

## **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 ist zur Behandlung von akuten bakteriellen Haut- und Weichgewebeeinfektionen (acute bacterial skin and skin structure infections, ABSSSI) bei Erwachsenen und Jugendlichen ab einem Alter von 12 Jahren 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

Tedizolidphosphat Filmtabletten 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.

#### *Empfohlene Dosis und Dauer*

Die empfohlene Dosierung für Erwachsene und Jugendliche ab einem Alter von 12 Jahren beträgt 200 mg einmal täglich über 6 Tage.

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Tedizolidphosphat bei einer Anwendung über mehr als 6 Tage ist nicht erwiesen (siehe Abschnitt 4.4).

#### *Vergessene Dosis*

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.

#### *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*

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Tedizolidphosphat bei Kindern unter 12 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen. Zurzeit vorliegende Daten werden in Abschnitt 5.2 beschrieben; eine Dosierungsempfehlung für Kinder unter 12 Jahren kann jedoch nicht gegeben werden.

### 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/ $\text{mm}^3$ ) 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 Farbsehens, 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 Diarrhö

*Clostridioides difficile*-assoziierte 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 eines anderen Oxazolidinons mit serotonergen Arzneistoffen vor (siehe Abschnitt 4.5).

Aus klinischen Studien der Phase III liegen keine Erfahrungen mit der Anwendung von Tedizolidphosphat in Kombination mit serotonergen Wirkstoffen wie selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmern (SSRI), Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmern (SNRI), trizyklischen Antidepressiva, MAO-Hemmern, Triptanen und anderen Arzneimitteln mit potenzieller adrenerger oder serotonerger Aktivität bei Patienten vor.

## 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

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Tedizolidphosphat bei einer Anwendung über mehr als 6 Tage sind nicht erwiesen.

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 Weichgewebeanfektionen und sekundärer Bakteriämie 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/mm<sup>3</sup>) 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) alleine 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) alleine oder in Kombination mit Tedizolidphosphat (einmal tägliche orale Dosis von 200 mg für 10 Tage) verglichen. Dabei betragen 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  $IC_{50}$  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 Abschnitt 5.2).

### **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.

##### *Kinder und Jugendliche*

Die Sicherheit von Tedizolidphosphat wurde in einer klinischen Phase-III-Studie an 91 pädiatrischen Patienten (von 12 bis < 18 Jahren) mit ABSSSI, die mit Sivextro 200 mg intravenös und/oder oral über 6 Tage behandelt wurden, und an 29 Patienten mit ABSSSI, die mit Vergleichssubstanzen über 10 Tage behandelt wurden, untersucht.

## 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.**

<b>Systemorganklasse</b>	<b>Häufigkeit</b>	<b>Nebenwirkungen</b>
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	<i>gelegentlich:</i>	vulvovaginale Pilzinfektion, Pilzinfektion, vulvovaginale Candidose, Abszess, <i>Clostridioides difficile</i> -Kolitis, Dermatophytose, orale Candidose, Atemwegsinfektion
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	<i>gelegentlich:</i> <i>nicht bekannt*:</i>	Lymphadenopathie Thrombozytopenie*
Erkrankungen des Immunsystems	<i>gelegentlich:</i>	Arzneimittelüberempfindlichkeit
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 Somnolenz, 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, Diarrhö, 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, Alopezie, erythematöser Hautausschlag, Ausschlag generalisiert, Akne, allergischer Pruritus, Ausschlag makulo-papulös, Ausschlag papulös, Ausschlag mit Juckreiz
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	<i>gelegentlich:</i>	Arthralgie, Muskelspasmen, Rückenschmerzen, Gliederbeschwerden, Nackenschmerzen
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	<i>gelegentlich:</i>	Uringeruch anormal

<b>Systemorganklasse</b>	<b>Häufigkeit</b>	<b>Nebenwirkungen</b>
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.

#### 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 anzuzeigen.

#### **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 chromosomalen 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 (*cfrr*), das Staphylokokken und Enterokokken Resistenz gegen Oxazolidinone, Phenicole, 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.

#### Breakpoints für Sensibilitätstests

Die von EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) definierten minimalen Hemmkonzentrationen (MHK) sind:

Organismen	Minimale Hemmkonzentrationen (mg/l)	
	Sensibel (≤S)	Resistent (R>)
<i>Staphylococcus</i> spp.	0,5	0,5
Beta-hämolisierende Streptokokken der Gruppen A, B, C, G	0,5	0,5
Streptokokken der Viridans-Gruppe (nur <i>Streptococcus anginosus</i> -Gruppe)	0,25	0,25

#### 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 Weichgewebeeinfektionen**

- *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 Weichgewebeeinfektionen 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)  $\mu\text{g/ml}$  sowie die AUC-Werte von 25,6 (8,5) bzw. 29,2 (6,2)  $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$  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.-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 Exkremate ausgeschieden. Nach Anwendung einer oralen Einzeldosis von  $^{14}\text{C}$ -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  $\text{eGFR} < 30 \text{ ml/min}$ , blieb im Vergleich zur Kontrollgruppe der 8 gesunden Probanden der  $C_{\max}$ -Wert im Wesentlichen unverändert, und  $\text{AUC}_{0-\infty}$  veränderte sich um weniger als 10 %. Eine Auswertung einer Studie mit Teilnehmern mit terminaler Nierenerkrankung ( $\text{eGFR} < 15 \text{ ml/min}$ ) hat ergeben, dass sich Tedizolid durch Hämodialyse nicht in nennenswertem Maße aus dem Körperkreislauf eliminieren lässt. Die glomeruläre Filtrationsrate  $\text{eGFR}$  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 ( $\geq 65$ 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  $\text{AUC}_{0-24 \text{ h}}$  im Steady State für Tedizolid waren bei Jugendlichen  $3.37 \mu\text{g/ml}$  und  $30.8 \mu\text{g h/ml}$ , ähnlich den Werten bei Erwachsenen.

### *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) alleine 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) alleine 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 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  $\geq 30$  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-HT<sub>1</sub>-) Rezeptoragonisten (Tryptane), 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.

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 (AUC).

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 (no observed adverse

effect levels) 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  
Crospovidon  
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**

Keine besonderen Anforderungen.

## **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 <http://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 Anwendungsgebiete**

Sivextro ist zur Behandlung von akuten bakteriellen Haut- und Weichgewebeeinfektionen (acute bacterial skin and skin structure infections, ABSSSI) bei Erwachsenen und Jugendlichen ab einem Alter von 12 Jahren 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

Tedizolidphosphat Filmtabletten 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.

#### *Empfohlene Dosis und Dauer*

Die empfohlene Dosierung beträgt für Erwachsene und Jugendliche ab einem Alter von 12 Jahren 200 mg einmal täglich über 6 Tage.

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Tedizolidphosphat bei einer Anwendung über mehr als 6 Tage ist nicht erwiesen (siehe Abschnitt 4.4).

#### *Vergessene Dosis*

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.



#### *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*

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Tedizolidphosphat bei Kindern unter 12 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen. Zurzeit vorliegende Daten werden in Abschnitt 5.2 beschrieben; eine Dosierungsempfehlung für Kinder unter 12 Jahren kann jedoch nicht gegeben werden.

#### 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/ $\text{mm}^3$ ) 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 Diarrhö

*Clostridioides difficile*-assoziierte 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 einer kombinierten Anwendung eines anderen Oxazolidinon mit serotonergen Arzneistoffen vor (siehe Abschnitt 4.5).

Aus klinischen Studien der Phase III liegen keine Erfahrungen mit der Anwendung von Tedizolidphosphat in Kombination mit serotonergen Wirkstoffen wie selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmern (SSRI), Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmern (SNRI),

trizyklischen Antidepressiva, MAO-Hemmern, Triptanen und anderen Arzneimitteln mit potenzieller adrenerger oder serotonerger Aktivität bei Patienten vor.

#### 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

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Tedizolidphosphat bei einer Anwendung über mehr als 6 Tage sind nicht erwiesen.

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 Weichgewebeeinfektionen und sekundärer Bakteriämie 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/mm<sup>3</sup>) 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) alleine 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<sub>max</sub> 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-Hemmer*

Tedizolid ist *in vitro* ein reversibler Inhibitor der Monoaminoxidase-Enzyme (MAO); vergleicht man jedoch die mittlere Hemmkonzentration IC<sub>50</sub> 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 Abschnitt 5.2).

## **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 %), 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.

Zusätzlich wurde die Sicherheit in einer randomisierten, doppelblinden, 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.

#### *Kinder und Jugendliche*

Die Sicherheit von Tedizolidphosphat wurde in einer klinischen Phase-III-Studie an 91 pädiatrischen Patienten (von 12 bis < 18 Jahren) mit ABSSSI, die mit Sivextro 200 mg intravenös und/oder oral über 6 Tage behandelt wurden, und an 29 Patienten mit ABSSSI, die mit Vergleichssubstanzen über 10 Tage behandelt wurden, untersucht.

#### 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 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.**

<b>Systemorganklasse</b>	<b>Häufigkeit</b>	<b>Nebenwirkungen</b>
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	<i>gelegentlich:</i>	vulvovaginale Pilzinfektion, Pilzinfektion, vulvovaginale Candidose, Abszess, <i>Clostridioides difficile</i> -Kolitis, Dermatophytose, orale Candidose, Atemwegsinfektion
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	<i>gelegentlich:</i> <i>nicht bekannt*:</i>	Lymphadenopathie Thrombozytopenie*
Erkrankungen des Immunsystems	<i>gelegentlich:</i>	Arzneimittelüberempfindlichkeit
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 Somnolenz, 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, Diarrhö, Erbrechen Abdominalschmerzen, Obstipation, abdominale Beschwerden, Mundtrockenheit, Dyspepsie, Schmerzen im Oberbauch, Flatulenz, gastroösophageale Refluxerkrankung Blutstuhl, Brechreiz

<b>Systemorganklasse</b>	<b>Häufigkeit</b>	<b>Nebenwirkungen</b>
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	<i>häufig:</i> <i>gelegentlich:</i>	Pruritus generalisiert Hyperhidrosis, Pruritus, Ausschlag, Urtikaria, Alopezie, erythematöser Hautausschlag, Ausschlag generalisiert, Akne, allergischer Pruritus, Ausschlag makulo-papulös, Ausschlag papulös, Ausschlag mit Juckreiz
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	<i>gelegentlich:</i>	Arthralgie, Muskelspasmen, Rückenschmerzen, Gliederbeschwerden, Nackenschmerzen
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	<i>gelegentlich:</i>	Uringeruch anormal
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.

#### 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 anzuzeigen.

## **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-Produg. 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 chromosomalen 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 (*cfi*), das Staphylokokken und Enterokokken Resistenz gegen Oxazolidinone, Phenicole, 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 *cfi*-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.

### Breakpoints für Sensibilitätstests

Die von EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) definierten minimalen Hemmkonzentrationen (MHK) sind:

Organismen	Minimale Hemmkonzentrationen (mg/l)	
	Sensibel (≤S)	Resistent (R>)
<i>Staphylococcus</i> spp.	0,5	0,5
Beta-hämolisierende Streptokokken der Gruppen A, B, C, G	0,5	0,5
Streptokokken der Viridans-Gruppe (nur <i>Streptococcus anginosus</i> -Gruppe)	0,25	0,25

### 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 Weichgewebeeinfektionen**

- *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 Weichgewebeeinfektionen 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)  $\mu\text{g/ml}$  sowie die AUC-Werte von 25,6 (8,5) bzw. 29,2 (6,2)  $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$  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.-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 Exkremente ausgeschieden. Nach Anwendung einer oralen Einzeldosis von <sup>14</sup>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<sub>max</sub>- 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<sub>max</sub>-Wert im Wesentlichen unverändert, und AUC<sub>0-∞</sub> 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 µg/ml und 30.8 µg h/ml, ähnlich den Werten bei Erwachsenen.

### *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) alleine 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) alleine 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 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  $\geq 30$  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-HT<sub>1</sub>-)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  $\geq 6$ fachen 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 wurden. Diese Effekte traten bei etwa 3fachen therapeutischen Expositionen (AUC) auf.

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 (AUC).

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 (no observed adverse effect levels) 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.  $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{Mg}^{2+}$ ) 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 °C - 8 °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 250 ml einer 0,9 %igen Natriumchlorid-Injektionslösung weiter verdünnt werden. 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.

## **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 <http://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

FAREVA Mirabel  
Route de Marsat, Riom  
63963, Clermont-Ferrand Cedex 9  
Frankreich

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. CHARGENBEZEICHNUNG**

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

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. CHARGENBEZEICHNUNG**

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.

Es wird bei Erwachsenen und Jugendlichen ab einem Alter von 12 Jahren zur Behandlung von Infektionen der Haut und der Gewebe unter der Haut angewendet.

Seine Wirkung 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) oder MAO-Hemmer (Monoaminoxidase-Hemmer) einnehmen (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 Farbsehen, veränderte Sehschärfe oder Einschränkungen des Gesichtsfeldes

### **Kinder**

Dieses Arzneimittel soll nicht bei Kindern unter 12 Jahren angewendet werden, da es in dieser Gruppe nicht hinreichend geprüft worden ist.

### **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, Lofepramin, Moclobemid, Paroxetin, Phenelzin, Selegilin und Sertralin (zur Behandlung von Depression)
- Sumatriptan, Zolmitriptan (zur Behandlung von Migräne)
- 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 Schlafrhythmus, Schlafstörungen, Alpträume (unangenehme/beunruhigende Träume)
- Mundtrockenheit, Verstopfung, Verdauungsstörungen, Schmerzen/Beschwerden im Bauch (Abdomen), Brechreiz, trockenes Würgen, hellrotes Blut im Stuhl
- Saurereflux (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

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

### Hersteller

FAREVA Mirabel  
Route de Marsat, Riom  
63963, Clermont-Ferrand Cedex 9  
Frankreich

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.

### Belgique/België/Belgien

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

### Lietuva

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

### България

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

### Luxembourg/Luxemburg

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

**Česká republika**

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

**Danmark**

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

**Deutschland**

MSD Sharp & Dohme GmbH  
Tel: 0800 673 673 673 (+49 (0) 89 4561 2612)  
email@msd.de

**Eesti**

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

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

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

**Magyarország**

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

**Malta**

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

**Nederland**

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

**Norge**

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

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Κύπρος**

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

**Sverige**

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

**Latvija**

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

**United Kingdom**

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

**Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im MM/JJJJ.**

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://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.

Es wird bei Erwachsenen und Jugendlichen ab einem Alter von 12 Jahren zur Behandlung von Infektionen der Haut und der Gewebe unter der Haut angewendet.

Seine Wirkung 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) oder MAO-

- Hemmer (Monoaminoxidase-Hemmer) einnehmen (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 Farbsehen, veränderte Sehschärfe oder Einschränkungen des Gesichtsfeldes

### **Kinder**

Dieses Arzneimittel soll nicht bei Kindern unter 12 Jahren angewendet werden, da es in dieser Gruppe nicht hinreichend geprüft worden ist.

### **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 und Sertralin (zur Behandlung von Depression)
- Sumatriptan, Zolmitriptan (zur Behandlung von Migräne)

### **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).

Sie erhalten 6 Tage lang täglich eine 200 mg-Infusion mit Sivextro.

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 Schlafrhythmus, Schlafstörungen, Alpträume (unangenehme/beunruhigende Träume)
- Mundtrockenheit, Verstopfung, Verdauungsstörungen, Schmerzen/Beschwerden im Bauch (Abdomen), Brechreiz, trockenes Würgen, hellrotes Blut im Stuhl
- Saurereflux (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

FAREVA Mirabel  
Route de Marsat, Riom  
63963, Clermont-Ferrand Cedex 9  
Frankreich

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

### Belgique/België/Belgien

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

### Lietuva

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

### България

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

### Luxembourg/Luxemburg

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

### Česká republika

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

### Magyarország

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

**Danmark**

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

**Deutschland**

MSD Sharp & Dohme GmbH  
Tel: 0800 673 673 673 (+49 (0) 89 4561 2612)  
email@msd.de

**Eesti**

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

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

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

**Κύπρος**

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited  
Τηλ: 800 00 673 (+357 22866700)  
cyprus\_info@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  
msdnorge@msd.no

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**Latvija**

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

**United Kingdom**

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

**Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im MM/JJJJ.**

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://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 250 ml einer 0,9 %igen Natriumchlorid-Infusionslösung 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.

#### **ANHANG IV**

### **WISSENSCHAFTLICHE SCHLUSSFOLGERUNGEN UND GRÜNDE FÜR DIE ÄNDERUNG DER BEDINGUNGEN DER GENEHMIGUNG(EN) FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**



## **Wissenschaftliche Schlussfolgerungen**

Der CHMP ist unter Berücksichtigung des PRAC-Beurteilungsberichts zum PSUR/zu den PSURs für Tedizolidphosphat zu den folgenden wissenschaftlichen Schlussfolgerungen gelangt:

In Anbetracht der verfügbaren Daten aus der Literatur und aus Spontanberichten zu Thrombozytopenie, darunter 10 medizinisch bestätigte Fälle mit engem zeitlichen Zusammenhang und 3 mit möglichem Abklingen der Symptome nach Absetzen der Therapie (positive Dechallenge), hielt der PRAC einen kausalen Zusammenhang zwischen Tedizolidphosphat und Thrombozytopenie für zumindest eine plausible Möglichkeit. Zusätzlich trat das Ereignis in 9 von 10 Fällen bei Therapien auf, die länger waren als die in der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels empfohlene Therapiedauer (6 Tage), und in 5 Fällen lag eine Nierenfunktionsbeeinträchtigung vor (4 chronische, davon 2 in Dialyse und 1 akute Nierenfunktionsbeeinträchtigung). Der PRAC kam zu dem Schluss, dass die Produktinformationen von Arzneimitteln, die Tedizolidphosphat enthalten, wie folgt geändert werden sollten:

Aktualisierung von Abschnitt 4.4 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, um aufzunehmen, dass Patienten mit Nierenfunktionsbeeinträchtigungen und diejenigen, die länger als empfohlen behandelt werden, ein höheres Risiko haben, eine Thrombozytopenie zu entwickeln, und um eine Empfehlung zur Minimierung des Risikos hinzuzufügen.

Aktualisierung von Abschnitt 4.8 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, um die Nebenwirkung Thrombozytopenie unter der Häufigkeit „nicht bekannt“ hinzuzufügen.

Die Packungsbeilage wird entsprechend aktualisiert.

Der CHMP stimmt den wissenschaftlichen Schlussfolgerungen des PRAC zu.

## **Gründe für die Änderung der Bedingungen der Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen**

Der CHMP ist auf der Grundlage der wissenschaftlichen Schlussfolgerungen für Tedizolidphosphat der Auffassung, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis des Arzneimittels/der Arzneimittel, das/die Tedizolidphosphat enthält/enhalten, vorbehaltlich der vorgeschlagenen Änderungen der Produktinformation, unverändert ist.

Der CHMP empfiehlt, die Bedingungen der Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen zu ändern.