

ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Sivextro 200 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Filmtablette enthält 200 mg Tedizolidphosphat.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette (Tablette).

Ovale (13,8 mm lang mal 7,4 mm breit) gelbe Filmtablette mit der Prägung „TZD“ auf der Vorderseite und „200“ auf der Rückseite.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Sivextro Tabletten sind indiziert zur Behandlung von akuten bakteriellen Haut- und Weichgewebeinfektionen (acute bacterial skin and skin structure infections, ABSSSI) bei:

Erwachsenen

Jugendlichen und Kindern mit einem Gewicht von mindestens 35 kg.

Siehe Abschnitte 4.4 und 5.1.

Die allgemein anerkannten Richtlinien zur bestimmungsgemäßen Anwendung von antibakteriellen Wirkstoffen sind zu beachten.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Tedizolidphosphat Tabletten oder Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung können als Initialtherapie angewendet werden. Patienten, die als Initialtherapie die parenterale Darreichungsform erhalten, können, falls klinisch angezeigt, zur oralen Darreichungsform wechseln.

Die empfohlene Dosierung für Erwachsene sowie für Jugendliche und Kinder mit einem Gewicht von mindestens 35 kg beträgt 200 mg einmal täglich über 6 Tage.

Falls eine Dosis vergessen wurde, sollte diese so bald wie möglich eingenommen werden, sofern bis zur nächsten planmäßigen Dosis mehr als 8 Stunden verbleiben. Falls weniger als 8 Stunden bis zur nächsten Dosis verbleiben, sollte der Patient bis zur nächsten planmäßigen Dosis warten. Die Patienten sollten nicht die doppelte Dosis einnehmen, um eine vergessene Dosis auszugleichen.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten (≥ 65 Jahre)

Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich (siehe Abschnitt 5.2). Die klinischen Erfahrungen mit Patienten ≥ 75 Jahre sind begrenzt.

Eingeschränkte Leberfunktion

Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

Eingeschränkte Nierenfunktion

Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

Kinder und Jugendliche

Tedizolidphosphat 200 mg Tabletten sind für Jugendliche und Kinder mit einem Gewicht von mindestens 35 kg bestimmt.

Für Jugendliche und Kinder mit einem Körpergewicht unter 35 kg steht Tediozolidphosphat-Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung zur Verfügung.

Art der Anwendung

Zum Einnehmen. Die Filmtabletten können zu oder unabhängig von einer Mahlzeit eingenommen werden. Bei Einnahme im Nüchternzustand wird die Spitzenkonzentration von Tedizolid 6 Stunden eher erreicht als bei Einnahme zusammen mit einer fett- und kalorienreichen Mahlzeit (siehe Abschnitt 5.2). Wenn eine rasche antibiotische Wirkung erforderlich ist, empfiehlt sich die intravenöse Anwendung.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Patienten mit Neutropenie

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Tedizolidphosphat bei Patienten mit Neutropenie (Anzahl neutrophiler Granulozyten < 1 000 Zellen/mm³) sind bisher nicht untersucht worden. In einem Tiermodell für Infektionen war die antibakterielle Aktivität von Tedizolid bei Fehlen von Granulozyten vermindert. Die klinische Relevanz dieses Befundes ist nicht bekannt. Bei der Behandlung von Patienten mit Neutropenie und ABSSI sollten andere Therapiemöglichkeiten in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitt 5.1).

Mitochondriale Dysfunktion

Tedizolid hemmt die Proteinsynthese in den Mitochondrien. Infolge dieser Hemmung können Nebenwirkungen wie Laktatazidose, Anämie und (optische und periphere) Neuropathien auftreten. Diese Ereignisse wurden bei einem anderen Oxazolidinon nach Anwendung über einen längeren als den für Tedizolidphosphat empfohlenen Zeitraum beobachtet.

Myelosuppression

Unter der Behandlung mit Tedizolidphosphat sind Thrombozytopenie, erniedrigte Hämoglobinspiegel und eine erniedrigte Anzahl neutrophiler Granulozyten beobachtet worden. Bei Patienten, die mit einem anderen Oxazolidinon behandelt wurden, wurde über Fälle von Anämie, Leukopenie und Panzytopenie berichtet; dabei schien das Risiko für das Auftreten dieser Wirkungen mit der Behandlungsdauer zusammenzuhängen. Die meisten Fälle von Thrombozytopenie traten bei einer Behandlung auf, die länger als die empfohlene Dauer dauerte. Bei Patienten mit Niereninsuffizienz kann ein Zusammenhang mit einer Thrombozytopenie bestehen. Patienten, die eine Myelosuppression entwickeln, sollten überwacht und das Nutzen-Risiko sollte neu bewertet werden. Wenn die Behandlung fortgesetzt wird, sollten eine engmaschige Überwachung des Blutbilds und geeignete Strategien der Handhabung implementiert werden.

Periphere Neuropathie und Sehnervenerkrankungen

Bei Patienten, die über einen längeren als den für Tedizolidphosphat empfohlenen Zeitraum mit einem anderen Oxazolidinon behandelt wurden, sind periphere Neuropathien sowie manchmal bis zu einem Sehverlust fortschreitende optische Neuropathien berichtet worden. Bei den Patienten, die über den empfohlenen Therapiezeitraum von 6 Tagen mit Tedizolidphosphat behandelt wurden, sind keine Neuropathien (optisch oder peripher) berichtet worden. Alle Patienten sollten angehalten werden, Symptome von Sehstörungen, wie Veränderungen der Sehschärfe, Veränderungen des Farbensehens, verschwommenes Sehen oder Gesichtsfeldausfälle zu melden. In solchen Fällen wird eine rasche Abklärung des Ereignisses empfohlen, gegebenenfalls mit Überweisung an einen Augenarzt.

Laktatazidose

Bei der Anwendung eines anderen Oxazolidinons sind Fälle von Laktatazidose berichtet worden. Bei den Patienten, die über den empfohlenen Therapiezeitraum von 6 Tagen mit Tedizolidphosphat behandelt wurden, ist keine Laktatazidose berichtet worden.

Hypersensitivitätsreaktionen

Wegen des Risikos von Kreuzallergien sollte Tedizolidphosphat bei Patienten mit bekannter Überempfindlichkeit gegen andere Oxazolidinone mit Vorsicht angewendet werden.

Clostridioides difficile-assozierte Diarrhö

Clostridioides difficile-assozierte Diarrhö (CDAD) ist unter Tedizolidphosphat berichtet worden (siehe Abschnitt 4.8). Der Schweregrad der CDAD kann dabei von leichter Diarrhö bis zu einer tödlichen Kolitis reichen. Durch die Behandlung mit Antibiotika wird die normale Dickdarmflora verändert, was zu einem übermäßigen Wachstum von *C. difficile* führen kann.

Bei allen Patienten mit schwerer Diarrhö nach der Anwendung von Antibiotika ist eine CDAD in Betracht zu ziehen. Eine sorgfältige Anamnese ist erforderlich, da Fälle von CDAD berichtet wurden, die nach mehr als zwei Monaten nach der Anwendung von Antibiotika aufgetreten sind.

Bei Verdacht auf CDAD oder bestätigter CDAD müssen Tedizolidphosphat und, falls möglich, andere nicht gegen *C. difficile* gerichtete Antibiotika abgesetzt und unverzüglich geeignete Therapiemaßnahmen eingeleitet werden. Dabei sollten geeignete unterstützende Maßnahmen, eine Antibiotikabehandlung gegen *C. difficile* sowie eine Beurteilung aus chirurgischer Sicht in Betracht gezogen werden. Arzneimittel, die die Peristaltik hemmen, dürfen in dieser Situation nicht gegeben werden.

Monoaminoxidase-Hemmung

In vitro ist Tedizolid ein reversibler, nicht-selektiver Inhibitor der Monoaminoxidase-Enzyme (MAO), (siehe Abschnitt 4.5).

Serotonin-Syndrom

Es liegen Spontanberichte über das Auftreten eines Serotonin-Syndroms im Zusammenhang mit der kombinierten Anwendung von Oxazolidinonen, inklusive Tedizolidphosphat, mit serotonergen Arzneistoffen (wie Antidepressiva und Opioide) vor (siehe Abschnitt 4.5).

Vorsicht ist geboten, wenn Tedizolid zusammen mit diesen Arzneimitteln angewendet wird. Die Patienten sollen engmaschig auf Anzeichen und Symptome eines Serotonin-Syndroms wie kognitive Dysfunktion, Hyperpyrexie, Hyperreflexie und Koordinationsstörungen überwacht werden. Wenn Anzeichen oder Symptome auftreten, sollen Ärzte in Betracht ziehen, einen oder beide Wirkstoffe abzusetzen.

Nicht sensible Mikroorganismen

Wird Tedizolidphosphat verordnet, obwohl der Nachweis einer bakteriellen Infektion fehlt bzw. kein starker Verdacht auf eine solche vorliegt, so erhöht sich das Risiko für die Entwicklung arzneimittelresistenter Bakterien.

Tedizolid ist im Allgemeinen nicht aktiv gegen Gram-negative Bakterien.

Einschränkungen der klinischen Daten

In Bezug auf ABSSSI waren die Arten der behandelten Infektionen nur auf Zellulitis/Erysipel oder größere Hautabszesse sowie Wundinfektionen begrenzt. Andere Arten von Hautinfektionen wurden nicht untersucht.

Es liegen nur begrenzte Erfahrungen mit Tedizolidphosphat bei der Behandlung von Patienten mit begleitenden akuten bakteriellen Haut- und Weichgewebeinfektionen und sekundärer Bakterämie vor; in Bezug auf die Behandlung von ABSSSI mit schwerer Sepsis oder septischem Schock liegen keinerlei Erfahrungen vor.

In die kontrollierten klinischen Studien waren keine Patienten mit Neutropenie (Anzahl neutrophiler Granulozyten < 1 000 Zellen/mm³) und keine stark immungeschwächten Patienten eingeschlossen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Pharmakokinetische Wechselwirkungen

In einer klinischen Studie, in der die Pharmakokinetik von Rosuvastatin (Brustkrebs-Resistenzprotein, *breast cancer resistance protein* [BCRP-Substrat]) nach Gabe einer Einzeldosis (10 mg) allein oder in Kombination mit Tedizolidphosphat (einmal tägliche orale Dosis von 200 mg) verglichen wurde, wurde für Rosuvastatin bei gleichzeitiger Gabe von Tedizolidphosphat ein Anstieg der AUC um ca. 70 % bzw. der C_{max} um ca. 55 % gezeigt. Demzufolge kann die orale Gabe von Tedizolidphosphat zur Hemmung des BCRPs im Darm führen. Falls möglich, sollte in Betracht gezogen werden, die Anwendung der Begleittherapie mit einem BCRP-Substrat (wie z.B. Imatinib, Lapatinib, Methotrexat, Pitavastatin, Rosuvastatin, Sulfasalazin und Topotecan) während der sechstägigen Behandlung mit oral verabreichtem Tedizolidphosphat zu unterbrechen.

In einer klinischen Studie wurde die Pharmakokinetik von Midazolam (CYP3A4-Substrat) nach Gabe einer Einzeldosis (2 mg) allein oder in Kombination mit Tedizolidphosphat (einmal tägliche orale Dosis von 200 mg für 10 Tage) verglichen. Dabei betrugen die AUC bzw. C_{max} von Midazolam bei gleichzeitiger Gabe mit Tedizolidphosphat 81 % der AUC bzw. 83 % der C_{max} bei alleiniger Gabe von Midazolam. Dieser Effekt ist klinisch ohne Bedeutung und erfordert keine Dosisanpassung bei gleichzeitiger Gabe von CYP3A4-Substraten während einer Behandlung mit Tedizolidphosphat.

Pharmakodynamische Wechselwirkungen

Monoaminoxidase-Hemmung

Tedizolid ist *in vitro* ein reversibler Inhibitor der Monoaminoxidase-Enzyme (MAO); vergleicht man jedoch die mittlere Hemmkonzentration IC₅₀ für die MAO-A-Inhibition und die erwartete Plasmaexposition beim Menschen, so wird keine Wechselwirkung erwartet. An gesunden Probanden sind Studien zu Wechselwirkungen durchgeführt worden, um die Wirkungen von 200 mg Tedizolidphosphat oral im Steady-State auf Pseudoephedrin und Tyramin zu bestimmen. Bei gesunden Probanden wurden mit Pseudoephedrin keine bedeutsamen Veränderungen des Blutdrucks oder der Herzfrequenz und keine klinisch relevante Erhöhung der Tyramin-Sensitivität beobachtet.

Potenzielle serotonerge Wechselwirkungen

Das Potenzial für serotonerge Wechselwirkungen ist weder an Patienten noch an gesunden Probanden untersucht worden (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

Erfahrungen nach Markteinführung: Es gibt Berichte von Patienten, die während der gemeinsamen Einnahme von Tedizolid und serotonergen Arzneimitteln (Antidepressiva, Opioide) ein Serotonin-Syndrom entwickelten, das nach Absetzen eines oder beider Medikamente abgeklungen ist.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Bisher liegen keine Erfahrungen mit der Anwendung von Tedizolidphosphat bei Schwangeren vor. Studien an Mäusen und Ratten haben Auswirkungen auf die Entwicklung gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Aus Vorsichtsgründen soll eine Anwendung von Tedizolidphosphat während der Schwangerschaft vermieden werden.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Tedizolidphosphat oder seine Metaboliten beim Menschen in die Muttermilch übergehen. Tedizolid wird in die Muttermilch von Ratten ausgeschieden (siehe Abschnitt 5.3). Ein Risiko für das gestillte Kind kann nicht ausgeschlossen werden. Es muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist oder ob auf die Behandlung mit Tedizolidphosphat verzichtet werden soll bzw. die Behandlung mit Tedizolidphosphat zu unterbrechen ist. Dabei ist sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Frau zu berücksichtigen.

Fertilität

Die Auswirkungen von Tedizolidphosphat auf die Fertilität beim Menschen sind nicht untersucht worden. Tierexperimentelle Studien mit Tedizolidphosphat lassen nicht auf schädliche Auswirkungen auf die Fertilität schließen (siehe Abschnitt 5.3).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Sivextro kann einen geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen haben, da es Schwindelgefühl, Ermüdung oder gelegentlich Somnolenz verursachen kann (siehe Abschnitt 4.8).

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Erwachsene

Bei den Patienten, die Tedizolidphosphat in den gepoolten kontrollierten klinischen Phase-III-Studien erhalten hatten (Tedizolidphosphat 200 mg einmal täglich über 6 Tage), waren die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen Übelkeit (6,9 %), Kopfschmerzen (3,5 %), Diarrhö (3,2 %) und Erbrechen (2,3 %). Diese waren im Allgemeinen leicht bis mäßig ausgeprägt.

Das Sicherheitsprofil bei den Patienten, die Tedizolidphosphat intravenös allein erhalten hatten, war nahezu das gleiche wie bei den Patienten, die die orale Darreichungsform allein erhalten hatten, bis auf die höhere Anzahl gemeldeter Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts unter oraler Anwendung.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die folgenden Nebenwirkungen wurden in zwei vergleichenden Pivotalstudien der Phase III an mit Sivextro behandelten Erwachsenen festgestellt (Tabelle 1). Anstieg von ALT (Alanin-Aminotransferase), Anstieg von AST(Aspartat-Aminotransferase) und abnormale Leberfunktionstest-Werte wurden als die einzigen Nebenwirkungen in einer Phase-III-Vergleichsstudie bei Patienten im Alter von 12 bis < 18 Jahren berichtet. Die Nebenwirkungen sind nach bevorzugter Bezeichnung (preferred term, PT) und Systemorganklasse sowie nach ihrer Häufigkeit klassifiziert. Die Häufigkeiten werden wie folgt definiert: sehr häufig ($\geq 1/10$); häufig ($\geq 1/100, < 1/10$); gelegentlich ($\geq 1/1\,000, < 1/100$); selten ($\geq 1/10\,000, < 1/1\,000$); sehr selten ($< 1/10\,000$); nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Tabelle 1 Nebenwirkungen nach Systemorganklassen und Häufigkeit, die in den klinischen Studien und/oder nach Markteinführung berichtet wurde.

Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkungen
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	gelegentlich:	vulvovaginale Pilzinfektion, Pilzinfektion, vulvovaginale Candidose, Abszess, <i>Clostridoides difficile</i> -Kolitis, Dermatophytose, orale Candidose, Atemwegsinfektion
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	gelegentlich: nicht bekannt*:	Lymphadenopathie Thrombozytopenie*
Erkrankungen des Immunsystems	gelegentlich:	Arzneimittelüberempfindlichkeit
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	gelegentlich:	Dehydratation, Diabetes mellitus ungenügend eingestellt, Hyperkaliämie
Psychiatrische Erkrankungen	gelegentlich:	Schlaflosigkeit, Schlafstörung, Angst, Alptraum
Erkrankungen des Nervensystems	häufig: gelegentlich:	Kopfschmerz, Schwindelgefühl Somnolenz, Geschmacksstörung, Tremor, Parästhesie, Hypoästhesie
Augenerkrankungen	gelegentlich:	verschwommenes Sehen, Mouches volantes
Herzerkrankungen	gelegentlich:	Bradykardie
Gefäßerkrankungen	gelegentlich:	Hitzegefühl, Hitzewallung
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	gelegentlich:	Husten, trockene Nasenschleimhaut, Lungenstauung
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	häufig: gelegentlich:	Übelkeit, Diarröhö, Erbrechen Abdominalschmerzen, Obstipation, abdominale Beschwerden, Mundtrockenheit, Dyspepsie, Schmerzen im Oberbauch, Flatulenz, gastroösophageale Refluxerkrankung Blutstuhl, Brechreiz
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	häufig: gelegentlich:	Pruritus generalisiert Hyperhidrosis, Pruritus, Ausschlag, Urtikaria, Aloperie, erythematöser Hauthausschlag, Ausschlag generalisiert, Akne, allergischer Pruritus, Ausschlag makulo-papulös, Ausschlag papulös, Ausschlag mit Juckreiz
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	gelegentlich:	Arthralgie, Muskelpasmen, Rückenschmerzen, Gliederbeschwerden, Nackenschmerzen
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	gelegentlich:	Uringeruch abnormal

Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkungen
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	<i>gelegentlich:</i>	vulvovaginaler Pruritus
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	<i>häufig:</i> <i>gelegentlich:</i>	Ermüdung Schüttelfrost, Reizbarkeit, Fieber, peripheres Ödem
Untersuchungen	<i>gelegentlich:</i>	abgeschwächte Greifkraft, Transaminasen erhöht, Leukozytenzahl erniedrigt

* Basierend auf Berichten nach der Markteinführung. Da diese Reaktionen freiwillig berichtet werden und aus einer Population unbekannter Größe stammen, ist eine zuverlässige Schätzung der Häufigkeiten nicht möglich. Die Häufigkeit wird daher als „nicht bekannt“ eingestuft.

Kinder und Jugendliche

In Studien mit pädiatrischen Patienten ab der Geburt bis < 18 Jahren war das Sicherheitsprofil von Tedizolidphosphat im Allgemeinen dem bei Erwachsenen beobachteten Profil ähnlich.

Die am häufigsten auftretenden Nebenwirkungen bei pädiatrischen Patienten < 18 Jahren, die in den klinischen Studien zu ABSSI Tedizolidphosphat erhielten, waren Übelkeit (1,1 %), Erbrechen (1,1 %) und Phlebitis (1,1 %).

Die Sicherheit von Tedizolidphosphat bei Jugendlichen wurde in einer klinischen Phase-III-Studie untersucht, in der 91 pädiatrische Patienten (12 bis < 18 Jahre) mit ABSSI für 6 Tage mit Sivextro 200 mg intravenös und/oder oral behandelt wurden und 29 Patienten mit ABSSI für 10 Tage mit Vergleichspräparaten behandelt wurden.

Die Sicherheit von Tedizolidphosphat (intravenös und/oder oral) wurde auch in 2 klinischen Studien untersucht, in denen 83 Kinder < 12 Jahren mehrere Dosen erhielten. Darunter waren 44 Kinder im Alter von 6 bis < 12 Jahren, die im Median für 9 Tage behandelt wurden (im Bereich von 1-12 Tagen), 16 Kinder im Alter von 2 bis < 6 Jahren, die im Median für 9 Tage behandelt wurden (im Bereich von 2-14 Tagen), 15 Kinder im Alter von 28 Tagen bis < 2 Jahren, die im Median für 10 Tage behandelt wurden (im Bereich von 6-11 Tagen) und 8 Neugeborene < 28 Tagen (4 reife Neugeborene und 4 Frühgeborene), die im Median für 3 Tage behandelt wurden (im Bereich von 3 Tagen).

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzugeben.

4.9 Überdosierung

Im Falle einer Überdosis sollte Sivextro abgesetzt und eine allgemeine unterstützende Behandlung eingeleitet werden. Durch Hämodialyse lässt sich Tedizolid nicht in nennenswertem Maße aus dem Körperkreislauf eliminieren. In den klinischen Studien betrug die höchste angewendete Einzeldosis 1 200 mg. Alle bei diesem Dosisniveau beobachteten Nebenwirkungen waren leicht oder mäßig ausgeprägt.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antibiotika zur systemischen Anwendung, andere Antibiotika, ATC-Code: J01XX11

Wirkmechanismus

Tedizolidphosphat ist ein Oxazolidinonphosphat-Prodrug. Die antibakterielle Aktivität von Tedizolid beruht auf der Bindung an die 50S-Untereinheit der bakteriellen Ribosomen, was zu einer Hemmung der Proteinsynthese führt.

Tedizolid ist in erster Linie aktiv gegen Gram-positive Bakterien.

Tedizolid wirkt *in vitro* bakteriostatisch gegen Enterokokken, Staphylokokken und Streptokokken.

Resistenz

Die bei Staphylokokken und Enterokokken am häufigsten beobachteten zu Oxazolidinon-Resistenz führenden Mutationen finden sich in einer oder mehreren Kopien der 23S rRNA-Gene (G2576U und T2500A). Bei Organismen, die über Mutationen in den für 23S rRNA oder ribosomale Proteine (L3 und L4) codierenden chromosomal Genen eine Resistenz gegen Oxazolidinone aufweisen, besteht im Allgemeinen auch eine Kreuzresistenz gegen Tedizolid.

Für einen zweiten Resistenzmechanismus codiert ein Plasmid-getragenes, Transposon-assoziiertes Chloramphenicol-Florfenicol-Resistenzgen (*cfr*), das Staphylokokken und Enterokokken Resistenz gegen Oxazolidinone, Phencole, Lincosamide, Pleuromutiline, Streptogramin A und 16-gliedrige Makrolide verleiht. Da sich in der Position C5 eine Hydroxymethylgruppe befindet, behält Tedizolid seine Aktivität gegen *Staphylococcus aureus*-Stämme, die das *cfr*-Gen exprimieren, wenn keine chromosomal Mutationen vorliegen.

Der Wirkmechanismus unterscheidet sich von dem anderer nicht zur Oxazolidinon-Klasse zählender Antibiotika. Daher ist eine Kreuzresistenz zwischen Tedizolid und anderen Antibiotika-Klassen unwahrscheinlich.

Antibakterielle Aktivität in der Kombination mit anderen antibakteriellen und antifungalnen Wirkstoffen

In-vitro-Studien zur Wirkstoffkombination von Tedizolid mit Amphotericin B, Aztreonam, Ceftazidim, Ceftriaxon, Ciprofloxacin, Clindamycin, Colistin, Daptomycin, Gentamicin, Imipenem, Ketoconazol, Minocyclin, Piperacillin, Rifampicin, Terbinafin, Trimethoprim/Sulfamethoxazol und Vancomycin wiesen weder Synergien noch Antagonismen nach.

Grenzwerte der Empfindlichkeitstestung

Die Interpretationskriterien für die Empfindlichkeitstestung in der MHK (minimalen Hemmkonzentration) wurden vom Europäischen Ausschuss für die Untersuchung auf Antibiotikaempfindlichkeit (EUCAST) für Tedizolid festgelegt und sind hier aufgeführt:
https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints_en.xlsx

Pharmakokinetische/pharmakodynamische Zusammenhänge

In murinen *S. aureus*-Infektionsmodellen (Zielgewebe Oberschenkel und Lunge) erwies sich das AUC/MHK-Verhältnis als der am besten mit der Wirksamkeit korrelierende pharmakodynamische Parameter.

In einem Oberschenkel-Infektionsmodell von *S. aureus* bei Mäusen war bei vollständigem Fehlen von Granulozyten die antibakterielle Aktivität von Tedizolid vermindert. Bei neutropenischen Mäusen betrug das AUC/MHK-Verhältnis zum Erreichen der Bakteriostase mindestens das 16-Fache des bei immunkompetenten Tieren beobachteten Verhältnisses (siehe Abschnitt 4.4).

Klinische Wirksamkeit gegen spezifische Erreger

In klinischen Studien wurde die Wirksamkeit gegen die unter den einzelnen Indikationen aufgeführten Erreger nachgewiesen, die *in vitro* gegen Tedizolid sensibel waren.

Akute bakterielle Haut- und Weichgewebeinfektionen

- *Staphylococcus aureus*
- *Streptococcus pyogenes*
- *Streptococcus agalactiae*
- *Streptococcus anginosus*-Gruppe (einschließlich *S. anginosus*, *S. intermedius* und *S. constellatus*)

Antibakterielle Aktivität gegen andere relevante Erreger

Gegen die folgenden Erreger wurde keine klinische Wirksamkeit nachgewiesen, obwohl *in-vitro*-Studien auf eine mögliche Sensibilität gegen Tedizolid hindeuten, sofern die Erreger keine erworbenen Resistenzmechanismen aufweisen:

- *Staphylococcus lugdunensis*

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Sivextro eine Zurückstellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in einer oder mehreren pädiatrischen Altersklassen in der Behandlung von akuten bakteriellen Haut- und Weichgewebeinfektionen gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

In seiner oralen und intravenösen Darreichungsform ist Tedizolidphosphat ein Prodrug, das von Phosphatasen rasch in Tedizolid, den mikrobiologisch aktiven Anteil, umgewandelt wird. In diesem Abschnitt wird ausschließlich das pharmakokinetische Profil von Tedizolid besprochen. Die pharmakokinetischen Studien wurden an gesunden Probanden durchgeführt; die Analysen zur Populations-Pharmakokinetik an Patienten aus den Phase-III-Studien.

Resorption

Im Steady-State waren die durchschnittlichen (standard deviation, SD) C_{max}-Werte für Tedizolid von 2,2 (0,6) bzw. 3,0 (0,7) µg/ml sowie die AUC-Werte von 25,6 (8,5) bzw. 29,2 (6,2) µg*h/ml bei der oralen und der intravenösen Darreichungsform von Tedizolidphosphat gleich. Die absolute biologische Verfügbarkeit von Tedizolid beträgt mehr als 90 %. Die Tedizolid-Spitzenkonzentrationen im Plasma werden bei oraler Anwendung von Tedizolidphosphat im Nüchternzustand etwa 3 Stunden nach der Dosierung erreicht.

Bei Anwendung von Tedizolidphosphat nach einer fettreichen Mahlzeit sind die Spitzenkonzentrationen (C_{max}) von Tedizolid im Vergleich zum Nüchternzustand um etwa 26 % vermindert und werden 6 Stunden später erreicht; die Gesamtexposition (AUC_{0-∞}) bleibt jedoch im Vergleich zum Nüchternzustand unverändert.

Verteilung

Im Durchschnitt wird Tedizolid zu etwa 70-90 % an menschliche Plasmaproteine gebunden. Nach einer i.v.-Einzeldosis von Tedizolidphosphat 200 mg lag das durchschnittliche Verteilungsvolumen von Tedizolid im Steady-State bei gesunden Erwachsenen (n=8) bei 67 bis 80 l.

Biotransformation

Tedizolidphosphat wird von den endogenen Phosphatasen in Plasma und Gewebe in seinen mikrobiologisch aktiven Anteil Tedizolid umgewandelt. Außer Tedizolid, das zu etwa 95 % zu der gesamten Radiocarbon-AUC im Plasma beiträgt, gibt es keine anderen signifikanten zirkulierenden Metaboliten. Bei einer Inkubation mit gepoolten humanen Lebermikrosomen hat sich Tedizolid als stabil erwiesen, was darauf hinweist, dass es kein Substrat für CYP450-Leberenzyme darstellt. An der Biotransformation von Tedizolid sind mehrere Sulfotransferase-(SULT-)Enzyme beteiligt (SULT1A1, SULT1A2 und SULT2A1); dabei entsteht ein inaktives und nicht zirkulierendes Sulfat-Konjugat, das in den Exkrementen erscheint.

Elimination

Tedizolid wird hauptsächlich als nicht zirkulierendes Sulfat-Konjugat über die Exkremeante ausgeschieden. Nach Anwendung einer oralen Einzeldosis von ^{14}C -markiertem Tedizolidphosphat im Nüchternzustand erfolgte die Elimination hauptsächlich über die Leber. Dabei wurden 81,5 % der radioaktiven Dosis über die Fäzes und 18 % über den Urin ausgeschieden, zum größten Teil (> 85 %) innerhalb von 96 Stunden. Weniger als 3 % der angewendeten Tedizolidphosphat Dosis werden als aktives Tedizolid ausgeschieden. Die Eliminations-Halbwertszeit von Tedizolid beträgt etwa 12 Stunden, die Clearance nach intravenöser Anwendung beträgt 6-7 l pro Stunde.

Linearität/Nicht-Linearität

In Bezug auf Dosis und Zeit weist Tedizolid ein lineares pharmakokinetisches Profil auf. Innerhalb des Dosierungsbereichs von 200 mg bis 1 200 mg (orale Einzeldosis) bzw. 100 mg bis 400 mg (intravenöse Einzeldosis) stiegen die C_{\max} - und AUC-Werte von Tedizolid etwa proportional zur Dosis. Konzentrationen im Steady-State werden innerhalb von 3 Tagen erreicht, was darauf hinweist, dass nach mehrfacher oraler oder intravenöser Gabe einmal täglich eine mit etwa 30 % mäßige Akkumulation des Wirkstoffs stattfindet, wie es die Halbwertszeit von etwa 12 Stunden bereits erwarten lässt.

Besondere Patientengruppen

Eingeschränkte Nierenfunktion

Nach Anwendung einer i.v.-Einzeldosis von 200 mg Tedizolidphosphat bei 8 Studienteilnehmern mit schwerer Nierenfunktionsstörung, definiert als eGFR < 30 ml/min, blieb im Vergleich zur Kontrollgruppe der 8 gesunden Probanden der C_{\max} -Wert im Wesentlichen unverändert, und $AUC_{0-\infty}$ veränderte sich um weniger als 10 %. Eine Auswertung einer Studie mit Teilnehmern mit terminaler Nierenerkrankung (eGFR < 15 ml/min) hat ergeben, dass sich Tedizolid durch Hämodialyse nicht in nennenswertem Maße aus dem Körperfkreislauf eliminieren lässt. Die glomeruläre Filtrationsrate eGFR wurde mithilfe der MDRD4-Gleichung errechnet.

Eingeschränkte Leberfunktion

Nach Anwendung einer oralen Einzeldosis von 200 mg Tedizolidphosphat ergibt sich bei Patienten mit mäßiger (n=8) oder schwerer (n=8) Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klassen B und C) keine Änderung in der Pharmakokinetik von Tedizolid.

Ältere Patienten (≥ 65 Jahre)

Die Pharmakokinetik von Tedizolid bei älteren gesunden Probanden (65 Jahre oder älter, darunter mindestens 5 Probanden im Alter von mindestens 75 Jahren; n=14) war vergleichbar nach Einnahme

einer oralen Einzeldosis von Tedizolidphosphat 200 mg mit der von jüngeren Kontrollprobanden (25 bis 45 Jahre; n=14).

Kinder und Jugendliche

Die Pharmakokinetik von Tedizolid wurde an Jugendlichen (12 bis 17 Jahre; n=20) nach Anwendung einer oralen bzw. i.v. Einzeldosis von Tedizolidphosphat 200 mg und an Jugendlichen (12 bis < 18 Jahren; n=91), die Tedizolidphosphat 200 mg i.v. oder oral alle 24 Stunden über 6 Tage erhielten, beurteilt. Die geschätzten Durchschnittswerte von C_{max} und $AUC_{0-24\text{ h}}$ im Steady-State für Tedizolid waren bei Jugendlichen 3.37 µg/ml und 30.8 µg h/ml, ähnlich den Werten bei Erwachsenen.

Die mittleren pharmakokinetischen Parameter von Tedizolid nach Mehrfachgabe von Tedizolidphosphat als intravenöse Infusion und als orale Tablette für pädiatrische Patienten < 12 Jahren sind in Tabelle 2 aufgeführt. Im Vergleich zu erwachsenen Patienten, die einmal täglich 200 mg Tedizolidphosphat erhalten, sind die Steady-State-Expositionen ($AUC_{0-24\text{ h}}$ und C_{max}) bei pädiatrischen Patienten < 12 Jahren, die die empfohlene Tedizolidphosphat-Dosierung erhalten, höher.

Tabelle 2: Geometrischer Mittelwert (%CV) der prognostizierten Schätzungen der populationspharmakokinetischen Steady-State-Parameter von Tedizolid bei pädiatrischen Patienten^a < 12 Jahren und mit einem Gewicht von mindestens 35 kg

Dosierungsschema	Gesamtdosis pro Tag	Art der Anwendung	Steady-State $AUC_{0-24\text{ h}}$ (µg h/ml)	Steady-State C_{max} (µg/ml)
200 mg 1x täglich	200 mg	i.v.	38.70 (32.00)	5.02 (15.73)
		Oral (Tablette)	36.96 (32.00)	3.21 (21.16)

AUC, Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve; Cmax, maximale Konzentration;
%CV, Variationskoeffizient.

^a N=16

Geschlecht

Die Auswirkung des Geschlechts auf die Pharmakokinetik von Tedizolidphosphat wurde in klinischen Studien und in einer Analyse der Populations-Pharmakokinetik an gesunden männlichen und weiblichen Personen beurteilt. Die Pharmakokinetik von Tedizolid war bei männlichen und weiblichen Personen gleich.

Studien zu Arzneimittelwechselwirkungen

Wirkungen von anderen Arzneimitteln auf Sivextro

In-vitro-Studien haben gezeigt, dass Arzneimittelwechselwirkungen zwischen Tedizolid und Inhibitoren oder Induktoren von Cytochrom P450 (CYP)-Isoenzymen nicht vorhersehbar sind.

In vitro wurden mehrere Isoformen der Sulfotransferase (SULT) (SULT1A1, SULT1A2 und SULT2A1) identifiziert, die in der Lage sind Tedizolid zu konjugieren. Dies deutet darauf hin, dass sich kein einzelnes Isoenzym kritisch auf die Tedizolid-Clearance auswirkt.

Wirkungen von Sivextro auf andere Arzneimittel

Enzyme des Arzneimittelstoffwechsels

In-vitro-Studien mit humanen Lebermikrosomen weisen darauf hin, dass Tedizolidphosphat und Tedizolid keine signifikante inhibitorische Wirkung auf den durch die CYP-Isoenzyme CYP1A2, CYP2C19, CYP2A6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6 und CYP3A4 vermittelten Stoffwechsel haben. Tedizolid hatte keinen Einfluss auf die Aktivität der ausgewählten CYP-Isoenzyme, allerdings wurde in Leberzellen *in vitro* eine Induktion der CYP3A4-mRNA beobachtet.

Eine klinische Studie, in der die Pharmakokinetik von Midazolam (CYP3A4-Substrat) nach Gabe einer Einzeldosis (2 mg) allein oder in Kombination mit Tedizolidphosphat (einmal tägliche orale

Dosis von 200 mg für 10 Tage) verglichen wurde, zeigte keinen klinisch relevanten Unterschied der C_{max} bzw. AUC-Werte von Midazolam. Eine Dosisanpassung von gleichzeitig angewendeten CYP3A4-Substraten während einer Sivextro-Behandlung ist nicht notwendig.

Membrantransporter

In vitro wurde geprüft, inwieweit Tedizolid oder Tedizolidphosphat den Transport von Prüfsubstraten wichtiger Transportproteine für die Aufnahme (OAT1, OAT3, OATP1B1, OATP1B3, OCT1 und OCT2) und den Ausstrom (P-gp und BCRP) von Wirkstoffen hemmen können. Klinisch relevante Wechselwirkungen mit diesen Transportern sind nicht zu erwarten, mit Ausnahme von BCRP.

In einer klinischen Studie, in der die Pharmakokinetik von Rosuvastatin (BCRP-Substrat) nach Gabe einer Einzeldosis (10 mg) allein oder bei gleichzeitiger oraler Einnahme von Tedizolidphosphat 200 mg verglichen wurde, wurde für Rosuvastatin bei gleichzeitiger Gabe von Sivextro ein Anstieg der AUC um ca. 70 % und der C_{max} um ca. 55 % gezeigt. Folglich kann es bei oraler Einnahme von Sivextro zu einer Hemmung des BCRPs im Darm kommen.

Monoaminoxidase-Hemmung

Tedizolid ist *in vitro* ein reversibler Inhibitor der Monoaminoxidase-Enzyme (MAO); vergleicht man jedoch die IC₅₀ und die erwartete Plasmaexposition beim Menschen, so wird keine Wechselwirkung erwartet. In den speziell zur Beurteilung des Potenzials für solche Wechselwirkungen durchgeführten Phase-I-Studien wurden keine Anzeichen für eine MAO-A-Hemmung beobachtet.

Adrenerge Wirkstoffe

Es wurden zwei placebokontrollierte Cross-over-Studien durchgeführt, in denen beurteilt wurde, inwieweit 200 mg Tedizolidphosphat oral im Steady-State die Pressoreffekte von Pseudoephedrin und Tyramin bei gesunden Probanden verstärken könnte. Unter Pseudoephedrin wurden keine bedeutsamen Veränderungen des Blutdrucks oder der Herzfrequenz beobachtet. Die mittlere erforderliche Tyramin-Dosis zur Verursachung eines Anstiegs des systolischen Blutdrucks von ≥30 mmHg gegenüber dem Wert vor der Dosierung betrug 325 mg bei Tedizolidphosphat, gegenüber 425 mg bei Placebo. Es ist nicht zu erwarten, dass die Anwendung von Sivextro zusammen mit tyraminreichen Nahrungsmitteln (d. h. mit einem Tyramingehalt von etwa 100 mg) einen Pressoreffekt hervorrufen würde.

Serotonerge Wirkstoffe

In einem Mausmodell zur Prognose der serotonergen Aktivität im Gehirn haben sich die serotonergen Wirkungen bei Tedizolidphosphat-Dosierungen, die bis zum 30-Fachen über der entsprechenden Dosis für den Menschen lagen, nicht von denen der Vehikel-Kontrolle unterschieden. Zur Wechselwirkung zwischen serotonergen Wirkstoffen und Tedizolidphosphat bei Patienten liegen nur begrenzte Daten vor. Probanden, die serotonerge Wirkstoffe, einschließlich Antidepressiva wie selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRIs), trizyklische Antidepressiva und Serotonin-5-Hydroxytryptamin- (5-HT1-) Rezeptoragonisten (Triptane), Meperidin oder Buspiron anwenden, waren in den Phase-III-Studien ausgeschlossen.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Mit Tedizolidphosphat wurden keine Langzeitstudien zur Karzinogenität durchgeführt.

In ein- bzw. dreimonatigen Studien an Ratten wurde nach wiederholter oraler und intravenöser Gabe von Tedizolidphosphat eine dosis- und zeitabhängige Hypozellularität (myeloide Zellen, erythroide Zellen und Megakaryozyten) im Knochenmark beobachtet, die von einer Abnahme der zirkulierenden Erythrozyten (red blood cells, RBCs), Leukozyten (white blood cells, WBCs) und Thrombozyten begleitet war. Diese Effekte waren teilweise reversibel und traten bei etwa 6fachen therapeutischen Expositionen auf (auf Basis der AUC). In einer einmonatigen Studie zur Immuntoxikologie bei Ratten zeigte sich, dass durch wiederholte orale Gaben von Tedizolidphosphat die Anzahl der B- und T-Zellen der Milz signifikant vermindert und die IgG-Titer im Plasma vermindert waren. Diese Effekte traten bei etwa 3fachen therapeutischen Expositionen (AUC) auf.

Studien an juvenilen Ratten zeigten keine zusätzliche spezifische Toxizität, im Vergleich zu den bereits identifizierten Effekten in Studien an erwachsenen Ratten. Allerdings war die Exposition beim No Observed Adverse Effect Level (NOAEL) (basierend auf AUC_{0-24h}) bei juvenilen Ratten halb so hoch wie die Exposition bei erwachsenen Ratten in der 28-Tage Studie. Dementsprechend waren die Plasmaspiegel in der Toxizitätsstudie bei juvenilen Ratten vergleichbar mit den Spiegeln der pädiatrischen Patienten bei humaner therapeutischer Dosis von Tedizolidphosphat.

Eine spezielle Studie zur Neuropathologie wurde an pigmentierten Long-Evans-Ratten durchgeführt, die bis zu 9 Monate lang täglich mit Tedizolidphosphat behandelt wurden. In dieser Studie wurde eine sensitive morphologische Beurteilung von perfusionsfixiertem peripheren und ZNS-Gewebe vorgenommen. Nach 1-, 3-, 6-bzw. 9-monatiger oraler Behandlung mit bis zu 8fachen therapeutischen Expositionen (auf Basis der AUC), traten keinerlei Anzeichen von Neurotoxizität auf, einschließlich neurologischer Verhaltensänderungen, optischer oder peripherer Neuropathien.

In allen *In-vitro*-Assays (bakterieller Rückmutationstest [Ames], Test auf chromosomal Aberrationen in Lungenzellen des Chinesischen Hamsters [chinese hamster lung, CHL]) und in allen *In-vivo*-Tests (Knochenmark-Mikronukleus-Test an Mäusen, Test auf unplanmäßige DNA-Synthese in den Leberzellen von Ratten) waren die Ergebnisse der Genotoxizitätstests für Tedizolidphosphat negativ. Aus Tedizolidphosphat nach metabolischer Aktivierung (*in vitro* und *in vivo*) erzeugtes Tedizolid wurde ebenfalls auf Genotoxizität getestet. In einem *In-vitro*-Test auf chromosomal Aberrationen in CHL-Zellen wurde Tedizolid positiv getestet, in anderen *In-vitro*-Assays (Ames, Mutagenitätstest mit murinen Lymphomzellen) sowie *in vivo* in einem Knochenmark-Mikronukleus-Test an Mäusen wurde es jedoch negativ auf Genotoxizität getestet.

In oralen Dosierungen bis zur getesteten Höchstdosis von 50 mg/kg/Tag bzw. in oralen Dosierungen bis zur getesteten Höchstdosis von 15 mg/kg/Tag hat Tedizolidphosphat keine unerwünschten Wirkungen auf die Fertilität oder die reproduktive Leistung, einschließlich der Spermatogenese, von männlichen Ratten bzw. von erwachsenen weiblichen Ratten, gezeigt. Diese Dosierungen entsprechen etwa einer 5,3fachen (Männchen) bzw. einer 4,2fachen (Weibchen) therapeutischen Exposition, verglichen mit den Tedizolid Plasma AUC_{0-24h} Werten einer therapeutischen oralen Dosis beim Menschen.

Studien zur embryonalen und fetalen Entwicklung von Mäusen und Ratten haben bei 4fachen bzw. 6fachen therapeutischen Expositionen (AUC), keine Hinweise auf teratogene Effekte ergeben. In den Studien zur embryonalen und fetalen Entwicklung verursachte Tedizolidphosphat toxische Wirkungen auf die fetale Entwicklung von Mäusen und Ratten. Die bei Mäusen bei nicht vorhandener maternaler Toxizität aufgetretenen Wirkungen auf die fetale Entwicklung waren ein verringertes fetales Körpergewicht sowie eine Zunahme der Inzidenz von fusionierten Rippenknorpeln (eine Exazerbation der normalen genetischen Prädisposition für Veränderungen des Brustbeins im CD-1-Mausstamm), die bei der hohen Dosis von 25 mg/kg/Tag (das 4-Fache der anhand der AUCs für den Menschen erwarteten Exposition) auftraten. Bei Ratten wurde ein verringertes fetales Körpergewicht sowie eine Zunahme von skelettalen Abweichungen, wie eine verminderte Ossifikation der Sternebrae, der Wirbel und des Schädels beobachtet, die bei der hohen Dosis von 15 mg/kg/Tag (das 6-Fache der anhand der AUCs für den Menschen erwarteten Exposition) auftraten und mit einer maternalen Toxizität (verringertes maternales Körpergewicht) einhergingen. Die NOAELs in Bezug auf die fetale Toxizität bei Mäusen (5 mg/kg/Tag) sowie die maternale und fetale Toxizität bei Ratten (2,5 mg/kg/Tag) entsprachen in etwa der therapeutischen Exposition (AUC).

Tedizolid geht in die Milch laktierender Ratten über, dabei waren die beobachteten Konzentrationen die gleichen wie die im maternalen Plasma gemessenen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern

Mikrokristalline Cellulose
Mannitol
Povidon
Crosppovidon
Magnesiumstearat

Filmbeschichtung

Polyvinylalkohol
Titandioxid (E 171)
Macrogol
Talkum
Eisen(III)-hydroxid-oxid (E 172)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

6 × 1 Tablette in durchsichtigen, aus Aluminium/Polyethylenterephthalat (PET)/Papier-Folien und Polyvinylchlorid (PVC)/Polyvinylidenchlorid (PVdC) bestehenden perforierten kindergesicherten Blisterfolien zur Abgabe von Einzeldosen.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMER

EU/1/15/991/001

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 23. März 2015

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 09. Januar 2020

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <https://www.ema.europa.eu> verfügbar.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Sivextro 200 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Durchstechflasche enthält Dinatrium-Tedizolidphosphat entsprechend 200 mg Tedizolidphosphat.

Nach der Rekonstitution enthält jeder ml 50 mg Tedizolidphosphat.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (Pulver zur Herstellung eines Konzentrats).

Weißes bis cremefarbenes Pulver.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsbereiche

Sivextro Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung ist zur Behandlung von akuten bakteriellen Haut- und Weichgewebeinfektionen (acute bacterial skin and skin structure infections, ABSSSI) ab der Geburt indiziert (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1).

Die allgemein anerkannten Richtlinien zur bestimmungsgemäßen Anwendung von antibakteriellen Wirkstoffen sind zu beachten.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Erwachsene sowie Jugendliche und Kinder mit einem Gewicht von mindestens 35 kg
Die empfohlene Dosierung von Tedizolidphosphat ist einmal täglich 200 mg für 6 Tage.

Tedizolidphosphat Tabletten oder Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung können als Initialtherapie verwendet werden. Patienten, die die Behandlung mit der parenteralen Darreichungsform beginnen, können bei klinischer Indikation auf die orale Darreichungsform umgestellt werden.

Jugendliche und Kinder mit einem Gewicht unter 35 kg

Die empfohlene intravenöse Dosierung von Tedizolidphosphat ist in Tabelle 1 aufgeführt. Diesen Patienten wird Tedizolidphosphat zweimal täglich als intravenöse Infusion über 1 Stunde für 6 Tage verabreicht.

Tabelle 1: Intravenöse Dosierung von Tedizolidphosphat für pädiatrische Patienten mit einem Körpergewicht unter 35 kg

Gewichtsbereich (kg)	Dosierung	Häufigkeit
1 bis weniger als 3	6 mg	Zweimal täglich
3 bis weniger als 6	12 mg	Zweimal täglich
6 bis weniger als 10	20 mg	Zweimal täglich
10 bis weniger als 14	30 mg	Zweimal täglich
14 bis weniger als 20	40 mg	Zweimal täglich
20 bis weniger als 35	60 mg	Zweimal täglich

Falls eine Dosis vergessen wurde, sollte diese so bald wie möglich angewendet werden, sofern bis zur nächsten planmäßigen Dosis des Patienten mehr als 8 Stunden verbleiben. Falls weniger als 8 Stunden bis zur nächsten Dosis verbleiben, sollte der Arzt bis zur nächsten planmäßigen Dosis mit der Anwendung warten. Es sollte nicht die doppelte Dosis angewendet werden, um eine vergessene Dosis auszugleichen.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten (≥ 65 Jahre)

Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich (siehe Abschnitt 5.2). Die klinischen Erfahrungen mit Patienten ≥ 75 Jahre sind begrenzt.

Eingeschränkte Leberfunktion

Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

Eingeschränkte Nierenfunktion

Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

Kinder und Jugendliche

Tedizolidphosphat ist für Jugendliche und Kinder mit einem Gewicht über 35 kg als 200mg Tablette verfügbar.

Art der Anwendung

Sivextro muss intravenös über 60 Minuten infundiert werden.

Hinweise zur Rekonstitution und Verdünnung des Arzneimittels vor der Anwendung siehe Abschnitt 6.6.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Patienten mit Neutropenie

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Tedizolidphosphat bei Patienten mit Neutropenie (Anzahl neutrophiler Granulozyten $< 1\ 000$ Zellen/mm 3) sind bisher nicht untersucht worden. In einem Tiermodell für Infektionen war die antibakterielle Aktivität von Tedizolid bei Fehlen von Granulozyten vermindert. Die klinische Relevanz dieses Befundes ist nicht bekannt. Bei der

Behandlung von Patienten mit Neutropenie und ABSSSI sollten andere Therapiemöglichkeiten in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitt 5.1).

Mitochondriale Dysfunktion

Tedizolid hemmt die Proteinsynthese in den Mitochondrien. Infolge dieser Hemmung können Nebenwirkungen wie Laktatazidose, Anämie und (optische und periphere) Neuropathien auftreten. Diese Ereignisse wurden bei einem anderen Oxazolidinon nach Anwendung über einen längeren als den für Tedizolidphosphat empfohlenen Zeitraum beobachtet.

Myelosuppression

Unter der Behandlung mit Tedizolidphosphat sind Thrombozytopenie, erniedrigte Hämoglobinspiegel und eine erniedrigte Anzahl neutrophiler Granulozyten beobachtet worden. Bei Patienten, die mit einem anderen Oxazolidinon behandelt wurden, wurde über Fälle von Anämie, Leukopenie und Panzytopenie berichtet; dabei schien das Risiko für das Auftreten dieser Wirkungen mit der Behandlungsdauer zusammenzuhängen.

Die meisten Fälle von Thrombozytopenie traten bei einer Behandlung auf, die länger als die empfohlene Dauer dauerte. Bei Patienten mit Niereninsuffizienz kann ein Zusammenhang mit einer Thrombozytopenie bestehen. Patienten, die eine Myelosuppression entwickeln, sollten überwacht und das Nutzen-Risiko sollte neu bewertet werden. Wenn die Behandlung fortgesetzt wird, sollten eine engmaschige Überwachung des Blutbilds und geeignete Strategien der Handhabung implementiert werden.

Periphere Neuropathie und Sehnervenerkrankungen

Bei Patienten, die über einen längeren als den für Tedizolidphosphat empfohlenen Zeitraum mit einem anderen Oxazolidinon behandelt wurden, sind periphere Neuropathien sowie manchmal bis zu einem Sehverlust fortschreitende optische Neuropathien berichtet worden. Bei den Patienten, die über den empfohlenen Therapiezeitraum von 6 Tagen mit Tedizolidphosphat behandelt wurden, sind keine Neuropathien (optisch oder peripher) berichtet worden. Alle Patienten sollten angehalten werden, Symptome von Sehstörungen, wie Veränderungen der Sehschärfe, Veränderungen des Farbensehens, verschwommenes Sehen oder Gesichtsfeldausfälle zu melden. In solchen Fällen wird eine rasche Abklärung des Ereignisses empfohlen, gegebenenfalls mit Überweisung an einen Augenarzt.

Laktatazidose

Bei der Anwendung eines anderen Oxazolidinons sind Fälle von Laktatazidose berichtet worden. Bei den Patienten, die über den empfohlenen Therapiezeitraum von 6 Tagen mit Tedizolidphosphat behandelt wurden, ist keine Laktatazidose berichtet worden.

Hypersensitivitätsreaktionen

Wegen des Risikos von Kreuzallergien sollte Tedizolidphosphat bei Patienten mit bekannter Überempfindlichkeit gegen andere Oxazolidinone mit Vorsicht angewendet werden.

Clostridioides difficile-assoziierte Diarröhö

Clostridioides difficile-assoziierte Diarröhö (CDAD) ist unter Tedizolidphosphat berichtet worden (siehe Abschnitt 4.8). Der Schweregrad der CDAD kann dabei von leichter Diarröhö bis zu einer tödlichen Kolitis reichen. Durch die Behandlung mit Antibiotika wird die normale Dickdarmflora verändert, was zu einem übermäßigen Wachstum von *C. difficile* führen kann.

Bei allen Patienten mit schwerer Diarröhö nach der Anwendung von Antibiotika ist eine CDAD in Betracht zu ziehen. Eine sorgfältige Anamnese ist erforderlich, da Fälle von CDAD berichtet wurden, die nach mehr als zwei Monaten nach der Anwendung von Antibiotika aufgetreten sind.

Bei Verdacht auf CDAD oder bestätigter CDAD müssen Tedizolidphosphat und, falls möglich, andere nicht gegen *C. difficile* gerichtete Antibiotika abgesetzt und unverzüglich geeignete Therapiemaßnahmen eingeleitet werden. Dabei sollten geeignete unterstützende Maßnahmen, eine Antibiotikabehandlung gegen *C. difficile* sowie eine Beurteilung aus chirurgischer Sicht in Betracht gezogen werden Arzneimittel, die die Peristaltik hemmen, dürfen in dieser Situation nicht gegeben werden.

Monoaminoxidase-Hemmung

In vitro ist Tedizolid ein reversibler, nicht-selektiver Inhibitor der Monoaminoxidase-Enzyme (MAO), (siehe Abschnitt 4.5).

Serotonin-Syndrom

Es liegen Spontanberichte über das Auftreten eines Serotonin-Syndroms im Zusammenhang mit einer kombinierten Anwendung von Oxazolidinonen, inklusive Tedizolidphosphat, mit serotonergen Arzneistoffen (wie Antidepressiva und Opioide) vor (siehe Abschnitt 4.5).

Vorsicht ist geboten, wenn Tedizolid zusammen mit diesen Arzneimitteln angewendet wird. Die Patienten sollen engmaschig auf Anzeichen und Symptome eines Serotonin-Syndroms wie kognitive Dysfunktion, Hyperpyrexie, Hyperreflexie und Koordinationsstörungen überwacht werden. Wenn Anzeichen oder Symptome auftreten, sollen Ärzte in Betracht ziehen, einen oder beide Wirkstoffe abzusetzen.

Nicht sensible Mikroorganismen

Wird Tedizolidphosphat verordnet, obwohl der Nachweis einer bakteriellen Infektion fehlt bzw. kein starker Verdacht auf eine solche vorliegt, so erhöht sich das Risiko für die Entwicklung arzneimittelresistenter Bakterien.

Tedizolid ist im Allgemeinen nicht aktiv gegen Gram-negative Bakterien.

Einschränkungen der klinischen Daten

In Bezug auf ABSSSI waren die Arten der behandelten Infektionen nur auf Zellulitis/Erysipel oder größere Hautabszesse sowie Wundinfektionen begrenzt. Andere Arten von Hautinfektionen wurden nicht untersucht.

Es liegen nur begrenzte Erfahrungen mit Tedizolidphosphat bei der Behandlung von Patienten mit begleitenden akuten bakteriellen Haut- und Weichgewebeinfektionen und sekundärer Bakterämie vor; in Bezug auf die Behandlung von ABSSSI mit schwerer Sepsis oder septischem Schock liegen keinerlei Erfahrungen vor.

In die kontrollierten klinischen Studien waren keine Patienten mit Neutropenie (Anzahl neutrophiler Granulozyten <1 000 Zellen/mm³) und keine stark immungeschwächten Patienten eingeschlossen.

Natrium

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Durchstechflasche, d. h., es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Pharmakokinetische Wechselwirkungen

In einer klinischen Studie, in der die Pharmakokinetik von Rosuvastatin (Brustkrebs-Resistenzprotein, *breast cancer resistance protein* [BCRP-Substrat]) nach Gabe einer Einzeldosis (10 mg) allein oder in

Kombination mit Tedizolidphosphat (einmal tägliche orale Dosis von 200 mg) verglichen wurde, wurde für Rosuvastatin bei gleichzeitiger Gabe von Tedizolidphosphat ein Anstieg der AUC um ca. 70 % bzw. der C_{max} um ca. 55 % gezeigt. Demzufolge kann die orale Gabe von Tedizolidphosphat zur Hemmung des BCRPs im Darm führen. Falls möglich, sollte in Betracht gezogen werden, die Anwendung der Begleittherapie mit einem BCRP-Substrat (wie z.B. Imatinib, Lapatinib, Methotrexat, Pitavastatin, Rosuvastatin, Sulfasalazin und Topotecan) während der sechstägigen Behandlung mit oral verabreichtem Tedizolidphosphat zu unterbrechen.

Pharmakodynamische Wechselwirkungen

Monoaminoxidase-Hemmung

Tedizolid ist *in vitro* ein reversibler Inhibitor der Monoaminoxidase-Enzyme (MAO); vergleicht man jedoch die mittlere Hemmkonzentration IC_{50} für die MAO-A-Inhibition und die erwartete Plasmaexposition beim Menschen, so wird keine Wechselwirkung erwartet. An gesunden Probanden sind Studien zu Wechselwirkungen durchgeführt worden, um die Wirkungen von 200 mg Tedizolidphosphat oral im Steady-State auf Pressoreffekte von Pseudoephedrin und Tyramin zu bestimmen. Bei gesunden Probanden wurden mit Pseudoephedrin keine bedeutsamen Veränderungen des Blutdrucks oder der Herzfrequenz und keine klinisch relevante Erhöhung der Tyramin-Sensitivität beobachtet.

Potenzielle serotonerge Wechselwirkungen

Das Potenzial für serotonerge Wechselwirkungen ist weder an Patienten noch an gesunden Probanden untersucht worden (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

Erfahrungen nach Markteinführung: Es gibt Berichte von Patienten, die während der gemeinsamen Einnahme von Tedizolid und serotonergen Arzneimitteln (Antidepressiva, Opioide) ein Serotonin-Syndrom entwickelten, das nach Absetzen eines oder beider Medikamente abgeklungen ist.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Bisher liegen keine Erfahrungen mit der Anwendung von Tedizolidphosphat bei Schwangeren vor. Studien an Mäusen und Ratten haben Auswirkungen auf die Entwicklung gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Aus Vorsichtsgründen soll eine Anwendung von Tedizolidphosphat während der Schwangerschaft vermieden werden.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Tedizolidphosphat oder seine Metaboliten beim Menschen in die Muttermilch übergehen. Tedizolid wird in die Muttermilch von Ratten ausgeschieden (siehe Abschnitt 5.3). Ein Risiko für das gestillte Kind kann nicht ausgeschlossen werden. Es muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist oder ob auf die Behandlung mit Tedizolidphosphat verzichtet werden soll bzw. die Behandlung mit Sivextro zu unterbrechen ist. Dabei ist sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Frau zu berücksichtigen.

Fertilität

Die Auswirkungen von Tedizolidphosphat auf die Fertilität beim Menschen sind nicht untersucht worden. Tierexperimentelle Studien mit Tedizolidphosphat lassen nicht auf schädliche Auswirkungen auf die Fertilität schließen (siehe Abschnitt 5.3).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Sivextro kann einen geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen haben, da es Schwindelgefühl, Ermüdung oder gelegentlich Somnolenz verursachen kann (siehe Abschnitt 4.8).

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Erwachsene

Bei den Patienten, die Tedizolidphosphat in den gepoolten kontrollierten klinischen Phase-III-Studien erhalten hatten (Tedizolidphosphat 200 mg einmal täglich über 6 Tage), waren die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen Übelkeit (6,9 %), Kopfschmerzen (3,5 %), Diarröh (3,2 %) und Erbrechen (2,3 %). Diese waren im Allgemeinen leicht bis mäßig ausgeprägt.

Das Sicherheitsprofil bei den Patienten, die Tedizolidphosphat intravenös allein erhalten hatten, war nahezu das gleiche wie bei den Patienten, die die orale Darreichungsform allein erhalten hatten, bis auf die höhere Anzahl gemeldeter Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts unter oraler Anwendung.

Zusätzlich wurde die Sicherheit in einer randomisierten, doppelblind, multizentrischen Studie untersucht, die in China, den Philippinen, Taiwan und den USA durchgeführt wurde. Dabei erhielten zur Behandlung von ABSSSI insgesamt 292 erwachsene Patienten einmal täglich über 6 Tage 200 mg Tedizolidphosphat i.v. und/oder oral sowie 297 Patienten alle 12 Stunden über 10 Tage 600 mg Linezolid i.v. und/oder oral. Das Sicherheitsprofil dieser Studie war dem klinischer Phase-III-Studien ähnlich; allerdings wurden Reaktionen an der Infusionsstelle (Phlebitis) häufiger bei Studienteilnehmern unter Tedizolidphosphat (2,7 %) als in der Linezolid-Kontrollgruppe (0 %), insbesondere bei asiatischen Patienten, berichtet. Diese Ergebnisse deuten darauf hin, dass infusionsbedingte Reaktionen (Phlebitis) häufiger auftreten, als in früheren klinischen Studien mit Tedizolidphosphat beobachtet.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die folgenden Nebenwirkungen wurden in zwei vergleichenden Pivotalstudien der Phase III und eine Studie nach Zulassungserteilung an mit Sivextro behandelten Erwachsenen festgestellt (Tabelle 2). Anstieg von ALT (Alanin-Aminotransferase), Anstieg von AST(Aspartat-Aminotransferase) und abnormale Leberfunktionstest-Werte wurden als die einzigen Nebenwirkungen in einer Phase-III-Vergleichsstudie bei Patienten im Alter von 12 bis < 18 Jahren berichtet. Die Nebenwirkungen sind nach bevorzugter Bezeichnung (preferred term, PT) und Systemorganklasse sowie nach ihrer Häufigkeit klassifiziert. Die Häufigkeiten werden wie folgt definiert: sehr häufig ($\geq 1/10$); häufig ($\geq 1/100, < 1/10$); gelegentlich ($\geq 1/1\,000, < 1/100$); selten ($\geq 1/10\,000, < 1/1\,000$); sehr selten ($< 1/10\,000$); nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Tabelle 2 Nebenwirkungen nach Systemorganklassen und Häufigkeit, die in den klinischen Studien und/oder nach Markteinführung berichtet wurden.

Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkungen
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	gelegentlich:	vulvovaginale Pilzinfektion, Pilzinfektion, vulvovaginale Candidose, Abszess, <i>Clostridiooides difficile</i> -Kolitis, Dermatophytose, orale Candidose, Atemwegsinfektion
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	gelegentlich: nicht bekannt*:	Lymphadenopathie Thrombozytopenie*
Erkrankungen des Immunsystems	gelegentlich:	Arzneimittelüberempfindlichkeit

Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkungen
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	<i>gelegentlich:</i>	Dehydratation, Diabetes mellitus ungenügend eingestellt, Hyperkaliämie
Psychiatrische Erkrankungen	<i>gelegentlich:</i>	Schlaflosigkeit, Schlafstörung, Angst, Alptraum
Erkrankungen des Nervensystems	<i>häufig:</i> <i>gelegentlich:</i>	Kopfschmerz, Schwindelgefühl Sommolenz, Geschmacksstörung, Tremor, Parästhesie, Hypoästhesie
Augenerkrankungen	<i>gelegentlich:</i>	verschwommenes Sehen, Mouches volantes
Herzerkrankungen	<i>gelegentlich:</i>	Bradykardie
Gefäßerkrankungen	<i>gelegentlich:</i>	Hitzegefühl, Hitzewallung
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	<i>gelegentlich:</i>	Husten, trockene Nasenschleimhaut, Lungenstauung
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	<i>häufig:</i> <i>gelegentlich:</i>	Übelkeit, Diarröhö, Erbrechen Abdominalschmerzen, Obstipation, abdominale Beschwerden, Mundtrockenheit, Dyspepsie, Schmerzen im Oberbauch, Flatulenz, gastroösophageale Refluxerkrankung Blutstuhl, Brechreiz
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	<i>häufig:</i> <i>gelegentlich:</i>	Pruritus generalisiert Hyperhidrosis, Pruritus, Ausschlag, Urtikaria, Aloperzie, erythematöser Hauthausschlag, Ausschlag generalisiert, Akne, allergischer Pruritus, Ausschlag makulo-papulös, Ausschlag papulös, Ausschlag mit Juckreiz
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	<i>gelegentlich:</i>	Arthralgie, Muskelpasmen, Rückenschmerzen, Gliederbeschwerden, Nackenschmerzen
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	<i>gelegentlich:</i>	Uringeruch abnormal
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	<i>gelegentlich:</i>	vulvovaginaler Pruritus
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	<i>häufig:</i> <i>gelegentlich:</i>	Ermüdung, Reaktionen an der Einstichstelle (Phlebitis) Schüttelfrost, Schmerzen an der Einstichstelle, Reizbarkeit, Fieber, infusionsbedingte Reaktionen, peripheres Ödem
Untersuchungen	<i>gelegentlich:</i>	abgeschwächte Greifkraft, Transaminasen erhöht, Leukozytenzahl erniedrigt

* Basierend auf Berichten nach der Markteinführung. Da diese Reaktionen freiwillig berichtet werden und aus einer Population unbekannter Größe stammen, ist eine zuverlässige Schätzung der Häufigkeiten nicht möglich. Die Häufigkeit wird daher als „nicht bekannt“ eingestuft.

Kinder und Jugendliche

In Studien mit pädiatrischen Patienten ab der Geburt bis < 18 Jahren war das Sicherheitsprofil von Tedizolidphosphat im Allgemeinen dem bei Erwachsenen beobachteten Profil ähnlich.

Die am häufigsten auftretenden Nebenwirkungen bei pädiatrischen Patienten < 18 Jahren, die in den klinischen ABSSI-Studien Tedizolidphosphat erhielten, waren Übelkeit (1,1 %), Erbrechen (1,1 %) und Phlebitis (1,1 %).

Die Sicherheit von Tedizolidphosphat bei Jugendlichen wurde in einer klinischen Phase-III-Studie untersucht, in der 91 pädiatrische Patienten (12 bis < 18 Jahre) mit ABSSI für 6 Tage mit Sivextro

200 mg intravenös und/oder oral behandelt wurden und 29 Patienten mit ABSSI für 10 Tage mit Vergleichspräparaten behandelt wurden.

Die Sicherheit von Tedizolidphosphat (intravenös und/oder oral) wurde auch in 2 klinischen Studien untersucht, in denen 83 Kinder < 12 Jahren mehrere Dosen erhielten. Darunter waren 44 Kinder im Alter von 6 bis < 12 Jahren, die im Median für 9 Tage behandelt wurden (im Bereich von 1-12 Tagen), 16 Kinder im Alter von 2 bis < 6 Jahren, die im Median für 9 Tage behandelt wurden (im Bereich von 2-14 Tagen), 15 Kinder im Alter von 28 Tagen bis < 2 Jahren, die im Median für 10 Tage behandelt wurden (im Bereich von 6-11 Tagen) und 8 Neugeborene < 28 Tagen (4 reife Neugeborene und 4 Frühgeborene), die im Median für 3 Tage behandelt wurden (im Bereich von 3 Tagen).

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzugeben.

4.9 Überdosierung

Im Falle einer Überdosierung sollte Sivextro abgesetzt und eine allgemeine unterstützende Behandlung eingeleitet werden. Durch Hämodialyse lässt sich Tedizolid nicht in nennenswertem Maße aus dem Körperkreislauf eliminieren. In den klinischen Studien betrug die höchste angewendete Einzeldosis 1 200 mg. Alle bei diesem Dosisniveau beobachteten Nebenwirkungen waren leicht oder mäßig ausgeprägt.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antibiotika zur systemischen Anwendung, andere Antibiotika, ATC-Code: J01XX11

Wirkmechanismus

Tedizolidphosphat ist ein Oxazolidinonphosphat-Prodrug. Die antibakterielle Aktivität von Tedizolid beruht auf der Bindung an die 50S-Untereinheit der bakteriellen Ribosomen, was zu einer Hemmung der Proteinsynthese führt.

Tedizolid ist in erster Linie aktiv gegen Gram-positive Bakterien.

Tedizolid wirkt *in vitro* bakteriostatisch gegen Enterokokken, Staphylokokken und Streptokokken.

Resistenz

Die bei Staphylokokken und Enterokokken am häufigsten beobachteten zu Oxazolidinon-Resistenz führenden Mutationen finden sich in einer oder mehreren Kopien der 23S rRNA-Gene (G2576U und T2500A).

Bei Organismen, die über Mutationen in den für 23S rRNA oder ribosomale Proteine (L3 und L4) codierenden chromosomal Genen eine Resistenz gegen Oxazolidinone aufweisen, besteht im Allgemeinen auch eine Kreuzresistenz gegen Tedizolid.

Für einen zweiten Resistenzmechanismus codiert ein Plasmid-getragenes, Transposon-assoziiertes Chloramphenicol-Florfenicol-Resistenzgen (*cfr*), das Staphylokokken und Enterokokken Resistenz gegen Oxazolidinone, Phencole, Lincosamide, Pleuromutiline, Streptogramin A und 16-gliedrige Makrolide verleiht. Da sich in der Position C5 eine Hydroxymethylgruppe befindet, behält Tedizolid

seine Aktivität gegen *Staphylococcus aureus*-Stämme, die das *cfr*-Gen exprimieren, wenn keine chromosomalen Mutationen vorliegen.

Der Wirkmechanismus unterscheidet sich von dem anderer nicht zur Oxazolidinon-Klasse zählender Antibiotika. Daher ist eine Kreuzresistenz zwischen Tedizolid und anderen Antibiotika-Klassen unwahrscheinlich.

Antibakterielle Aktivität in der Kombination mit anderen antibakteriellen und antifungalen Wirkstoffen

In-vitro-Studien zur Wirkstoffkombination von Tedizolid mit Amphotericin B, Aztreonam, Ceftazidim, Ceftriaxon, Ciprofloxacin, Clindamycin, Colistin, Daptomycin, Gentamicin, Imipenem, Ketoconazol, Minocyclin, Piperacillin, Rifampicin, Terbinafin, Trimethoprim/Sulfamethoxazol und Vancomycin wiesen weder Synergien noch Antagonismen nach.

Grenzwerte der Empfindlichkeitstestung

Die Interpretationskriterien für die Empfindlichkeitstestung in der MHK (minimalen Hemmkonzentration) wurden vom Europäischen Ausschuss für die Untersuchung auf Antibiotikaempfindlichkeit (EUCAST) für Tedizolid festgelegt und sind hier aufgeführt:

https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints_en.xlsx

Pharmakokinetische/pharmakodynamische Zusammenhänge

In murinen *S. aureus*-Infektionsmodellen (Zielgewebe Oberschenkel und Lunge) erwies sich das AUC/MHK-Verhältnis als der am besten mit der Wirksamkeit korrelierende pharmakodynamische Parameter.

In einem Oberschenkel-Infektionsmodell von *S. aureus* bei Mäusen war bei vollständigem Fehlen von Granulozyten die antibakterielle Aktivität von Tedizolid vermindert. Bei neutropenischen Mäusen betrug das AUC/MHK-Verhältnis zum Erreichen der Bakteriostase mindestens das 16-Fache des bei immunkompetenten Tieren beobachteten Verhältnisses (siehe Abschnitt 4.4).

Klinische Wirksamkeit gegen spezifische Erreger

In klinischen Studien wurde die Wirksamkeit gegen die unter den einzelnen Indikationen aufgeführten Erreger nachgewiesen, die *in vitro* gegen Tedizolid sensibel waren.

Akute bakterielle Haut- und Weichgewebeinfektionen

- *Staphylococcus aureus*
- *Streptococcus pyogenes*
- *Streptococcus agalactiae*
- *Streptococcus anginosus*-Gruppe (einschließlich *S. anginosus*, *S. intermedius* und *S. constellatus*)

Antibakterielle Aktivität gegen andere relevante Erreger

Gegen die folgenden Erreger wurde keine klinische Wirksamkeit nachgewiesen, obwohl *in-vitro*-Studien auf eine mögliche Sensibilität gegen Tedizolid hindeuten, sofern die Erreger keine erworbenen Resistenzmechanismen aufweisen:

- *Staphylococcus lugdunensis*

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Sivextro eine Zurückstellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in einer oder mehreren pädiatrischen Altersklassen in der Behandlung von akuten bakteriellen Haut- und Weichgewebeinfektionen gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

In seiner oralen und intravenösen Darreichungsform ist Tedizolidphosphat ein Prodrug, das von Phosphatasen rasch in Tedizolid, den mikrobiologisch aktiven Anteil, umgewandelt wird. In diesem Abschnitt wird ausschließlich das pharmakokinetische Profil von Tedizolid besprochen. Die pharmakokinetischen Studien wurden an gesunden Probanden durchgeführt; die Analysen zur Populations-Pharmakokinetik an Patienten aus den Phase-III-Studien.

Resorption

Im Steady-State waren die durchschnittlichen (standard deviation, SD) C_{max} -Werte für Tedizolid von 2,2 (0,6) bzw. 3,0 (0,7) µg/ml sowie die AUC-Werte von 25,6 (8,5) bzw. 29,2 (6,2) µg*h/ml bei der oralen und der intravenösen Darreichungsform von Tedizolidphosphat gleich. Die absolute biologische Verfügbarkeit von Tedizolid beträgt mehr als 90 %. Die Tedizolid-Spitzenkonzentrationen im Plasma werden bei oraler Anwendung von Tedizolidphosphat im Nüchternzustand etwa 3 Stunden nach der Dosierung erreicht.

Bei Anwendung von Tedizolidphosphat nach einer fettreichen Mahlzeit sind die Spitzenkonzentrationen (C_{max}) von Tedizolid im Vergleich zum Nüchternzustand um etwa 26 % vermindert und werden 6 Stunden später erreicht; die Gesamtexposition ($AUC_{0-\infty}$) bleibt jedoch im Vergleich zum Nüchternzustand unverändert.

Verteilung

Im Durchschnitt wird Tedizolid zu etwa 70-90 % an menschliche Plasmaproteine gebunden. Nach einer i.v.-Einздosis von Tedizolidphosphat 200 mg lag das durchschnittliche Verteilungsvolumen von Tedizolid im Steady-State bei gesunden Erwachsenen (n=8) bei 67 bis 80 l.

Biotransformation

Tedizolidphosphat wird von den endogenen Phosphatasen in Plasma und Gewebe in seinen mikrobiologisch aktiven Anteil Tedizolid umgewandelt. Außer Tedizolid, das zu etwa 95 % zu der gesamten Radiocarbon-AUC im Plasma beiträgt, gibt es keine anderen signifikanten zirkulierenden Metaboliten. Bei einer Inkubation mit gepoolten humanen Lebermikrosomen hat sich Tedizolid als stabil erwiesen, was darauf hinweist, dass es kein Substrat für CYP450-Leberenzyme darstellt. An der Biotransformation von Tedizolid sind mehrere Sulfotransferase-(SULT-)Enzyme beteiligt (SULT1A1, SULT1A2 und SULT2A1); dabei entsteht ein inaktives und nicht zirkulierendes Sulfat-Konjugat, das in den Exkrementen erscheint.

Elimination

Tedizolid wird hauptsächlich als nicht zirkulierendes Sulfat-Konjugat über die Exkremente ausgeschieden. Nach Anwendung einer oralen Einzeldosis von ^{14}C -markiertem Tedizolidphosphat im Nüchternzustand erfolgte die Elimination hauptsächlich über die Leber. Dabei wurden 81,5 % der radioaktiven Dosis über die Fäzes und 18 % über den Urin ausgeschieden, zum größten Teil (>85 %) innerhalb von 96 Stunden. Weniger als 3 % der angewendeten Tedizolidphosphat -Dosis werden als aktives Tedizolid ausgeschieden. Die Eliminations-Halbwertszeit von Tedizolid beträgt etwa 12 Stunden, die Clearance nach intravenöser Anwendung beträgt 6-7 l pro Stunde.

Linearität/Nicht-Linearität

In Bezug auf Dosis und Zeit weist Tedizolid ein lineares pharmakokinetisches Profil auf. Innerhalb des Dosierungsbereichs von 200 mg bis 1 200 mg (orale Einzeldosis) bzw. 100 mg bis 400 mg (intravenöse Einzeldosis) stiegen die C_{max} - und AUC-Werte von Tedizolid etwa proportional zur Dosis. Konzentrationen im Steady-State werden innerhalb von 3 Tagen erreicht, was darauf hinweist, dass nach mehrfacher oraler oder intravenöser Gabe einmal täglich eine mit etwa 30 % mäßige Akkumulation des Wirkstoffs stattfindet, wie es die Halbwertszeit von etwa 12 Stunden bereits erwarten lässt.

Besondere Patientengruppen

Eingeschränkte Nierenfunktion

Nach Anwendung einer i.v.-Einzeldosis von 200 mg Tedizolidphosphat bei 8 Studienteilnehmern mit schwerer Nierenfunktionsstörung, definiert als eGFR <30 ml/min, blieb im Vergleich zur Kontrollgruppe der 8 gesunden Probanden der C_{max} -Wert im Wesentlichen unverändert, und $AUC_{0-\infty}$ veränderte sich um weniger als 10 %. Eine Auswertung einer Studie mit Teilnehmern mit terminaler Nierenerkrankung (eGFR <15 ml/min) hat ergeben, dass sich Tedizolid durch Hämodialyse nicht in nennenswertem Maße aus dem Körperkreislauf eliminieren lässt. Die geschätzte glomeruläre Filtrationsrate eGFR wurde mithilfe der MDRD4-Gleichung errechnet.

Eingeschränkte Leberfunktion

Nach Anwendung einer oralen Einzeldosis von 200 mg Tedizolidphosphat ergibt sich bei Patienten mit mäßiger (n=8) oder schwerer (n=8) Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klassen B und C) keine Änderung in der Pharmakokinetik von Tedizolid.

Ältere Patienten (≥ 65 Jahre)

Die Pharmakokinetik von Tedizolid bei älteren gesunden Probanden (65 Jahre oder älter, darunter mindestens 5 Probanden im Alter von mindestens 75 Jahren; n=14) war vergleichbar nach Einnahme einer oralen Einzeldosis von Tedizolidphosphat 200 mg mit der von jüngeren Kontrollprobanden (25 bis 45 Jahre; n=14).

Kinder und Jugendliche

Die Pharmakokinetik von Tedizolid wurde an Jugendlichen (12 bis 17 Jahre; n=20) nach Anwendung einer oralen bzw. i.v. Einzeldosis von Tedizolidphosphat 200 mg und an Jugendlichen (12 bis < 18 Jahren; n=91), die Tedizolidphosphat 200 mg i.v. oder oral alle 24 Stunden über 6 Tage erhielten, beurteilt. Die geschätzten Durchschnittswerte von C_{max} und $AUC_{0-24\text{ h}}$ im Steady-State für Tedizolid waren bei Jugendlichen 3.37 $\mu\text{g}/\text{ml}$ und 30.8 $\mu\text{g h}/\text{ml}$, ähnlich den Werten bei Erwachsenen.

Die mittleren pharmakokinetischen Parameter von Tedizolid nach Mehrfachgabe von Tedizolidphosphat als intravenöse Infusion und als orale Tablette für pädiatrische Patienten < 12 Jahren sind in Tabelle 3 aufgeführt. Im Vergleich zu erwachsenen Patienten, die einmal täglich 200 mg Tedizolidphosphat erhalten, sind die Steady-State-Expositionen ($AUC_{0-24\text{ h}}$ und C_{max}) bei pädiatrischen Patienten < 12 Jahren, die die empfohlene Tedizolidphosphat-Dosierung erhalten, höher.

Tabelle 3: Geometrischer Mittelwert (%CV) der prognostizierten Schätzungen der populationspharmakokinetischen Steady-State-Parameter von Tedizolid bei pädiatrischen Patienten ab Geburt^a bis unter 12 Jahren

Gewicht (kg)	Dosierungs-schema	Gesamtdosis pro Tag	Art der Anwendung	Steady-State $AUC_{0-24\text{ h}} (\mu\text{g h}/\text{ml})^b$	Steady-State $C_{max} (\mu\text{g}/\text{ml})$
1 bis weniger als 3 (N = 14)	6 mg zweimal täglich	12 mg	i.v.	28.41 (48.25)	2.22 (34.36)

3 bis weniger als 6 (N = 13)	12 mg zweimal täglich	24 mg	i.v.	26.40 (34.38)	2.40 (20.71)
6 bis weniger als 10 (N = 13)	20 mg zweimal täglich	40 mg	i.v.	22.54 (43.87)	2.22 (20.37)
10 bis weniger als 14 (N = 17)	30 mg zweimal täglich	60 mg	i.v.	27.61 (32.14)	2.68 (19.57)
14 bis weniger als 20 (N = 25)	40 mg zweimal täglich	80 mg	i.v.	28.44 (22.09)	2.74 (12.95)
20 bis weniger als 35 (N = 42)	60 mg zweimal täglich	120 mg	i.v.	31.84 (30.43)	2.64 (22.06)
Ab zumindest 35 (N = 16)	200 mg einmal täglich	200 mg	i.v.	38.70 (32.00)	5.02 (15.73)
			oral (Tablette)	36.96 (32.00)	3.21 (21.16)

AUC, Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve; C_{max}, maximale Konzentration;
%CV, Variationskoeffizient.

^a umfasst Neugeborene mit einem Gestationsalter von mindestens 26 Wochen.

^b AUC_{0-24h} = 2 × AUC_{0-12h} bei zweimal täglicher Dosierung.

Geschlecht

Die Auswirkung des Geschlechts auf die Pharmakokinetik von Tedizolidphosphat wurde in klinischen Studien und in einer Analyse der Populations-Pharmakokinetik an gesunden männlichen und weiblichen Personen beurteilt. Die Pharmakokinetik von Tedizolid war bei männlichen und weiblichen Personen gleich.

Studien zu Arzneimittelwechselwirkungen

Wirkungen von anderen Arzneimitteln auf Sivextro

In-vitro-Studien haben gezeigt, dass Arzneimittelwechselwirkungen zwischen Tedizolid und Inhibitoren oder Induktoren von Cytochrom P450 (CYP)-Isoenzymen nicht vorhersehbar sind.

In vitro wurden mehrere Isoformen der Sulfotransferase (SULT) (SULT1A1, SULT1A2 und SULT2A1) identifiziert, die in der Lage sind Tedizolid zu konjugieren, was darauf hinweist, dass sich kein einzelnes Isoenzym kritisch auf die Tedizolid-Clearance auswirkt.

Wirkungen von Sivextro auf andere Arzneimittel

Enzyme des Arzneimittelstoffwechsels

In-vitro-Studien mit humanen Lebermikrosomen weisen darauf hin, dass Tedizolidphosphat und Tedizolid keine signifikante inhibitorische Wirkung auf den durch die CYP-Isoenzyme CYP1A2, CYP2C19, CYP2A6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6 und CYP3A4 vermittelten Stoffwechsel haben. Tedizolid hatte keinen Einfluss auf die Aktivität der ausgewählten CYP-Isoenzyme, allerdings wurde in Leberzellen *in vitro* eine Induktion der CYP3A4-mRNA beobachtet.

Eine klinische Studie, in der die Pharmakokinetik von Midazolam (CYP3A4-Substrat) nach Gabe einer Einzeldosis (2 mg) allein oder in Kombination mit Tedizolidphosphat (einmal tägliche orale Dosis von 200 mg für 10 Tage) verglichen wurde, zeigte keinen klinisch relevanten Unterschied der C_{max} bzw. AUC-Werte von Midazolam. Eine Dosisanpassung von gleichzeitig angewendeten CYP3A4-Substraten während einer Sivextro-Behandlung ist nicht notwendig.

Membrantransporter

In vitro wurde geprüft, inwieweit Tedizolid oder Tedizolidphosphat den Transport von Prüfsubstraten wichtiger Transportproteine für die Aufnahme (OAT1, OAT3, OATP1B1, OATP1B3, OCT1 und OCT2) und den Ausstrom (P-gp und BCRP) von Wirkstoffen hemmen können. Klinisch relevante Wechselwirkungen mit diesen Transportern sind bei der Anwendung der parenteralen Darreichungsform nicht zu erwarten.

In einer klinischen Studie, in der die Pharmakokinetik von Rosuvastatin (BCRP-Substrat) nach Gabe einer Einzeldosis (10 mg) allein oder bei gleichzeitiger oraler Einnahme von Tedizolidphosphat 200 mg verglichen wurde, wurde für Rosuvastatin bei gleichzeitiger Gabe von Sivextro ein Anstieg der AUC um ca. 70 % und der C_{max} um ca. 55 % gezeigt. Folglich kann es bei oraler Einnahme von Sivextro zu einer Hemmung des BCRPs im Darm kommen.

Monoaminoxidase-Hemmung

Tedizolid ist *in vitro* ein reversibler Inhibitor der Monoaminoxidase-Enzyme (MAO); vergleicht man jedoch die IC_{50} und die erwartete Plasmaexposition beim Menschen, so wird keine Wechselwirkung erwartet. In den speziell zur Beurteilung des Potenzials für solche Wechselwirkungen durchgeföhrten Phase-I-Studien wurden keine Anzeichen für eine MAO-A-Hemmung beobachtet.

Adrenerge Wirkstoffe

Es wurden zwei placebokontrollierte Cross-over-Studien durchgefördert, in denen beurteilt wurde, inwieweit 200 mg Tedizolidphosphat oral im Steady-State die Pressoreffekte von Pseudoephedrin und Tyramin bei gesunden Probanden verstärken könnte. Unter Pseudoephedrin wurden keine bedeutsamen Veränderungen des Blutdrucks oder der Herzfrequenz beobachtet. Die mittlere erforderliche Tyramin-Dosis zur Verursachung eines Anstiegs des systolischen Blutdrucks von ≥ 30 mmHg gegenüber dem Wert vor der Dosierung betrug 325 mg bei Tedizolidphosphat, gegenüber 425 mg bei Placebo. Es ist nicht zu erwarten, dass die Anwendung von Sivextro zusammen mit tyraminreichen Nahrungsmitteln (d. h. mit einem Tyramingehalt von etwa 100 mg) einen Pressoreffekt hervorrufen würde.

Serotonerge Wirkstoffe

In einem Mausmodell zur Prognose der serotonergen Aktivität im Gehirn haben sich die serotonergen Wirkungen bei Tedizolidphosphat-Dosierungen, die bis zum 30-Fachen über der entsprechenden Dosis für den Menschen lagen, nicht von denen der Vehikel-Kontrolle unterschieden. Zur Wechselwirkung zwischen serotonergen Wirkstoffen und Tedizolidphosphat bei Patienten liegen nur begrenzte Daten vor. Probanden, die serotonerge Wirkstoffe, einschließlich Antidepressiva wie selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRIs), trizyklische Antidepressiva und Serotonin 5-Hydroxytryptamin-(5-HT1-)Rezeptoragonisten (Triptane), Meperidin oder Buspiron anwenden, waren in den Phase-III-Studien ausgeschlossen.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Mit Tedizolidphosphat wurden keine Langzeitstudien zur Karzinogenität durchgefördert.

In ein- bzw. dreimonatigen Studien an Ratten wurde nach wiederholter oraler und intravenöser Gabe von Tedizolidphosphat eine dosis- und zeitabhängige Hypozellularität (myeloide Zellen, erythroide Zellen und Megakaryozyten) im Knochenmark beobachtet, die von einer Abnahme der zirkulierenden Erythrozyten (red blood cells, RBCs), Leukozyten (white blood cells, WBCs) und Thrombozyten begleitet war. Diese Effekte waren teilweise reversibel und traten bei ≥ 6 fachen therapeutischen Expositionen auf (auf Basis der AUC). In einer einmonatigen Studie zur Immuntokikologie bei Ratten

zeigte sich, dass durch wiederholte orale Gaben von Tedizolidphosphat die Anzahl der B- und T-Zellen der Milz signifikant vermindert und die IgG-Titer im Plasma vermindert wurden. Diese Effekte traten bei etwa 3fachen therapeutischen Expositionen (AUC) auf.

Studien an juvenilen Ratten zeigten keine zusätzliche spezifische Toxizität, im Vergleich zu den bereits identifizierten Effekten in Studien an erwachsenen Ratten. Allerdings war die Exposition beim No Observed Adverse Effect Level (NOAEL) (basierend auf AUC_{0-24h}) bei juvenilen Ratten halb so hoch wie die Exposition bei erwachsenen Ratten in der 28-Tage Studie. Dementsprechend waren die Plasmaspiegel in der Toxizitätsstudie bei juvenilen Ratten vergleichbar mit den Spiegeln der pädiatrischen Patienten bei humaner therapeutischer Dosis von Tedizolidphosphat.

Eine spezielle Studie zur Neuropathologie wurde an pigmentierten Long-Evans-Ratten durchgeführt, die bis zu 9 Monate lang täglich mit Tedizolidphosphat behandelt wurden. In dieser Studie wurde eine sensitive morphologische Beurteilung von perfusionsfixiertem peripheren und ZNS-Gewebe vorgenommen. Nach 1-, 3-, 6-bzw. 9-monatiger oraler Behandlung mit bis zu 8fachen therapeutischen Expositionen (auf Basis der AUC), traten keinerlei Anzeichen von Neurotoxizität auf, einschließlich neurologischer Verhaltensänderungen, optischer oder peripherer Neuropathien.

In allen *In-vitro*-Assays (bakterieller Rückmutationstest [Ames], Test auf chromosomale Aberrationen in Lungenzellen des Chinesischen Hamsters [chinese hamster lung, CHL]) und in allen *In-vivo*-Tests (Knochenmark-Mikronukleus-Test an Mäusen, Test auf unplanmäßige DNA-Synthese in den Leberzellen von Ratten) waren die Ergebnisse der Genotoxizitätstests für Tedizolidphosphat negativ. Aus Tedizolidphosphat nach metabolischer Aktivierung (*in vitro* und *in vivo*) erzeugtes Tedizolid wurde ebenfalls auf Genotoxizität getestet. In einem *In-vitro*-Test auf chromosomale Aberrationen in CHL-Zellen wurde Tedizolid positiv getestet, in anderen *In-vitro*-Assays (Ames, Mutagenitätstest mit murinen Lymphomzellen) sowie *in vivo* in einem Knochenmark-Mikronukleus-Test an Mäusen wurde es jedoch negativ auf Genotoxizität getestet.

In oralen Dosierungen bis zur getesteten Höchstdosis von 50 mg/kg/Tag bzw. in oralen Dosierungen bis zur getesteten Höchstdosis von 15 mg/kg/Tag hat Tedizolidphosphat keine unerwünschten Wirkungen auf die Fertilität oder die reproduktive Leistung, einschließlich der Spermatogenese, von männlichen Ratten bzw. von erwachsenen weiblichen Ratten gezeigt. Diese Dosierungen entsprechen etwa einer 5,3fachen (Männchen) bzw. einer 4,2fachen (Weibchen) therapeutischen Exposition, verglichen mit den Tedizolid Plasma AUC_{0-24h} Werten einer therapeutischen oralen Dosis beim Menschen.

Studien zur embryonalen und fetalen Entwicklung von Mäusen und Ratten haben bei 4fachen bzw. 6fachen therapeutischen Expositionen (AUC) keine Hinweise auf teratogene Effekte ergeben. In den Studien zur embryonalen und fetalen Entwicklung verursachte Tedizolidphosphat toxische Wirkungen auf die fetale Entwicklung von Mäusen und Ratten. Die bei Mäusen bei nicht vorhandener maternaler Toxizität aufgetretenen Wirkungen auf die fetale Entwicklung waren ein verringertes fetales Körpergewicht sowie eine Zunahme der Inzidenz von fusionierten Rippenknorpeln (eine Exazerbation der normalen genetischen Prädisposition für Veränderungen des Brustbeins im CD-1-Mausstamm), die bei der hohen Dosis von 25 mg/kg/Tag (das 4-Fache der anhand der AUCs für den Menschen erwarteten Exposition) auftraten. Bei Ratten wurde ein verringertes fetales Körpergewicht sowie eine Zunahme von skelettalen Abweichungen, wie eine verminderte Ossifikation der Sternebrae, der Wirbel und des Schädels beobachtet, die bei der hohen Dosis von 15 mg/kg/Tag (das 6-Fache der anhand der AUCs für den Menschen erwarteten Exposition) auftraten und mit einer maternalen Toxizität (verringertes maternales Körpergewicht) einhergingen. Die NOAELs in Bezug auf die fetale Toxizität bei Mäusen (5 mg/kg/Tag) sowie die maternale und fetale Toxizität bei Ratten (2,5 mg/kg/Tag) entsprachen in etwa der therapeutischen Exposition (AUC).

Tedizolid geht in die Milch laktierender Ratten über, dabei sind die beobachteten Konzentrationen die gleichen wie die im maternalen Plasma gemessenen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Mannitol

Natriumhydroxid (zur pH-Einstellung)

Salzsäure (zur pH-Einstellung)

6.2 Inkompatibilitäten

Das Arzneimittel darf, außer mit den unter Abschnitt 6.6 aufgeführten, nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden. Sivextro ist inkompatibel mit allen Lösungen, die divalente Kationen (z. B. Ca^{2+} , Mg^{2+}) enthalten, einschließlich Ringer-Laktat-Lösung und Hartmann-Lösung.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

Die gesamte Aufbewahrungszeit (von der Rekonstitution über die Verdünnung bis zur Anwendung) darf 24 Stunden nicht überschreiten, wenn das Produkt entweder bei Zimmertemperatur oder in einem Kühlschrank ($2\text{ }^{\circ}\text{C}$ - $8\text{ }^{\circ}\text{C}$) aufbewahrt wird.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

Aufbewahrungsbedingungen nach Rekonstitution und Verdünnung des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Transparente, röhrenförmige Durchstechflasche aus Borosilikatglas vom Typ I (10 ml) mit einem Stopfen aus grauem silikonisierten Chlorobutylkautschuk.

In Packungen mit 1 Durchstechflasche und mit 6 Durchstechflaschen erhältlich.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Die Sivextro Durchstechflaschen sind zur einmaligen Anwendung bestimmt.

Das Arzneimittel darf nur intravenöse angewendet werden. Es darf nicht als intravenöser Bolus angewendet werden.

Die Zubereitung der Infusionslösung muss unter aseptischen Bedingungen erfolgen werden. Der Inhalt der Durchstechflasche wird mit 4 ml Wasser für Injektionszwecke rekonstituiert und vorsichtig verwirbelt, bis sich das Pulver vollständig aufgelöst hat. Schütteln oder schnelle Bewegungen sind zu vermeiden, da dies zu Schaumbildung führen kann.

Für die Anwendung muss die rekonstituierte Lösung in 0,9 %iger Natriumchlorid-Injektionslösung weiter verdünnt werden, wie unten beschrieben. Der Beutel soll nicht geschüttelt werden. Die entstandene Lösung ist eine klare, farblose oder leicht gelbe Lösung, die über etwa 1 Stunde zu infundieren ist.

Hinsichtlich der Kompatibilität von Sivextro mit anderen intravenös angewendeten Substanzen sind nur begrenzte Daten verfügbar. Daher sollten Zusatzstoffe oder andere Arzneimittel nicht zu den Sivextro Durchstechflaschen zur einmaligen Anwendung hinzugefügt oder gleichzeitig infundiert

werden. Falls mehrere verschiedene Arzneimittel nacheinander über die gleiche intravenöse Leitung angewendet werden sollen, ist die Leitung vor und nach der Infusion mit 0,9 %iger Natriumchloridlösung zu spülen.

Die rekonstituierte Lösung ist vor der Anwendung optisch auf Feststoffteilchen zu überprüfen. Rekonstituierte Lösungen, die sichtbare Partikel enthalten, sind zu verwerfen.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

Vorbereitung der Dosen

So bereiten Sie die 200-mg-Dosis Sivextro zur einmal täglichen Infusion vor (Erwachsene sowie Jugendliche und Kinder mit einem Körpergewicht ≥ 35 kg):

1. Entnehmen Sie mit einer Spritze 4 ml der rekonstituierten Lösung aus der Durchstechflasche und geben Sie sie in einen Infusionsbeutel mit 250 ml 0,9 %iger Natriumchloridlösung zur Injektion.
2. Infundieren Sie den gesamten Beutel über einen Zeitraum von 1 Stunde.

So bereiten Sie gewichtsbasierte Dosen zur zweimal täglichen Infusion vor (für Jugendliche und Kinder mit einem Körpergewicht < 35 kg):

1. Herstellung der Stammlösung (100 ml 0,8 mg/ml Tedizolidphosphat):
Entnehmen Sie mit einer Spritze 1,6 ml der rekonstituierten Lösung aus der Durchstechflasche und geben Sie sie in einen Infusionsbeutel mit 98,4 ml 0,9%iger Natriumchloridlösung zur Injektion.
2. Zubereitung des erforderlichen Volumens der Stammlösung zur Infusion:
 - a. Bestimmen Sie die geeignete Menge Sivextro in mg anhand der Dosierungstabelle unten.
 - b. Übertragen Sie das geeignete Volumen der Stammlösung in einen Infusionsbeutel oder eine Infusionsspritze geeigneter Größe. Bei kleineren Volumina kann es erforderlich sein, auf die nächste Teilstrichmarke einer Spritze geeigneter Größe aufzurunden.

Tabelle 1. Zubereitung von Sivextro zur Infusion für pädiatrische Patienten mit einem Körpergewicht von < 35 kg aus 100 ml Stammlösung von 0,8 mg/ml Tedizolidphosphat

Körpergewicht (kg)	Menge (mg) von Sivextro pro Dosis (zweimal täglich verabreicht)	Volumen (ml) der Stammlösung zur Verabreichung an Patienten
1 bis weniger als 3	6	7.5
3 bis weniger als 6	12	15
6 bis weniger als 10	20	25
10 bis weniger als 14	30	37.5
14 bis weniger als 20	40	50
20 bis weniger als 35	60	75

- c. Infundieren Sie über den Zeitraum von 1 Stunde mit einer Infusions- oder Spritzenpumpe.
- d. Dieser Vorgang wird für die zweite Dosis des Tages wiederholt.

Hinweis: Beide Dosen sollten innerhalb der erforderlichen Lagerungsdauer verwendet werden (siehe Abschnitt 6.3 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels).

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMERN

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

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 23. März 2015
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 09. Januar 2020

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <https://www.ema.europa.eu> verfügbar.

ANHANG II

- A. HERSTELLER, DIE FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH SIND**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**

- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER
GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE
SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES
ARZNEIMITTELS**

A. HERSTELLER, DIE FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH SIND

Name und Anschrift der Hersteller, die für die Chargenfreigabe verantwortlich sind

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

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

In der Druckversion der Packungsbeilage des Arzneimittels müssen Name und Anschrift des Herstellers, der für die Freigabe der betreffenden Charge verantwortlich ist, angegeben werden.

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

Arzneimittel, das der Verschreibungspflicht unterliegt.

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

- **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte [Periodic Safety Update Reports (PSURs)]**

Die Anforderungen an die Einreichung von PSURs für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) - und allen künftigen Aktualisierungen - festgelegt.

D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS

- **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur; jedes Mal wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

ANHANG III
ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

A. ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG**UMKARTON****1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Sivextro 200 mg Filmtabletten
Tedizolidphosphat

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Filmtablette enthält 200 mg Tedizolidphosphat.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE**4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

Filmtablette
6 x 1 Filmtablette

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.

Zum Einnehmen

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**8. VERFALLDATUM**

Verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/15/991/001

13. CHARGENBEZEICHUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

sivextro

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN

BLISTERPACKUNGEN

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Sivextro 200 mg Tabletten
Tedizolidphosphat

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

MSD

3. VERFALLDATUM

Verw. bis
EXP

4. CHARGENBEZEICHUNG

Ch.-B.
Lot

5. WEITERE ANGABEN

Abziehen und herausdrücken

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG**UMKARTON (DURCHSTECHFLASCHE)****1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Sivextro 200 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung
Tedizolidphosphat

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Durchstechflasche enthält Dinatrium-Tedizolidphosphat entsprechend 200 mg
Tedizolidphosphat.
Nach Rekonstitution enthält jeder ml 50 mg Tedizolidphosphat.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Sonstige Bestandteile: Mannitol, Natriumhydroxid, Salzsäure

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung
1 Durchstechflasche
6 Durchstechflaschen

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.

Intravenöse Anwendung nach Rekonstitution und Verdünnung
Zur einmaligen Anwendung

**6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH
AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**8. VERFALLDATUM**

Verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/15/991/002 1 Durchstechflasche
EU/1/15/991/003 6 Durchstechflaschen

13. CHARGENBEZEICHUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Der Begründung, keine Angaben in Blindenschrift aufzunehmen, wird zugestimmt.

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN

ETIKETT DER DURCHSTECHFLASCHEN

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG

Sivextro 200 mg Pulver zur Herstellung eines Konzentrats
Tedizolidphosphat
i.v.

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.

3. VERFALLDATUM

Verw. bis
EXP

4. CHARGENBEZEICHUNG

Ch.-B.
Lot

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

200 mg

6. WEITERE ANGABEN

B. PACKUNGSBEILAGE

Gebrauchsinformation: Information für Patienten

Sivextro 200 mg Filmtabletten Tedizolidphosphat

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Sivextro und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Sivextro beachten?
3. Wie ist Sivextro einzunehmen?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Sivextro aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist Sivextro und wofür wird es angewendet?

Sivextro ist ein Antibiotikum, das den Wirkstoff Tedizolidphosphat enthält. Es gehört zu einer Gruppe von Arzneimitteln, die als „Oxazolidinone“ bezeichnet werden.

Sivextro ist eine Tablette für Erwachsene sowie für Jugendliche und Kinder mit einem Gewicht von mindestens 35 kg mit Infektionen der Haut und der Gewebe unter der Haut.

Die Wirkung von Sivextro beruht darauf, dass es das Wachstum bestimmter Bakterien hemmt, die schwerwiegende Infektionen verursachen können.

2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Sivextro beachten?

Sivextro darf nicht eingenommen werden,

- wenn Sie allergisch gegen Tedizolidphosphat oder einen der in Abschnitt 6 genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Ihr Arzt hat festgestellt, ob Sivextro zur Behandlung Ihrer Infektion geeignet ist.

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder dem medizinischen Fachpersonal, bevor Sie Sivextro einnehmen:

- wenn Sie an Durchfall leiden oder früher bereits einmal während (oder bis zu 2 Monate nach) einer Behandlung mit Antibiotika an Durchfall gelitten haben.
- wenn Sie allergisch gegen Arzneimittel aus der Gruppe der „Oxazolidinone“ (z. B. Linezolid, Cycloserin) sind.
- wenn Sie in der Vergangenheit Blutungen hatten oder zu Blutergüssen neigten (was ein Zeichen für eine geringe Anzahl von Blutplättchen sein kann - kleinen Zellen, die an der Gerinnung in Ihrem Blut beteiligt sind).
- wenn Sie Nierenprobleme haben.

- wenn Sie bestimmte Arzneimittel zur Behandlung einer Depression aus der Gruppe der trizyklischen Antidepressiva, SSRIs (selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer), Opioide oder MAO-Hemmer (Monoaminoxidase-Hemmer) einnehmen. Die Anwendung dieser Arzneimittel zusammen mit Tedizolidphosphat kann zu einem Serotonin-Syndrom führen, das lebensbedrohlich sein kann (mit Symptomen wie Orientierungslosigkeit, Konzentrationsschwierigkeiten, Fieber, erhöhte Reflexe, Schwierigkeiten bei der Koordination von Muskelbewegungen) (siehe Beispiele unter „Anwendung von Sivextro zusammen mit anderen Arzneimitteln“).
- wenn Sie bestimmte Arzneimittel zur Behandlung von Migräne einnehmen, die als „Triptane“ bekannt sind (siehe Beispiele unter „Anwendung von Sivextro zusammen mit anderen Arzneimitteln“).

Bitte fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind, ob Sie eines dieser Arzneimittel anwenden.

Durchfall

Wenden Sie sich unverzüglich an einen Arzt, wenn Sie während oder nach der Behandlung Durchfall haben. Nehmen Sie keine Arzneimittel zur Behandlung von Durchfall ein, bevor Sie mit einem Arzt gesprochen haben.

Resistenz gegen Antibiotika

Bakterien können im Laufe der Zeit gegen die Behandlung mit Antibiotika resistent werden. In dem Fall ist es nicht mehr möglich, mit dem Antibiotikum das Wachstum der Bakterien zu hemmen und Ihre Infektion zu behandeln. Ihr Arzt wird entscheiden, ob Sie Sivextro zur Behandlung Ihrer Infektion erhalten sollen.

Mögliche Nebenwirkungen

Bei Sivextro oder einem anderen Arzneimittel aus der Oxazolidinon-Klasse sind bestimmte Nebenwirkungen beobachtet worden, wenn es über einen längeren als den für Sivextro empfohlenen Zeitraum angewendet wurde. Informieren Sie unverzüglich Ihren Arzt, wenn während der Anwendung von Sivextro eine der folgenden Nebenwirkungen bei Ihnen auftritt bzw. Ihnen bekannt ist:

- eine geringe Anzahl weißer Blutkörperchen
- Blutarmut (geringe Anzahl roter Blutkörperchen)
- Blutungen oder Neigung zu Blutergüssen
- Verlust des Gefühls in Händen oder Füßen (wie Taubheitsgefühl, Kribbeln/Prickeln oder stechender Schmerz)
- Sehstörungen wie verschwommenes Sehen, verändertes Farbensehen, veränderte Sehschärfe oder Einschränkungen des Gesichtsfeldes

Kinder

Sivextro 200 mg Tabletten sind für Jugendliche und Kinder mit einem Gewicht von mindestens 35 kg bestimmt. Für Jugendliche und Kinder mit einem Körpergewicht unter 35 kg steht Tedizolidphosphat Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung zur Verfügung.

Anwendung von Sivextro zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen haben oder beabsichtigen andere Arzneimittel einzunehmen. Es ist besonders wichtig, dass Sie Ihren Arzt informieren, wenn Sie eines der folgenden Arzneimittel anwenden:

- Amitriptylin, Citalopram, Clomipramin, Dosulepin, Doxepin, Fluoxetin, Fluvoxamin, Imipramin, Isocarboxazid, Lofepramine, Moclobemid, Paroxetin, Phenelzin, Selegilin, Sertraline, Duloxetin und Venlafaxin (zur Behandlung von Depression). Es besteht ein Risiko von Wechselwirkungen zwischen Tedizolidphosphat und bestimmten Arzneimitteln, einschließlich der genannten, was Nebenwirkungen wie Schwankungen des Blutdrucks oder der Körpertemperatur verursachen kann.
- Sumatriptan, Zolmitriptan (zur Behandlung von Migräne)

- Opioide (wie Fentanyl)
- Imatinib, Lapatinib (zur Krebsbehandlung)
- Methotrexat (zur Behandlung von Krebserkrankungen, der entzündlichen Gelenkerkrankung rheumatoide Arthritis oder Psoriasis)
- Sulfasalazin (zur Behandlung von entzündlichen Darmerkrankungen)
- Topotecan (zur Krebsbehandlung)
- Statine wie Pitavastatin oder Rosuvastatin (zur Senkung des Cholesterinspiegels im Blut)

Sivextro und diese Arzneimittel können sich in ihrer Wirkung wechselseitig beeinflussen. Ihr Arzt kann Ihnen genauere Erklärungen geben.

Schwangerschaft und Stillzeit

Wenn Sie schwanger sind oder stillen, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Anwendung dieses Arzneimittels Ihren Arzt oder Apotheker um Rat.

Es ist nicht bekannt, ob Sivextro beim Menschen in die Muttermilch übergeht. Fragen Sie Ihren Arzt um Rat, bevor Sie Ihr Kind stillen.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Sie dürfen keine Fahrzeuge führen und keine Maschinen bedienen, wenn Sie nach der Einnahme dieses Arzneimittels an Schwindelgefühl oder Müdigkeit leiden.

3. Wie ist Sivextro einzunehmen?

Nehmen Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt oder Apotheker ein. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

Die empfohlene Dosis beträgt eine 200 mg-Tablette einmal täglich über 6 Tage. Die Tabletten werden unzerkaut geschluckt und können zu einer Mahlzeit oder einem Getränk sowie auch unabhängig davon eingenommen werden.

Wenn Sie sich nach 6 Tagen nicht besser oder gar schlechter fühlen, wenden Sie sich an Ihren Arzt.

Wenn Sie eine größere Menge Sivextro eingenommen haben, als Sie sollten

Wenden Sie sich so bald wie möglich an einen Arzt, Apotheker oder die Notaufnahme des nächstgelegenen Krankenhauses, wenn Sie mehr Tabletten eingenommen haben, als Sie sollten, und nehmen Sie das Arzneimittel mit.

Wenn Sie die Einnahme von Sivextro vergessen haben

Falls Sie die Einnahme des Arzneimittels vergessen haben, nehmen Sie Ihre Dosis so bald wie möglich ein, sofern bis zur nächsten planmäßigen Dosis mehr als 8 Stunden verbleiben. Falls weniger als 8 Stunden bis zur nächsten Dosis verbleiben, warten Sie bis zur nächsten planmäßigen Dosis.

Nehmen Sie nicht die doppelte Menge ein, wenn Sie die vorherige Einnahme vergessen haben. Wenn Sie sich nicht sicher sind, fragen Sie Ihren Apotheker um Rat.

Sie müssen alle 6 Tabletten einnehmen, um die Behandlung abzuschließen, auch wenn Sie eine Dosis vergessen haben.

Wenn Sie die Einnahme von Sivextro abbrechen

Wenn Sie die Einnahme von Sivextro abbrechen, ohne dass Ihr Arzt es Ihnen geraten hat, können sich Ihre Beschwerden verschlimmern. Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, bevor Sie das Arzneimittel absetzen.

Wenn Sie weitere Fragen zur Einnahme dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Wenden Sie sich unverzüglich an einen Arzt, wenn Sie während oder nach der Behandlung Durchfall haben.

Weitere mögliche Nebenwirkungen:

Häufige Nebenwirkungen (kann bis zu 1 von 10 Personen betreffen)

- Übelkeit
- Erbrechen
- Kopfschmerzen
- Juckreiz am ganzen Körper
- Müdigkeit
- Schwindelgefühl

Gelegentliche Nebenwirkungen (kann bis zu 1 von 100 Personen betreffen)

- Pilzinfektionen an Haut, Mund und Scheide (Mund-/Vaginalsoor)
- Juckreiz (einschließlich durch allergische Reaktionen bedingter Juckreiz), Haarausfall, Akne, roter und/oder juckender Ausschlag oder Nesselausschlag, übermäßiges Schwitzen
- Verminderung oder Verlust der Hautempfindlichkeit, Kribbeln/Prickeln der Haut
- Hitzewallung oder Erröten/Rötung von Gesicht, Hals oder oberer Brustpartie
- Abszess (geschwollener, eitriger Knoten)
- Infektion, Entzündung oder Juckreiz in der Scheide
- Angst, Reizbarkeit, Schüttelfrost oder Zittern
- Infektion der Atemwege (Nasennebenhöhlen, Hals und Brust)
- Trockene Nasenschleimhaut, Beklemmung im Brustkorb, Husten
- Schläfrigkeit, veränderter Schlafrythmus, Schlafstörungen, Alpträume (unangenehme/beunruhigende Träume)
- Mundtrockenheit, Verstopfung, Verdauungsstörungen, Schmerzen/Beschwerden im Bauch (Abdomen), Brechreiz, trockenes Würgen, hellrotes Blut im Stuhl
- Säurereflux (Sodbrennen, Schmerzen beim Schlucken oder Schluckbeschwerden), Flatulenz/Abgehen von Darmwinden
- Gelenkschmerzen, Muskelkrämpfe, Rückenschmerzen, Nackenschmerzen, Schmerzen/Beschwerden in den Gliedmaßen, verminderte Greifkraft
- Verschwommenes Sehen, „Mouches volantes“ (kleine Flecken, die im Gesichtsfeld treiben)
- Geschwollene oder vergrößerte Lymphknoten
- Allergische Reaktion
- Austrocknung
- Schlecht eingestellter Diabetes
- Ungewöhnliches Geschmacksempfinden
- Langsamer Herzschlag
- Fieber
- Schwellung der Fußknöchel und/oder Füße
- Ungewöhnlicher Geruch des Urins, auffällige Bluttestergebnisse

Häufigkeit nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

- Blutungen oder Neigung zu Blutergüssen (aufgrund der geringen Anzahl von Blutplättchen, den kleinen Zellen, die an der Gerinnung in Ihrem Blut beteiligt sind)

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können

Nebenwirkungen auch direkt über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist Sivextro aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton oder der Blisterpackung nach „Verwendbar bis“ bzw. „Verw. bis“ bzw. „EXP“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Sivextro enthält

- Der Wirkstoff ist Tedizolidphosphat. Jede Filmtablette enthält 200 mg Tedizolidphosphat.
- Die sonstigen Bestandteile sind mikrokristalline Cellulose, Mannitol, Povidon, Crospovidon und Magnesiumstearat im Tablettenkern. Die Filmbeschichtung der Tablette enthält Polyvinylalkohol, Titandioxid (E171), Macrogol, Talkum und Eisen(III)-hydroxid-oxid (E 172).

Wie Sivextro aussieht und Inhalt der Packung

Sivextro ist eine ovale gelbe Filmtablette mit der Prägung „TZD“ auf einer Seite und „200“ auf der anderen Seite.

Es ist in perforierten Blisterpackungen mit 6 × 1 Tablette zur Abgabe von Einzeldosen erhältlich.

Pharmazeutischer Unternehmer und Hersteller

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

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika
Merck Sharp & Dohme s.r.o.
Tel.: +420 233 010 111
dpc_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
dpc.estonia@msd.com

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

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

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

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

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

Ísland
Vistor ehf.
Sími: + 354 535 7000

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

Polksa
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
dpc_czechslovak@merck.com

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

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im MM/JJJJ.

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <https://www.ema.europa.eu> verfügbar.

Gebrauchsinformation: Information für Patienten

Sivextro 200 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung Tedizolidphosphat

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Sivextro und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Sivextro beachten?
3. Wie ist Sivextro anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Sivextro aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist Sivextro und wofür wird es angewendet?

Sivextro ist ein Antibiotikum, das den Wirkstoff Tedizolidphosphat enthält. Es gehört zu einer Gruppe von Arzneimitteln, die als „Oxazolidinone“ bezeichnet werden.

Sivextro wird in allen Altersgruppen zur Behandlung von Infektionen der Haut und der Gewebe unter der Haut angewendet.

Die Wirkung von Sivextro beruht darauf, dass es das Wachstum bestimmter Bakterien hemmt, die schwerwiegende Infektionen verursachen können.

2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Sivextro beachten?

Sivextro darf nicht angewendet werden,

- wenn Sie allergisch gegen Tedizolidphosphat oder einen der in Abschnitt 6 genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Ihr Arzt hat festgestellt, ob Sivextro zur Behandlung Ihrer Infektion geeignet ist.

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder dem medizinischen Fachpersonal, bevor Sie Sivextro anwenden:

- wenn Sie an Durchfall leiden oder früher bereits einmal während (oder bis zu 2 Monate nach) einer Behandlung mit Antibiotika an Durchfall gelitten haben.
- wenn Sie allergisch gegen Arzneimittel aus der Gruppe der „Oxazolidinone“ (z. B. Linezolid, Cycloserin) sind.
- wenn Sie in der Vergangenheit Blutungen hatten oder zu Blutergüssen neigten (was ein Zeichen für eine geringe Anzahl von Blutplättchen sein kann - kleinen Zellen, die an der Gerinnung in Ihrem Blut beteiligt sind).
- wenn Sie Nierenprobleme haben.
- wenn Sie bestimmte Arzneimittel zur Behandlung einer Depression aus der Gruppe der trizyklischen Antidepressiva, SSRIs (selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer), Opioide

oder MAO-Hemmer (Monoaminooxidase-Hemmer) einnehmen. Die Anwendung dieser Arzneimittel zusammen mit Tedizolidphosphat kann zu einem Serotonin-Syndrom führen, das lebensbedrohlich sein kann (mit Symptomen wie Orientierungslosigkeit, Konzentrationsschwierigkeiten, Fieber, erhöhte Reflexe, Schwierigkeiten bei der Koordination von Muskelbewegungen) (siehe Beispiele unter „Anwendung von Sivextro zusammen mit anderen Arzneimitteln“).

- wenn Sie bestimmte Arzneimittel zur Behandlung von Migräne einnehmen, die als „Triptane“ bekannt sind (siehe Beispiele unter „Anwendung von Sivextro zusammen mit anderen Arzneimitteln“).

Bitte fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind, ob Sie eines dieser Arzneimittel anwenden.

Durchfall

Wenden Sie sich unverzüglich an einen Arzt, wenn Sie während oder nach der Behandlung Durchfall haben. Nehmen Sie keine Arzneimittel zur Behandlung von Durchfall ein, bevor Sie mit einem Arzt gesprochen haben.

Resistenz gegen Antibiotika

Bakterien können im Laufe der Zeit gegen die Behandlung mit Antibiotika resistent werden. In dem Fall ist es nicht mehr möglich, mit dem Antibiotikum das Wachstum der Bakterien zu hemmen und Ihre Infektion zu behandeln. Ihr Arzt wird entscheiden, ob Sie Sivextro zur Behandlung Ihrer Infektion erhalten sollen.

Mögliche Nebenwirkungen

Bei Sivextro oder einem anderen Arzneimittel aus der Oxazolidinon-Klasse sind bestimmte Nebenwirkungen beobachtet worden, wenn es über einen längeren als den für Sivextro empfohlenen Zeitraum angewendet wurde. Informieren Sie unverzüglich Ihren Arzt, wenn während der Anwendung von Sivextro eine der folgenden Nebenwirkungen bei Ihnen auftritt bzw. Ihnen bekannt ist:

- eine geringe Anzahl weißer Blutkörperchen
- Blutarmut (geringe Anzahl roter Blutkörperchen)
- Blutungen oder Neigung zu Blutergüssen
- Verlust des Gefühls in Händen oder Füßen (wie Taubheitsgefühl, Kribbeln/Prickeln oder stechender Schmerz)
- Sehstörungen wie verschwommenes Sehen, verändertes Farbensehen, veränderte Sehschärfe oder Einschränkungen des Gesichtsfeldes

Kinder

Das Arzneimittel ist für Jugendliche und Kinder mit einem Körpergewicht über 35 kg als 200 mg Tabletten verfügbar.

Anwendung von Sivextro zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen haben oder beabsichtigen andere Arzneimittel einzunehmen. Es ist besonders wichtig, dass Sie Ihren Arzt informieren, wenn Sie eines der folgenden Arzneimittel einnehmen:

- Amitriptylin, Citalopram, Clomipramin, Dosulepin, Doxepin, Fluoxetin, Fluvoxamin, Imipramin, Isocarboxazid, Lofepramin, Moclobemid, Paroxetin, Phenelzin, Selegilin, Sertralin, Duloxetin und Venlafaxin (zur Behandlung von Depression). Es besteht ein Risiko von Wechselwirkungen zwischen Tedizolidphosphat und bestimmten Arzneimitteln, einschließlich der genannten, was Nebenwirkungen wie Schwankungen des Blutdrucks oder der Körpertemperatur verursachen kann.
- Sumatriptan, Zolmitriptan (zur Behandlung von Migräne)
- Opioide (wie Fentanyl)

Schwangerschaft und Stillzeit

Wenn Sie schwanger sind oder stillen, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Anwendung dieses Arzneimittels Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal um Rat.

Es ist nicht bekannt, ob Sivextro beim Menschen in die Muttermilch übergeht. Fragen Sie Ihren Arzt um Rat, bevor Sie Ihr Kind stillen.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Sie dürfen keine Fahrzeuge führen und keine Maschinen bedienen, wenn Sie nach der Anwendung dieses Arzneimittels an Schwindelgefühl oder Müdigkeit leiden.

Sivextro enthält Natrium

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Durchstechflasche, d. h., es ist nahezu „natriumfrei“.

3. Wie ist Sivextro anzuwenden?

Sivextro wird Ihnen von einer medizinischen Fachkraft oder einem Arzt gegeben.

Sie erhalten es in einer etwa 1 Stunde dauernden Tropfinfusion direkt in eine Vene (intravenös).

Erwachsene sowie Jugendliche und Kinder mit einem Körpergewicht über 35 kg

Sie erhalten 6 Tage lang 1x täglich 200 mg Sivextro als Infusion.

Jugendliche und Kinder mit einem Körpergewicht unter 35 kg

Sivextro wird für 6 Tage zweimal täglich verabreicht. Die Dosis ist abhängig vom Körpergewicht.

Wenn Sie sich nach 6 Tagen nicht besser oder gar schlechter fühlen, wenden Sie sich an Ihren Arzt.

Wenn Sie eine größere Menge Sivextro erhalten haben, als Sie sollten

Wenden Sie sich unverzüglich an einen Arzt oder das medizinische Fachpersonal, wenn Sie vermuten, dass Sie zu viel Sivextro erhalten haben.

Wenn Sie eine Dosis Sivextro vergessen haben

Wenden Sie sich unverzüglich an Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal, wenn Sie vermuten, dass Sie eine Dosis vergessen haben.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Wenden Sie sich unverzüglich an einen Arzt, wenn Sie während oder nach der Behandlung Durchfall haben.

Weitere mögliche Nebenwirkungen:

Häufige Nebenwirkungen (kann bis zu 1 von 10 Personen betreffen)

- Übelkeit
- Erbrechen
- Kopfschmerzen

- Juckreiz am ganzen Körper
- Müdigkeit
- Schwindelgefühl
- Schmerzen oder Schwellungen an der Einstichstelle

Gelegentliche Nebenwirkungen (kann bis zu 1 von 100 Personen betreffen)

- Pilzinfektionen an Haut, Mund und Scheide (Mund-/Vaginalsoor)
- Juckreiz (einschließlich durch allergische Reaktionen bedingter Juckreiz), Haarausfall, Akne, roter und/oder juckender Ausschlag oder Nesselausschlag, übermäßiges Schwitzen
- Verminderung oder Verlust der Hautempfindlichkeit, Kribbeln/Prickeln der Haut
- Hitzewallung oder Erröten/Rötung von Gesicht, Hals oder oberer Brustpartie
- Abszess (geschwollener, eitriger Knoten)
- Infektion, Entzündung oder Juckreiz in der Scheide
- Angst, Reizbarkeit, Schüttelfrost oder Zittern
- Infektion der Atemwege (Nasennebenhöhlen, Hals und Brust)
- Trockene Nasenschleimhaut, Beklemmung im Brustkorb, Husten
- Schläfrigkeit, veränderter Schlafrythmus, Schlafstörungen, Alpträume (unangenehme/beunruhigende Träume)
- Mundtrockenheit, Verstopfung, Verdauungsstörungen, Schmerzen/Beschwerden im Bauch (Abdomen), Brechreiz, trockenes Würgen, hellrotes Blut im Stuhl
- Säureresistenz (Sodbrennen, Schmerzen beim Schlucken oder Schluckbeschwerden), Flatulenz/Abgehen von Darmwinden
- Gelenkschmerzen, Muskelkrämpfe, Rückenschmerzen, Nackenschmerzen, Schmerzen/Beschwerden in den Gliedmaßen, verminderte Greifkraft
- Verschwommenes Sehen, „Mouches volantes“ (kleine Flecken, die im Gesichtsfeld treiben)
- Geschwollene oder vergrößerte Lymphknoten
- Allergische Reaktion
- Austrocknung
- Schlecht eingestellter Diabetes
- Ungewöhnliches Geschmacksempfinden
- Langsamer Herzschlag
- Fieber
- Schwellung der Fußknöchel und/oder Füße
- Ungewöhnlicher Geruch des Urins, auffällige Bluttestergebnisse
- Reaktionen auf die Anwendung in die Vene (Infusionsreaktionen wie Schüttelfrost, Schüttelfrost mit Fieber, Muskelschmerzen, Gesichtsschwellung, Schwäche, Ohnmacht, Kurzatmigkeit, Engegefühl im Brustkorb und Angina pectoris).

Häufigkeit nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

- Blutungen oder Neigung zu Blutergüssen (aufgrund der geringen Anzahl von Blutplättchen, den kleinen Zellen, die an der Gerinnung in Ihrem Blut beteiligt sind)

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist Sivextro aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Etikett der Durchstechflasche nach „Verw. bis“/“EXP“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nicht verwenden, wenn Sie Feststoffteilchen darin bemerken oder wenn die Lösung trübe ist.

Nach dem Öffnen muss das Arzneimittel sofort verwendet werden. Andernfalls kann die zubereitete und verdünnte Lösung bei Zimmertemperatur oder in einem Kühlschrank bei 2 °C bis 8 °C aufbewahrt werden. Sie muss innerhalb von 24 Stunden nach der Rekonstitution angewendet werden.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial, einschließlich des zur Rekonstitution, Verdünnung und Anwendung benutzten Materials, ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Sivextro enthält

- Der Wirkstoff ist Tedizolidphosphat. Jede Durchstechflasche mit Pulver enthält Dinatrium-Tedizolidphosphat entsprechend 200 mg Tedizolidphosphat.
- Die sonstigen Bestandteile sind Mannitol, Natriumhydroxid (zur pH-Einstellung) und Salzsäure (zur pH-Einstellung).

Wie Sivextro aussieht und Inhalt der Packung

Sivextro ist ein weißes bis cremefarbenes Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung, das sich in einer Durchstechflasche aus Glas befindet. Das Pulver wird in der Durchstechflasche mit 4 ml Wasser für Injektionszwecke aufgelöst. Diese Lösung wird aus der Durchstechflasche entnommen und in der Klinik einem Infusionsbeutel mit 0,9 %iger Natriumchloridlösung hinzugefügt.

Es ist in Packungen erhältlich, die 1 oder 6 Durchstechflaschen enthalten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

Pharmazeutischer Unternehmer

Merck Sharp & Dohme B.V.

Waarderweg 39

2031 BN Haarlem

Niederlande

Hersteller

Pathon Italia S.p.A.

2° Trav. SX Via Morolense, 5

03013 Ferentino

Italien

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

België/Belgique/Belgien

MSD Belgium

Tél/Tel: +32(0)27766211

d poc_belux@msd.com

Lietuva

UAB Merck Sharp & Dohme

Tel. +370 5 278 02 47

d poc_lithuania@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

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_irland@msd.com

Ísland
Vistor ehf.
Sími: + 354 535 7000

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

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

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

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

Latvija
SIA Merck Sharp & Dohme Latvija
Tel.: +371 67025300
d poc.latvia@msd.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

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im MM/JJJJ.

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <https://www.ema.europa.eu> verfügbar.

Die folgenden Informationen sind für medizinisches Fachpersonal bestimmt:

Wichtig: Bitte lesen Sie vor der Verordnung die Fachinformation (SmPC).

Patienten, die als Initialtherapie die parenterale Darreichungsform erhalten, können bei klinischer Indikation zur oralen Darreichungsform wechseln.

Sivextro muss mit Wasser für Injektionszwecke rekonstituiert und anschließend in 250 ml einer 0,9 %igen Natriumchlorid-Infusionslösung verdünnt werden.

Hinsichtlich der Kompatibilität von Sivextro mit anderen intravenös angewendeten Substanzen sind nur begrenzte Daten verfügbar. Daher sollten Zusatzstoffe oder andere Arzneimittel nicht zu den Sivextro Durchstechflaschen zur einmaligen Anwendung hinzugefügt oder gleichzeitig infundiert werden. Falls mehrere verschiedene Arzneimittel nacheinander über die gleiche intravenöse Leitung angewendet werden sollen, ist die Leitung vor und nach der Infusion mit 0,9 %iger Natriumchloridlösung zu spülen. Keine Ringer-Laktat-Lösung oder Hartmann-Lösung verwenden.

Rekonstitution

Die Zubereitung der Infusionslösung muss unter aseptischen Bedingungen erfolgen. Den Inhalt der Durchstechflasche mit 4 ml Wasser für Injektionszwecke rekonstituieren und vorsichtig verwirbeln, bis sich das Pulver vollständig aufgelöst hat. Schütteln oder schnelle Bewegungen vermeiden, da dies zu Schaumbildung führen kann.

Verdünnung

Für die Anwendung die rekonstituierte Lösung in 0,9 %iger Natriumchlorid-Injektionslösung weiter verdünnen. Den Beutel nicht schütteln. Die entstandene Lösung ist eine klare, farblose oder leicht gelbe Lösung.

Infusion

Die rekonstituierte Lösung ist vor der Anwendung optisch auf Feststoffteilchen zu überprüfen. Rekonstituierte Lösungen, die sichtbare Partikel enthalten, sind zu verwerfen.

Sivextro wird über etwa 1 Stunde intravenös infundiert.

Die rekonstituierte Lösung darf nur als intravenöse Infusion angewendet werden. Sie darf nicht als intravenöser Bolus angewendet werden. Sivextro darf nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

Jede Durchstechflasche ist nur zur einmaligen Anwendung bestimmt.

Vorbereitung der Dosen

So bereiten Sie die 200-mg-Dosis Sivextro zur einmal täglichen Infusion vor (Erwachsene sowie Jugendliche und Kinder mit einem Körpergewicht $\geq 35 \text{ kg}$):

1. Entnehmen Sie mit einer Spritze 4 ml der rekonstituierten Lösung aus der Durchstechflasche und geben Sie sie in einen Infusionsbeutel mit 250 ml 0,9 %iger Natriumchloridlösung zur Injektion.
2. Infundieren Sie den gesamten Beutel über einen Zeitraum von 1 Stunde.

So bereiten Sie gewichtsbasierte Dosen zur zweimal täglichen Infusion vor (für Jugendliche und Kinder mit einem Körpergewicht $< 35 \text{ kg}$):

1. Herstellung der Stammlösung (100 ml 0,8 mg/ml Tedizolidphosphat):
Entnehmen Sie mit einer Spritze 1,6 ml der rekonstituierten Lösung aus der Durchstechflasche und geben Sie sie in einen Infusionsbeutel mit 98,4 ml 0,9 %iger Natriumchloridlösung zur Injektion.
2. Zubereitung des erforderlichen Volumens der Stammlösung zur Infusion:
 - a. Bestimmen Sie die geeignete Menge Sivextro in mg anhand der Dosierungstabelle unten.
 - b. Übertragen Sie das geeignete Volumen der Stammlösung in einen Infusionsbeutel oder eine Infusionsspritze geeigneter Größe. Bei kleineren Volumina kann es erforderlich sein, auf die nächste Teilstrichmarke einer Spritze geeigneter Größe aufzurunden.

Tabelle 1. Zubereitung von Sivextro zur Infusion für pädiatrische Patienten mit einem Körpergewicht von $< 35 \text{ kg}$ aus 100 ml Stammlösung von 0,8 mg/ml Tedizolidphosphat

Körpergewicht (kg)	Menge (mg) von Sivextro pro Dosis (zweimal täglich verabreicht)	Volumen (ml) der Stammlösung zur Verabreichung an Patienten
1 bis weniger als 3	6	7,5
3 bis weniger als 6	12	15
6 bis weniger als 10	20	25
10 bis weniger als 14	30	37,5
14 bis weniger als 20	40	50
20 bis weniger als 35	60	75

- c. Infundieren Sie über den Zeitraum von 1 Stunde mit einer Infusions- oder Spritzenpumpe.
- d. Dieser Vorgang wird für die zweite Dosis des Tages wiederholt.

Hinweis: Beide Dosen sollten innerhalb der erforderlichen Lagerungsdauer verwendet werden (siehe Abschnitt 6.3 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels).