck.com

România

Merck Sharp & Dohme Romania S.R.L.

Tel: +40 21 529 29 00

msdromania@merck.com

Slovenija

Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila d.o.o.

Tel: +386 1 5204 201

msd.slovenia@merck.com

Slovenská republika

Merck Sharp & Dohme, s. r. o.

Tel.: +421 2 58282010

dpoc_czechslovak@merck.com

Suomi/Finland

MSD Finland Oy

Puh/Tel: +358 (0)9 804 650

info@msd.fi

Sverige

Merck Sharp & Dohme (Sweden) AB

Tel: +46 77 5700488

medicinskinfo@msd.com

United Kingdom (Northern Ireland)

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health) Limited

Tel: +353 (0)1 2998700

medinfoNI@msd.com

Denne indlægsseddel blev senest ændret {MM/ÅÅÅÅ}.

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <https://www.ema.europa.eu>.

Indlægsseddel: Information til patienten

Sivextro 200 mg pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning tedizolidphosphat

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du får dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller sygeplejersken, hvis der er mere, du vil vide.
- Kontakt lægen eller sygeplejersken, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se punkt 4.

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk.

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du får Sivextro
3. Sådan vil du få Sivextro
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Sivextro er et antibiotikum, der indeholder det aktive stof tedizolidphosphat. Det tilhører en gruppe lægemidler, der kaldes "oxazolidinoner".

Sivextro anvendes hos alle aldersgrupper til at behandle infektioner i hud og hudstrukturer.

Sivextro virker ved at standse væksten af bestemte bakterier, der kan give alvorlige infektioner.

2. Det skal du vide, før du får Sivextro

Du må ikke få Sivextro

- hvis du er allergisk over for tedizolidphosphat eller et af de øvrige indholdsstoffer i Sivextro (angivet i punkt 6).

Advarsler og forsigtighedsregler

Din læge vil tage stilling til, om Sivextro er egnet til at behandle din infektion.

Kontakt lægen eller sygeplejersken, før du får Sivextro, hvis noget af nedenstående gælder for dig:

- hvis du har diarré, eller hvis du tidligere har fået diarré, når du har taget antibiotika (eller op til 2 måneder efter, at du har fået antibiotika).
- hvis du er allergisk over for andre lægemidler, der tilhører oxazolidinon-gruppen (f.eks. linezolid eller cycloserin).
- hvis du tidligere har haft tilbøjelighed til at bløde eller få blå mærker (hvilket kan være et tegn på et lavt antal blodplader, de små celler, der har betydning for blodets evne til at størkne).
- hvis du har nyreproblemer.
- hvis du tager lægemidler til behandling af depression af typen tricykliske antidepressiva, SSRI (selektive serotonin-genoptagelseshæmmere), opioider eller MAO-hæmmere (monoaminoxidasehæmmere). Anvendelse af disse lægemidler sammen med tedizolidphosphat kan medføre serotonin syndrom, en potentielt livstruende tilstand (med symptomer som forvirring, koncentrationsbesvær, høj feber, reflekser, der er kraftigere end normalt (hyperrefleksi), tab af muskelkoordination). Se Brug af andre lægemidler sammen med Sivextro for eksempler.

- hvis du tager lægemidler til behandling af migræne af typen ”triptaner”. Se Brug af andre lægemidler sammen med Sivextro for eksempler.

Spørg din læge eller apotekspersonalet, hvis du ikke er sikker på, om du tager denne type lægemidler.

Diarré

Kontakt lægen med det samme, hvis du får diarré under eller efter behandlingen. Du må ikke tage medicin mod diarré, før du har talt med lægen.

Resistens over for antibiotika

Bakterier kan med tiden blive resistente over for antibiotika. Det vil sige, at antibiotika ikke kan standse bakteriernes vækst og behandle infektionen. Din læge vurderer, om du skal have Sivextro til behandling af din infektion.

Mulige bivirkninger

Der er set en række bivirkninger ved brug af Sivextro eller et andet lægemiddel i oxazolidinon-klassen over en længere periode end den, der anbefales for Sivextro. Fortæl det straks til lægen, hvis en eller flere af nedenstående tilstande gælder for dig, mens du tager Sivextro:

- lavt antal hvide blodlegemer
- blodmangel (lavt antal røde blodlegemer; også kaldet anæmi)
- tilbøjelighed til at bløde eller få blå mærker
- manglende følsomhed i hænder og/eller fødder (f.eks. følelsesløshed, snurrende/ prikkende fornemmelse eller stikkende smerter)
- problemer med øjnene, f.eks. sløret syn, ændret farveopfattelse, udviskede detaljer eller nedsat synsfelt.

Børn

Dette lægemiddel er tilgængeligt som 200 mg tabletter til unge og børn der vejer mindst 35 kg.

Brug af andre lægemidler sammen med Sivextro

Fortæl det altid til lægen eller sygeplejersken, hvis du tager andre lægemidler, for nylig har taget andre lægemidler eller planlægger at tage andre lægemidler. Det er især vigtigt, at du siger det til lægen, hvis du også tager:

- amitriptylin, citalopram, clomipramin, dosulepin, doxepin, fluoxetin, fluvoxamin, imipramin, isocarboxazid, lofepramin, moclobemid, paroxetin, phenelzin, selegilin, sertralin, duloxetin og venlafaxin (til behandling af depression). Der er en risiko for at tedizolidphosphat kan påvirke virkningen af visse lægemidler, inklusive de lægemidler, der er nævnt her, og forårsage bivirkninger såsom ændringer i blodtrykket eller temperatur.
- sumatriptan, zolmitriptan (til behandling af migræne)
- opioider (såsom fentanyl).

Graviditet og amning

Hvis du er gravid eller ammer, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge lægen eller sygeplejersken til råds, før du får dette lægemiddel.

Det er ukendt, om Sivextro udskilles i mælken hos mennesker. Spørg din læge til råds, før du ammer dit barn.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Du må ikke køre bil eller betjene maskiner, hvis du føler dig svimmel eller træt efter at have fået dette lægemiddel.

Sivextro indeholder natrium

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. hætteglas, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

3. Sådan vil du få Sivextro

Du får Sivextro af en sygeplejerske eller en læge.

Det sker gennem et drop direkte ind i en blodåre (intravenøst) i løbet af ca. 1 time.

Voksne, såvel som unge og børn der vejer mindst 35 kg

Du får en infusion med 200 mg Sivextro en gang dagligt i 6 dage.

Unge og børn der vejer mindre end 35 kg

Sivextro gives to gange dagligt i 6 dage. Dosen baseres på legemsvægten.

Kontakt lægen, hvis du ikke får det bedre, eller hvis du får det værre efter 6 dage.

Hvis du har fået for meget Sivextro

Kontakt lægen eller sygeplejersken med det samme, hvis du tror, at du måske har fået for meget Sivextro.

Hvis en dosis er glemt

Kontakt lægen eller sygeplejersken med det samme, hvis du tror, at en dosis måske er glemt.

Spørg lægen eller sygeplejersken, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Kontakt lægen med det samme, hvis du får diarré under eller efter behandlingen.

Andre bivirkninger:

Almindelige bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 patienter)

- Kvalme
- Opkastning
- Hovedpine
- Kløe over hele kroppen
- Træthed
- Svimmelhed
- Smerter eller hævelse ved infusionsstedet.

Ikke almindelige bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 patienter)

- Svampeinfektion i huden, munden og/eller skeden
- Kløe (herunder kløe, der skyldes en overfølsomhedsreaktion), hårtab, bumser (akne), rødt og/eller kløende udslæt eller nældefeber, øget svedtendens
- Nedsættelse eller tab af følsomheden i huden, stikkende/prikkende fornemmelse i huden
- Hedeture eller rødme i ansigtet eller på halsen og den øvre del af brystkassen
- Byld (hævet, pusfyldt bule)
- Infektion, irritation eller kløe i skeden
- Angst, irritabilitet, rysten eller skælven
- Luftvejsinfektion (bihuler, hals og brystkasse)
- Næsetørhed, slim i lungerne, hoste
- Søvnighed, unormalt søvnmønster, søvnbesvær, mareridt (ubehagelige/forstyrrende drømme)
- Mundtørhed, forstoppelse, fordøjelsesbesvær, smerter/ubehag i maven, opkastningsfornemmelse, frisk rødt blod i afføringen
- Mavesyre-refluks (halsbrand, smerter ved synkning eller synkebesvær), luft i tarmene
- Led smerter, muskelspasmer, rygsmerter, nakkesmerter, smerter/ubehag i lemmerne, nedsat

- gribestyrke
- Sløret syn, "flyvende fluer" (små partikler i synsfeltet)
- Hævede eller forstørrede lymfeknuder
- Overfølsomhedsreaktion
- Dehydrering (væsketab)
- Dårlig regulering af sukkersyge (diabetes)
- Smagsforstyrrelser
- Langsom hjerterytme (puls)
- Feber
- Hævede ankler og/eller fødder
- Unormal urinlugt, unormale blodprøver
- Infusionsreaktioner (kulderystelser, feberrystelser, muskelsmerter, hævelse i ansigtet, kraftsløshed, besvimelse, åndenød, trykken for brystet og bryst smerter (angina pectoris)).

Hyppighed "Ikke kendt" (hyppigheden kan ikke vurderes ud fra tilgængelige data)

- Tilbøjelighed til at bløde eller få blå mærker (på grund af et lavt antal blodplader, de små celler, der har betydning for blodets evne til at størkne).

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med lægen eller sygeplejersken. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på hætteglasetiketten efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

Brug ikke lægemidlet, hvis der er synlige partikler i den, eller hvis den er uklar.

Når hætteglasset er åbnet, skal indholdet bruges med det samme. Hvis den rekonstituerede og fortyndede opløsning ikke bruges med det samme, skal opløsningen opbevares ved stuetemperatur eller i køleskab ved 2 °C – 8 °C og administreres inden for 24 timer efter rekonstitution.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf, herunder materialer til rekonstitution, fortynding og administration, skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Sivextro indeholder:

- Aktivt stof: tedizolidphosphat. Hvert hætteglas med pulver indeholder dinatriumtedizolidphosphat svarende til 200 mg tedizolidphosphat.
- Øvrige indholdsstoffer: mannitol, natriumhydroxid (til justering af pH) og saltsyre (til justering af pH).

Udseende og pakningsstørrelser

Sivextro er et hvidt til offwhite pulver til koncentrat til infusionsvæske i et hætteglas. Pulveret rekonstitueres i hætteglasset med 4 ml vand til injektionsvæsker. Det rekonstituerede koncentrat

trækkes op af hætteglasset og tilsættes en infusionspose med 0,9 % natriumchloridinfusionsvæske (foregår på hospitalet).

Sivextro fås i pakninger med 1 eller 6 hætteglas.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

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

Fremstiller

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

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

Merck Sharp & Dohme OÜ
Tel: +372 6144 200
dpoc.estonia@msd.com

Ελλάδα

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

MSD (Norge) AS
Tlf: +47 32 20 73 00
medinfo.norway@msd.com

Österreich

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor ehf.
Sími: + 354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija
Tel.: +371 67025300
dpoc.latvia@msd.com

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Denne indlægsseddel blev senest ændret {MM/ÅÅÅÅ}.

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <https://www.ema.europa.eu>.

Nedenstående oplysninger er kun til sundhedspersoner:

Vigtigt: Se produktresuméet, før lægemidlet ordineres.

Patienter, hvis behandling starter med den parenterale formulering, kan skifte til den orale formulering, når det er klinisk indiceret.

Sivextro skal rekonstitueres med vand til injektionsvæsker og derefter fortyndes i 250 ml

0,9 % natriumchlorid infusionsvæske.

Der er kun begrænsede data om Sivextros kompatibilitet med andre intravenøse stoffer, og derfor må additiver eller andre lægemidler ikke tilsættes engangshætteglassene med Sivextro eller infunderes samtidig med Sivextro. Hvis den samme intravenøse slange anvendes til sekventiel infusion af flere forskellige lægemidler, skal den skylles med natriumchlorid 0,9 % før og efter infusionen. Brug ikke Ringer-lactat eller Hartmann.

Rekonstitution

Der skal anvendes aseptisk teknik, når infusionsvæsken tilberedes. Indholdet af hætteglasset skal rekonstitueres med 4 ml vand til injektionsvæsker og omrystes forsigtigt, indtil pulveret er helt opløst. Kraftig omrystning og hurtige bevægelser skal undgås, da der ellers kan dannes skum.

Fortynding

Inden administration skal det rekonstituerede koncentrat fortyndes yderligere i natriumchloridinfusionsvæske 0,9 %. Posen må ikke omrystes. Den færdige infusionsvæske er en klar, farveløs eller lysegul opløsning.

Infusion

Det rekonstituerede koncentrat og infusionsvæsken skal kontrolleres for synlige partikler inden administration. Koncentrat/infusionsvæske, der indeholder synlige partikler, skal kasseres.

Sivextro skal administreres intravenøst over ca. 1 time.

Infusionsvæsken må kun administreres som intravenøs infusion. Den må ikke administreres som intravenøs bolus. Sivextro må ikke blandes med andre lægemidler.

Hætteglassene er kun til engangsbrug.

Klargøring af doser

Til klargøring af 200 mg Sivextro dosis til infusion en gang dagligt (voksne, såvel som unge og børn der vejer ≥ 35 kg):

1. Træk 4 ml af det rekonstituerede koncentrat op af hætteglasset med en injektionssprøjte og tilsæt opløsningen til en infusionspose indeholdende 250 ml 0,9 % natriumchlorid infusionsvæske.
2. Administrer hele infusionsposen over 1 time.

Til klargøring af vægtbaserede doser til infusion to gange dagligt (til unge og børn der vejer < 35 kg):

1. Klargøring af stamopløsningen (100 ml af 0,8 mg/ml tedizolidphosphat):
Træk 1,6 ml af det rekonstituerede koncentrat op af hætteglasset med en injektionssprøjte og tilsæt opløsningen til en infusionspose indeholdende 98,4 ml 0,9 % natriumchlorid infusionsvæske.
2. Klargøring af den nødvendige mængde staminfusionsvæske, opløsning:
 - a. Bestem den passende mængde af Sivextro i mg ved at konsultere doseringstabellen nedenfor.
 - b. Overfør den passende mængde stamopløsning til en infusionspose eller infusionssprøjte af passende størrelse. Det kan være nødvendigt at afrunde til nærmeste gradueringsmærke på en sprøjte af passende størrelse for mindre mængder.

**Tabel 1. Klargøring af Sivextro til infusion til pædiatriske patienter der vejer < 35 kg
fra stamopløsningen 100 ml af 0,8 mg/ml tedizolidphosphat**

Legemsvægt (kg)	Mængde (mg) Sivextro per dosis (givet to gange dagligt)	Volumen (ml) stamopløsning som skal administreres til patienten
1 til mindre end 3	6	7,5
3 til mindre end 6	12	15
6 til mindre end 10	20	25
10 til mindre end 14	30	37,5
14 til mindre end 20	40	50
20 til mindre end 35	60	75

- c. Administrer over 1 time via infusion eller sprøjtepumpe
- d. Denne proces gentages for dagens anden dosis

Bemærk: Begge doser bør anvendes indenfor den krævede opbevaringstid (se pkt. 6.3)