

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Sivextro 200 mg filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke filmomhulde tablet bevat 200 mg tedizolidfosfaat.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet (tablet).

Ovale (13,8 mm lang en 7,4 mm breed), gele filmomhulde tablet met 'TZD' aan de voorzijde en '200' aan de achterzijde ingeslagen.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Sivextro-tabletten zijn geïndiceerd voor de behandeling van acute bacteriële infecties van de huid en huidstructuur (Acute Bacterial Skin and Skin Structure Infections, ABSSI) bij:

volwassenen

adolescenten en kinderen die minstens 35 kg wegen

Zie rubrieken 4.4 en 5.1.

Men dient rekening te houden met de officiële richtlijnen betreffende het juiste gebruik van antibacteriële middelen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Tedizolidfosfaat tabletten, poeder voor suspensie voor oraal gebruik of poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie kunnen gebruikt worden als initiële behandeling. Patiënten die de behandeling starten met de parenterale formulering kunnen op een orale formulering overschakelen wanneer dit klinisch aangewezen is.

De aanbevolen dosis voor volwassenen is 200 mg eenmaal daags gedurende 6 dagen. Dit geldt ook voor adolescenten en kinderen die minstens 35 kg wegen.

Als een dosis wordt vergeten, moet deze zo snel mogelijk worden ingenomen, tot 8 uur vóór de geplande volgende dosis. In geval van een tijdsspanne van minder dan 8 uur vóór de volgende dosis, moet de patiënt wachten tot de volgende geplande dosis. Patiënten mogen geen dubbele dosis innemen om een vergeten dosis in te halen.

Speciale populaties

Ouderen

De dosis hoeft niet te worden aangepast (zie rubriek 5.2). De klinische ervaring bij patiënten ≥ 75 jaar is beperkt.

Verminderde leverfunctie

De dosis hoeft niet te worden aangepast (zie rubriek 5.2).

Verminderde nierfunctie

De dosis hoeft niet te worden aangepast (zie rubriek 5.2).

Pediatrische patiënten

Voor adolescenten en kinderen die minstens 35 kg wegen, is tedizolidfosfaat beschikbaar als 200 mg tabletten, poeder voor suspensie voor oraal gebruik of poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie.

Voor adolescenten en kinderen die minder dan 35 kg wegen, is tedizolidfosfaat beschikbaar als poeder voor orale suspensie of poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie.

Wijze van toediening

Bestemd gebruik. De tabletten moeten in zijn geheel doorgeslikt worden, met of zonder voedsel (zie rubriek 5.2).

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof(fen) of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstof(fen).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Patiënten met neutropenie

De veiligheid en werkzaamheid van tedizolidfosfaat bij patiënten met neutropenie (aantal neutrofielen < 1000 cellen/mm³) zijn niet onderzocht. In een diersmodel voor infectie was de antibacteriële werking van tedizolid verminderd bij afwezigheid van granulocyten. De klinische relevantie van deze bevinding is niet bekend. Alternatieve therapieën dienen overwogen te worden bij behandeling van patiënten met neutropenie en ABSSSI (zie rubriek 5.1).

Mitochondriale disfunctie

Tedizolid remt de mitochondriale eiwitsynthese. Bijwerkingen zoals lactatacidose, anemie en neuropathie (optisch en perifeer) kunnen als gevolg van deze remming optreden. Deze gebeurtenissen zijn waargenomen met een ander lid van de oxazolidinonklasse waarbij de toedieningsduur langer was dan die aanbevolen voor tedizolidfosfaat.

Myelosuppressie

Tijdens de behandeling met tedizolidfosfaat werden trombocytopenie, een daling van hemoglobine en een daling van neutrofielen waargenomen (zie rubriek 4.8). Anemie, leukopenie en pancytopenie zijn gemeld bij patiënten die behandeld werden met een ander lid van de oxazolidinonklasse en het risico van deze bijwerkingen bleek verband te houden met de duur van de behandeling.

De meeste gevallen van trombocytopenie traden op bij een behandeling die langer duurde dan de aanbevolen duur. Patiënten met nierfalen kunnen een risico lopen op trombocytopenie. Patiënten die myelosuppressie ontwikkelen moeten worden gecontroleerd en de voordelen en risico's moeten opnieuw worden afgewogen. Als de behandeling wordt voortgezet, moet het bloedbeeld nauwkeurig gecontroleerd worden en moeten passende manieren van aanpak worden uitgevoerd.

Perifere neuropathie en stoornissen van de nervus opticus

Perifere neuropathie alsook opticusneuropathie, die soms tot gezichtsverlies leidde, zijn gemeld bij patiënten die behandeld werden met een ander lid van de oxazolidinonklasse met een duur van de

behandeling die de aanbevolen behandelingsduur voor tedizolidfosfaat overschreed. Neuropathie (optisch en perifeer) is niet gemeld bij patiënten die gedurende de aanbevolen behandelingsduur van 6 dagen met tedizolidfosfaat behandeld werden. Aan alle patiënten moet geadviseerd worden om symptomen van visusstoornissen, zoals veranderingen in de gezichtsscherpte, veranderingen in het kleurenzicht, wazig zien of afwijkingen in het gezichtsveld, te melden. In dergelijke gevallen is onmiddellijke evaluatie aanbevolen waarbij de patiënt, indien nodig, naar een oogarts moet worden doorverwezen.

Lactatacidose

Lactatacidose is gemeld bij het gebruik van een ander lid van de oxazolidinonklasse. Lactatacidose is niet gemeld bij patiënten die gedurende de aanbevolen behandelingsduur van 6 dagen met tedizolidfosfaat werden behandeld.

Overgevoeligheidsreacties

Tedizolidfosfaat dient met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten van wie bekend is dat ze overgevoelig zijn voor andere oxazolidinonen, aangezien kruisovergevoeligheid kan optreden.

Aan *Clostridioides difficile* geassocieerde diarree

Aan *Clostridioides difficile* geassocieerde diarree (*Clostridioides difficile* associated diarrhoea, CDAD) is gemeld met tedizolidfosfaat (zie rubriek 4.8). CDAD kan in ernst variëren van lichte diarree tot fatale colitis. De behandeling met antibacteriële middelen verandert de normale flora in de dikke darm en kan tot overgroei van *C. difficile* leiden.

Met CDAD moet rekening worden gehouden bij alle patiënten die zich aandienen met ernstige diarree na het gebruik van antibiotica. Het afnemen van een nauwkeurige medische voorgeschiedenis is noodzakelijk aangezien er meldingen zijn waarbij CDAD meer dan twee maanden na de toediening van antibacteriële middelen optrad.

Bij vermoedelijke of bevestigde CDAD moeten tedizolidfosfaat en, indien mogelijk, andere antibacteriële middelen die niet tegen *C. difficile* gericht zijn, worden stopgezet en moeten er onmiddellijk gepaste therapeutische maatregelen worden genomen. Gepaste ondersteunende maatregelen, behandeling van *C. difficile* met antibiotica en chirurgische evaluatie dienen te worden overwogen. Geneesmiddelen die de peristaltiek remmen, zijn in deze situatie gecontra-indiceerd.

Monoamineoxidaseremming

Tedizolid is *in vitro* een reversibele, niet-selectieve remmer van monoamineoxidase (MAO) (zie rubriek 4.5).

Serotoninesyndroom

Er zijn spontane meldingen gerapporteerd van serotoninesyndroom dat in verband werd gebracht met de gelijktijdige toediening van oxazolidinonen, waaronder tedizolidfosfaat, met serotonerge middelen (zoals antidepressiva en opioïden) (zie rubriek 4.5).

Voorzichtigheid is geboden wanneer tedizolid samen met deze geneesmiddelen wordt gebruikt. Patiënten moeten nauwlettend worden geobserveerd op tekenen en symptomen van het serotoninesyndroom, zoals cognitieve disfunctie, hyperpyrexie, hyperreflexie en incoördinatie. Als zich tekenen of symptomen voordoen, moeten artsen overwegen om met één of beide middelen te stoppen.

Niet-gevoelige micro-organismen

Wanneer tedizolidfosfaat wordt voorgeschreven zonder dat er een bewijs of sterk vermoeden is van

een bacteriële infectie, verhoogt dit het risico op de ontwikkeling van geneesmiddelresistente bacteriën.

Tedizolid is over het algemeen niet werkzaam tegen gramnegatieve bacteriën.

Beperkingen van de klinische gegevens

Bij ABSSSI waren de soorten infecties die behandeld werden, beperkt tot enkel cellulitis/erysipelas of grote huidabscessen en wondinfecties. Andere soorten huidinfecties zijn niet onderzocht.

Er is beperkte ervaring met tedizolidfosfaat bij de behandeling van patiënten met gelijktijdige acute bacteriële infecties van de huid en huidstructuur en secundaire bacteriëmie en er is geen ervaring met de behandeling van ABSSSI met ernstige sepsis of septische shock.

In gecontroleerd klinisch onderzoek werden geen patiënten met neutropenie (aantal neutrofielen < 1000 cellen/mm³) of ernstig immuungecompromitteerde patiënten opgenomen.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Mogelijk effect van tedizolidfosfaat op andere geneesmiddelen

Remming van de transporter van het breast cancer resistance protein

In een klinisch onderzoek om de farmacokinetiek van een enkelvoudige dosis (10 mg) rosuvastatine (breast cancer resistance protein [BCRP]-substraat, zie rubriek 5.2) alleen of in combinatie met tedizolidfosfaat (eenmaal daags 200 mg orale dosis) te vergelijken, waren de AUC en C_{max} van rosuvastatine verhoogd met respectievelijk ongeveer 70 % en 55 %, wanneer gelijktijdig toegediend met tedizolidfosfaat. Daarom kan oraal toegediend tedizolidfosfaat leiden tot remming van BCRP in de darmen. Indien mogelijk zou een onderbreking van het gelijktijdig toegediend BCRP-substraat-geneesmiddel (zoals imatinib, lapatinib, methotrexaat, pitavastatine, rosuvastatine, sulfasalazine en topotecan) moeten worden overwogen gedurende de 6-daagse behandeling met oraal tedizolidfosfaat.

Serotonerge interacties

Mogelijke serotonerge interacties zijn niet onderzocht bij patiënten of gezonde vrijwilligers (zie rubriek 4.4 en 5.2). In fase 3-onderzoeken werden proefpersonen uitgesloten die serotonerge middelen gebruikten, waaronder antidepressiva zoals selectieve serotonineheropnameremmers (SSRI's), tricyclische antidepressiva en serotonine 5-hydroxytryptamine (5-HT₁)-receptoragonisten (triptanen), meperidine of buspiron.

Post-marketingervaring: er zijn meldingen geweest van patiënten die last hadden van het serotoninesyndroom tijdens het gebruik van tedizolid en serotonerge middelen (antidepressiva, opioïden). Dit verdween na het stopzetten van één of beide medicijnen.

Monoamineoxidaseremming

Tedizolid is *in vitro* een reversibele remmer van monoamineoxidase (MAO)(zie rubriek 5.2). De interactie met MAO-remmers kon in fase 2- en fase 3-onderzoeken niet worden beoordeeld, omdat personen die deze geneesmiddelen gebruiken waren uitgesloten van de onderzoeken.

Adrenerge interacties

Twee placebogecontroleerde cross-over onderzoeken zijn uitgevoerd om de potentie van 200 mg oraal tedizolidfosfaat bij *steady-state* te beoordelen om de pressorreacties op pseudo-efedrine en tyramine bij gezonde personen te versterken. Er werden geen betekenisvolle veranderingen in bloeddruk of hartslag gezien met pseudo-efedrine. De mediane tyraminedosis die nodig was om een stijging van de systolische bloeddruk van ≥ 30 mmHg ten opzichte van de uitgangswaarde vóór dosering te veroorzaken, was 325 mg met tedizolidfosfaat vergeleken met 425 mg met placebo. Toediening van Sivextro met tyraminerijke voedingsmiddelen (d.w.z. met tyraminegehalten van ongeveer 100 mg) zou naar verwachting geen pressorreacties uitlokken.

Geneesmiddelen gemetaboliseerd door CYP3A

In een klinisch onderzoek om de farmacokinetiek van een enkelvoudige dosis (2 mg) midazolam (CYP3A4-substraat, zie rubriek 5.2) alleen of in combinatie met tedizolidfosfaat (eenmaal daags 200 mg orale dosis gedurende 10 dagen) te vergelijken waren de AUC en C_{max} van midazolam respectievelijk 81 % wanneer gelijktijdig toegediend met tedizolidfosfaat en 83 % wanneer alleen toegediend. Dit effect is niet klinisch relevant en een dosisaanpassing van gelijktijdig toegediende CYP3A4-substraten is niet nodig tijdens behandeling met tedizolidfosfaat.

Pediatrische patiënten

Interactie-onderzoeken zijn alleen gedaan bij volwassenen.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn geen gegevens over het gebruik van tedizolidfosfaat bij zwangere vrouwen. Onderzoek bij muizen en ratten toonde effecten aan op de ontwikkeling (zie rubriek 5.3). Uit voorzorg heeft het de voorkeur het gebruik van tedizolidfosfaat te vermijden tijdens de zwangerschap.

Borstvoeding

Het is niet bekend of tedizolidfosfaat of de metabolieten ervan in de moedermelk worden uitgescheiden. Tedizolid wordt uitgescheiden in de melk van ratten (zie rubriek 5.3). Risico voor met moedermelk gevoede zuigelingen kan niet worden uitgesloten. Er moet worden besloten of borstvoeding moet worden gestaakt of dat behandeling met tedizolidfosfaat moet worden gestaakt dan wel niet moet worden ingesteld, waarbij het voordeel van borstvoeding voor het kind en het voordeel van behandeling voor de vrouw in overweging moeten worden genomen.

Vruchtbaarheid

De effecten van tedizolidfosfaat op de vruchtbaarheid bij mensen zijn niet onderzocht. De resultaten van dieronderzoek met tedizolidfosfaat duiden niet op schadelijke effecten wat betreft de vruchtbaarheid (zie rubriek 5.3).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Sivextro kan een geringe invloed hebben op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen aangezien het duizeligheid, vermoeidheid of, in sommige gevallen, slaperigheid kan veroorzaken (zie rubriek 4.8).

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De vaakst gerapporteerde bijwerkingen die optraden bij patiënten die tedizolidfosfaat toegediend kregen in de gepoolde gecontroleerde klinische fase 3-onderzoeken (tedizolidfosfaat 200 mg eenmaal daags gedurende 6 dagen) waren misselijkheid (6,9 %), hoofdpijn (3,5 %), diarree (3,2 %) en braken (2,3 %). Deze bijwerkingen waren over het algemeen van lichte tot matige ernst.

Het veiligheidsprofiel was vergelijkbaar bij patiënten die alleen intraveneus tedizolidfosfaat toegediend kregen ten opzichte van patiënten die alleen oraal tedizolidfosfaat toegediend kregen, met uitzondering van een groter aantal gemelde maag-darmaandoeningen bij orale toediening.

Tabel met bijwerkingen

De volgende bijwerkingen zijn waargenomen in twee vergelijkende fase3-hoofdonderzoeken bij

volwassenen die met Sivextro werden behandeld (tabel 1). De bijwerkingen zijn ingedeeld volgens voorkeursterm en systeem/orgaanklasse en volgens frequentie. De frequenties zijn als volgt gedefinieerd: zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$); soms ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1000$); zeer zelden ($< 1/10.000$); niet bekend (frequentie kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Tabel 1: Bijwerkingen

Systeem/orgaanklasse	Frequentie	Bijwerkingen
Infecties en parasitaire aandoeningen	<i>Soms:</i>	Vulvovaginale mycotische infectie, schimmelinfectie, vulvovaginale candidiasis, abces, <i>Clostridioides difficile</i> -colitis, dermatofytose, orale candidiasis, luchtweginfectie
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	<i>Soms:</i> <i>Niet bekend*:</i>	Lymfadenopathie, anemie Trombocytopenie*
Immuunsysteemaandoeningen	<i>Soms:</i>	Geneesmiddelovergevoeligheid
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	<i>Soms:</i>	Dehydratie, diabetes mellitus onvoldoende onder controle, hyperkaliëmie
Psychische stoornissen	<i>Soms:</i>	Insomnia, slaapstoornis, angst, nachtmerries
Zenuwstelselaandoeningen	<i>Vaak:</i> <i>Soms:</i>	Hoofdpijn, duizeligheid Somnolentie, dysgeusie, tremor, paresthesie, hypoesthesie
Oogaandoeningen	<i>Soms:</i>	Wazig zien, glasvochttröbeling
Hartaandoeningen	<i>Soms:</i>	Bradycardie
Bloedvataandoeningen	<i>Soms:</i>	Overmatig blozen, opvliegers
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	<i>Soms:</i>	Hoesten, nasale droogheid, pulmonale congestie
Maagdarmstelselaandoeningen	<i>Vaak:</i> <i>Soms:</i>	Misselijkheid, diarree, braken Abdominale pijn, obstipatie, abdominaal ongemak, droge mond, dyspepsie, bovenbuikpijn, flatulentie, gastro-oesofageale refluxziekte, hematochezie, kokhalzen
Huid- en onderhuidaandoeningen	<i>Vaak:</i> <i>Soms:</i>	Gegeneraliseerde pruritus Hyperhidrose, pruritus, rash, urticaria, alopecia, erythemateuze rash, gegeneraliseerde rash, acne, allergische pruritus, maculo-papulaire rash, papulaire rash, pruritische rash
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	<i>Soms:</i>	Artralgie, spierspasmes, rugpijn, ongemak in de ledematen, nekpijn
Nier- en urinewegaandoeningen	<i>Soms:</i>	Abnormale urinegeur
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	<i>Soms:</i>	Vulvovaginale pruritus
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	<i>Vaak:</i> <i>Soms:</i>	Vermoeidheid Koude rillingen, prikkelbaarheid, pyrexie, perifeer oedeem
Onderzoeken	<i>Soms:</i>	Verminderde grijpkracht, verhoogde transaminasen, verminderd aantal witte bloedcellen

* Gebaseerd op post-marketingmeldingen. Omdat deze bijwerkingen vrijwillig gemeld zijn in een populatie van onbekende grootte, is het niet mogelijk om hun frequentie betrouwbaar te schatten. Daarom wordt deze gecategoriseerd als 'niet bekend'.

Pediatrische patiënten

De veiligheid van tedizolidfosfaat bij adolescenten werd onderzocht in één klinisch fase 3-onderzoek (zie rubriek 5.1), met 91 pediatrische patiënten (12 tot < 18 jaar) met ABSSSI die gedurende 6 dagen werden behandeld met 200 mg intraveneus en/of oraal tedizolidfosfaat en 29 patiënten die gedurende 10 dagen werden behandeld met comparatormiddelen.

De veiligheid van tedizolidfosfaat (intraveneus en/of oraal) werd ook onderzocht in 2 klinische onderzoeken met meervoudige dosering bij 83 kinderen van < 12 jaar. Deze omvatten 44 kinderen van 6 tot < 12 jaar met een mediaan van 9 doseringsdagen (bereik 1-12 dagen), 16 kinderen van 2 tot < 6 jaar met een mediaan van 9 doseringsdagen (bereik 2-14 dagen), 15 kinderen van 28 dagen tot < 2 jaar oud met een mediaan van 10 doseringsdagen (bereik 6-11 dagen), en 8 pasgeborenen van < 28 dagen oud (4 à terme en 4 prematuur) met een mediaan van 3 doseringsdagen (bereik 3 dagen).

De meest voorkomende bijwerkingen bij pediatrische patiënten < 18 jaar die tedizolidfosfaat kregen in de klinische onderzoeken naar ABSSSI waren misselijkheid (1,1 %), braken (1,1 %) en flebitis (1,1 %). Drie adolescenten (3,3 %) in de tedizolidgroep kregen verhoogde ALAT, verhoogde ASAT of afwijkende waarden met leverfunctietests.

In onderzoeken met pediatriche patiënten was het veiligheidsprofiel van tedizolidfosfaat over het algemeen vergelijkbaar met dat bij volwassenen.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#).

4.9 Overdosering

In geval van overdosering moet de toediening van Sivextro worden stopgezet en moet een algemeen ondersteunende behandeling worden ingesteld. Hemodialyse resulteert niet in een betekenisvolle verwijdering van tedizolid uit de systemische circulatie. De hoogste enkelvoudige dosis die in klinisch onderzoek werd toegediend, bedroeg 1200 mg. Alle bijwerkingen bij dit dosisniveau waren van lichte of matige ernst.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Antibacteriële middelen voor systemisch gebruik, overige antibacteriële middelen, ATC-code: J01XX11

Werkingsmechanisme

Tedizolidfosfaat is een prodrug van oxazolidinonfosfaat. De antibacteriële werking van tedizolid wordt gemedieerd door binding aan de 50S-subeenheid van het bacteriële ribosoom, wat tot remming van de eiwitsynthese leidt.

Tedizolid is hoofdzakelijk werkzaam tegen grampositieve bacteriën.

Tedizolid is *in vitro* bacteriostatisch tegen enterokokken, stafylokokken en streptokokken.

Resistentie

De vaakst waargenomen mutaties bij stafylokokken en enterokokken die tot resistentie tegen

oxazolidinon resulteren, vinden plaats in één of meer kopieën van de 23S rRNA-genen (G2576U en T2500A). Organismen die resistent zijn tegen oxazolidinonen door mutaties in de voor 23S rRNA coderende chromosomale genen of ribosomale eiwitten (L3 en L4) zijn doorgaans kruisresistent tegen tedizolid.

Een tweede resistentiemechanisme wordt gecodeerd door een door plasmiden overgedragen en met een transposon geassocieerd chlooramfenicol-florfenicol resistentiegen (*cfr-gen*) dat in stafylokokken en enterokokken resistentie verleent tegen oxazolidinonen, fenicolen, lincosamiden, pleuromutilines, streptogramine-A en macroliden met 16 atomen. Ten gevolge van een hydroxymethylgroep op C5 behoudt tedizolid zijn werking tegen *Staphylococcus aureus* stammen die het *cfr-gen* tot expressie brengen in de afwezigheid van chromosomale mutaties.

Het werkingsmechanisme verschilt van dat van antibacteriële geneesmiddelen die niet tot de oxazolidinonklasse behoren. Bijgevolg is kruisresistentie tussen tedizolid en andere klassen antibacteriële geneesmiddelen onwaarschijnlijk.

Antibacteriële werking in combinatie met andere antibacteriële en antifungale middelen

Uit *in vitro*-onderzoek naar geneesmiddelcombinaties met tedizolid en amfotericine B, aztreonam, ceftazidim, ceftriaxon, ciprofloxacin, clindamycine, colistine, daptomycine, gentamicine, imipenem, ketoconazol, minocycline, piperacilline, rifampicine, terbinafine, trimethoprim/sulfamethoxazol en vancomycine blijkt dat noch synergie noch antagonisme zijn aangetoond.

Gevoeligheidstestbreekpunten

Het Europees Comité voor tests op antimicrobiële resistentie (EUCAST) heeft voor tedizolid interpretatiecriteria voor gevoeligheidstests vastgesteld met betrekking tot de MIC (minimale remmende concentratie). Deze criteria zijn te vinden via de volgende link:

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

Farmacokinetische/farmacodynamische relatie

De AUC/MIC-ratio was de farmacodynamische parameter die het best correleerde met de werkzaamheid in infectiemodellen met *S. aureus* in de dijen en longen van muizen.

In een infectiemodel met *S. aureus* in de dijen van muizen was de antibacteriële werking van tedizolid verminderd bij afwezigheid van granulocyten. De AUC/MIC-ratio voor het bereiken van bacteriostase bij muizen met neutropenie was minstens 16 maal de AUC/MIC-ratio bij immunocompetente dieren (zie rubriek 4.4).

Klinische werkzaamheid tegen specifieke pathogenen

In klinisch onderzoek is de werkzaamheid aangetoond tegen de pathogenen vermeld onder elke indicatie die *in vitro* gevoelig waren voor tedizolid.

Acute bacteriële infecties van de huid en huidstructuur

- *Staphylococcus aureus*
- *Streptococcus pyogenes*
- *Streptococcus agalactiae*
- *Streptococcus anginosus*-groep (waaronder *S. anginosus*, *S. intermedius* en *S. constellatus*)

Antibacteriële werking tegen andere relevante pathogenen

Klinische werkzaamheid is niet aangetoond tegen de volgende pathogenen, hoewel *in vitro*-onderzoek aangeeft dat ze gevoelig zouden zijn voor tedizolid bij afwezigheid van verworven

resistentiemechanismen:

- *Staphylococcus lugdunensis*

Pediatrische patiënten

In een gerandomiseerd, voor de onderzoeker geblindeerd onderzoek bij 120 pediatrische patiënten van 12 tot < 18 jaar met ABSSSI werden de veiligheid en werkzaamheid beoordeeld van intraveneus en/of oraal tedizolidfosfaat, gedoseerd 200 mg eenmaal daags gedurende 6 dagen, versus intraveneuze en/of orale comparator, door de onderzoeker geselecteerd, gedurende 10 dagen. Eenennegentig (91) patiënten werden gerandomiseerd naar tedizolidfosfaat en 29 naar comparator. Werkzaamheid was een secundair eindpunt dat beschrijvend geanalyseerd werd in de *intent-to-treat* (ITT)-populatie. Klinisch resultaat op dag 18 tot 25 na behandeling was 96,7 % in de tedizolidgroep en 93,1 % in de comparatorgroep (verschil 3,6 %, 95 %-BI: -6,3; 13,5). Vroege klinische respons (gedefinieerd als ten minste een reductie van 20 % in laesiegrootte 48-72 uur na start van de behandeling) was 92,3 % in de tedizolidgroep en 96,6 % in de comparatorgroep (verschil -4,2 %, 95 %-BI: -12,9; 4,4).

Daarnaast werden de veiligheid en werkzaamheid van tedizolidfosfaat onderzocht bij pediatrische patiënten van 28 dagen tot < 12 jaar in een gerandomiseerd, voor de onderzoeker geblindeerd onderzoek met werkzaam controlemiddel bij 100 patiënten met klinisch gedocumenteerde ABSSSI (75 kregen tedizolid, 25 kregen de comparator geselecteerd door de onderzoeker). Patiënten werden in een 3:1-verhouding gerandomiseerd om tedizolidfosfaat gedurende 6 tot 10 dagen te krijgen of de comparator gedurende 10 tot 14 dagen. Tedizolidfosfaat (intraveneus en/of oraal) werd gedoseerd met een op gewicht gebaseerde dosis van 2-2,5 mg/kg elke 12 uur of als 200 mg eenmaal daags. Werkzaamheid was een secundair eindpunt dat beschrijvend geanalyseerd werd. Klinisch resultaat op dag 22 tot dag 29 na behandeling binnen de ITT-populatie was 93,3 % in de tedizolidgroep en 92,0 % in de comparatorgroep (verschil 1,3 %, 95 %-BI: -10,7; 13,4).

Er werd in geen van beide onderzoeken een hypothesetoetsing gepland of uitgevoerd. De werkzaamheid bij pediatriche patiënten is vastgesteld op basis van het bereiken van vergelijkbare blootstellingen als bij volwassenen (zie rubriek 5.2).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Oraal en intraveneus tedizolidfosfaat is een prodrug die snel door fosfatasen wordt omgezet in tedizolid, de microbiologisch werkzame stof. In deze rubriek wordt enkel het farmacokinetische profiel van tedizolid besproken. Farmacokinetisch onderzoek werd uitgevoerd met gezonde vrijwilligers en populatiefarmacokinetische analyses werden uitgevoerd bij patiënten die deelnamen aan fase III-onderzoek.

Absorptie

Bij *steady-state* waren de gemiddelde (SD) C_{max} -waarden van tedizolid van 2,2 (0,6) en 3,0 (0,7) mcg/ml en de AUC-waarden van tedizolid van 25,6 (8,5) en 29,2 (6,2) mcg·u/ml vergelijkbaar bij respectievelijk orale en intraveneuze toediening van tedizolidfosfaat. De absolute biologische beschikbaarheid van tedizolid is meer dan 90 %. De piekplasmaconcentraties van tedizolid worden bereikt ongeveer 3 uur na toediening van oraal toegediend tedizolidfosfaat in nuchtere toestand.

De piekconcentraties (C_{max}) van tedizolid dalen met ongeveer 26 % en worden met 6 uur vertraagd wanneer tedizolidfosfaat wordt toegediend na een vetrijke maaltijd vergeleken met nuchtere toestand, terwijl de totale blootstelling ($AUC_{0-\infty}$) onveranderd blijft tussen nuchtere en niet-nuchtere toestand.

Distributie

De gemiddelde binding van tedizolid aan humane plasmaeiwitten bedraagt ongeveer 70-90 %. Het gemiddelde verdelingsvolume van tedizolid in *steady-state* bij gezonde volwassenen (n = 8) na

een enkelvoudige intraveneuze dosis tedizolidfosfaat van 200 mg varieerde van 67 tot 80 l.

Biotransformatie

Tedizolidfosfaat wordt door endogene fosfatasen in plasma en weefsel omgezet in de microbiologisch werkzame stof, tedizolid. Naast tedizolid, dat verantwoordelijk is voor ongeveer 95 % van de totale AUC van radioactieve koolstof in het plasma, zijn er geen andere belangrijke circulerende metabolieten. Wanneer tedizolid werd geïncubeerd met gepoolde humane levermicrosomen, bleef het stabiel. Dit suggereert dat tedizolid geen substraat van CYP450-leverenzymen is. Bij de biotransformatie van tedizolid zijn verschillende sulfotransferase (SULT)-enzymen (SULT1A1, SULT1A2 en SULT2A1) betrokken. Zij vormen een inactief en niet-circulerend sulfaatconjugaat dat in de excreta wordt teruggevonden.

Eliminatie

Tedizolid wordt in excreta geëlimineerd, hoofdzakelijk als een niet-circulerend sulfaatconjugaat. Na een enkelvoudige orale toediening van ^{14}C -gemerkt tedizolidfosfaat in nuchtere toestand, vond de eliminatie hoofdzakelijk via de lever plaats, waarbij 81,5 % van de radioactieve dosis in de feces en 18 % in de urine werd teruggevonden. Het grootste deel van de eliminatie (> 85 %) vond plaats in de eerste 96 uur. Minder dan 3 % van de toegediende dosis tedizolidfosfaat wordt uitgescheiden als werkzaam tedizolid. De eliminatiehalfwaardetijd van tedizolid bedraagt ongeveer 12 uur en de intraveneuze klaring is 6-7 l/u.

Lineariteit/non-lineariteit

Tedizolid vertoonde een lineaire farmacokinetiek wat dosis en tijd betreft. De $C_{\max}$ en AUC van tedizolid namen ongeveer dosisproportioneel toe binnen het enkelvoudige orale dosisbereik van 200 mg tot 1200 mg en binnen het intraveneuze dosisbereik van 100 mg tot 400 mg. Steady-state-concentraties worden binnen 3 dagen bereikt en wijzen op een bescheiden accumulatie van de werkzame stof van ongeveer 30 % na meerdere orale of intraveneuze eenmaal daagse toedieningen, zoals voorspeld door een halfwaardetijd van ongeveer 12 uur.

Speciale populaties

Verminderde nierfunctie

Na toediening van een enkelvoudige intraveneuze dosis tedizolidfosfaat van 200 mg bij 8 proefpersonen met ernstig verminderde nierfunctie gedefinieerd als een eGFR <30 ml/min, was de $C_{\max}$ nagenoeg onveranderd en de $\text{AUC}_{0-\infty}$ was met minder dan 10 % veranderd ten opzichte van 8 vergelijkbare gezonde proefpersonen in de controlegroep. Hemodialyse resulteert niet in een betekenisvolle verwijdering van tedizolid uit de systemische circulatie zoals bleek bij proefpersonen met terminale nierziekte (eGFR <15 ml/min). De eGFR werd berekend met behulp van de MDRD4-formule.

Verminderde leverfunctie

Na toediening van een enkelvoudige orale dosis tedizolidfosfaat van 200 mg wordt de farmacokinetiek van tedizolid niet gewijzigd bij patiënten met een matig (n = 8) of ernstig (n = 8) verminderde leverfunctie (Child-Pugh klasse B en C).

Ouderen

De farmacokinetiek van tedizolid bij oudere, gezonde vrijwilligers (65 jaar en ouder, waarvan ten minste 5 proefpersonen van minstens 75 jaar; n = 14) was vergelijkbaar met jongere proefpersonen in de controlegroep (25 tot 45 jaar; n = 14) na toediening van een enkelvoudige orale dosis tedizolidfosfaat van 200 mg.

Pediatrische patiënten

De farmacokinetiek van tedizolid werd onderzocht bij adolescenten (12 tot < 18 jaar; n = 91) die oraal of intraveneus tedizolidfosfaat 200 mg iedere 24 uur gedurende 6 dagen kregen. De gemiddelde

(% CV) $C_{\max}$ en $AUC_{0-24\text{ u}}$ bij *steady-state* voor tedizolid bij adolescenten werden geschat op 3,37 (42,2 %) mcg/ml en 30,8 (50,2 %) mcg·uur/ml, deze waren vergelijkbaar bij volwassenen.

De gemiddelde farmacokinetische parameters van tedizolid na meervoudige dosering van tedizolidfosfaat als intraveneuze infusie en als een orale formulering voor pediatrische patiënten < 12 jaar staan in tabel 2. Vergeleken met volwassen patiënten die eenmaal daags 200 mg tedizolidfosfaat krijgen, zijn de *steady-state* blootstellingen aan tedizolid ($AUC_{0-24\text{ u}}$ en $C_{\max}$) hoger bij pediatrische patiënten < 12 jaar die de aanbevolen dosering tedizolidfosfaat krijgen.

Tabel 2: Geometrisch gemiddelde (%CV) voorspelde populatiefarmacokinetische parameterschattingen voor *steady-state* tedizolid bij pediatrische patiënten^a jonger dan 12 jaar en met een gewicht van ten minste 35 kg

Doseringsschema	Totale dagelijkse dosis	Toedieningswijze	Steady-state $AUC_{0-24\text{ u}}$ (mcg·u/ml)	Steady-state $C_{\max}$ (mcg/ml)
200 mg Eenmaal daags	200 mg	Intraveneus	38,70 (32,00)	5,02 (15,73)
		Oraal (tablet)	36,96 (32,00)	3,21 (21,16)
		Oraal (suspensie)	24,62 (25,41)	2,91 (21,14)

AUC , oppervlakte onder de concentratie-tijdcurve; $C_{\max}$, maximale concentratie; %CV, variatiecoëfficiënt.

^a N=16

Geslacht

De impact van het geslacht op de farmacokinetiek van tedizolidfosfaat werd onderzocht bij gezonde mannen en vrouwen in klinisch onderzoek en in een populatiefarmacokinetische analyse. De farmacokinetiek van tedizolid was vergelijkbaar bij mannen en vrouwen.

Onderzoek naar geneesmiddelinteracties

Effecten van andere geneesmiddelen op tedizolidfosfaat

In-vitro-onderzoek heeft aangetoond dat geneesmiddelinteracties tussen tedizolid en remmers of inductoren van cytochroom-P450 (CYP) iso-enzymen niet verwacht worden.

Er werden *in vitro* meerdere sulfotransferase (SULT)-isovormen (SULT1A1, SULT1A2 en SULT2A1) geïdentificeerd die in staat zijn tedizolid te conjugereren. Dit suggereert dat geen enkel iso-enzym een cruciale rol speelt bij de klaring van tedizolid.

Effecten van tedizolidfosfaat op andere geneesmiddelen

Geneesmiddelmetaboliserende enzymen

In vitro-onderzoek met menselijke levermicrosomen duidt erop dat tedizolidfosfaat en tedizolid geen significant remmende werking hebben op metabolismen die gemedieerd worden door een van de volgende CYP iso-enzymen (CYP1A2, CYP2C19, CYP2A6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6 en CYP3A4). Tedizolid wijzigde de activiteit van geselecteerde CYP iso-enzymen niet, maar inductie van CYP3A4-mRNA werd *in vitro* in levercellen waargenomen.

Membraantransporters

Het vermogen van tedizolid of tedizolidfosfaat om het transport van testsubstraten van belangrijke geneesmiddelopname (OAT1, OAT3, OATP1B1, OATP1B3, OCT1 en OCT2) en effluxtransporters (P-gp en BCRP) te remmen, werd *in vitro* onderzocht. Het wordt niet verwacht dat er klinisch relevante interacties optreden bij deze transporters, met uitzondering van BCRP.

Monoamineoxidaseremming

Tedizolid is *in vitro* een reversibele remmer van MAO. Er wordt echter geen interactie verwacht wanneer men de IC₅₀ vergelijkt met de verwachte plasmablootstellingen bij de mens.

Serotonerge middelen

De serotonerge effecten bij doseringen van tedizolidfosfaat die tot 30 maal hoger waren dan de equivalente dosis bij de mens, verschilden niet van vehiculum-controles in een muizenmodel dat de serotonerge werking in de hersenen voorspelt.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Er is geen onderzoek naar carcinogeniteit op lange termijn uitgevoerd met tedizolidfosfaat.

Herhaalde orale en intraveneuze toediening van tedizolidfosfaat bij ratten in 1 en 3 maanden durende onderzoeken naar toxicologie veroorzaakte dosis- en tijdsafhankelijke (myeloïde, erytroïde en megakaryocytaire) hypocellulariteit van het beenmerg die gepaard ging met een daling van het aantal circulerende rode bloedcellen, witte bloedcellen en trombocyten. Deze effecten vertoonden tekenen van reversibiliteit en traden op bij blootstellingsniveaus van tedizolid in het plasma (AUC) die ≥ 6 maal hoger waren dan de plasmablootstelling bij de therapeutische dosis bij de mens. In een 1 maand durend onderzoek naar immunotoxicologie bij ratten bleek de herhaalde toediening van orale doses tedizolidfosfaat een significante daling van het aantal B-cellen en T-cellen in de milt en een daling van IgG-gehalten in het plasma te veroorzaken. Deze effecten traden op bij blootstellingsniveaus van tedizolid in het plasma (AUC) die ≥ 3 maal hoger waren dan de verwachte plasmablootstelling bij de mens na toediening van de therapeutische dosis.

In studies bij jonge ratten werden geen specifieke, noch unieke doelorganen van toxiciteit waargenomen vergeleken met de doelorganen die al waren geïdentificeerd in de toxiciteitsonderzoeken met herhaalde orale dosis bij volwassen ratten. De blootstelling bij het *no perceived adverse effect level* (NOAEL)(gebaseerd op AUC_{0-24u}) van het juveniele toxiciteitsonderzoek was echter 2 keer lager vergeleken met de blootstelling in de 28 daagse studie bij volwassen ratten. De blootstellingsniveaus in het plasma in het juveniele toxiciteitsonderzoek waren dus vergelijkbaar met die bij pediatrische patiënten bij de humane therapeutische dosis.

Er werd een speciaal onderzoek naar neuropathologie uitgevoerd met gepigmenteerde Long Evans-ratten die gedurende maximaal 9 maanden dagelijks tedizolidfosfaat toegediend kregen. Dit onderzoek maakte gebruik van gevoelige morfologische beoordeling van door perfusie gefixeerd weefsel uit het perifere en centrale zenuwstelsel. Er werd geen aanwijzing van neurotoxiciteit, met inbegrip van neurologische gedragsveranderingen of optische of perifere neuropathie, in verband gebracht met tedizolid na 1, 3, 6 of 9 maanden orale toediening van doses met blootstellingsniveaus in het plasma (AUC) die tot 8 maal hoger waren dan de verwachte plasmablootstelling bij de mens na toediening van de orale therapeutische dosis.

Tedizolidfosfaat was negatief voor genotoxiciteit in alle *in vitro*-testen (bacteriële omgekeerde mutatie [Ames-test], chromosomale aberratie met longcellen van Chinese hamsters) en in alle *in vivo*-testen (micronucleustest in beenmerg van muizen, niet-geplande DNA-synthese in de lever van ratten). Tedizolid, dat na metabole activatie (*in vitro* en *in vivo*) uit tedizolidfosfaat ontstaat, werd ook getest op genotoxiciteit. Tedizolid was positief in een *in vitro* chromosomale aberratietest met longcellen van Chinese hamsters, maar negatief voor genotoxiciteit in andere *in vitro*-testen (Ames-test, mutageniteitstest met lymfoomcellen van muizen) en *in vivo* in een micronucleustest in beenmerg van muizen.

Tedizolidfosfaat had geen bijwerkingen op de vruchtbaarheid of het voortplantingsvermogen van mannelijke ratten, waaronder spermatogenese, bij orale doseringen tot de maximaal geteste dosering van 50 mg/kg/dag, of van volwassen vrouwelijke ratten bij orale doseringen tot de maximaal geteste dosering van 15 mg/kg/dag. Deze doseringsniveaus komen overeen met blootstellingsmarges van $\geq 5,3$ maal bij mannen en $\geq 4,2$ maal bij vrouwen vergeleken met de AUC_{0-24u}-concentraties van tedizolid in het plasma na toediening van de orale therapeutische dosis bij de mens.

Onderzoek naar de embryo-foetale ontwikkeling bij muizen en ratten gaf geen bewijs voor een teratogeen effect bij blootstellingsniveaus die respectievelijk 4 maal en 6 maal zo hoog waren als die welke verwacht worden bij de mens. In embryo-foetaal onderzoek werd aangetoond dat tedizolidfosfaat foetale ontwikkelingstoxiciteit veroorzaakte bij muizen en ratten. Effecten op de foetale ontwikkeling die in de afwezigheid van maternale toxiciteit bij muizen optraden, waren onder meer een verminderd foetaal gewicht en een verhoogde incidentie van fusie van het ribkraakbeen (een verergering van de normale genetische predispositie voor sternale afwijkingen in de CD-1-stam van muizen) bij de hoge dosering van 25 mg/kg/dag (4 maal het geschatte blootstellingsniveau bij de mens op basis van AUC's). Bij ratten werd bij de hoge dosering van 15 mg/kg/dag (6 maal de geschatte blootstelling bij de mens op basis van AUC's) een verminderd foetaal gewicht en een toename in skeletafwijkingen waargenomen, waaronder een verminderde ossificatie van de sternebrae, wervels en schedel. Deze afwijkingen gingen gepaard met maternale toxiciteit (verminderd maternaal lichaamsgewicht). De NOAEL's voor foetale toxiciteit bij muizen (5 mg/kg/dag) alsook de maternale en foetale toxiciteit bij ratten (2,5 mg/kg/dag) gingen gepaard met AUC-plasmawaarden voor tedizolid die ongeveer overeenkwamen met de AUC-waarde van tedizolid bij de orale therapeutische dosis voor mensen.

Tedizolid wordt uitgescheiden in de melk van zogende ratten en de concentraties die werden waargenomen, waren vergelijkbaar met die welke werden waargenomen in maternaal plasma.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tabletkern

Microkristallijne cellulose
Mannitol
Povidon
Crospovidon
Magnesiumstearaat

Filmomhulling

Polyvinylalcohol
Titaandioxide (E171)
Macrogol
Talk
Geel ijzeroxide (E172)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

6 x 1 tabletten in geperforeerde blisterverpakkingen (eenheidsafleververpakkingen) vervaardigd uit

aluminium/polyethyleentereftalaat (PET)/papier-folie en een heldere laag bestaande uit polyvinylchloride (PVC)/polyvinylidenchloride (PVdC). De blisterverpakkingen zijn moeilijk te openen door kinderen.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/15/991/001

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 23 maart 2015
Datum van laatste verlenging: 9 januari 2020

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <https://www.ema.europa.eu>.

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Sivextro 200 mg poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke injectieflacon bevat dinatriumtedizolidfosfaat overeenkomend met 200 mg tedizolidfosfaat.

Na reconstitutie bevat elke ml 50 mg tedizolidfosfaat.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie (poeder voor concentraat).

Wit tot gebroken wit poeder.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Sivextro poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie is geïndiceerd voor de behandeling van acute bacteriële infecties van de huid en huidstructuur (Acute Bacterial Skin and Skin Structure Infections, ABSSSI) vanaf de geboorte (zie rubrieken 4.4 en 5.1).

Men dient rekening te houden met de officiële richtlijnen betreffende het juiste gebruik van antibacteriële middelen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Tedizolidfosfaat tabletten, poeder voor suspensie voor oraal gebruik of poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie kunnen gebruikt worden als initiële behandeling. Patiënten die de behandeling starten met de parenterale formulering kunnen op een orale formulering overschakelen wanneer dit klinisch aangewezen is.

Adolescenten en kinderen die meer dan 35 kg wegen en volwassenen

De aanbevolen dosis van tedizolidfosfaat is 200 mg eenmaal daags gedurende 6 dagen.

Adolescenten en kinderen die minder dan 35 kg wegen

De aanbevolen intraveneuze dosis van tedizolidfosfaat staat in tabel 1. Bij deze patiënten werd tedizolidfosfaat tweemaal daags toegediend gedurende 6 dagen als een intraveneuze infusie gedurende 1 uur.

Tabel 1: Intraveneuze dosis van tedizolidfosfaat voor pediatrische patiënten die minder dan 35 kg wegen

Gewichtsband (kg)	Dosis	Frequentie
1 tot 3	6 mg	Tweemaal daags
3 tot 6	12 mg	Tweemaal daags
6 tot 10	20 mg	Tweemaal daags
10 tot 14	30 mg	Tweemaal daags
14 tot 20	40 mg	Tweemaal daags
20 tot 35	60 mg	Tweemaal daags

Eenmaal daagse dosis van tedizolidfosfaat

Als een dosis wordt vergeten, moet deze zo snel mogelijk aan de patiënt worden toegediend, tot 8 uur vóór de geplande volgende dosis. Wanneer er minder dan 8 uur is vóór de volgende dosis, moet de arts wachten tot de volgende geplande dosis. Er mag geen dubbele dosis gegeven worden om een vergeten dosis in te halen.

Tweemaal daagse dosis van tedizolidfosfaat

Als een dosis wordt vergeten, moet deze zo snel mogelijk aan de patiënt worden toegediend, tot 6 uur vóór de geplande volgende dosis. Wanneer er minder dan 6 uur is vóór de volgende dosis, moet de arts wachten tot de volgende geplande dosis. Er mag geen dubbele dosis gegeven worden om een vergeten dosis in te halen.

Speciale populaties

Ouderen

De dosis hoeft niet te worden aangepast (zie rubriek 5.2). De klinische ervaring bij patiënten ≥ 75 jaar is beperkt.

Verminderde leverfunctie

De dosis hoeft niet te worden aangepast (zie rubriek 5.2).

Verminderde nierfunctie

De dosis hoeft niet te worden aangepast (zie rubriek 5.2).

Pediatrische patiënten

Tedizolidfosfaat is ook beschikbaar als 200 mg tabletten voor adolescenten en kinderen die meer dan 35 kg wegen. Voor patiënten die minder wegen dan 35 kg of voor patiënten die de tabletten niet kunnen slikken, kan poeder voor suspensie voor oraal gebruik worden gegeven.

Wijze van toediening

Sivextro moet via intraveneuze infusie gedurende 60 minuten worden toegediend.

Voor instructies over reconstitutie en verdunning van het geneesmiddel voorafgaand aan toediening, zie rubriek 6.6.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof(fen) of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstof(fen).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Patiënten met neutropenie

De veiligheid en werkzaamheid van tedizolidfosfaat bij patiënten met neutropenie (aantal neutrofielen <1000 cellen/mm³) zijn niet onderzocht. In een diemodel voor infectie was de antibacteriële werking van tedizolid verminderd bij afwezigheid van granulocyten. De klinische relevantie van deze bevinding is niet bekend. Alternatieve therapieën dienen overwogen te worden bij behandeling van patiënten met neutropenie en ABSSSI (zie rubriek 5.1).

Mitochondriale disfunctie

Tedizolid remt de mitochondriale eiwitsynthese. Bijwerkingen zoals lactaatacidose, anemie en neuropathie (optisch en perifeer) kunnen als gevolg van deze remming optreden. Deze gebeurtenissen zijn waargenomen met een ander lid van de oxazolidinonklasse waarbij de toedieningsduur langer was dan die aanbevolen voor tedizolidfosfaat.

Myelosuppressie

Tijdens de behandeling met tedizolidfosfaat werden trombocytopenie, een daling van hemoglobine en een daling van neutrofielen waargenomen (zie rubriek 4.8). Anemie, leukopenie en pancytopenie zijn gemeld bij patiënten die behandeld werden met een ander lid van de oxazolidinonklasse en het risico van deze bijwerkingen bleek verband te houden met de duur van de behandeling.

De meeste gevallen van trombocytopenie traden op bij een behandeling die langer duurde dan de aanbevolen duur. Patiënten met nierfalen kunnen een risico lopen op trombocytopenie. Patiënten die myelosuppressie ontwikkelen moeten worden gecontroleerd en de voordelen en risico's moeten opnieuw worden afgewogen. Als de behandeling wordt voortgezet, moet het bloedbeeld nauwkeurig gecontroleerd worden en moeten passende manieren van aanpak worden uitgevoerd.

Perifere neuropathie en stoornissen van de nervus opticus

Perifere neuropathie alsook opticusneuropathie, die soms tot gezichtsverlies leidde, zijn gemeld bij patiënten die behandeld werden met een ander lid van de oxazolidinonklasse met een duur van de behandeling die de aanbevolen behandelingsduur voor tedizolidfosfaat overschreed. Neuropathie (optisch en perifeer) is niet gemeld bij patiënten die gedurende de aanbevolen behandelingsduur van 6 dagen met tedizolidfosfaat behandeld werden. Alle patiënten moet geadviseerd worden om symptomen van visusstoornissen, zoals veranderingen in de gezichtsscherpte, veranderingen in het kleurenzicht, wazig zien of afwijkingen in het gezichtsveld, te melden. In dergelijke gevallen is onmiddellijke evaluatie aanbevolen waarbij de patiënt, indien nodig, naar een oogarts moet worden doorverwezen.

Lactaatacidose

Lactaatacidose is gemeld bij het gebruik van een ander lid van de oxazolidinonklasse. Lactaatacidose is niet gemeld bij patiënten die gedurende de aanbevolen behandelingsduur van 6 dagen met tedizolidfosfaat werden behandeld.

Overgevoelighedsreacties

Tedizolidfosfaat dient met voorzichtigheid te worden toegediend bij patiënten van wie bekend is dat ze overgevoelig zijn voor andere oxazolidinonen, aangezien kruisovergevoeligheid kan optreden.

Aan *Clostridioides difficile* geassocieerde diarree

Aan *Clostridioides difficile* geassocieerde diarree (*Clostridioides difficile* associated diarrhoea, CDAD) is gemeld met tedizolidfosfaat (zie rubriek 4.8). CDAD kan in ernst variëren van lichte diarree tot fatale colitis. De behandeling met antibacteriële middelen verandert de normale flora in de dikke

darm en kan tot overgroei van *C. difficile* leiden.

Met CDAD moet rekening worden gehouden bij alle patiënten die zich aandienen met ernstige diarree na het gebruik van antibiotica. Het afnemen van een nauwkeurige medische voorgeschiedenis is noodzakelijk aangezien er meldingen zijn waarbij CDAD meer dan twee maanden na de toediening van antibacteriële middelen optrad.

Bij vermoedelijke of bevestigde CDAD moeten tedizolidfosfaat en, indien mogelijk, andere antibacteriële middelen die niet tegen *C. difficile* gericht zijn, worden stopgezet en moeten er onmiddellijk gepaste therapeutische maatregelen worden genomen. Gepaste ondersteunende maatregelen, behandeling van *C. difficile* met antibiotica en chirurgische evaluatie dienen te worden overwogen. Geneesmiddelen die de peristaltiek remmen, zijn in deze situatie gecontra-indiceerd.

Monoamineoxidaseremming

Tedizolid is *in vitro* een reversibele, niet-selectieve remmer van monoamineoxidase (MAO) (zie rubriek 4.5).

Serotoninesyndroom

Er zijn spontane meldingen gerapporteerd van serotoninesyndroom dat in verband werd gebracht met de gelijktijdige toediening van oxazolidinonen, waaronder tedizolidfosfaat, met serotonerge middelen (zoals antidepressiva en opioïden) (zie rubriek 4.5).

Voorzichtigheid is geboden wanneer tedizolid samen met deze geneesmiddelen wordt gebruikt. Patiënten moeten nauwlettend worden geobserveerd op tekenen en symptomen van het serotoninesyndroom, zoals cognitieve disfunctie, hyperpyrexie, hyperreflexie en incoördinatie. Als zich tekenen of symptomen voordoen, moeten artsen overwegen om met één of beide middelen te stoppen.

Niet-gevoelige micro-organismen

Wanneer tedizolidfosfaat wordt voorgeschreven zonder dat er een bewijs of sterk vermoeden is van een bacteriële infectie, verhoogt dit het risico op de ontwikkeling van geneesmiddelresistente bacteriën.

Tedizolid is over het algemeen niet werkzaam tegen gramnegatieve bacteriën.

Beperkingen van de klinische gegevens

Bij ABSSSI waren de soorten infecties die behandeld werden, beperkt tot enkel cellulitis/erysipelas of grote huidabscessen en wondinfecties. Andere soorten huidinfecties zijn niet onderzocht.

Er is beperkte ervaring met tedizolidfosfaat bij de behandeling van patiënten met gelijktijdige acute bacteriële infecties van de huid en huidstructuur en secundaire bacteriëmie en er is geen ervaring met de behandeling van ABSSSI met ernstige sepsis of septische shock.

In gecontroleerd klinisch onderzoek werden geen patiënten met neutropenie (aantal neutrofielen <1000 cellen/mm³) of ernstig immuungecompromitteerde patiënten opgenomen.

Natrium

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per injectieflacon, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Mogelijk effect van tedizolidfosfaat op andere geneesmiddelen

Remming van de transporter van het breast cancer resistance protein

In een klinisch onderzoek om de farmacokinetiek van een enkelvoudige dosis (10 mg) rosuvastatine (breast cancer resistance protein [BCRP]-substraat, zie rubriek 5.2) alleen of in combinatie met tedizolidfosfaat (eenmaal daags 200 mg orale dosis) te vergelijken waren de AUC en $C_{\max}$ van rosuvastatine verhoogd met respectievelijk ongeveer 70 % en 55 %, wanneer gelijktijdig toegediend met tedizolidfosfaat. Daarom kan oraal toegediend tedizolidfosfaat leiden tot remming van BCRP in de darmen. Indien mogelijk zou een onderbreking van het gelijktijdig toegediend BCRP-substraat geneesmiddel (zoals imatinib, lapatinib, methotrexaat, pitavastatine, rosuvastatine, sulfasalazine en topotecan) moeten worden overwogen gedurende de 6-daagse behandeling met oraal tedizolidfosfaat.

Serotonerge interacties

Mogelijke serotonerge interacties zijn niet onderzocht bij patiënten of gezonde vrijwilligers (zie rubriek 4.4 en 5.2). In fase 3-onderzoeken werden proefpersonen uitgesloten die serotonerge middelen gebruikten, waaronder antidepressiva zoals selectieve serotonineheropnameremmers (SSRI's), tricyclische antidepressiva en serotonine 5-hydroxytryptamine (5 HT1)-receptoragonisten (triptanen), meperidine of buspiron.

Post-marketingervaring: er zijn meldingen geweest van patiënten die last hadden van het serotoninesyndroom tijdens het gebruik van tedizolid en serotonerge middelen (antidepressiva, opioïden). Dit verdween na het stoppen van één of beide medicijnen.

Monoamineoxidaseremming

Tedizolid is *in vitro* een reversibele remmer van monoamineoxidase (MAO)(zie rubriek 5.2). De interactie met MAO-remmers kon in fase 2 en fase 3-onderzoeken niet worden beoordeeld, omdat personen die deze geneesmiddelen gebruiken waren uitgesloten van de onderzoeken.

Adrenerge interacties

Twee placebogecontroleerde cross-over onderzoeken zijn uitgevoerd om de potentie van 200 mg oraal tedizolidfosfaat bij *steady-state* te beoordelen om de pressorreacties op pseudo-efedrine en tyramine bij gezonde personen te versterken. Er werden geen betekenisvolle veranderingen in bloeddruk of hartslag gezien met pseudo-efedrine. De mediane tyraminedosis die nodig was om een stijging van de systolische bloeddruk van ≥ 30 mmHg ten opzichte van de uitgangswaarde vóór dosering te veroorzaken, was 325 mg met tedizolidfosfaat vergeleken met 425 mg met placebo. Toediening van Sivextro met tyraminerijke voedingsmiddelen (d.w.z. met tyraminegehalten van ongeveer 100 mg) zou naar verwachting geen pressorreacties uitlokken.

Geneesmiddelen gemetaboliseerd door CYP3A

In een klinisch onderzoek om de farmacokinetiek van een enkelvoudige dosis (2 mg) midazolam (CYP3A4-substraat, zie rubriek 5.2) alleen of in combinatie met tedizolidfosfaat (eenmaal daags 200 mg orale dosis gedurende 10 dagen) te vergelijken waren de AUC en $C_{\max}$ van midazolam respectievelijk 81 % wanneer gelijktijdig toegediend met tedizolidfosfaat en 83 % wanneer alleen toegediend. Dit effect is niet klinisch relevant en een dosisaanpassing van gelijktijdig toegediende CYP3A4-substraten is niet nodig tijdens behandeling met tedizolidfosfaat.

Pediatrische patiënten

Interactie-onderzoeken zijn alleen gedaan bij volwassenen.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn geen gegevens over het gebruik van tedizolidfosfaat bij zwangere vrouwen. Onderzoek bij

muizen en ratten toonde effecten op de ontwikkeling (zie rubriek 5.3). Uit voorzorg heeft het de voorkeur het gebruik van tedizolidfosfaat te vermijden tijdens de zwangerschap.

Borstvoeding

Het is niet bekend of tedizolidfosfaat of de metabolieten ervan in de moedermelk worden uitgescheiden. Tedizolid wordt uitgescheiden in de melk van ratten (zie rubriek 5.3). Risico voor met moedermelk gevoede zuigelingen kan niet worden uitgesloten. Er moet worden besloten of borstvoeding moet worden gestaakt of dat behandeling met tedizolidfosfaat moet worden gestaakt dan wel niet moet worden ingesteld, waarbij het voordeel van borstvoeding voor het kind en het voordeel van behandeling voor de vrouw in overweging moeten worden genomen.

Vruchtbaarheid

De effecten van tedizolidfosfaat op de vruchtbaarheid bij mensen zijn niet onderzocht. De resultaten van dieronderzoek met tedizolidfosfaat duiden niet op schadelijke effecten wat betreft de vruchtbaarheid (zie rubriek 5.3).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Sivextro kan een geringe invloed hebben op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen aangezien het duizeligheid, vermoeidheid of, in sommige gevallen, slaperigheid kan veroorzaken (zie rubriek 4.8).

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De vaakst gerapporteerde bijwerkingen die optraden bij patiënten die tedizolidfosfaat toegediend kregen in de gepoolde gecontroleerde klinische fase III-onderzoeken (tedizolidfosfaat 200 mg eenmaal daags gedurende 6 dagen) waren misselijkheid (6,9 %), hoofdpijn (3,5 %), diarree (3,2 %) en braken (2,3 %). Deze bijwerkingen waren over het algemeen van lichte tot matige ernst.

Het veiligheidsprofiel was vergelijkbaar bij patiënten die alleen intraveneus tedizolidfosfaat toegediend kregen ten opzichte van patiënten die alleen oraal tedizolidfosfaat toegediend kregen, met uitzondering van een groter aantal gemelde maagdarmaandoeningen bij orale toediening.

De veiligheid werd aanvullend beoordeeld in een gerandomiseerd, dubbelblind, multicenter onderzoek uitgevoerd in China, de Filipijnen, Taiwan en de VS, met daarin in totaal 292 volwassen patiënten die behandeld werden met tedizolidfosfaat 200 mg intraveneus en/of oraal toegediend eenmaal daags gedurende 6 dagen en 297 patiënten die behandeld werden met linezolid 600 mg intraveneus en/of oraal toegediend elke 12 uur gedurende 10 dagen voor ABSSSI. Het veiligheidsprofiel in dit onderzoek was vergelijkbaar met het klinische fase 3-onderzoek; infusieplaatsreacties (flebitis) werden echter vaker gemeld (2,7 %) bij patiënten die behandeld werden met tedizolidfosfaat dan in de controlegroep met linezolid (0 %), in het bijzonder bij Aziatische patiënten. Deze bevindingen suggereren een hogere frequentie van infusiegerelateerde reacties (flebitis) dan waargenomen werd in eerdere klinische studies met tedizolidfosfaat..

Tabel met bijwerkingen

De volgende bijwerkingen zijn waargenomen in twee vergelijkende fase 3-hoofdonderzoeken en een post-autorisatieonderzoek bij volwassenen die met Sivextro (tabel 2) werden behandeld. De bijwerkingen zijn ingedeeld volgens voorkeursterm en systeem/orgaanklasse en volgens frequentie. De frequenties zijn als volgt gedefinieerd: zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$); soms ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1000$); zeer zelden ($< 1/10.000$); niet bekend (frequentie kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Tabel 2: Bijwerkingen

Systeem/orgaanklasse	Frequentie	Bijwerkingen
Infecties en parasitaire aandoeningen	<i>Soms:</i>	Vulvovaginale mycotische infectie, schimmelinfectie, vulvovaginale candidiasis, abces, <i>Clostridioides difficile</i> colitis, dermatofytose, orale candidiasis, luchtweginfectie
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	<i>Soms:</i> <i>Niet bekend*:</i>	Lymfadenopathie, anemie Trombocytopenie*
Immuunsysteemaandoeningen	<i>Soms:</i>	Geneesmiddelovergevoeligheid
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	<i>Soms:</i>	Dehydratie, diabetes mellitus onvoldoende onder controle, hyperkaliëmie
Psychische stoornissen	<i>Soms:</i>	Insomnia, slaapstoornis, angst, nachtmerries
Zenuwstelselaandoeningen	<i>Vaak:</i> <i>Soms:</i>	Hoofdpijn, duizeligheid Somnolentie, dysgeusie, tremor, paresthesie, hypoesthesie
Oogaandoeningen	<i>Soms:</i>	Wazig zien, glasvochttroebeling
Hartaandoeningen	<i>Soms:</i>	Bradycardie
Bloedvataandoeningen	<i>Soms:</i>	Overmatig blozen, opvliegers
Ademhalingsstelsel-, borstkassen mediastinumaandoeningen	<i>Soms:</i>	Hoesten, nasale droogheid, pulmonale congestie
Maagdarmsstelselaandoeningen	<i>Vaak:</i> <i>Soms:</i>	Misselijkheid, diarree, braken Abdominale pijn, obstipatie, abdominaal ongemak, droge mond, dyspepsie, bovenbuikpijn, flatulentie, gastro-oesofageale refluxziekte, hematochezie, kokhalzen
Huid- en onderhuidaandoeningen	<i>Vaak:</i> <i>Soms:</i>	Gegeneraliseerde pruritus Hyperhidrose, pruritus, rash, urticaria, alopecia, erythemateuze rash, gegeneraliseerde rash, acne, allergische pruritus, maculo-papulaire rash, papulaire rash, pruritische rash
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	<i>Soms:</i>	Artralgie, spierspasmes, rugpijn, ongemak in de ledematen, nekpijn
Nier- en urinewegaandoeningen	<i>Soms:</i>	Abnormale urinegeur
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	<i>Soms:</i>	Vulvovaginale pruritus
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	<i>Vaak:</i> <i>Soms:</i>	Vermoeidheid, infusieplaatsreacties (flebitis) Koude rillingen, pijn op de infusieplaats, prikkelbaarheid, pyrexie, infusiegerelateerde bijwerking, perifeer oedeem
Onderzoeken	<i>Soms:</i>	Verminderde grijpkracht, verhoogde transaminasen, verminderd aantal witte bloedcellen

* Gebaseerd op post-marketingmeldingen. Omdat deze bijwerkingen vrijwillig gemeld zijn in een populatie met onbekende grootte, is het niet mogelijk om hun frequentie betrouwbaar te schatten. Daarom wordt deze gecategoriseerd als 'niet bekend'.

Pediatrische patiënten

De veiligheid van tedizolidfosfaat bij adolescenten werd onderzocht in één klinische fase 3-onderzoek (zie rubriek 5.1), met 91 pediatrie patiënten (12 tot < 18 jaar) met ABSSSI die gedurende 6 dagen werden behandeld met intraveneus en/of oraal tedizolidfosfaat 200 mg en 29 patiënten die gedurende 10 dagen werden behandeld met comparatormiddelen.

De veiligheid van tedizolidfosfaat (intraveneus en/of oraal) werd ook onderzocht in 2 klinische onderzoeken met meervoudige dosering bij 83 kinderen van < 12 jaar. Deze omvatten 44 kinderen van 6 tot < 12 jaar met een mediaan van 9 doseringsdagen (bereik 1-12 dagen), 16 kinderen van 2 tot < 6 jaar met een mediaan van 9 doseringsdagen (bereik 2-14 dagen), 15 kinderen van 28 dagen tot < 2 jaar oud met een mediaan van 10 doseringsdagen (bereik 6-11 dagen), en 8 pasgeborenen van < 28 dagen oud (4 à terme en 4 prematuur) met een mediaan van 3 doseringsdagen (bereik 3 dagen).

De meest voorkomende bijwerkingen bij pediatrie patiënten < 18 jaar die tedizolidfosfaat kregen in de klinische onderzoeken naar ABSSSI waren misselijkheid (1,1 %), braken (1,1 %) en flebitis (1,1 %). Drie adolescenten (3,3 %) in de tedizolidgroep kregen verhoogde ALAT, verhoogde ASAT of afwijkende waarden met leverfunctietests.

In onderzoeken met pediatrie patiënten was het veiligheidsprofiel van tedizolidfosfaat over het algemeen vergelijkbaar met dat bij volwassenen.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#).

4.9 Overdosering

In geval van overdosering moet de toediening van Sivextro worden stopgezet en moet een algemeen ondersteunende behandeling worden ingesteld. Hemodialyse resulteert niet in een betekenisvolle verwijdering van tedizolid uit de systemische circulatie. De hoogste enkelvoudige dosis die in klinisch onderzoek werd toegediend, bedroeg 1200 mg. Alle bijwerkingen bij dit dosisniveau waren van lichte of matige ernst.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Antibacteriële middelen voor systemisch gebruik, overige antibacteriële middelen, ATC-code: J01XX11

Werkingsmechanisme

Tedizolidfosfaat is een prodrug van oxazolidinonfosfaat. De antibacteriële werking van tedizolid wordt gemedieerd door binding aan de 50S-subeenheid van het bacteriële ribosoom, wat tot remming van de eiwitsynthese leidt.

Tedizolid is hoofdzakelijk werkzaam tegen grampositieve bacteriën.

Tedizolid is *in vitro* bacteriostatisch tegen enterokokken, stafylokokken en streptokokken.

Resistentie

De vaakst waargenomen mutaties bij stafylokokken en enterokokken die tot resistentie tegen oxazolidinon resulteren, vinden plaats in één of meer kopieën van de 23S rRNA-genen (G2576U en T2500A). Organismen die resistent zijn tegen oxazolidinonen door mutaties in de voor 23S rRNA coderende chromosomale genen of ribosomale eiwitten (L3 en L4) zijn doorgaans kruisresistent tegen tedizolid.

Een tweede resistentiemechanisme wordt gecodeerd door een door plasmiden overgedragen en met transposon geassocieerd chlooramfenicol-florfenicol resistentiegen (*cfr-gen*) dat in stafylokokken en

enterokokken resistentie verleent tegen oxazolidinonen, fenicolen, lincosamiden, pleuromutilines, streptogramine-A en macroliden met 16 atomen. Ten gevolge van een hydroxymethylgroep op C5 behoudt tedizolid zijn werking tegen *Staphylococcus aureus* stammen die het *cfr*-gen tot expressie brengen in de afwezigheid van chromosomale mutaties.

Het werkingsmechanisme verschilt van dat van antibacteriële geneesmiddelen die niet tot de oxazolidinonklasse behoren. Bijgevolg is kruisresistentie tussen tedizolid en andere klassen antibacteriële geneesmiddelen onwaarschijnlijk.

Antibacteriële werking in combinatie met andere antibacteriële en antifungale middelen

Uit *in vitro*-onderzoek naar geneesmiddelcombinaties met tedizolid en amfotericine B, aztreonam, ceftazidim, ceftriaxone, ciprofloxacin, clindamycine, colistine, daptomycine, gentamicine, imipenem, ketoconazol, minocycline, piperacilline, rifampicine, terbinafine, trimethoprim/sulfamethoxazol en vancomycine blijkt dat noch synergie noch antagonisme zijn aangetoond.

Gevoeligheidstestbreekpunten

Het Europees Comité voor tests op antimicrobiële resistentie (EUCAST) heeft voor tedizolid interpretatiecriteria voor gevoeligheidstests vastgesteld met betrekking tot de MIC (minimale remmende concentratie). Deze criteria zijn te vinden via de volgende link:

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

Farmacokinetische/farmacodynamische relatie

De AUC/MIC-ratio was de farmacodynamische parameter die het best correleerde met de werkzaamheid in infectiemodellen met *S. aureus* in de dijen en longen van muizen.

In een infectiemodel met *S. aureus* in de dijen van muizen was de antibacteriële werking van tedizolid verminderd bij afwezigheid van granulocyten. De AUC/MIC-ratio voor het bereiken van bacteriostase bij muizen met neutropenie was minstens 16 maal de AUC/MIC-ratio bij immuuncompetente dieren (zie rubriek 4.4).

Klinische werkzaamheid tegen specifieke pathogenen

In klinisch onderzoek is de werkzaamheid aangetoond tegen de pathogenen vermeld onder elke indicatie die *in vitro* gevoelig waren voor tedizolid.

Acute bacteriële infecties van de huid en huidstructuur

- *Staphylococcus aureus*
- *Streptococcus pyogenes*
- *Streptococcus agalactiae*
- *Streptococcus anginosus*-groep (waaronder *S. anginosus*, *S. intermedius* en *S. constellatus*)

Antibacteriële werking tegen andere relevante pathogenen

Klinische werkzaamheid is niet aangetoond tegen de volgende pathogenen, hoewel *in vitro*-onderzoek aangeeft dat ze gevoelig zouden zijn voor tedizolid bij afwezigheid van verworven resistentiemechanismen:

- *Staphylococcus lugdunensis*

Pediatrische patiënten

In een gerandomiseerd, voor de onderzoeker geblindeerd onderzoek bij 120 pediatrische patiënten van

12 tot < 18 jaar met ABSSSI werden de veiligheid en werkzaamheid beoordeeld van intraveneus en/of oraal tedizolidfosfaat, gedoseerd 200 mg eenmaal daags gedurende 6 dagen, versus intraveneuze en/of orale comparator, door de onderzoeker geselecteerd, gedurende 10 dagen. Eenennegentig (91) patiënten werden gerandomiseerd naar tedizolidfosfaat en 29 naar comparator. Werkzaamheid was een secundair eindpunt dat beschrijvend geanalyseerd werd in de *intent-to-treat* (ITT)-populatie. Klinisch resultaat op dag 18 tot 25 na behandeling was 96,7 % in de tedizolidgroep en 93,1 % in de comparatorgroep (verschil 3,6 %, 95 %-BI: -6,3; 13,5). Vroege klinische respons (gedefinieerd als ten minste een reductie van 20 % in laesiegrootte 48-72 uur na start van de behandeling) was 92,3 % in de tedizolidgroep en 96,6 % in de comparatorgroep (verschil -4,2 %, 95 %-BI: -12,9; 4,4).

Daarnaast werden de veiligheid en werkzaamheid van tedizolidfosfaat onderzocht bij pediatrische patiënten van 28 dagen tot < 12 jaar in een gerandomiseerd, voor de onderzoeker geblindeerd onderzoek met werkzaam controlemiddel bij 100 patiënten met klinisch gedocumenteerde ABSSSI (75 kregen tedizolid, 25 kregen de comparator geselecteerd door de onderzoeker). Patiënten werden in een 3:1-verhouding gerandomiseerd om tedizolidfosfaat gedurende 6 tot 10 dagen te krijgen of de comparator gedurende 10 tot 14 dagen. Tedizolidfosfaat (intraveneus en/of oraal) werd gedoseerd met een op gewicht gebaseerde dosis van 2-2,5 mg/kg elke 12 uur of als 200 mg eenmaal daags. Werkzaamheid was een secundair eindpunt dat beschrijvend geanalyseerd werd. Klinisch resultaat op dag 22 tot dag 29 na behandeling binnen de ITT-populatie was 93,3 % in de tedizolidgroep en 92,0 % in de comparatorgroep (verschil 1,3 %, 95 %-BI: -10,7; 13,4).

Er werd in geen van beide onderzoeken een hypothesetoetsing gepland of uitgevoerd. De werkzaamheid bij pediatrische patiënten is vastgesteld op basis van het bereiken van vergelijkbare blootstellingen als bij volwassenen (zie rubriek 5.2).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Oraal en intraveneus tedizolidfosfaat is een prodrug die snel door fosfatasen wordt omgezet in tedizolid, de microbiologisch werkzame stof. In deze rubriek wordt enkel het farmacokinetische profiel van tedizolid besproken. Farmacokinetisch onderzoek werd uitgevoerd met gezonde vrijwilligers en populatiefarmacokinetische analyses werden uitgevoerd bij patiënten die deelnamen aan fase III-onderzoek.

Absorptie

Bij steady-state waren de gemiddelde (SD) C_{max} -waarden van tedizolid van 2,2 (0,6) en 3,0 (0,7) mcg/ml en de AUC-waarden van tedizolid van 25,6 (8,5) en 29,2 (6,2) mcg·u/ml vergelijkbaar bij respectievelijk orale en intraveneuze toediening van tedizolidfosfaat. De absolute biologische beschikbaarheid van tedizolid is meer dan 90 %. De piekplasmaconcentraties van tedizolid worden bereikt ongeveer 3 uur na toediening van oraal toegediend tedizolidfosfaat in nuchtere toestand.

De piekconcentraties (C_{max}) van tedizolid dalen met ongeveer 26 % en worden met 6 uur vertraagd wanneer tedizolidfosfaat wordt toegediend na een vetrijke maaltijd vergeleken met nuchtere toestand, terwijl de totale blootstelling ($AUC_{0-\infty}$) onveranderd blijft tussen nuchtere en niet-nuchtere toestand.

Distributie

De gemiddelde binding van tedizolid aan humane plasmaeiwitten bedraagt ongeveer 70-90 %. Het gemiddelde verdelingsvolume van tedizolid in steady-state bij gezonde volwassenen (n = 8) na een enkelvoudige intraveneuze dosis tedizolidfosfaat van 200 mg varieerde van 67 tot 80 l.

Biotransformatie

Tedizolidfosfaat wordt door endogene fosfatasen in plasma en weefsel omgezet in de microbiologisch werkzame stof, tedizolid. Naast tedizolid, dat verantwoordelijk is voor ongeveer 95 % van de totale AUC van radioactieve koolstof in het plasma, zijn er geen andere belangrijke circulerende

metabolieten. Wanneer tedizolid werd geïncubeerd met gepoolde humane levermicrosomen, bleef het stabiel. Dit suggereert dat tedizolid geen substraat van CYP450-leverenzymen is. Bij de biotransformatie van tedizolid zijn verschillende sulfotransferase (SULT)-enzymen (SULT1A1, SULT1A2 en SULT2A1) betrokken. Zij vormen een inactief en niet-circulerend sulfaatconjugaat dat in de excreta wordt teruggevonden.

Eliminatie

Tedizolid wordt in excreta geëlimineerd, hoofdzakelijk als een niet-circulerend sulfaatconjugaat. Na een enkelvoudige orale toediening van ^{14}C -gemerkt tedizolidfosfaat in nuchtere toestand, vond de eliminatie hoofdzakelijk via de lever plaats, waarbij 81,5 % van de radioactieve dosis in de feces en 18% in de urine werd teruggevonden. Het grootste deel van de eliminatie (> 85 %) vond plaats in de eerste 96 uur. Minder dan 3 % van de toegediende dosis tedizolidfosfaat wordt uitgescheiden als werkzaam tedizolid. De eliminatiehalfwaardetijd van tedizolid bedraagt ongeveer 12 uur en de intraveneuze klaring is 6-7 l/u.

Lineariteit/non-lineariteit

Tedizolid vertoonde een lineaire farmacokinetiek wat dosis en tijd betreft. De $C_{\max}$ en AUC van tedizolid namen ongeveer dosisproportioneel toe binnen het enkelvoudige orale dosisbereik van 200 mg tot 1200 mg en binnen het intraveneuze dosisbereik van 100 mg tot 400 mg. Steady-state-concentraties worden binnen 3 dagen bereikt en wijzen op een bescheiden accumulatie van de werkzame stof van ongeveer 30 % na meerdere orale of intraveneuze eenmaal daagse toedieningen, zoals voorspeld door een halfwaardetijd van ongeveer 12 uur.

Speciale populaties

Verminderde nierfunctie

Na toediening van een enkelvoudige intraveneuze dosis tedizolidfosfaat van 200 mg bij 8 proefpersonen met ernstig verminderde nierfunctie gedefinieerd als een $\text{eGFR} < 30 \text{ ml/min}$, was de $C_{\max}$ nagenoeg onveranderd en de $\text{AUC}_{0-\infty}$ was met minder dan 10 % veranderd ten opzichte van 8 vergelijkbare gezonde proefpersonen in de controlegroep. Hemodialyse resulteert niet in een betekenisvolle verwijdering van tedizolid uit de systemische circulatie zoals bleek bij proefpersonen met terminale nierziekte ($\text{eGFR} < 15 \text{ ml/min}$). De eGFR werd berekend met behulp van de MDRD4-formule.

Verminderde leverfunctie

Na toediening van een enkelvoudige orale dosis tedizolidfosfaat van 200 mg wordt de farmacokinetiek van tedizolid niet gewijzigd bij patiënten met een matig ($n = 8$) of ernstig ($n = 8$) verminderde leverfunctie (Child-Pugh klasse B en C).

Ouderen

De farmacokinetiek van tedizolid bij oudere, gezonde vrijwilligers (65 jaar en ouder, waarvan minstens 5 proefpersonen van minstens 75 jaar; $n = 14$) was vergelijkbaar met jongere proefpersonen in de controlegroep (25 tot 45 jaar; $n = 14$) na toediening van een enkelvoudige orale dosis tedizolidfosfaat van 200 mg.

Pediatrische patiënten

De farmacokinetiek van tedizolid werd onderzocht bij adolescenten (12 tot < 18 jaar; $n = 91$) die oraal of intraveneus tedizolidfosfaat 200 mg iedere 24 uur gedurende 6 dagen kregen. De gemiddelde (% CV) $C_{\max}$ en $\text{AUC}_{0-24 \text{ u}}$ bij *steady-state* voor tedizolid bij adolescenten werden geschat op 3,37 mcg/ml (42,2 %) en 30,8 mcg·uur/ml (50,2 %), deze waren vergelijkbaar bij volwassenen.

De gemiddelde farmacokinetische parameters van tedizolid na meervoudige dosering van tedizolidfosfaat als intraveneuze infusie en als orale formulering voor pediatrische patiënten < 12 jaar staan in tabel 3. Vergeleken met volwassen patiënten die eenmaal daags 200 mg tedizolidfosfaat krijgen, zijn de *steady-state* blootstellingen aan tedizolid ($\text{AUC}_{0-24 \text{ u}}$ en $C_{\max}$) hoger bij pediatrische

patiënten < 12 jaar die de aanbevolen dosering tedizolidfosfaat krijgen.

Tabel 3: Geometrisch gemiddelde (%CV) voorspelde populatiefarmacokinetische parameterschattingen voor *steady-state* tedizolid bij pediatrische patiënten van geboorte* tot 12 jaar

Gewicht (kg)	Doserings-schema	Totale dagelijkse dosis	Toedieningswijze	Steady-state AUC _{0-24u} (mcg·u/ml) †	Steady-state C _{max} (mcg/ml)
1 tot 3 (N = 14)	6 mg Tweemaal daags	12 mg	Intrave neus	28,41 (48,25)	2,22 (34,36)
			Oraal (suspen sie)	24,27 (48,25)	1,35 (43,05)
3 tot 6 (N = 13)	12 mg Tweemaal daags	24 mg	Intrave neus	26,40 (34,38)	2,40 (20,71)
			Oraal (suspen sie)	22,55 (34,38)	1,40 (28,20)
6 tot 10 (N = 13)	20 mg Tweemaal daags	40 mg	Intrave neus	22,54 (43,87)	2,22 (20,37)
			Oraal (suspen sie)	19,26 (43,87)	1,33 (29,42)
10 tot 14 (N = 17)	30 mg Tweemaal daags	60 mg	Intrave neus	27,61 (32,14)	2,68 (19,57)
			Oraal (suspen sie)	23,58 (32,14)	1,53 (27,01)
14 tot 20 (N = 25)	40 mg Tweemaal daags	80 mg	Intrave neus	28,44 (22,09)	2,74 (12,95)
			Oraal (suspen sie)	24,30 (22,09)	1,61 (12,69)
20 tot 35 (N = 42)	60 mg Tweemaal daags	120 mg	Intrave neus	31,84 (30,43)	2,64 (22,06)
			Oraal (suspen sie)	27,20 (30,43)	1,63 (25,66)
Vanaf 35 (N = 16)	200 mg Eenmaal daags	200 mg	Intrave neus	38,70 (32,00)	5,02 (15,73)
			Oraal (tablet)	36,96 (32,00)	3,21 (21,16)
			Oraal (suspen sie)	24,62 (25,41)	2,91 (21,14)

AUC, oppervlakte onder de concentratie-tijdcurve; C_{max}, maximale concentratie; %CV, variatiecoëfficiënt.

* Omvat pasgeborenen (N=22) na een zwangerschapsduur van minimaal 26 weken.

† $AUC_{0-24u}=2 \times AUC_{0-12u}$ voor tweemaal daagse dosering.

Geslacht

De impact van het geslacht op de farmacokinetiek van tedizolidfosfaat werd onderzocht bij gezonde mannen en vrouwen in klinisch onderzoek en in een populatie-farmacokinetische analyse. De farmacokinetiek van tedizolid was vergelijkbaar bij mannen en vrouwen.

Onderzoek naar geneesmiddelinteracties

Effecten van andere geneesmiddelen op tedizolidfosfaat

In-vitro-onderzoek heeft aangetoond dat geneesmiddelinteracties tussen tedizolid en remmers of inductoren van cytochroom-P450 (CYP) iso-enzymen niet verwacht worden.

Er werden *in vitro* verschillende sulfotransferase (SULT)-isovormen (SULT1A1, SULT1A2 en SULT2A1) geïdentificeerd die in staat zijn tedizolid te conjugeren. Dit wijst erop dat geen enkel iso-enzym een cruciale rol speelt bij de klaring van tedizolid.

Effecten van tedizolidfosfaat op andere geneesmiddelen

Geneesmiddelmetaboliserende enzymen

In vitro-onderzoek met menselijke levermicrosomen duidt erop dat tedizolidfosfaat en tedizolid geen significant remmende werking hebben op metabolismen die gemedieerd worden door een van de volgende CYP iso-enzymen (CYP1A2, CYP2C19, CYP2A6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6 en CYP3A4). Tedizolid wijzigde de activiteit van geselecteerde CYP iso-enzymen niet, maar inductie van CYP3A4-mRNA werd *in vitro* in levercellen waargenomen.

Membraantransporters

Het vermogen van tedizolid of tedizolidfosfaat om het transport van testsubstraten van belangrijke geneesmiddelopname (OAT1, OAT3, OATP1B1, OATP1B3, OCT1 en OCT2) en effluxtransporters (P-gp en BCRP) te remmen, werd *in vitro* onderzocht. Het wordt niet verwacht dat er klinisch relevante interacties optreden bij deze transporters bij toediening van de parenterale formulering.

Monoamineoxidaseremming

Tedizolid is *in vitro* een reversibele remmer van MAO. Er wordt echter geen interactie verwacht wanneer men de IC_{50} vergelijkt met de verwachte plasmablootstellingen bij de mens.

Serotonerge middelen

De serotonerge effecten bij doseringen van tedizolidfosfaat die tot 30 maal hoger waren dan de equivalente dosis bij de mens verschilden niet van vehiculum-controles in een muizenmodel dat de serotonerge werking in de hersenen voorspelt.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Er is geen onderzoek naar carcinogeniteit op lange termijn uitgevoerd met tedizolidfosfaat.

Herhaalde orale en intraveneuze toediening van tedizolidfosfaat bij ratten in 1 en 3 maanden durende onderzoeken naar toxicologie veroorzaakte dosis- en tijdsafhankelijke (myeloïde, erytroïde en megakaryocytaire) hypocellulariteit van het beenmerg die gepaard ging met een daling van het aantal circulerende rode bloedcellen, witte bloedcellen en trombocyten. Deze effecten vertoonden tekenen van reversibiliteit en traden op bij blootstellingsniveaus van tedizolid in het plasma (AUC) die ≥ 6 -maal hoger waren dan de plasmablootstelling bij de therapeutische dosis bij de mens. In een 1 maand durend onderzoek naar immunotoxicologie bij ratten bleek de herhaalde toediening van orale doses tedizolidfosfaat een significante daling van het aantal B-cellen en T-cellen in de milt en een daling van het IgG-gehalte in het plasma te veroorzaken. Deze effecten traden op bij blootstellingsniveaus van tedizolid in het plasma (AUC) die ≥ 3 -maal hoger waren dan de verwachte

plasmablootstelling bij de mens na toediening van de therapeutische dosis.

In onderzoeken bij jonge ratten werden geen specifieke, noch unieke doelorganen van toxiciteit waargenomen vergeleken met de doelorganen die al waren geïdentificeerd in de toxiciteitsonderzoeken met herhaalde orale dosis bij volwassen ratten. De blootstelling bij het *no perceived adverse effect level* (NOAEL) (gebaseerd op AUC_{0-24u}) van het juveniele toxiciteitsonderzoek was echter 2 keer lager vergeleken met de blootstelling in de 28 daagse studie bij volwassen ratten. De blootstellingsniveaus in het plasma in het juveniele toxiciteitsonderzoek waren dus vergelijkbaar met die bij pediatrische patiënten bij de humane therapeutische dosis.

Er werd een speciaal onderzoek naar neuropathologie uitgevoerd met gepigmenteerde Long Evans-ratten die gedurende maximaal 9 maanden dagelijks tedizolidfosfaat toegediend kregen. Dit onderzoek maakte gebruik van gevoelige morfologische beoordeling van door perfusie gefixeerd weefsel uit het perifere en centrale zenuwstelsel. Er werd geen aanwijzing van neurotoxiciteit, met inbegrip van neurologische gedragsveranderingen of optische of perifere neuropathie, in verband gebracht met tedizolid na 1, 3, 6 of 9 maanden orale toediening van doses met blootstellingsniveaus in het plasma (AUC) die tot 8 maal hoger waren dan de verwachte plasmablootstelling bij de mens na toediening van de orale therapeutische dosis.

Tedizolidfosfaat was negatief voor genotoxiciteit in alle *in-vitro*-testen (bacteriële omgekeerde mutatie [Ames-test], chromosomale aberratie met longcellen van Chinese hamsters) en in alle *in-vivo*-testen (micronucleustest in beenmerg van muizen, niet-geplande DNA-synthese in de lever van ratten). Tedizolid, dat na metabole activatie (*in vitro* en *in vivo*) uit tedizolidfosfaat ontstaat, werd ook getest op genotoxiciteit. Tedizolid was positief in een *in vitro* chromosomale aberratietest met longcellen van Chinese hamsters, maar negatief voor genotoxiciteit in andere *in-vitro*-testen (Ames-test, mutageniteitstest met lymfocytcellen van muizen) en *in vivo* in een micronucleustest in beenmerg van muizen.

Tedizolidfosfaat had geen bijwerkingen op de vruchtbaarheid of het voortplantingsvermogen van mannelijke ratten, waaronder spermatogenese, bij orale doseringen tot de maximaal geteste dosering van 50 mg/kg/dag, of van volwassen vrouwelijke ratten bij orale doseringen tot de maximaal geteste dosering van 15 mg/kg/dag. Deze doseringsniveaus komen overeen met blootstellingsmarges van $\geq 5,3$ -maal bij mannen en $\geq 4,2$ -maal bij vrouwen vergeleken met de AUC_{0-24u}-concentraties van tedizolid in het plasma na toediening van de orale therapeutische dosis bij de mens.

Onderzoek naar de embryo-foetale ontwikkeling bij muizen en ratten gaf geen bewijs voor een teratogeen effect bij blootstellingsniveaus die respectievelijk 4-maal en 6-maal zo hoog waren als die welke verwacht worden bij de mens. In embryo-foetaal onderzoek werd aangetoond dat tedizolidfosfaat foetale ontwikkelingstoxiciteit veroorzaakte bij muizen en ratten. Effecten op de foetale ontwikkeling die in de afwezigheid van maternale toxiciteit bij muizen optraden, waren onder meer een verminderd foetaal gewicht en een verhoogde incidentie van fusie van het ribkraakbeen (een verergering van de normale genetische predispositie voor sternale afwijkingen in de CD-1-stam van muizen) bij de hoge dosering van 25 mg/kg/dag (4-maal het geschatte blootstellingsniveau bij de mens op basis van AUC's). Bij ratten werd bij de hoge dosering van 15 mg/kg/dag (6 maal de geschatte blootstelling bij de mens op basis van AUC's) een verminderd foetaal gewicht en een toename in skeletafwijkingen waargenomen, waaronder een verminderde ossificatie van de sternebrae, wervels en schedel. Deze afwijkingen gingen gepaard met maternale toxiciteit (verminderd maternaal lichaamsgewicht). De NOAEL's voor foetale toxiciteit bij muizen (5 mg/kg/dag) alsook de maternale en foetale toxiciteit bij ratten (2,5 mg/kg/dag) gingen gepaard met AUC-plasmawaarden voor tedizolid die ongeveer overeenkwamen met de AUC-waarde van tedizolid bij de orale therapeutische dosis voor mensen.

Tedizolid wordt uitgescheiden in de melk van zogende ratten en de concentraties die werden waargenomen, waren vergelijkbaar met die welke werden waargenomen in maternaal plasma.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Mannitol

Natriumhydroxide (voor pH-aanpassing)

Zoutzuur (voor pH-aanpassing)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Dit geneesmiddel mag niet gemengd worden met andere geneesmiddelen dan die vermeld zijn in rubriek 6.6. Sivextro is onverenigbaar met oplossingen die divalente kationen bevatten (bijv. Ca^{2+} , Mg^{2+}), met inbegrip van Ringer-lactaat oplossing voor injectie en Hartmann-oplossing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

De gecombineerde bewaartijd (van reconstitutie tot verdunning tot toediening) mag niet langer zijn dan 24 uur wanneer bewaard bij kamertemperatuur of in een koelkast (2 °C - 8 °C).

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities. Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na reconstitutie en verdunning, zie rubriek 6.3.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Injectieflacon (10 ml) van helder borosilicaatglas type I met een gesiliconiseerde, grijze chloorbutylrubberen stop. Beschikbaar in verpakkingen met 1 injectieflacon en 6 injectieflacons.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Sivextro injectieflacons zijn uitsluitend bestemd voor eenmalig gebruik.

Het geneesmiddel mag uitsluitend als een intraveneuze infusie worden toegediend. Het mag niet als een intraveneuze bolus worden toegediend.

Bij de bereiding van de oplossing voor infusie moeten aseptische technieken gebruikt worden. De inhoud van de injectieflacon moet gereconstitueerd worden met 4 ml water voor injecties en voorzichtig gezwenkt worden totdat het poeder volledig is opgelost. Schudden of snelle bewegingen dienen vermeden te worden aangezien dit tot schuimvorming kan leiden.

Voor de toediening moet de gereconstitueerde oplossing verder verdund worden in natriumchloride 0,9 % oplossing voor injectie, zoals hieronder beschreven. De infuuszak mag niet geschud worden. De resulterende oplossing is een heldere, kleurloze of lichtgele oplossing en moet gedurende een tijdspanne van ongeveer 1 uur worden toegediend.

Er zijn slechts beperkte gegevens beschikbaar over de verenigbaarheid van Sivextro met andere intraveneuze stoffen en daarom mogen additieven of andere geneesmiddelen niet toegevoegd worden aan Sivextro injectieflacons voor eenmalig gebruik of gelijktijdig worden geïnfundeerd. Indien dezelfde intraveneuze lijn wordt gebruikt voor opeenvolgende infusie van verschillende geneesmiddelen, moet de lijn voor en na de infusie met 0,9 % natriumchloride worden gespoeld.

De gereconstitueerde oplossing moet voorafgaand aan de toediening visueel gecontroleerd worden op

de aanwezigheid van deeltjes. Gereconstitueerde oplossingen die zichtbare deeltjes bevatten, moeten worden weggegooid.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

Instructies voor een aseptische bereiding

1. Gebruik een steriele spuit. Spuit 4 ml water voor injecties in de flacon met het Sivextro poeder.
2. Zwenk de flacon voorzichtig tot het poeder volledig is opgelost. Niet schudden of snel bewegen om schuimvorming te voorkomen.

Instructies voor het aseptisch verdunnen van de opgeloste vloeistof en het bereiden van de dosis

Voor het bereiden van de Sivextro-dosis van 200 mg voor eenmaaldaagse infusie (adolescenten en kinderen die minstens 35 kg wegen en volwassenen):

1. Vul een injectiespuit met 4 ml van de gereconstitueerde oplossing uit de flacon en voeg dit toe aan een infuuszak met 250 ml 0,9 % natriumchloride voor injectie.
2. Laat de gehele zak bij de patiënt inlopen gedurende 1 uur.

Voor het bereiden van gewichtsgebaseerde doses voor tweemaaldaagse infusie (voor kinderen en adolescenten die minder dan 35 kg wegen):

1. Bereiden van de stockoplossing (100 ml 0,8 mg/ml tedizolidfosfaat):
Vul een injectiespuit met 1,6 ml van de gereconstitueerde oplossing uit de flacon en voeg dit toe aan een infuuszak met 98,4 ml 0,9 % natriumchloride voor injectie. Let op, in de voorgevulde infuuszakken zit meer oplosmiddel. Om de juiste concentratie te krijgen is het belangrijk dat u zeker weet dat er precies 98,4 ml oplosmiddel is gebruikt met deze stap.
2. Bereiden van de dosis uit de stockoplossing:
 - a. Bepaal de geschikte hoeveelheid Sivextro in mg door de doseringstabel hieronder te raadplegen.

Tabel 4. Bereiding van Sivextro voor infusie voor pediatrische patiënten die minder dan 35 kg wegen uit de 100 ml stockoplossing met 0,8 mg/ml tedizolidfosfaat

Lichaamsgewicht (kg)	Hoeveelheid (mg) Sivextro per dosis (Tweemaal daags gegeven)	Volume (ml) van stockoplossing om aan de patiënt toe te dienen
1 tot 3	6	7,5
3 tot 6	12	15
6 tot 10	20	25
10 tot 14	30	37,5
14 tot 20	40	50
20 tot 35	60	75

- b. Breng het geschikte volume van de stockoplossing over naar een infuuszak of infuusspuit van geschikte grootte. Voor kleinere volumes kan het noodzakelijk zijn om af te ronden naar de dichtstbijzijnde afleesmarkering op een injectiespuit van geschikte grootte.
- c. Inlopen gedurende 1 uur via infuus of spuitpomp
- d. Dit proces wordt herhaald voor de tweede dosis van de dag

N.B: beide doses moeten worden gebruikt binnen de vastgestelde bewaartermijn (zie rubriek 6.3)

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 23 maart 2015
Datum van laatste verlenging: 9 januari 2020

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <https://www.ema.europa.eu>.

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Sivextro 245 mg poeder voor suspensie voor oraal gebruik

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elk sachet bevat 245,3 mg tedizolidfosfaat.

Na reconstitutie bevat elke ml suspensie voor oraal gebruik 20 mg tedizolidfosfaat.

Hulpstof met bekend effect

Na reconstitutie bevat elke ml suspensie voor oraal gebruik 252,8 mg sucrose.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Poeder voor suspensie voor oraal gebruik.

Wit tot gebroken wit poeder.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Sivextro poeder voor suspensie voor oraal gebruik is geïndiceerd voor de behandeling van acute bacteriële infecties van de huid en huidstructuur (*Acute Bacterial Skin and Skin Structure Infections*, ABSSSI) bij pediatrische patiënten vanaf de geboorte (zie rubriek 4.4 en 5.1).

Men moet rekening houden met de officiële richtlijnen voor het juiste gebruik van antibacteriële middelen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Tedizolidfosfaat tabletten, poeder voor suspensie voor oraal gebruik of poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie kunnen gebruikt worden als initiële behandeling. Patiënten die de behandeling beginnen met de parenterale formulering kunnen overstappen op een orale formulering, wanneer dit klinisch aangewezen is.

Volwassenen en adolescenten en kinderen die meer dan 35 kg wegen

De aanbevolen dosis van tedizolidfosfaat is 200 mg eenmaal daags gedurende 6 dagen.

Adolescenten en kinderen die minder dan 35 kg wegen

De aanbevolen dosis van tedizolidfosfaat suspensie voor oraal gebruik staat in tabel 1. Bij deze patiënten wordt tedizolidfosfaat tweemaal daags toegediend gedurende 6 dagen.

Tabel 1: Dosering van suspensie voor oraal gebruik aanbevolen voor pediatrische patiënten

Gewichtscategorie (kg)	Hoeveelheid per dosis (mg)/hoeveelheid suspensie (ml)	Frequentie
1 tot 3	6 mg/0,3 ml	Tweemaal daags
3 tot 6	12 mg/0,6 ml	Tweemaal daags
6 tot 10	20 mg/1 ml	Tweemaal daags
10 tot 14	30 mg/1,5 ml	Tweemaal daags
14 tot 20	40 mg/2 ml	Tweemaal daags
20 tot 35	60 mg/3 ml	Tweemaal daags
35 en zwaarder	200 mg/10 ml	Eenmaal daags

Dosering eenmaal daags van tedizolidfosfaat

Als een dosis is vergeten, moet deze zo snel mogelijk aan de patiënt worden gegeven, tot 8 uur vóór de geplande volgende dosis. Wanneer er minder tijd is dan 8 uur vóór de volgende dosis, moet de arts wachten tot de volgende geplande dosis. Er mag geen dubbele dosis gegeven worden om een vergeten dosis in te halen.

Dosering tweemaal daags van tedizolidfosfaat

Als een dosis is vergeten, moet deze zo snel mogelijk aan de patiënt worden gegeven, tot 6 uur vóór de geplande volgende dosis. Wanneer er minder dan 6 uur is vóór de volgende dosis, moet de arts wachten tot de volgende geplande dosis. Er mag geen dubbele dosis gegeven worden om een vergeten dosis in te halen.

Speciale populaties

Ouderen

De dosis hoeft niet te worden aangepast (zie rubriek 5.2). De klinische ervaring bij patiënten ≥ 75 jaar is beperkt.

Verminderde leverfunctie

De dosis hoeft niet te worden aangepast (zie rubriek 5.2).

Verminderde nierfunctie

De dosis hoeft niet te worden aangepast (zie rubriek 5.2).

Pediatrische patiënten

Voor pediatrische patiënten die minstens 35 kg wegen, is tedizolidfosfaat ook verkrijgbaar als poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie, en als tabletten van 200 mg

Wijze van toediening

Voor oraal gebruik.

De suspensie voor oraal gebruik kan met of zonder voedsel worden ingenomen en moet binnen 30 minuten na het oplossen worden ingenomen (zie rubriek 5.2).

Voor instructies over de bereiding van de suspensie voor oraal gebruik zie rubriek 6.6.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof(fen) of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde

hulpstof(fen).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Patiënten met neutropenie

De veiligheid en werkzaamheid van tedizolidfosfaat bij patiënten met neutropenie (aantal neutrofielen <1000 cellen/ mm^3) zijn niet onderzocht. In een diemodel voor infectie was de antibacteriële werking van tedizolid verminderd bij afwezigheid van granulocyten. De klinische relevantie van deze bevinding is niet bekend. Alternatieve therapieën dienen overwogen te worden bij behandeling van patiënten met neutropenie en ABSSSI (zie rubriek 5.1).

Mitochondriale disfunctie

Tedizolid remt de mitochondriale eiwitsynthese. Bijwerkingen zoals lactaatacidose, anemie en neuropathie (optisch en perifeer) kunnen als gevolg van deze remming optreden. Deze gebeurtenissen zijn waargenomen met een ander lid van de oxazolidinonklasse waarbij de toedieningsduur langer was dan die aanbevolen voor tedizolidfosfaat.

Myelosuppressie

Tijdens de behandeling met tedizolidfosfaat werden trombocytopenie, een daling van hemoglobine en een daling van neutrofielen waargenomen (zie rubriek 4.8). Anemie, leukopenie en pancytopenie zijn gemeld bij patiënten die behandeld werden met een ander lid van de oxazolidinonklasse en het risico van deze bijwerkingen bleek verband te houden met de duur van de behandeling.

De meeste gevallen van trombocytopenie traden op bij een behandeling die langer duurde dan de aanbevolen duur. Patiënten met nierfalen kunnen een risico lopen op trombocytopenie. Patiënten die myelosuppressie ontwikkelen moeten worden gecontroleerd en de voordelen en risico's moeten opnieuw worden afgewogen. Als de behandeling wordt voortgezet, moet het bloedbeeld nauwkeurig gecontroleerd worden en moeten passende manieren van aanpak worden uitgevoerd.

Perifere neuropathie en stoornissen van de nervus opticus

Perifere neuropathie alsook opticusneuropathie, die soms tot gezichtsverlies leidde, zijn gemeld bij patiënten die behandeld werden met een ander lid van de oxazolidinonklasse met een duur van de behandeling die de aanbevolen behandelingsduur voor tedizolidfosfaat overschreed. Neuropathie (optisch en perifeer) is niet gemeld bij patiënten die gedurende de aanbevolen behandelingsduur van 6 dagen met tedizolidfosfaat behandeld werden. Alle patiënten moet geadviseerd worden om symptomen van visusstoornissen, zoals veranderingen in de gezichtsscherpte, veranderingen in het kleurenzicht, wazig zien of afwijkingen in het gezichtsveld, te melden. In dergelijke gevallen is onmiddellijke evaluatie aanbevolen waarbij de patiënt, indien nodig, naar een oogarts moet worden doorverwezen.

Lactaatacidose

Lactaatacidose is gemeld bij het gebruik van een ander lid van de oxazolidinonklasse. Lactaatacidose is niet gemeld bij patiënten die gedurende de aanbevolen behandelingsduur van 6 dagen met tedizolidfosfaat werden behandeld.

Overgevoeligheidsreacties

Tedizolidfosfaat moet met voorzichtigheid te worden gegeven aan patiënten van wie bekend is dat ze overgevoelig zijn voor andere oxazolidinonen, aangezien kruisovergevoeligheid kan optreden.

Aan *Clostridioides difficile* geassocieerde diarree

Aan *Clostridioides difficile* geassocieerde diarree (*Clostridioides difficile* associated diarrhoea, CDAD) is gemeld met tedizolidfosfaat (zie rubriek 4.8). CDAD kan in ernst variëren van lichte diarree tot fatale colitis. De behandeling met antibacteriële middelen verandert de normale flora in de dikke darm en kan tot overgroei van *C. difficile* leiden.

Met CDAD moet rekening worden gehouden bij alle patiënten die zich aandienen met ernstige diarree na het gebruik van antibiotica. Het afnemen van een nauwkeurige medische voorgeschiedenis is noodzakelijk omdat er meldingen zijn waarbij CDAD meer dan twee maanden na de toediening van antibacteriële middelen optrad.

Bij vermoedelijke of bevestigde CDAD moeten tedizolidfosfaat en, wanneer mogelijk, andere antibacteriële middelen die niet tegen *C. difficile* gericht zijn, worden stopgezet en moeten er onmiddellijk gepaste therapeutische maatregelen worden genomen. Gepaste ondersteunende maatregelen, behandeling van *C. difficile* met antibiotica en chirurgische evaluatie moeten worden overwogen. Geneesmiddelen die de peristaltiek remmen, zijn in deze situatie gecontra-indiceerd.

Monoamineoxidaseremming

Tedizolid is *in vitro* een reversibele, niet-selectieve remmer van monoamineoxidase (MAO) (zie rubriek 4.5).

Serotoninesyndroom

Er zijn spontane meldingen gerapporteerd van serotoninesyndroom dat in verband werd gebracht met de gelijktijdige toediening van oxazolidinonen, waaronder tedizolidfosfaat, met serotonerge middelen (zoals antidepressiva en opioïden) (zie rubriek 4.5).

Voorzichtigheid is geboden wanneer tedizolid samen met deze geneesmiddelen wordt gebruikt. Patiënten moeten nauwlettend worden geobserveerd op tekenen en symptomen van het serotoninesyndroom, zoals cognitieve disfunctie, hyperpyrexie, hyperreflexie en incoördinatie. Als zich tekenen of symptomen voordoen, moeten artsen overwegen om met één of beide middelen te stoppen.

Niet-gevoelige micro-organismen

Wanneer tedizolidfosfaat wordt voorgeschreven zonder dat er een bewijs of sterk vermoeden is van een bacteriële infectie, verhoogt dit het risico op de ontwikkeling van geneesmiddelresistente bacteriën.

Tedizolid is over het algemeen niet werkzaam tegen gramnegatieve bacteriën.

Beperkingen van de klinische gegevens

Bij ABSSSI waren de soorten infecties die behandeld werden, beperkt tot enkel cellulitis/erysipelas of grote huidabscessen en wondinfecties. Andere soorten huidinfecties zijn niet onderzocht.

Er is beperkte ervaring met tedizolidfosfaat bij de behandeling van patiënten met gelijktijdige acute bacteriële infecties van de huid en huidstructuur en secundaire bacteriëmie en er is geen ervaring met de behandeling van ABSSSI met ernstige sepsis of septische shock.

In gecontroleerd klinisch onderzoek werden geen patiënten met neutropenie (aantal neutrofielen <1000 cellen/mm³) of ernstig immunocompromitteerde patiënten opgenomen.

Hulpstoffen met bekend effect

Dit geneesmiddel bevat sucrose.

Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als fructose-intolerantie, glucose-galactosemalabsorptie of sucrase-isomaltase-insufficiëntie mogen dit geneesmiddel niet gebruiken.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Mogelijk effect van tedizolidfosfaat op andere geneesmiddelen

Remming van de transporter van het breast cancer resistance protein

In een klinisch onderzoek om de farmacokinetiek van een enkelvoudige dosis (10 mg) rosuvastatine (breast cancer resistance protein [BCRP]-substraat, zie rubriek 5.2) alleen of in combinatie met tedizolidfosfaat (eenmaal daags 200 mg orale dosis) te vergelijken, waren de AUC en $C_{\max}$ van rosuvastatine verhoogd met respectievelijk ongeveer 70 % en 55 %, wanneer gelijktijdig toegediend met tedizolidfosfaat. Daarom kan oraal toegediend tedizolidfosfaat leiden tot remming van BCRP in de darmen. Indien mogelijk zou een onderbreking van het gelijktijdig toegediend BCRP-substraat-geneesmiddel (zoals imatinib, lapatinib, methotrexaat, pitavastatine, rosuvastatine, sulfasalazine en topotecan) moeten worden overwogen gedurende de 6-daagse behandeling met oraal tedizolidfosfaat.

Serotonerge interacties

Mogelijke serotonerge interacties zijn niet onderzocht bij patiënten of gezonde vrijwilligers (zie rubriek 4.4 en 5.2). In fase 3-onderzoeken werden proefpersonen uitgesloten die serotonerge middelen gebruikten, waaronder antidepressiva zoals selectieve serotonineheropnameremmers (SSRI's), tricyclische antidepressiva en serotonine 5-hydroxytryptamine (5-HT₁)-receptoragonisten (triptanen), meperidine of buspiron.

Post-marketingervaring: er zijn meldingen geweest van patiënten die last hadden van het serotoninesyndroom tijdens het gebruik van tedizolid en serotonerge middelen (antidepressiva, opioïden). Dit verdween na het stoppen van één of beide medicijnen.

Monoamineoxidaseremming

Tedizolid is *in vitro* een reversibele remmer van monoamineoxidase (MAO)(zie rubriek 5.2). De interactie met MAO-remmers kon in fase 2 en fase 3-onderzoeken niet worden beoordeeld, omdat personen die deze geneesmiddelen gebruiken waren uitgesloten van de onderzoeken.

Adrenerge interacties

Twee placebogecontroleerde cross-over onderzoeken zijn uitgevoerd om de potentie van 200 mg oraal tedizolidfosfaat bij *steady-state* te beoordelen om de pressorreacties op pseudo-efedrine en tyramine bij gezonde personen te versterken. Er werden geen betekenisvolle veranderingen in bloeddruk of hartslag gezien met pseudo-efedrine. De mediane tyraminedosis die nodig was om een stijging van de systolische bloeddruk van ≥ 30 mmHg ten opzichte van de uitgangswaarde vóór dosering te veroorzaken, was 325 mg met tedizolidfosfaat vergeleken met 425 mg met placebo. Toediening van Sivextro met tyraminerijke voedingsmiddelen (d.w.z. met tyraminegehalten van ongeveer 100 mg) zou naar verwachting geen pressorreacties uitlokken.

Geneesmiddelen gemetaboliseerd door CYP3A

In een klinisch onderzoek om de farmacokinetiek van een enkelvoudige dosis (2 mg) midazolam (CYP3A4-substraat, zie rubriek 5.2) alleen of in combinatie met tedizolidfosfaat (eenmaal daags 200 mg orale dosis gedurende 10 dagen) te vergelijken waren de AUC en $C_{\max}$ van midazolam respectievelijk 81 % wanneer gelijktijdig toegediend met tedizolidfosfaat en 83 % wanneer alleen toegediend.

Dit effect is niet klinisch relevant en een dosisaanpassing van gelijktijdig toegediende CYP3A4-substraten is niet nodig tijdens behandeling met tedizolidfosfaat.

Pediatrische patiënten

Interactie-onderzoeken zijn alleen gedaan bij volwassenen.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn geen gegevens over het gebruik van tedizolidfosfaat bij zwangere vrouwen. Onderzoek bij muizen en ratten toonde effecten aan op de ontwikkeling (zie rubriek 5.3). Uit voorzorg heeft het de voorkeur het gebruik van tedizolidfosfaat te vermijden tijdens de zwangerschap.

Borstvoeding

Het is niet bekend of tedizolidfosfaat of de metabolieten ervan in de moedermelk worden uitgescheiden. Tedizolid wordt uitgescheiden in de melk van ratten (zie rubriek 5.3). Risico voor met moedermelk gevoede zuigelingen kan niet worden uitgesloten. Er moet worden besloten of borstvoeding moet worden gestaakt of dat behandeling met tedizolidfosfaat moet worden gestaakt dan wel niet moet worden ingesteld, waarbij het voordeel van borstvoeding voor het kind en het voordeel van behandeling voor de vrouw in overweging moeten worden genomen.

Vruchtbaarheid

De effecten van tedizolidfosfaat op de vruchtbaarheid bij mensen zijn niet onderzocht. De resultaten van dieronderzoek met tedizolidfosfaat duiden niet op schadelijke effecten wat betreft de vruchtbaarheid (zie rubriek 5.3).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Sivextro kan een geringe invloed hebben op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen aangezien het duizeligheid, vermoeidheid of, in sommige gevallen, slaperigheid kan veroorzaken (zie rubriek 4.8).

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De vaakst gerapporteerde bijwerkingen die optraden bij patiënten die tedizolidfosfaat toegediend kregen in de gepoolde gecontroleerde klinische fase 3-onderzoeken (tedizolidfosfaat 200 mg eenmaal daags gedurende 6 dagen) waren misselijkheid (6,9 %), hoofdpijn (3,5 %), diarree (3,2 %) en braken (2,3 %). Deze bijwerkingen waren over het algemeen van lichte tot matige ernst.

Het veiligheidsprofiel was vergelijkbaar bij patiënten die alleen intraveneus tedizolidfosfaat toegediend kregen ten opzichte van patiënten die alleen oraal tedizolidfosfaat toegediend kregen, met uitzondering van een groter aantal gemelde maag-darmaandoeningen bij orale toediening.

Tabel met bijwerkingen

De volgende bijwerkingen zijn waargenomen in twee vergelijkende fase 3-hoofdonderzoeken bij volwassenen die met Sivextro werden behandeld (tabel 2). De bijwerkingen zijn ingedeeld volgens voorkeursterm en systeem/orgaanklasse en volgens frequentie. De frequenties zijn als volgt gedefinieerd: zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$); soms ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1000$); zeer zelden ($< 1/10.000$); niet bekend (frequentie kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Tabel 2: Bijwerkingen

Systeem/orgaanklasse	Frequentie	Bijwerkingen
Infecties en parasitaire aandoeningen	<i>Soms:</i>	Vulvovaginale mycotische infectie, schimmelinfectie, vulvovaginale candidiasis, abces, <i>Clostridioides difficile</i> -colitis, dermatofytose, orale candidiasis, luchtweginfectie
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	<i>Soms:</i> <i>Niet bekend*:</i>	Lymfadenopathie, anemie Trombocytopenie*
Immuunsysteemaandoeningen	<i>Soms:</i>	Geneesmiddelovergevoeligheid
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	<i>Soms:</i>	Dehydratie, diabetes mellitus onvoldoende onder controle, hyperkaliëmie
Psychische stoornissen	<i>Soms:</i>	Insomnia, slaapstoornis, angst, nachtmerries
Zenuwstelselaandoeningen	<i>Vaak:</i> <i>Soms:</i>	Hoofdpijn, duizeligheid Somnolentie, dysgeusie, tremor, paresthesie, hypoesthesie
Oogaandoeningen	<i>Soms:</i>	Wazig zien, glasvochttroebeling
Hartaandoeningen	<i>Soms:</i>	Bradycardie
Bloedvataandoeningen	<i>Soms:</i>	Overmatig blozen, opvliegers
Ademhalingsstelsel-, borstkassen mediastinumaandoeningen	<i>Soms:</i>	Hoesten, nasale droogheid, pulmonale congestie
Maagdarmsstelselaandoeningen	<i>Vaak:</i> <i>Soms:</i>	Misselijkheid, diarree, braken Abdominale pijn, obstipatie, abdominaal ongemak, droge mond, dyspepsie, bovenbuikpijn, flatulentie, gastro-oesofageale refluxziekte, hematochezie, kokhalzen
Huid- en onderhuidaandoeningen	<i>Vaak:</i> <i>Soms:</i>	Gegeneraliseerde pruritus Hyperhidrose, pruritus, rash, urticaria, alopecia, erythemateuze rash, gegeneraliseerde rash, acne, allergische pruritus, maculo-papulaire rash, papulaire rash, pruritische rash
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	<i>Soms:</i>	Artralgie, spierspasmes, rugpijn, ongemak in de ledematen, nekpijn
Nier- en urinewegaandoeningen	<i>Soms:</i>	Abnormale urinegeur
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	<i>Soms:</i>	Vulvovaginale pruritus
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	<i>Vaak:</i> <i>Soms:</i>	Vermoeidheid Koude rillingen, prikkelbaarheid, pyrexie, perifeer oedeem
Onderzoeken	<i>Soms:</i>	Verminderde grijpkracht, verhoogde transaminasen, verminderd aantal witte bloedcellen

* Gebaseerd op post-marketingmeldingen. Omdat deze bijwerkingen vrijwillig gemeld zijn in een populatie van onbekende grootte, is het niet mogelijk om hun frequentie betrouwbaar te schatten. Daarom wordt deze gecategoriseerd als 'niet bekend'.

Pediatrische patiënten

De veiligheid van tedizolidfosfaat bij adolescenten werd onderzocht in één klinisch fase 3-onderzoek (zie rubriek 5.1), met 91 pediatrie patiënten (12 tot < 18 jaar) met ABSSSI die gedurende 6 dagen werden behandeld met 200 mg intraveneus en/of oraal tedizolidfosfaat en 29 patiënten die gedurende 10 dagen werden behandeld met comparatormiddelen.

De veiligheid van tedizolidfosfaat (intraveneus en/of oraal) werd ook onderzocht in 2 klinische onderzoeken met meervoudige dosering bij 83 kinderen van < 12 jaar. Deze omvatten 44 kinderen van

6 tot < 12 jaar met een mediaan van 9 doseringsdagen (bereik 1-12 dagen), 16 kinderen van 2 tot < 6 jaar met een mediaan van 9 doseringsdagen (bereik 2-14 dagen), 15 kinderen van 28 dagen tot < 2 jaar oud met een mediaan van 10 doseringsdagen (bereik 6-11 dagen), en 8 pasgeborenen van < 28 dagen oud (4 à terme en 4 prematuur) met een mediaan van 3 doseringsdagen (bereik 3 dagen).

De meest voorkomende bijwerkingen bij pediatrie patiënten < 18 jaar die tedizolidfosfaat kregen in de klinische onderzoeken naar ABSSSI waren misselijkheid (1,1 %), braken (1,1 %) en flebitis (1,1 %). Drie adolescenten (3,3 %) in de tedizolidgroep kregen verhoogde ALAT, verhoogde ASAT of afwijkende waarden met leverfunctietests.

In onderzoeken met pediatrie patiënten was het veiligheidsprofiel van tedizolidfosfaat over het algemeen vergelijkbaar met dat bij volwassenen.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via [het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V](#).

4.9 Overdosering

In geval van overdosering moet de toediening van Sivextro worden stopgezet en moet een algemeen ondersteunende behandeling worden ingesteld. Hemodialyse resulteert niet in een betekenisvolle verwijdering van tedizolid uit de systemische circulatie. De hoogste enkelvoudige dosis die in klinisch onderzoek werd toegediend, bedroeg 1200 mg. Alle bijwerkingen bij dit dosisniveau waren van lichte of matige ernst.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Antibacteriële middelen voor systemisch gebruik, overige antibacteriële middelen, ATC-code: J01XX11

Werkingsmechanisme

Tedizolidfosfaat is een prodrug van oxazolidinonfosfaat. De antibacteriële werking van tedizolid wordt gemedieerd door binding aan de 50S-subeenheid van het bacteriële ribosoom, wat tot remming van de eiwitsynthese leidt.

Tedizolid is hoofdzakelijk werkzaam tegen grampositieve bacteriën.

Tedizolid is *in vitro* bacteriostatisch tegen enterokokken, stafylokokken en streptokokken.

Resistentie

De vaakst waargenomen mutaties bij stafylokokken en enterokokken die tot resistentie tegen oxazolidinon resulteren, vinden plaats in één of meer kopieën van de 23S rRNA-genen (G2576U en T2500A). Organismen die resistent zijn tegen oxazolidinonen door mutaties in de voor 23S rRNA coderende chromosomale genen of ribosomale eiwitten (L3 en L4) zijn doorgaans kruisresistent tegen tedizolid.

Een tweede resistentiemechanisme wordt gecodeerd door een door plasmiden overgedragen en met een transposon geassocieerd chlooramfenicol-florfenicol resistentiegen (*cfr-gen*) dat in stafylokokken en enterokokken resistentie verleent tegen oxazolidinonen, fenicolen, lincosamiden, pleuromutilines,

streptogramine-A en macroliden met 16 atomen. Ten gevolge van een hydroxymethylgroep op C5 behoudt tedizolid zijn werking tegen *Staphylococcus aureus* stammen die het *cfr*-gen tot expressie brengen in de afwezigheid van chromosomale mutaties.

Het werkingsmechanisme verschilt van dat van antibacteriële geneesmiddelen die niet tot de oxazolidinonklasse behoren. Bijgevolg is kruisresistentie tussen tedizolid en andere klassen antibacteriële geneesmiddelen onwaarschijnlijk.

Antibacteriële werking in combinatie met andere antibacteriële en antifungale middelen

Uit *in vitro*-onderzoek naar geneesmiddelcombinaties met tedizolid en amfotericine B, aztreonam, ceftazidim, ceftriaxon, ciprofloxacin, clindamycine, colistine, daptomycine, gentamicine, imipenem, ketoconazol, minocycline, piperacilline, rifampicine, terbinafine, trimethoprim/sulfamethoxazol en vancomycine blijkt dat noch synergie noch antagonisme zijn aangetoond.

Gevoeligheidstestbreekpunten

Het Europees Comité voor tests op antimicrobiële resistentie (EUCAST) heeft voor tedizolid interpretatiecriteria voor gevoeligheidstests vastgesteld met betrekking tot de MIC (minimale remmende concentratie). Deze criteria zijn te vinden via de volgende link:

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

Farmacokinetische/farmacodynamische relatie

De AUC/MIC-ratio was de farmacodynamische parameter die het best correleerde met de werkzaamheid in infectiemodellen met *S. aureus* in de dijen en longen van muizen.

In een infectiemodel met *S. aureus* in de dijen van muizen was de antibacteriële werking van tedizolid verminderd bij afwezigheid van granulocyten. De AUC/MIC-ratio voor het bereiken van bacteriostase bij muizen met neutropenie was minstens 16 maal de AUC/MIC-ratio bij immuuncompetente dieren (zie rubriek 4.4).

Klinische werkzaamheid tegen specifieke pathogenen

In klinisch onderzoek is de werkzaamheid aangetoond tegen de pathogenen vermeld onder elke indicatie die *in vitro* gevoelig waren voor tedizolid.

Acute bacteriële infecties van de huid en huidstructuur

- *Staphylococcus aureus*
- *Streptococcus pyogenes*
- *Streptococcus agalactiae*
- *Streptococcus anginosus*-groep (waaronder *S. anginosus*, *S. intermedius* en *S. constellatus*)

Antibacteriële werking tegen andere relevante pathogenen

Klinische werkzaamheid is niet aangetoond tegen de volgende pathogenen, hoewel *in vitro*-onderzoek aangeeft dat ze gevoelig zouden zijn voor tedizolid bij afwezigheid van verworven resistentiemechanismen:

- *Staphylococcus lugdunensis*

Pediatrische patiënten

In een gerandomiseerd, voor de onderzoeker geblindeerd onderzoek bij 120 pediatrische patiënten van 12 tot < 18 jaar met ABSSSI werden de veiligheid en werkzaamheid beoordeeld van intraveneus en/of

oraal tedizolidfosfaat, gedoseerd 200 mg eenmaal daags gedurende 6 dagen, versus intraveneuze en/of orale comparator, door de onderzoeker geselecteerd, gedurende 10 dagen. Eenennegentig (91) patiënten werden gerandomiseerd naar tedizolidfosfaat en 29 naar comparator. Werkzaamheid was een secundair eindpunt dat beschrijvend geanalyseerd werd in de *intent-to-treat* (ITT)-populatie. Klinisch resultaat op dag 18 tot 25 na behandeling was 96,7 % in de tedizolidgroep en 93,1 % in de comparatorgroep (verschil 3,6 %, 95 %-BI: -6,3; 13,5). Vroege klinische respons (gedefinieerd als ten minste een reductie van 20 % in laesiegrootte 48-72 uur na start van de behandeling) was 92,3 % in de tedizolidgroep en 96,6 % in de comparatorgroep (verschil -4,2 %, 95 %-BI: -12,9; 4,4).

Daarnaast werden de veiligheid en werkzaamheid van tedizolidfosfaat onderzocht bij pediatrische patiënten van 28 dagen tot < 12 jaar in een gerandomiseerd, voor de onderzoeker geblindeerd onderzoek met werkzaam controlemiddel bij 100 patiënten met klinisch gedocumenteerde ABSSSI (75 kregen tedizolid, 25 kregen de comparator). Patiënten werden in een 3:1-verhouding gerandomiseerd om tedizolidfosfaat gedurende 6 tot 10 dagen te krijgen of de comparator gedurende 10 tot 14 dagen. Tedizolidfosfaat (intraveneus en/of oraal) werd gedoseerd met een op gewicht gebaseerde dosis van 2-2,5 mg/kg elke 12 uur of als 200 mg eenmaal daags. Werkzaamheid was een secundair eindpunt dat beschrijvend geanalyseerd werd. Klinisch resultaat op dag 22 tot dag 29 na behandeling binnen de ITT-populatie was 93,3 % in de tedizolidgroep en 92,0 % in de comparatorgroep (verschil 1,3 %, 95 %-BI: -10,7; 13,4).

Er werd in geen van beide onderzoeken een hypothesetoetsing gepland of uitgevoerd. De werkzaamheid bij pediatrische patiënten is vastgesteld op basis van het bereiken van vergelijkbare blootstellingen als bij volwassenen (zie rubriek 5.2).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Oraal en intraveneus tedizolidfosfaat is een prodrug die snel door fosfatasen wordt omgezet in tedizolid, de microbiologisch werkzame stof. In deze rubriek wordt enkel het farmacokinetische profiel van tedizolid besproken. Farmacokinetisch onderzoek werd uitgevoerd met gezonde vrijwilligers en populatiefarmacokinetische analyses werden uitgevoerd bij patiënten die deelnamen aan fase III-onderzoek.

Absorptie

Bij steady-state waren de gemiddelde (SD) C_{max} -waarden van tedizolid van 2,2 (0,6) en 3,0 (0,7) mcg/ml en de AUC-waarden van tedizolid van 25,6 (8,5) en 29,2 (6,2) mcg·u/ml vergelijkbaar bij respectievelijk orale en intraveneuze toediening van tedizolidfosfaat. De absolute biologische beschikbaarheid van tedizolid is meer dan 90 %. De piekplasmaconcentraties van tedizolid worden bereikt ongeveer 3 uur na toediening van oraal toegediend tedizolidfosfaat in nuchtere toestand.

De piekconcentraties (C_{max}) van tedizolid dalen met ongeveer 26 % en worden met 6 uur vertraagd wanneer tedizolidfosfaat wordt toegediend na een vetrijke maaltijd vergeleken met nuchtere toestand, terwijl de totale blootstelling ($AUC_{0-\infty}$) onveranderd blijft tussen nuchtere en niet-nuchtere toestand.

Distributie

De gemiddelde binding van tedizolid aan humane plasmaeiwitten bedraagt ongeveer 70-90 %. Het gemiddelde verdelingsvolume van tedizolid in steady-state bij gezonde volwassenen (n = 8) na een enkelvoudige intraveneuze dosis tedizolidfosfaat van 200 mg varieerde van 67 tot 80 l.

Biotransformatie

Tedizolidfosfaat wordt door endogene fosfatasen in plasma en weefsel omgezet in de microbiologisch werkzame stof, tedizolid. Naast tedizolid, dat verantwoordelijk is voor ongeveer 95 % van de totale AUC van radioactieve koolstof in het plasma, zijn er geen andere belangrijke circulerende metabolieten. Wanneer tedizolid werd geïncubeerd met gepoolde humane levermicrosomen, bleef het

stabiel. Dit suggereert dat tedizolid geen substraat van CYP450-leverenzymen is. Bij de biotransformatie van tedizolid zijn verschillende sulfotransferase (SULT)-enzymen (SULT1A1, SULT1A2 en SULT2A1) betrokken. Zij vormen een inactief en niet-circulerend sulfaatconjugaat dat in de excreta wordt teruggevonden.

Eliminatie

Tedizolid wordt in excreta geëlimineerd, hoofdzakelijk als een niet-circulerend sulfaatconjugaat. Na een enkelvoudige orale toediening van ^{14}C -gemerkt tedizolidfosfaat in nuchtere toestand, vond de eliminatie hoofdzakelijk via de lever plaats, waarbij 81,5 % van de radioactieve dosis in de feces en 18 % in de urine werd teruggevonden. Het grootste deel van de eliminatie (> 85 %) vond plaats in de eerste 96 uur. Minder dan 3 % van de toegediende dosis tedizolidfosfaat wordt uitgescheiden als werkzaam tedizolid. De eliminatiehalfwaardetijd van tedizolid bedraagt ongeveer 12 uur en de intraveneuze klaring is 6-7 l/u.

Lineariteit/non-lineariteit

Tedizolid vertoonde een lineaire farmacokinetiek wat dosis en tijd betreft. De $C_{\max}$ en AUC van tedizolid namen ongeveer dosisproportioneel toe binnen het enkelvoudige orale dosisbereik van 200 mg tot 1200 mg en binnen het intraveneuze dosisbereik van 100 mg tot 400 mg. Steady-state-concentraties worden binnen 3 dagen bereikt en wijzen op een bescheiden accumulatie van de werkzame stof van ongeveer 30 % na meerdere orale of intraveneuze eenmaal daagse toedieningen, zoals voorspeld door een halfwaardetijd van ongeveer 12 uur.

Speciale populaties

Verminderde nierfunctie

Na toediening van een enkelvoudige intraveneuze dosis tedizolidfosfaat van 200 mg bij 8 proefpersonen met ernstig verminderde nierfunctie gedefinieerd als een eGFR <30 ml/min, was de $C_{\max}$ nagenoeg onveranderd en de $\text{AUC}_{0-\infty}$ was met minder dan 10 % veranderd ten opzichte van 8 vergelijkbare gezonde proefpersonen in de controlegroep. Hemodialyse resulteert niet in een betekenisvolle verwijdering van tedizolid uit de systemische circulatie zoals bleek bij proefpersonen met terminale nierziekte (eGFR <15 ml/min). De eGFR werd berekend met behulp van de MDRD4-formule.

Verminderde leverfunctie

Na toediening van een enkelvoudige orale dosis tedizolidfosfaat van 200 mg wordt de farmacokinetiek van tedizolid niet gewijzigd bij patiënten met een matig (n = 8) of ernstig (n = 8) verminderde leverfunctie (Child-Pugh klasse B en C).

Ouderen

De farmacokinetiek van tedizolid bij oudere, gezonde vrijwilligers (65 jaar en ouder, waarvan ten minste 5 proefpersonen van minstens 75 jaar; n = 14) was vergelijkbaar met jongere proefpersonen in de controlegroep (25 tot 45 jaar; n = 14) na toediening van een enkelvoudige orale dosis tedizolidfosfaat van 200 mg.

Pediatrische patiënten

De farmacokinetiek van tedizolid werd onderzocht bij adolescenten (12 tot < 18 jaar; n = 91) die oraal of intraveneus tedizolidfosfaat 200 mg iedere 24 uur gedurende 6 dagen kregen. De gemiddelde (% CV) $C_{\max}$ en $\text{AUC}_{0-24 \text{ u}}$ bij *steady-state* voor tedizolid bij adolescenten werden geschat op 3,37 (42,2 %) mcg/ml en 30,8 (50,2 %) mcg·uur/ml, deze waren vergelijkbaar bij volwassenen.

De gemiddelde farmacokinetische parameters van tedizolid na meervoudige dosering van tedizolidfosfaat als intraveneuze infusie en als een orale formulering voor pediatrische patiënten < 12 jaar staan in tabel 2. Vergeleken met volwassen patiënten die eenmaal daags 200 mg tedizolidfosfaat krijgen, zijn de *steady-state* blootstellingen aan tedizolid ($\text{AUC}_{0-24 \text{ u}}$ en $C_{\max}$) hoger bij pediatrische patiënten < 12 jaar die de aanbevolen dosering tedizolidfosfaat krijgen.

Tabel 3: Geometrisch gemiddelde (%CV) voorspelde populatiefarmacokinetische parameterschattingen voor *steady-state* tedizolid bij pediatrische patiënten* van geboorte tot 12 jaar

Gewicht (kg)	Doserings-schema	Totale dagelijkse dosis	Toedieningswijze	Steady-state AUC _{0-24u} (mcg·u/ml) [†]	Steady-state C _{max} (mcg/ml)
1 tot 3 (N = 14)	6 mg Tweemaal daags	12 mg	Intrave neus	28,41 (48,25)	2,22 (34,36)
			Oraal (suspensie)	24,27 (48,25)	1,35 (43,05)
3 tot 6 (N = 13)	12 mg Tweemaal daags	24 mg	Intrave neus	26,40 (34,38)	2,40 (20,71)
			Oraal (suspensie)	22,55 (34,38)	1,40 (28,20)
6 tot 10 (N = 13)	20 mg Tweemaal daags	40 mg	Intrave neus	22,54 (43,87)	2,22 (20,37)
			Oraal (suspensie)	19,26 (43,87)	1,33 (29,42)
10 tot 14 (N = 17)	30 mg Tweemaal daags	60 mg	Intrave neus	27,61 (32,14)	2,68 (19,57)
			Oraal (suspensie)	23,58 (32,14)	1,53 (27,01)
14 tot 20 (N = 25)	40 mg Tweemaal daags	80 mg	Intrave neus	28,44 (22,09)	2,74 (12,95)
			Oraal (suspensie)	24,30 (22,09)	1,61 (12,69)
20 tot 35 (N = 42)	60 mg Tweemaal daags	120 mg	Intrave neus	31,84 (30,43)	2,64 (22,06)
			Oraal (suspensie)	27,20 (30,43)	1,63 (25,66)
Vanaf 35 (N = 16)	200 mg Eenmaal daags	200 mg	Intrave neus	38,70 (32,00)	5,02 (15,73)
			Oraal (tablet)	36,96 (32,00)	3,21 (21,16)
			Oraal (suspensie)	24,62 (25,41)	2,91 (21,14)

AUC, oppervlakte onder de concentratie-tijdcurve; C_{max}, maximale concentratie; %CV, variatiecoëfficiënt.

* Omvat pasgeborenen (N=22) na een zwangerschapsduur van minimaal 26 weken.

† AUC_{0-24u}=2 × AUC_{0-12u} voor tweemaal daagse dosering.

Geslacht

De impact van het geslacht op de farmacokinetiek van tedizolidfosfaat werd onderzocht bij gezonde mannen en vrouwen in klinisch onderzoek en in een populatiefarmacokinetische analyse. De farmacokinetiek van tedizolid was vergelijkbaar bij mannen en vrouwen.

Onderzoek naar geneesmiddelinteracties

Effecten van andere geneesmiddelen op tedizolidfosfaat

In-vitro-onderzoek heeft aangetoond dat geneesmiddelinteracties tussen tedizolid en remmers of inductoren van cytochroom-P450 (CYP) iso-enzymen niet verwacht worden.

Er werden *in vitro* meerdere sulfotransferase (SULT)-isovormen (SULT1A1, SULT1A2 en SULT2A1) geïdentificeerd die in staat zijn tedizolid te conjugeren. Dit suggereert dat geen enkel iso-enzym een cruciale rol speelt bij de klaring van tedizolid.

Effecten van tedizolidfosfaat op andere geneesmiddelen

Geneesmiddelmetaboliserende enzymen

In vitro-onderzoek met menselijke levermicrosomen duidt erop dat tedizolidfosfaat en tedizolid geen significant remmende werking hebben op metabolismen die gemedieerd worden door een van de volgende CYP iso-enzymen (CYP1A2, CYP2C19, CYP2A6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6 en CYP3A4). Tedizolid wijzigde de activiteit van geselecteerde CYP iso-enzymen niet, maar inductie van CYP3A4-mRNA werd *in vitro* in levercellen waargenomen.

Membraantransporters

Het vermogen van tedizolid of tedizolidfosfaat om het transport van testsubstraten van belangrijke geneesmiddelopname (OAT1, OAT3, OATP1B1, OATP1B3, OCT1 en OCT2) en effluxtransporters (P-gp en BCRP) te remmen, werd *in vitro* onderzocht. Het wordt niet verwacht dat er klinisch relevante interacties optreden bij deze transporters, met uitzondering van BCRP.

Monoamineoxidaseremming

Tedizolid is *in vitro* een reversibele remmer van MAO. Er wordt echter geen interactie verwacht wanneer men de IC₅₀ vergelijkt met de verwachte plasmablootstellingen bij de mens.

Serotonerge middelen

De serotonerge effecten bij doseringen van tedizolidfosfaat die tot 30 maal hoger waren dan de equivalente dosis bij de mens, verschilden niet van vehiculum-controles in een muizenmodel dat de serotonerge werking in de hersenen voorspelt.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Er is geen onderzoek naar carcinogeniteit op lange termijn uitgevoerd met tedizolidfosfaat.

Herhaalde orale en intraveneuze toediening van tedizolidfosfaat bij ratten in 1 en 3 maanden durende onderzoeken naar toxicologie veroorzaakte dosis- en tijdsafhankelijke (myeloïde, erytroïde en megakaryocytair) hypocellulariteit van het beenmerg die gepaard ging met een daling van het aantal circulerende rode bloedcellen, witte bloedcellen en trombocyten. Deze effecten vertoonden tekenen van reversibiliteit en traden op bij blootstellingsniveaus van tedizolid in het plasma (AUC) die ≥ 6 maal hoger waren dan de plasmablootstelling bij de therapeutische dosis bij de mens. In een 1 maand durend onderzoek naar immunotoxicologie bij ratten bleek de herhaalde toediening van orale doses tedizolidfosfaat een significante daling van het aantal B-cellen en T-cellen in de milt en een daling van IgG-gehalten in het plasma te veroorzaken. Deze effecten traden op bij blootstellingsniveaus van tedizolid in het plasma (AUC) die ≥ 3 maal hoger waren dan de verwachte plasmablootstelling bij de mens na toediening van de therapeutische dosis.

In studies bij jonge ratten werden geen specifieke, noch unieke doelorganen van toxiciteit waargenomen vergeleken met de doelorganen die al waren geïdentificeerd in de toxiciteitsonderzoeken met herhaalde orale dosis bij volwassen ratten. De blootstelling bij het *no perceived adverse effect level* (NOAEL)(gebaseerd op AUC_{0-24u}) van het juveniele

toxiciteitsonderzoek was echter 2 keer lager vergeleken met de blootstelling in de 28 daagse studie bij volwassen ratten. De blootstellingsniveaus in het plasma in het juveniele toxiciteitsonderzoek waren dus vergelijkbaar met die bij pediatrische patiënten bij de humane therapeutische dosis.

Er werd een speciaal onderzoek naar neuropathologie uitgevoerd met gepigmenteerde Long Evans-ratten die gedurende maximaal 9 maanden dagelijks tedizolidfosfaat toegediend kregen. Dit onderzoek maakte gebruik van gevoelige morfologische beoordeling van door perfusie gefixeerd weefsel uit het perifere en centrale zenuwstelsel. Er werd geen aanwijzing van neurotoxiciteit, met inbegrip van neurologische gedragsveranderingen of optische of perifere neuropathie, in verband gebracht met tedizolid na 1, 3, 6 of 9 maanden orale toediening van doses met blootstellingsniveaus in het plasma (AUC) die tot 8 maal hoger waren dan de verwachte plasmablootstelling bij de mens na toediening van de orale therapeutische dosis.

Tedizolidfosfaat was negatief voor genotoxiciteit in alle *in vitro*-testen (bacteriële omgekeerde mutatie [Ames-test], chromosomale aberratie met longcellen van Chinese hamsters) en in alle *in vivo*-testen (micronucleustest in beenmerg van muizen, niet-geplande DNA-synthese in de lever van ratten). Tedizolid, dat na metabole activatie (*in vitro* en *in vivo*) uit tedizolidfosfaat ontstaat, werd ook getest op genotoxiciteit. Tedizolid was positief in een *in vitro* chromosomale aberratietest met longcellen van Chinese hamsters, maar negatief voor genotoxiciteit in andere *in vitro*-testen (Ames-test, mutageniteitstest met lymfoomcellen van muizen) en *in vivo* in een micronucleustest in beenmerg van muizen.

Tedizolidfosfaat had geen bijwerkingen op de vruchtbaarheid of het voortplantingsvermogen van mannelijke ratten, waaronder spermatogenese, bij orale doseringen tot de maximaal geteste dosering van 50 mg/kg/dag, of van volwassen vrouwelijke ratten bij orale doseringen tot de maximaal geteste dosering van 15 mg/kg/dag. Deze doseringsniveaus komen overeen met blootstellingsmarges van $\geq 5,3$ maal bij mannen en $\geq 4,2$ maal bij vrouwen vergeleken met de AUC_{0-24h}-concentraties van tedizolid in het plasma na toediening van de orale therapeutische dosis bij de mens.

Onderzoek naar de embryo-foetale ontwikkeling bij muizen en ratten gaf geen bewijs voor een teratogeen effect bij blootstellingsniveaus die respectievelijk 4 maal en 6 maal zo hoog waren als die welke verwacht worden bij de mens. In embryo-foetaal onderzoek werd aangetoond dat tedizolidfosfaat foetale ontwikkelingstoxiciteit veroorzaakte bij muizen en ratten. Effecten op de foetale ontwikkeling die in de afwezigheid van maternale toxiciteit bij muizen optraden, waren onder meer een verminderd foetaal gewicht en een verhoogde incidentie van fusie van het ribkraakbeen (een verergering van de normale genetische predispositie voor sternale afwijkingen in de CD-1-stam van muizen) bij de hoge dosering van 25 mg/kg/dag (4 maal het geschatte blootstellingsniveau bij de mens op basis van AUC's). Bij ratten werd bij de hoge dosering van 15 mg/kg/dag (6 maal de geschatte blootstelling bij de mens op basis van AUC's) een verminderd foetaal gewicht en een toename in skeletafwijkingen waargenomen, waaronder een verminderde ossificatie van de sternebrae, wervels en schedel. Deze afwijkingen gingen gepaard met maternale toxiciteit (verminderd maternaal lichaamsgewicht). De NOAEL's voor foetale toxiciteit bij muizen (5 mg/kg/dag) alsook de maternale en foetale toxiciteit bij ratten (2,5 mg/kg/dag) gingen gepaard met AUC-plasmawaarden voor tedizolid die ongeveer overeenkwamen met de AUC-waarde van tedizolid bij de orale therapeutische dosis voor mensen.

Tedizolid wordt uitgescheiden in de melk van zogende ratten en de concentraties die werden waargenomen, waren vergelijkbaar met die welke werden waargenomen in maternaal plasma.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Xanthaangom (E415)

Colloïdaal siliciumdioxide (E551)

Barnsteenzuur (E363)

Sucrose
Maiszetmeel

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

Ongeopend sachet: 18 maanden.

Na reconstitutie: de totale tijd na reconstitutie tot toediening mag niet langer zijn dan 30 minuten bij kamertemperatuur.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de koelkast (2 °C - 8 °C).

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking.

Indien bewaard op kamertemperatuur (bij 25 °C of lager) moet Sivextro binnen 14 dagen na het uit de koelkast halen worden gebruikt.

Voor de bewaarcondities na reconstitutie van het geneesmiddel, zie rubriek 6.3.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

De kit bevat 12 sachets voor eenmalig gebruik (PET/aluminium/LLDPE), die moeilijk door kinderen te openen zijn, twee doseerspuiten van 1 ml (wit), twee doseerspuiten van 3 ml (groen), twee doseerspuiten van 10 ml (blauw) en twee mengbekers.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Instructies voor reconstitutie van poeder voor suspensie voor oraal gebruik

Om toediening van de juiste dosis te garanderen, mogen ALLEEN de meegeleverde spuitpunten worden gebruikt voor de bereiding en toediening.

1. Open een sachet voor suspensie voor oraal gebruik pas als u klaar bent om het geneesmiddel klaar te maken.
2. Vul een schoon glas met drinkwater op kamertemperatuur of ongekoeld water uit een fles.
3. Vul de doseerspuit van 10 ml (blauw) met 10 ml water. Deze spuit zit in de verpakking bij dit geneesmiddel.
4. Voeg deze 10 ml water toe aan de mengbeker. Deze mengbeker zit in de verpakking bij dit geneesmiddel.
5. Open een sachet en voeg de hele inhoud toe aan de mengbeker.
6. Sluit het deksel van de mengbeker en schud de mengbeker 45 seconden krachtig om het poeder en water te mengen. Controleer of het poeder goed gemengd is. Het mengsel moet er wit tot gebroken wit, troebel uitzien, zonder dat er klontjes in zitten.

Instructies voor toediening

Zie tabel 4 voor de dosis, het volume en het type spuit voor de voorgeschreven dosis.

1. Meet de voorgeschreven hoeveelheid af met de juiste spuit uit de kit. Dien dan de dosis via de mond (oraal) toe, binnen 30 minuten na het mengen. Gooi het geneesmiddel weg als het niet binnen 30 minuten is gebruikt.
2. Niet alle suspensie voor oraal gebruik in de mengbeker wordt gebruikt. Er zal nog wat overblijven in de mengbeker. Gooi de rest van de suspensie weg. Voor iedere toediening moet een nieuwe suspensie gemaakt worden.

3. De mengbeker en spuiten kunnen met de hand worden afgewassen en kunnen worden hergebruikt.

Tabel 4. Doses op basis van lichaamsgewicht en bijbehorende volumes van het poeder voor suspensie voor oraal gebruik

Lichaamsgewicht (kg)	Hoeveelheid (mg) Sivextro per dosis	Volume (ml) van suspensie voor oraal gebruik per dosis	Frequentie dosering	Orale doseringsspuut
1 tot 3	6	0,3	Tweemaal daags	1 ml (witte doseerspuut)
3 tot 6	12	0,6	Tweemaal daags	1 ml (witte doseerspuut)
6 tot 10	20	1	Tweemaal daags	1 ml (witte doseerspuut)
10 tot 14	30	1,5	Tweemaal daags	3 ml (groene doseerspuut)
14 tot 20	40	2	Tweemaal daags	3 ml (groene doseerspuut)
20 tot 35	60	3	Tweemaal daags	3 ml (groene doseerspuut)
35 of meer	200	10	Eenmaal daags	10 ml (blauwe doseerspuut)

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/15/991/004

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 23 maart 2015
Datum van laatste verlenging: 9 januari 2020

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <https://www.ema.europa.eu>.

BIJLAGE II

- A. FABRIKANTEN VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

A. FABRIKANTEN VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikanten verantwoordelijk voor vrijgifte

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

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

In de gedrukte bijsluiters van het geneesmiddel moeten de naam en het adres van de fabrikant die verantwoordelijk is voor vrijgifte van de desbetreffende batch zijn opgenomen.

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

Aan medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel.

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

- Periodieke veiligheidsverslagen

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen voor dit geneesmiddel worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hierop volgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

- **Risk Management Plan (RMP)**

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETTERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**OMDOOS****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Sivextro 200 mg filmomhulde tabletten
tedizolidfosfaat

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke filmomhulde tablet bevat 200 mg tedizolidfosfaat.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

Filmomhulde tabletten
6 x 1 filmomhulde tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

Oraal gebruik

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING**10. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN
--

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

12. NUMMER(S) VOOR DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/15/991/001

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

sivextro

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

BLISTERVERPAKKINGEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Sivextro 200 mg tabletten
tedizolidfosfaat

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

MSD

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. OVERIGE

Verwijder de folie en druk de tablet omhoog

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**OMDOOS (INJECTIEFLACON)****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Sivextro 200 mg poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie
tedizolidfosfaat

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke injectieflacon bevat dinatriumtedizolidfosfaat overeenkomend met 200 mg tedizolidfosfaat.
Na reconstitutie bevat elke ml 50 mg tedizolidfosfaat.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Hulpstoffen: mannitol, natriumhydroxide, zoutzuur

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie

1 injectieflacon

6 injectieflacons

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

Intraveneus gebruik na reconstitutie en verdunning

Uitsluitend bestemd voor eenmalig gebruik

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN**

**NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE
AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE
HANDEL BRENGEN**

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

12. NUMMER(S) VOOR DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/15/991/002 1 injectieflacon
EU/1/15/991/003 6 injectieflacons

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Rechtvaardiging voor uitzondering van braille is aanvaardbaar.

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

ETIKET INJECTIEFLACON

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)

Sivextro 200 mg poeder voor concentraat
tedizolidfosfaat
IV

2. WIJZE VAN TOEDIENING

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

200 mg

6. OVERIGE

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**OMDOOS****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Sivextro 245 mg poeder voor suspensie voor oraal gebruik
tedizolidfosfaat

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elk zakje bevat 245,3 mg tedizolidfosfaat. Na reconstitutie bevat elke ml suspensie voor oraal gebruik 20 mg tedizolidfosfaat.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat sucrose. Lees de bijsluiter voor meer informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Poeder voor suspensie voor oraal gebruik

12 zakjes, twee doseerspuiten van 1 ml, twee van 3 ml, twee van 10 ml en twee mengbekers

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Oraal gebruik

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de koelkast. Kan buiten de koelkast bewaard worden bij 25 °C of lager voor maximaal 14 dagen. Gebruik de suspensie voor oraal gebruik op kamertemperatuur binnen 30 minuten na het mengen.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

12. NUMMER(S) VOOR DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/15/991/004

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Sivextro poeder voor suspensie voor oraal gebruik

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

ZAKJE

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)

Sivextro 245 mg poeder voor suspensie voor oraal gebruik
tedizolidfosfaat
Oraal gebruik

2. WIJZE VAN TOEDIENING

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

6. OVERIGE

MSD

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de patiënt

Sivextro 200 mg filmomhulde tabletten tedizolidfosfaat

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat innemen want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Sivextro en waarvoor wordt dit middel ingenomen?
2. Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe neemt u dit middel in?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Sivextro en waarvoor wordt dit middel ingenomen?

Sivextro is een antibioticum dat tedizolidfosfaat als werkzame stof bevat. Het behoort tot een klasse geneesmiddelen die ‘oxazolidinonen’ worden genoemd.

Sivextro is een tablet voor volwassenen, en voor jongeren en kinderen die 35 kilo of meer wegen, met infecties van de huid en de weefsels onder de huid.

Sivextro werkt door de groei te stoppen van bepaalde bacteriën die ernstige infecties kunnen veroorzaken.

2. Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet innemen?

- U bent allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Uw arts heeft beslist of Sivextro geschikt is voor de behandeling van uw infectie.

Neem contact op met uw arts of verpleegkundige voordat u dit middel inneemt als een van de volgende aandoeningen op u van toepassing is:

- U heeft last van diarree of u heeft in het verleden last gehad van diarree tijdens (of tot 2 maanden na) het gebruik van antibiotica.
- U bent allergisch voor andere geneesmiddelen die tot de klasse van ‘oxazolidinonen’ behoren (bijvoorbeeld linezolid, cycloserine).
- U heeft in het verleden bloedingen gehad of u krijgt makkelijk blauwe plekken (dit kan een teken zijn van een laag aantal bloedplaatjes; dit zijn de kleine cellen die te maken hebben met het stollen van uw bloed).
- U heeft nierproblemen.
- U gebruikt bepaalde geneesmiddelen voor de behandeling van depressie. Het gaat dan om geneesmiddelen die bekend zijn als tricyclische antidepressiva, SSRI's (selectieve

serotonineheropnameremmers), opioïden of MAOI's (monoamine-oxidaseremmers). Als u deze geneesmiddelen samen met tedizolidfosfaat gebruikt, kunt u het serotoninesyndroom krijgen. Dit is een mogelijk levensbedreigende aandoening (met verschijnselen zoals gedesoriëteerd voelen, concentratieproblemen, hoge temperatuur, verhoogde reflexen, moeite om spierbewegingen te coördineren). Voorbeelden van deze geneesmiddelen vindt u onder 'Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?'.

- U gebruikt bepaalde geneesmiddelen voor de behandeling van migraine, die 'triptanen' heten. Voorbeelden van deze geneesmiddelen vindt u onder 'Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?'.

Neem contact op met uw arts of apotheker als u twijfelt of u een van deze geneesmiddelen inneemt.

Diarree

Neem onmiddellijk contact op met uw arts als u tijdens of na uw behandeling last krijgt van diarree.

Neem geen geneesmiddelen in om uw diarree te behandelen zonder eerst met uw arts te overleggen.

Resistentie tegen antibiotica

Bacteriën kunnen na verloop van tijd resistent worden tegen behandeling met antibiotica. Dat betekent dat antibiotica niet in staat zijn om de groei van bacteriën te stoppen en uw infectie te behandelen. Uw arts zal beslissen of u Sivextro moet innemen om uw infectie te behandelen.

Let op bijwerkingen

Er zijn bepaalde bijwerkingen waargenomen met Sivextro of een ander geneesmiddel uit de oxazolidinonklasse dat langer werd toegediend dan de aanbevolen toedieningsduur voor Sivextro.

Vertel het uw arts als u tijdens de inname van Sivextro last krijgt van een van de volgende aandoeningen:

- laag aantal witte bloedcellen
- bloedarmoede (laag aantal rode bloedcellen)
- gemakkelijk bloeden of blauwe plekken krijgen
- verlies van gevoel in uw handen of voeten (zoals een doof gevoel, tinteling/prikkeling of scherpe pijscheuten)
- problemen met uw gezichtsvermogen zoals wazig zien, veranderingen in het zien van kleuren, problemen met het zien van details of als uw gezichtsveld kleiner wordt.

Zie rubriek 4 voor meer informatie.

Kinderen

Sivextro-tabletten van 200 mg zijn bedoeld voor kinderen en jongeren die 35 kg of zwaarder zijn. Dit geneesmiddel is ook beschikbaar als poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie en als poeder voor suspensie voor oraal gebruik voor jongeren en kinderen vanaf de geboorte.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast Sivextro nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker. Het is vooral belangrijk dat u uw arts inlicht als u ook een van de volgende geneesmiddelen gebruikt:

- amitriptyline, citalopram, clomipramine, dosulepine, doxepine, fluoxetine, fluvoxamine, imipramine, isocarboxazide, lofepramine, moclobemide, paroxetine, fenelzine, selegiline, sertraline, duloxetine en venlafaxine (voor de behandeling van depressie). Er is een risico dat tedizolidfosfaat kan reageren met bepaalde geneesmiddelen, waaronder de genoemde geneesmiddelen. En dit kan bijwerkingen zoals veranderingen in bloeddruk of temperatuur veroorzaken.
- sumatriptan, zolmitriptan (gebruikt voor de behandeling van migraine)
- opioïden (zoals fentanyl)
- imatinib of lapatinib (gebruikt voor de behandeling van kanker)
- methotrexaat (gebruikt voor de behandeling van kanker, reumatoïde artritis of psoriasis)
- sulfasalazine (gebruikt voor de behandeling van darmontstekingen)

- topotecan (gebruikt voor de behandeling van kanker)
- statines zoals pitavastatine of rosuvastatine (gebruikt voor het verlagen van het cholesterolgehalte in het bloed)

Sivextro kan de effecten van deze geneesmiddelen beïnvloeden. Uw arts zal u hier meer informatie over geven.

Zwangerschap en borstvoeding

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

Het is niet bekend of Sivextro bij mensen in de moedermelk terechtkomt. Vraag uw arts om advies voordat u borstvoeding geeft.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Bestuur geen voertuigen en gebruik geen machines als u zich duizelig of vermoeid voelt nadat u dit geneesmiddel heeft ingenomen.

3. Hoe neemt u dit middel in?

Neem dit geneesmiddel altijd in precies zoals uw arts of apotheker u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

De aanbevolen dosering is één tablet van 200 mg eenmaal per dag gedurende 6 dagen. De tabletten worden in hun geheel doorgeslikt en kunnen met of zonder voedsel of drank worden ingenomen. Neem contact op met een arts als u zich na 6 dagen niet beter of juist slechter voelt.

Heeft u te veel van dit middel ingenomen?

Neem zo snel mogelijk contact op met uw arts, apotheker of de spoedeisende hulp van het dichtstbijzijnde ziekenhuis als u meer tabletten heeft ingenomen dan volgens uw arts moest en neem uw geneesmiddel met u mee.

Bent u vergeten dit middel in te nemen?

Als u een dosis bent vergeten, neem deze dan zo snel mogelijk, tot 8 uur vóór de geplande volgende dosis. Als het korter dan 8 uur duurt tot de volgende dosis, wacht dan tot die volgende geplande dosis.

Neem geen dubbele dosis om een vergeten dosis in te halen. Neem bij twijfel contact op met uw apotheker voor advies.

U moet alle 6 tabletten innemen om uw behandelingskuur te voltooien, zelfs wanneer u een dosis bent vergeten.

Als u stopt met het innemen van dit middel

Als u met de inname van dit middel stopt zonder uw arts te raadplegen, kunnen uw verschijnselen verergeren. Neem contact op met uw arts of apotheker voordat u met de inname van uw geneesmiddel stopt.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Neem onmiddellijk contact op met uw arts als u tijdens of na uw behandeling last krijgt van diarree.

Andere mogelijke bijwerkingen zijn:

Bijwerkingen die **vaak** voorkomen (kunnen voorkomen bij minder dan 1 op de 10 gebruikers)

- Misselijkheid
- Braken
- Hoofdpijn
- Jeuk over het hele lichaam
- Vermoeidheid
- Duizeligheid

Bijwerkingen die **soms** voorkomen (kunnen voorkomen bij minder dan 1 op de 100 gebruikers)

- Schimmelinfecties van de huid, mond en vagina (orale/vaginale spruw)
- Jeuk (waaronder jeuk veroorzaakt door een allergische reactie), haaruitval, acne, rode en/of jeukende huiduitslag of netelroos (galbulten), overmatig zweten
- Afname of verlies van gevoeligheid van de huid, tintelend/prikkelend gevoel in de huid
- Opvliegers of overmatig blozen/roodheid in het gezicht, de nek of het bovenste deel van de borst
- Absces (gezwollen verdikking gevuld met pus)
- Vaginale infectie, ontsteking of jeuk
- Angst, prikkelbaarheid, beven of trillen
- Infectie van de luchtwegen (voorhoofdsholtes, keel en borst)
- Droge neus, borstcongestie (ophoping van slijm en vocht in de longen), hoesten
- Slaperigheid, abnormaal slaappatroon, slaapproblemen, nachtmerries (onaangename/verwarrende dromen)
- Droge mond, obstipatie (verstopping), stoornis in de spijsvertering, pijn/ongemak in de buik, kokhalzen, droog braken, helderrood bloed in de ontlasting
- Refluxziekte (zuurbranden, pijn of problemen bij het slikken), flatulentie/winderigheid
- Gewrichtspijn, spierspasmen, rugpijn, nekpijn, pijn/ongemak in armen of benen, verminderde grijpkracht
- Wazig zien, glasvochttroebeling (kleine vlekjes die voor uw ogen lijken te zweven)
- Gezwollen of vergrote lymfeklieren
- Allergische reactie
- Uitdroging
- Suikerziekte die onvoldoende onder controle is
- Abnormale smaakzin
- Trage hartslag
- Koorts
- Zwelling van de enkels en/of voeten
- Abnormaal geurende urine
- Abnormale bloedwaarden (laag aantal rode en/of witte bloedcellen, hoge hoeveelheid leverenzymen)

Frequentie niet bekend (frequentie kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)

- Makkelijk bloeden of blauwe plekken krijgen (dit komt door een laag aantal bloedplaatjes; dit zijn de kleine cellen die te maken hebben met het stollen van uw bloed).

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of apotheker. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op de doos of op de blisterverpakking na 'EXP'. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de wc en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Als u geneesmiddelen op de juiste manier afvoert worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is tedizolidfosfaat. Elke filmomhulde tablet bevat 200 mg tedizolidfosfaat.
- De andere stoffen in dit middel zijn microkristallijne cellulose, mannitol, povidon, crospovidon en magnesiumstearaat in de tabletkern. De filmomhulling van de tablet bevat polyvinylalcohol, titaandioxide (E171), macrogol, talk en geel ijzeroxide (E172).

Hoe ziet Sivextro eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Sivextro is een ovale, gele filmomhulde tablet met 'TZD' op de ene zijde en '200' op de andere zijde ingeslagen.

Het geneesmiddel is beschikbaar in geperforeerde blisterverpakkingen (eenheidsafleververpakkingen) met eenheidsdoses die 6 x 1 tablet bevatten.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen en fabrikant

Merck Sharp & Dohme B.V.

Waarderweg 39

2031 BN Haarlem

Nederland

Neem voor alle informatie over dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

België/Belgique/Belgien

MSD Belgium

Tél/Tel: +32(0)27766211

dpoc_belux@msd.com

Lietuva

UAB Merck Sharp & Dohme

Tel. +370 5 2780 247

dpoc_lithuania@msd.com

България

Мерк Шарп и Доум България ЕООД

Тел.: +359 2 819 3737

info-msdbg@msd.com

Luxembourg/Luxemburg

MSD Belgium

Tél/Tel: +32(0)27766211

dpoc_belux@msd.com

Česká republika

Merck Sharp & Dohme s.r.o.

Tel.: +420 277 050 000

dpoc_czechslovak@msd.com

Magyarország

MSD Pharma Hungary Kft.

Tel.: +36 1 888 5300

hungary_msd@msd.com

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

MSD Α.Φ.Ε.Ε.
Τηλ: +30 210 98 97 300
dpoc.greece@msd.com

España

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

France

MSD France
Tél: +33 (0)1 80 46 40 40

Hrvatska

Merck Sharp & Dohme d.o.o.
Tel: +385 1 6611 333
dpoc.croatia@msd.com

Ireland

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

Ísland

Vistor ehf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila d.o.o.
Tel: +386 1 520 4 201
msd.slovenia@msd.com

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Latvija

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija

Tel.: +371 67025300

dpoc.latvia@msd.com

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in {maand JJJJ}.

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <https://www.ema.europa.eu>.

Bijsluiter: informatie voor de patiënt

Sivextro 200 mg poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie tedizolidfosfaat

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel toegediend krijgt want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of verpleegkundige.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of verpleegkundige.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Sivextro en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet toegediend krijgen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe krijgt u dit middel toegediend?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Sivextro en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Sivextro is een antibioticum dat tedizolidfosfaat als werkzame stof bevat. Het behoort tot een klasse geneesmiddelen die 'oxazolidinonen' worden genoemd.

Sivextro wordt gebruikt bij alle leeftijdsgroepen voor de behandeling van infecties van de huid en de weefsels onder de huid.

Sivextro werkt door de groei te stoppen van bepaalde bacteriën die ernstige infecties kunnen veroorzaken.

2. Wanneer mag u dit middel niet toegediend krijgen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet toegediend krijgen?

- U bent allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Uw arts heeft beslist of Sivextro geschikt is voor de behandeling van uw infectie.

Vertel het uw arts of verpleegkundige voordat u Sivextro toegediend krijgt, als een van de volgende aandoeningen op u van toepassing is:

- U heeft last van diarree of u heeft in het verleden last gehad van diarree tijdens (of tot 2 maanden na) het gebruik van antibiotica.
- U bent allergisch voor andere geneesmiddelen die tot de klasse van 'oxazolidinonen' behoren (bijvoorbeeld linezolid, cycloserine).
- U heeft in het verleden bloedingen gehad of u krijgt makkelijk blauwe plekken (dit kan een teken zijn van een laag aantal bloedplaatjes; dit zijn de kleine cellen die te maken hebben met het stollen van uw bloed).
- U heeft nierproblemen.
- U gebruikt bepaalde geneesmiddelen voor de behandeling van depressie. Het gaat dan om geneesmiddelen die bekend zijn als tricyclische antidepressiva, SSRI's (selectieve serotonineheropnameremmers), opioïden of MAOI's (monoamine-oxidaseremmers). Als u deze

geneesmiddelen samen met tedizolidfosfaat gebruikt, kunt u het serotoninesyndroom krijgen. Dit is een mogelijk levensbedreigende aandoening (met verschijnselen zoals gedesoriëteerd voelen, concentratieproblemen, hoge temperatuur, verhoogde reflexen, moeite om spierbewegingen te coördineren). Voorbeelden van deze geneesmiddelen vindt u onder 'Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?'.

- U gebruikt bepaalde geneesmiddelen voor de behandeling van migraine, die 'triptanen' heten. Voorbeelden van deze geneesmiddelen vindt u onder 'Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?'.

Neem contact op met uw arts of apotheker als u twijfelt of u een van deze geneesmiddelen inneemt.

Diarree

Neem onmiddellijk contact op met uw arts als u tijdens of na uw behandeling last krijgt van diarree. Neem geen geneesmiddelen in om uw diarree te behandelen zonder eerst met uw arts te overleggen.

Resistentie tegen antibiotica

Bacteriën kunnen na verloop van tijd resistent worden tegen behandeling met antibiotica. Dat betekent dat antibiotica niet in staat zijn om de groei van bacteriën te stoppen en uw infectie te behandelen. Uw arts zal beslissen of u Sivextro toegediend moet krijgen om uw infectie te behandelen.

Let op bijwerkingen

Er zijn bepaalde bijwerkingen waargenomen met Sivextro of een ander geneesmiddel uit de oxazolidinonklasse dat langer werd toegediend dan de aanbevolen toedieningsduur voor Sivextro. Vertel het aan uw arts als u tijdens de inname van Sivextro last krijgt van een van de volgende aandoeningen:

- laag aantal witte bloedcellen
- bloedarmoede (laag aantal rode bloedcellen)
- gemakkelijk bloeden of blauwe plekken krijgen
- verlies van gevoel in uw handen of voeten (zoals een doof gevoel, tinteling/prikkeling of scherpe pijscheuten)
- problemen met uw gezichtsvermogen zoals wazig zien, veranderingen in het zien van kleuren, problemen met het zien van details of als uw gezichtsveld kleiner wordt.

Zie rubriek 4 voor meer informatie.

Kinderen

Voor jongeren en kinderen die 35 kg of zwaarder zijn, is dit geneesmiddel ook beschikbaar als tabletten van 200 mg en als poeder voor suspensie voor oraal gebruik voor jongeren en kinderen vanaf de geboorte.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast Sivextro nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of verpleegkundige. Het is vooral belangrijk dat u uw arts inlicht als u ook een van de volgende geneesmiddelen gebruikt:

- amitriptyline, citalopram, clomipramine, dosulepine, doxepine, fluoxetine, fluvoxamine, imipramine, isocarboxazide, lofepramine, moclobemide, paroxetine, fenelzine, selegiline, sertraline, duloxetine en venlafaxine (voor de behandeling van depressie). Er is een risico dat tedizolidfosfaat kan reageren met bepaalde geneesmiddelen, waaronder de genoemde geneesmiddelen. En dit kan bijwerkingen zoals veranderingen in bloeddruk of temperatuur veroorzaken.
- sumatriptan, zolmitriptan (gebruikt voor de behandeling van migraine)
- opioïden (zoals fentanyl).

Zwangerschap en borstvoeding

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts of verpleegkundige voordat u dit geneesmiddel toegediend krijgt.

Het is niet bekend of Sivextro bij mensen in de moedermelk terechtkomt. Vraag uw arts om advies voordat u borstvoeding geeft.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Bestuur geen voertuigen en gebruik geen machines als u zich duizelig of vermoeid voelt nadat u dit geneesmiddel toegediend heeft gekregen.

Sivextro bevat natrium

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per injectieflacon, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

3. Hoe krijgt u dit middel toegediend?

Sivextro wordt u toegediend door een verpleegkundige of arts.

Het wordt toegediend via een druppelinfuus rechtstreeks in een ader (intraveneus) gedurende ongeveer 1 uur.

Kinderen en jongeren die 35 kg of zwaarder zijn en volwassenen

Gedurende een periode van 6 dagen krijgt u eenmaal per dag een infuus van 200 mg Sivextro.

Kinderen en jongeren die lichter dan 35 kg zijn

Sivextro zal twee keer per dag worden gegeven gedurende 6 dagen. De hoeveelheid hangt af van het lichaamsgewicht.

Neem contact op met een arts als u zich na 6 dagen niet beter of juist slechter voelt.

Heeft u te veel van dit middel toegediend gekregen?

Vertel het uw arts of verpleegkundige onmiddellijk als u denkt dat u te veel van dit middel toegediend heeft gekregen.

Heeft u een dosis gemist?

Vertel het uw arts of verpleegkundige onmiddellijk als u denkt dat u een dosis heeft gemist.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts of verpleegkundige.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Neem onmiddellijk contact op met uw arts als u tijdens of na uw behandeling last krijgt van diarree.

Andere mogelijke bijwerkingen zijn:

Bijwerkingen die **vaak** voorkomen (kunnen voorkomen bij minder dan 1 op de 10 gebruikers)

- Misselijkheid
- Braken
- Hoofdpijn
- Jeuk over het hele lichaam
- Vermoeidheid
- Duizeligheid
- Pijn of zwelling op de infusieplaats.

Bijwerkingen die **soms** voorkomen (kunnen voorkomen bij minder dan 1 op de 100 gebruikers)

- Schimmelinfecties van de huid, mond en vagina (orale/vaginale spruw)
- Jeuk (waaronder jeuk veroorzaakt door een allergische reactie), haaruitval, acne, rode en/of jeukende huiduitslag of netelroos (galbulten), overmatig zweten
- Afname of verlies van gevoeligheid van de huid, tintelend/prikkelend gevoel in de huid
- Opvliegers of overmatig blozen/roodheid in het gezicht, de nek of het bovenste deel van de borst
- Absces (gezwollen verdikking gevuld met pus)
- Vaginale infectie, ontsteking of jeuk
- Angst, prikkelbaarheid, beven of trillen
- Infectie van de luchtwegen (voorhoofdholtes, keel en borst)
- Droge neus, borstcongestie (ophoping van slijm en vocht in de longen), hoesten
- Slaperigheid, abnormaal slaappatroon, slaapproblemen, nachtmerries (onaangename/verwarrende dromen)
- Droge mond, obstipatie (verstopping), stoornis in de spijsvertering, pijn/ongemak in de buik, kokhalzen, droog braken, helderrood bloed in de ontlasting
- Refluxziekte (zuurbranden, pijn of problemen bij het slikken), flatulentie/winderigheid
- Gewrichtspijn, spierspasmen, rugpijn, nekpijn, pijn/ongemak in de armen of benen, verminderde grijpkracht
- Wazig zien, glasvochttroebeling (kleine vlekjes die voor uw ogen lijken te zweven)
- Gezwollen of vergrote lymfeklieren
- Allergische reactie
- Uitdroging
- Suikerziekte die onvoldoende onder controle is
- Abnormale smaakzin
- Trage hartslag
- Koorts
- Zwelling van de enkels en/of voeten
- Abnormaal geurende urine
- Abnormale bloedwaarden (laag aantal rode en/of witte bloedcellen, hoge hoeveelheid leverenzymen)
- Reacties ten gevolge van de infusie (koude rillingen, beven of rillen met koorts, spierpijn, zwelling van het gezicht, zwakte, flauwvallen, kortademigheid, beklemd gevoel in de borst en beklemmend, drukkend, pijnlijk gevoel op de borst (angina pectoris).

Frequentie niet bekend (frequentie kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)

- Makkelijk bloeden of blauwe plekken krijgen (dit komt door een laag aantal bloedplaatjes; dit zijn de kleine cellen die te maken hebben met het stollen van uw bloed).

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of verpleegkundige. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden [via het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op het etiket van de injectieflacon na 'EXP'. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

Gebruik dit geneesmiddel niet als u merkt dat de oplossing deeltjes bevat of troebel is.

Na opening moet dit geneesmiddel onmiddellijk gebruikt worden. Als dit niet het geval is, moet de gereconstitueerde en verdunde oplossing bij kamertemperatuur of in de koelkast bij 2 °C tot 8 °C bewaard worden, en binnen 24 uur na reconstitutie toegediend worden.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal, waaronder materiaal dat gebruikt wordt voor de reconstitutie, verdunning en toediening, dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is tedizolidfosfaat. Elke injectieflacon met poeder bevat dinatriumtedizolidfosfaat overeenkomend met 200 mg tedizolidfosfaat.
- De andere stoffen in dit middel zijn mannitol, natriumhydroxide (voor pH-aanpassing) en zoutzuur (voor pH-aanpassing).

Hoe ziet Sivextro eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Sivextro is een wit tot gebroken wit poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie in een glazen injectieflacon. Het poeder wordt in de injectieflacon gereconstitueerd met 4 ml water voor injecties. De gereconstitueerde oplossing wordt uit de injectieflacon onttrokken en toegevoegd aan een infuuszak met 0,9 % natriumchloride in het ziekenhuis.

Het geneesmiddel is beschikbaar in verpakkingen die 1 of 6 injectieflacons bevatten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

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

Fabrikant

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

Neem voor alle informatie over dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

Merck Sharp & Dohme s.r.o.
Tel.: +420 277 050 000
dpoc_czechslovak@msd.com

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

MSD A.Φ.E.E.
Τηλ: +30 210 98 97 300
dpoc_greece@msd.com

España

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

France

MSD France
Tél: +33 (0)1 80 46 40 40

Hrvatska

Merck Sharp & Dohme d.o.o.
Tel: +385 1 6611 333
dpoc.croatia@msd.com

Ireland

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

Ísland

Vistor ehf.
Sími: + 354 535 7000

Italia

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila d.o.o.
Tel: +386 1 520 4201
msd.slovenia@msd.com

Slovenská republika

Merck Sharp & Dohme, s. r. o.
Tel.: +421 2 5 8282010
dpoc_czechslovak@msd.com

Suomi/Finland

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

Κύπρος

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

Sverige

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

Latvija

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

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in {maand JJJJ}.

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <https://www.ema.europa.eu>.

De volgende informatie is alleen bestemd voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg:

Belangrijk: raadpleeg de Samenvatting van de productkenmerken (SPC) voordat u dit geneesmiddel voorschrijft.

Patiënten die de behandeling starten met de parenterale formulering kunnen op een orale formulering overschakelen wanneer dit klinisch aangewezen is.

Sivextro moet gereconstitueerd worden met water voor injecties en vervolgens verdund worden in 0,9 % natriumchloride voor infusie.

Er zijn slechts beperkte gegevens beschikbaar over de verenigbaarheid van Sivextro met andere intraveneuze stoffen en daarom mogen additieven of andere geneesmiddelen niet toegevoegd worden aan Sivextro injectieflacons voor eenmalig gebruik of gelijktijdig worden geïnfundeerd. Indien dezelfde intraveneuze lijn wordt gebruikt voor opeenvolgende infusie van verschillende geneesmiddelen, moet de lijn voor en na de infusie met 0,9 % natriumchloride worden gespoeld. Gebruik geen Ringer-lactaat oplossing voor injectie of Hartmann-oplossing.

Reconstitutie

Bij de bereiding van de oplossing voor infusie moeten aseptische technieken gebruikt worden. De inhoud van de injectieflacon moet gereconstitueerd worden met 4 ml water voor injecties en voorzichtig gezwenkt worden totdat het poeder volledig is opgelost. Schudden of snelle bewegingen dienen vermeden te worden aangezien dit tot schuimvorming kan leiden.

Verdunning

Voor de toediening moet de gereconstitueerde oplossing verder verdund worden in natriumchloride 0,9 % oplossing voor injectie. De infuuszak mag niet geschud worden. De resulterende oplossing is een heldere, kleurloze of lichtgele oplossing.

Infusie

De gereconstitueerde oplossing moet voorafgaand aan de toediening visueel gecontroleerd worden op de aanwezigheid van deeltjes. Gereconstitueerde oplossingen die zichtbare deeltjes bevatten, moeten worden weggegooid.

Sivextro wordt intraveneus toegediend gedurende een tijdspanne van ongeveer 1 uur.

De gereconstitueerde oplossing mag uitsluitend toegediend worden als een intraveneuze infusie. Ze mag niet als een intraveneuze bolus toegediend worden. Sivextro mag niet gemengd worden met andere geneesmiddelen.

Elke injectieflacon is uitsluitend bestemd voor eenmalig gebruik.

Instructies voor aseptische bereiding

1. Gebruik een steriele spuit. Spuit 4 ml water voor injecties in de flacon met het Sivextro-poeder.
2. Zwenk de flacon voorzichtig tot het poeder volledig is opgelost. Niet schudden of snel bewegen om schuimvorming te voorkomen.

Instructies voor het aseptisch verdunnen van de opgeloste vloeistof en het bereiden van de doses

Voor het bereiden van de Sivextro-dosis van 200 mg voor eenmaaldaagse infusie (kinderen en adolescenten die minstens 35 kg wegen en volwassenen):

1. Vul een injectiespuit met 4 ml van de gereconstitueerde oplossing uit de flacon en voeg dit toe aan een infuuszak met 250 ml 0,9 % natriumchloride voor injectie.
2. Laat de gehele zak bij de patiënt inlopen gedurende 1 uur.

Voor het bereiden van gewichtsgebaseerde doses voor tweemaaldaagse infusie (voor kinderen en adolescenten die minder dan 35 kg wegen):

1. Bereiden van de stockoplossing (100 ml 0,8 mg/ml tedizolidfosfaat):
Vul een injectiespuit met 1,6 ml van de gereconstitueerde oplossing uit de flacon en voeg dit toe aan een infuuszak met 98,4 ml 0,9 % natriumchloride voor injectie. Let op, in de voorgevulde infuuszakken zit meer oplosmiddel. Om de juiste concentratie te krijgen is het belangrijk dat u zeker weet dat er precies 98,4 ml van het oplosmiddel is gebruikt met deze stap.
2. Bereiden van de dosis uit de stockoplossing:
 - a. Bepaal de geschikte hoeveelheid Sivextro in mg door de doseringstabel hieronder te raadplegen.

Tabel 1. Bereiding van Sivextro voor infusie voor pediatrische patiënten die minder dan 35 kg wegen uit de 100 ml stockoplossing met 0.8 mg/ml tedizolidfosfaat

Lichaamsgewicht (kg)	Hoeveelheid (mg) Sivextro per dosis (Tweemaal daags gegeven)	Volume (ml) van stockoplossing om aan de patiënt toe te dienen
1 tot 3	6	7,5
3 tot 6	12	15
6 tot 10	20	25
10 tot 14	30	37,5
14 tot 20	40	50
20 tot 35	60	75

- b. Verplaats het geschikte volume van de stockoplossing naar een infuuszak of infuusspuit van geschikte grootte. Voor kleinere volumes kan het noodzakelijk zijn om af te ronden naar het dichtstbijzijnde afleesstreepje op een injectiespuit van geschikte grootte.
- c. Inlopen gedurende 1 uur via infuus of spuitpomp
- d. Dit proces wordt herhaald voor de tweede dosis van de dag

N.B: beide doses moeten worden gebruikt binnen de vastgestelde bewaartermijn (zie rubriek 6.3 van de Samenvatting van de Productkenmerken).

Bijsluiter: informatie voor de patiënt

Sivextro 245 mg poeder voor suspensie voor oraal gebruik tedizolidfosfaat

Deze bijsluiter is voor patiënten die Sivextro gebruiken en voor de ouder of verzorger die Sivextro aan een kind geven. In de bijsluiter verwijst ‘u’ naar de persoon die Sivextro gebruikt of krijgt. Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of verpleegkundige.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of verpleegkundige.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Sivextro en waarvoor wordt dit middel ingenomen?
2. Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe neemt u dit middel in?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Sivextro en waarvoor wordt dit middel ingenomen?

Sivextro is een antibioticum dat tedizolidfosfaat als werkzame stof bevat. Het behoort tot een groep geneesmiddelen die ‘oxazolidinonen’ heet.

Sivextro poeder voor suspensie voor oraal gebruik wordt gebruikt bij alle leeftijden voor de behandeling van infecties van de huid en de weefsels onder de huid.

Sivextro werkt door de groei te stoppen van bepaalde bacteriën die ernstige infecties kunnen veroorzaken.

2. Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet innemen?

- U bent allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Uw arts heeft beslist of Sivextro geschikt is voor de behandeling van uw infectie.

Neem contact op met uw arts of verpleegkundige voordat u dit middel inneemt als een van de volgende aandoeningen op u van toepassing is:

- U heeft last van diarree of u heeft in het verleden last gehad van diarree tijdens (of tot 2 maanden na) het gebruik van antibiotica.
- U bent allergisch voor andere geneesmiddelen die tot de groep van ‘oxazolidinonen’ behoren (bijvoorbeeld linezolid, cycloserine).
- U heeft in het verleden bloedingen gehad of u krijgt makkelijk blauwe plekken (dit kan een teken zijn van een laag aantal bloedplaatjes; dit zijn de kleine cellen die te maken hebben met het stollen van uw bloed).

- U heeft nierproblemen.
- U gebruikt bepaalde geneesmiddelen voor de behandeling van depressie. Het gaat dan om geneesmiddelen die bekend zijn als tricyclische antidepressiva, SSRI's (selectieve serotonineheropnameremmers), opioïden of MAOI's (monoamine-oxidaseremmers). Als u deze geneesmiddelen samen met tedizolidfosfaat gebruikt, kunt u het serotoninesyndroom krijgen. Dit is een mogelijk levensbedreigende aandoening (met verschijnselen zoals gedesoriënteerd voelen, concentratieproblemen, hoge temperatuur, verhoogde reflexen, moeite om spierbewegingen te coördineren). Voorbeelden van deze geneesmiddelen vindt u onder 'Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?'.
- U gebruikt bepaalde geneesmiddelen voor de behandeling van migraine, die 'triptanen' heten. Voorbeelden van deze geneesmiddelen vindt u onder 'Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?'.

Neem contact op met uw arts of apotheker als u twijfelt of u een van deze geneesmiddelen inneemt.

Diarree

Neem onmiddellijk contact op met uw arts als u tijdens of na uw behandeling last krijgt van diarree. Neem geen geneesmiddelen in om uw diarree te behandelen zonder eerst met uw arts te overleggen.

Resistentie tegen antibiotica

Bacteriën kunnen na verloop van tijd resistent worden tegen behandeling met antibiotica. Dat betekent dat antibiotica niet in staat zijn om de groei van bacteriën te stoppen en uw infectie te behandelen. Uw arts zal beslissen of u Sivextro moet innemen om uw infectie te behandelen.

Let op bijwerkingen

Er zijn bepaalde bijwerkingen waargenomen met Sivextro of een ander geneesmiddel uit de oxazolidinonklasse dat langer werd toegediend dan de aanbevolen toedieningsduur voor Sivextro. Vertel het uw arts als u tijdens de inname van Sivextro last krijgt van een van de volgende aandoeningen:

- laag aantal witte bloedcellen
- bloedarmoede (laag aantal rode bloedcellen)
- gemakkelijk bloeden of blauwe plekken krijgen
- verlies van gevoel in uw handen of voeten (zoals een doof gevoel, tinteling/prikkeling of scherpe pijscheuten)
- problemen met uw gezichtsvermogen zoals wazig zien, veranderingen in het zien van kleuren, problemen met het zien van details of als uw gezichtsveld kleiner wordt.

Zie rubriek 4 voor meer informatie.

Kinderen

Voor jongeren en kinderen die 35 kg of zwaarder zijn, is dit geneesmiddel ook beschikbaar als tabletten van 200 mg en als poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie voor jongeren en kinderen vanaf de geboorte.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast Sivextro nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of verpleegkundige. Het is vooral belangrijk dat u uw arts inlicht als u ook een van de volgende geneesmiddelen gebruikt:

- amitriptyline, citalopram, clomipramine, dosulepine, doxepine, fluoxetine, fluvoxamine, imipramine, isocarboxazide, lofepramine, moclobemide, paroxetine, fenelzine, selegiline, sertraline, duloxetine en venlafaxine (voor de behandeling van depressie). Er is een risico dat tedizolidfosfaat kan reageren met bepaalde geneesmiddelen, waaronder de genoemde geneesmiddelen. En dit kan bijwerkingen zoals veranderingen in bloeddruk of lichaamstemperatuur veroorzaken.
- sumatriptan, zolmitriptan (gebruikt voor de behandeling van migraine)
- opioïden (zoals fentanyl)
- imatinib of lapatinib (gebruikt voor de behandeling van kanker)

- methotrexaat (gebruikt voor de behandeling van kanker, reumatoïde artritis of psoriasis)
- sulfasalazine (gebruikt voor de behandeling van darmontstekingen)
- toptecan (gebruikt voor de behandeling van kanker)
- statines zoals pitavastatine of rosuvastatine (gebruikt om het cholesterolgehalte in uw bloed te verlagen)

Zwangerschap en borstvoeding

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

Het is niet bekend of Sivextro bij mensen in de moedermelk terechtkomt. Vraag uw arts om advies voordat u borstvoeding geeft.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Bestuur geen voertuigen en gebruik geen machines als u zich duizelig of vermoeid voelt nadat u dit geneesmiddel heeft ingenomen.

Sivextro bevat sucrose

Als uw arts u heeft verteld dat u bepaalde suikers niet verdraagt, neem dan contact op met uw arts voordat u dit geneesmiddel geeft.

3. Hoe neemt u dit middel in?

Neem dit geneesmiddel altijd in precies zoals uw arts of apotheker u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Volwassenen, en jongeren en kinderen die 35 kg of meer wegen

U neemt Sivextro 6 dagen lang in, een keer per dag.

Jongeren en kinderen die minder wegen dan 35 kg

U neemt Sivextro 6 dagen lang in, twee keer per dag. De hoeveelheid hangt af van het lichaamsgewicht.

U kunt de suspensie voor oraal gebruik met of zonder eten of drinken innemen.

Zie de **Gebruiksaanwijzing** voor de juiste manier om een dosis Sivextro poeder voor suspensie voor oraal gebruik klaar te maken en in te nemen. Bewaar de gebruiksaanwijzing en volg deze elke keer dat u het geneesmiddel klaarmaakt. Zorg ervoor dat de juiste hoeveelheid wordt afgemeten met de juiste gekleurde doseerspuit.

Neem contact op met een arts als u zich na 6 dagen niet beter of juist slechter voelt.

Heeft u te veel van dit middel ingenomen?

Bel of ga zo snel mogelijk naar uw arts, apotheek of dichtstbijzijnde ziekenhuis als u denkt dat u te veel van dit middel heeft ingenomen. Neem het geneesmiddel mee.

Heeft u een dosis gemist?

Voor Sivextro orale dosis één keer per dag

Als een dosis is overgeslagen, neem deze dan zo snel mogelijk in, tot maximaal 8 uur vóór de volgende geplande dosis. Als het minder dan 8 uur duurt tot de volgende dosis, wacht dan tot de volgende geplande dosis.

Voor Sivextro orale dosis twee keer per dag

Als een dosis is overgeslagen, neem deze dan zo snel mogelijk in, tot maximaal 6 uur vóór de volgende geplande dosis. Als het minder dan 6 uur duurt tot de volgende dosis, wacht dan tot de volgende geplande dosis.

Neem geen dubbele dosis in om een vergeten dosis in te halen. Twijfelt u? Vraag dan uw apotheker om advies.

U moet alle voorgeschreven doses innemen om de behandeling af te maken, dus ook als u een dosis heeft gemist.

Als u stopt met het gebruik van dit middel

Als u stopt met het gebruik van Sivextro zonder advies van uw arts, kunnen de symptomen erger worden. Overleg met uw arts of apotheker voordat u stopt met het innemen van het geneesmiddel.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Neem onmiddellijk contact op met uw arts als u tijdens of na uw behandeling last krijgt van diarree.

Andere mogelijke bijwerkingen zijn:

Bijwerkingen die **vaak** voorkomen (kunnen voorkomen bij minder dan 1 op de 10 gebruikers)

- Misselijkheid
- Braken
- Hoofdpijn
- Jeuk over het hele lichaam
- Vermoeidheid
- Duizeligheid

Bijwerkingen die **soms** voorkomen (kunnen voorkomen bij minder dan 1 op de 100 gebruikers)

- Schimmelinfecties van de huid, mond en vagina (orale/vaginale spruw)
- Jeuk (waaronder jeuk veroorzaakt door een allergische reactie), haaruitval, acne, rode en/of jeukende huiduitslag of netelroos (galbulten), overmatig zweten
- Afname of verlies van gevoeligheid van de huid, tintelend/prikkelend gevoel in de huid
- Opvliegers of overmatig blozen/roodheid in het gezicht, de nek of het bovenste deel van de borst
- Absces (gezwollen verdikking gevuld met pus)
- Vaginale infectie, ontsteking of jeuk
- Angst, prikkelbaarheid, beven of trillen
- Infectie van de luchtwegen (voorhoofdsholtes, keel en borst)
- Droge neus, borstcongestie (ophoping van slijm en vocht in de longen), hoesten
- Slaperigheid, abnormaal slaappatroon, slaapproblemen, nachtmerries (onaangename/verwarrende dromen)
- Droge mond, obstipatie (verstopping), stoornis in de spijsvertering, pijn/ongemak in de buik, kokhalzen, droog braken, helderrood bloed in de ontlasting
- Refluxziekte (zuurbranden, pijn of problemen bij het slikken), flatulentie/winderigheid
- Gewrichtspijn, spierspasmen, rugpijn, nekpijn, pijn/ongemak in armen of benen, verminderde grijpkracht
- Wazig zien, glasvochttroebeling (kleine vlekjes die voor uw ogen lijken te zweven)
- Gezwollen of vergrote lymfeklieren
- Allergische reactie
- Uitdroging
- Suikerziekte die onvoldoende onder controle is

- Abnormale smaakzin
- Trage hartslag
- Koorts
- Zwelling van de enkels en/of voeten
- Abnormaal geurende urine
- Abnormale bloedwaarden (laag aantal rode en/of witte bloedcellen, hoge hoeveelheid leverenzymen)

Frequentie niet bekend (frequentie kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)

- Makkelijk bloeden of blauwe plekken krijgen (dit komt door een laag aantal bloedplaatjes; dit zijn de kleine cellen die te maken hebben met het stollen van uw bloed).

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of apotheker. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op de doos of op het zakje na 'EXP'. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Bewaar in de koelkast (2 °C - 8 °C). Het kan bewaard worden bij kamertemperatuur (bij 25 °C of lager) voor maximaal 14 dagen.

De totale tijd vanaf mengen tot innemen mag niet langer zijn dan 30 minuten bij kamertemperatuur.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal, waaronder materiaal dat gebruikt wordt voor het mengen, de verdunning en toediening, moet worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is tedizolidfosfaat.
Elk zakje voor eenmalig gebruik bevat 245,3 mg tedizolidfosfaat. Na reconstitutie bevat elke ml suspensie voor oraal gebruik 20 mg tedizolidfosfaat.
- De andere stoffen zijn: xanthaangom (E415), colloïdaal siliciumdioxide (E551), barnsteenzuur (E363), sucrose (zie rubriek 2 'Sivextro bevat sucrose en maiszetmeel).

Hoe ziet Sivextro eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Sivextro is een wit tot gebroken wit poeder voor suspensie voor oraal gebruik. Het wordt geleverd als een kit met 12 zakjes voor eenmalig gebruik die moeilijk door kinderen te openen zijn (PET/aluminium/LLDPE), twee doseerspuiten van 1 ml (wit), twee doseerspuiten van 3 ml (groen), twee doseerspuiten van 10 ml (blauw) en twee mengbekers.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen en fabrikant

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

Neem voor alle informatie over dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

Merck Sharp & Dohme s.r.o.
Tel.: +420 277 050 000
dpoc_czechslovak@msd.com

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

MSD Α.Φ.Ε.Ε.
Τηλ: +30 210 98 97 300
dpoc.greece@msd.com

Österreich

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

España

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

Polska

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

France

MSD France
Tél: +33 (0)1 80 46 40 40

Portugal

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

Hrvatska

Merck Sharp & Dohme d.o.o.
Tel: +385 1 6611 333
dpoc.croatia@msd.com

Ireland

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

Ísland

Vistor ehf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

România

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

Slovenija

Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila d.o.o.
Tel: +386 1 520 4201
msd.slovenia@msd.com

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in {maand JJJJ}.

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <https://www.ema.europa.eu>.

De volgende informatie is alleen bestemd voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg:

Belangrijk: raadpleeg de Samenvatting van de productkenmerken (SPC) voordat u dit geneesmiddel voorschrijft.

Patiënten die de behandeling starten met de parenterale formulering kunnen op een orale formulering overstappen wanneer dit klinisch geïndiceerd is.

Bereiding van Sivextro voor toediening als suspensie voor oraal gebruik

Sivextro wordt geleverd als een poeder voor suspensie voor oraal gebruik in een zakje voor eenmalig gebruik met 245,3 mg tedizolidfosfaat. Dit moet worden gesuspenseerd in 10 ml water. Dit geeft een uiteindelijke concentratie van 20 mg/ml (totaal volume van 12,3 ml na bereiding).

Om toediening van de juiste dosis te garanderen, mogen ALLEEN de meegeleverde doseerspuiten worden gebruikt voor de bereiding en toediening.

Instructies voor bereiding

1. Open het zakje voor suspensie voor oraal gebruik pas als u klaar bent om het

- geneesmiddel klaar te maken.
2. Vul een schoon glas met drinkwater op kamertemperatuur of ongekoeld water uit fles.
3. Vul de 10 ml doseerspuit met 10 ml water.
4. Voeg deze 10 ml water toe aan de mengbeker.
5. Open het zakje en voeg de hele inhoud toe aan de mengbeker.
6. Sluit het deksel op de mengbeker en schud de mengbeker 45 seconden krachtig om het poeder en water te mengen. Controleer of het poeder goed gemengd is. Het mengsel moet er wit tot gebroken wit, beetje troebel uitzien, zonder dat er klontjes in zitten.

Instructies voor toediening

Zie tabel 1 voor de dosis, het volume en het type doseerspuit voor de voorgeschreven dosis.

1. Meet de voorgeschreven hoeveelheid af met de juiste spuit uit de kit. Dien dan de dosis via de mond (oraal) toe, binnen 30 minuten na het mengen. Gooi het geneesmiddel weg als het niet binnen 30 minuten is gebruikt.
2. Niet alle suspensie voor oraal gebruik in de mengbeker wordt gebruikt. Er zal nog wat overblijven in de mengbeker. Gooi de rest van de suspensie weg. Voor iedere toediening moet een nieuwe suspensie gemaakt worden.
3. De mengbeker en doseerspuiten kunnen met de hand worden afgewassen en kunnen worden hergebruikt.

Tabel 1. Op lichaamsgewicht gebaseerde dosis met bijpassende volumes van poeder voor suspensie voor oraal gebruik

Lichaamsgewicht (kg)	Hoeveelheid (mg) per dosis	Volume (ml) van suspensie voor oraal gebruik per dosis	Frequentie dosering	Orale doseringsspuit
1 tot 3	6	0,3	Tweemaal daags	1 ml (witte doseerspuit)
3 tot 6	12	0,6	Tweemaal daags	1 ml (witte doseerspuit)
6 tot 10	20	1	Tweemaal daags	1 ml (witte doseerspuit)
10 tot 14	30	1,5	Tweemaal daags	3 ml (groene doseerspuit)
14 tot 20	40	2	Tweemaal daags	3 ml (groene doseerspuit)
20 tot 35	60	3	Tweemaal daags	3 ml (groene doseerspuit)
35 of meer	200	10	Eenmaal daags	10 ml (blauwe doseerspuit)

Sivextro 245 mg poeder voor suspensie voor oraal gebruik
tedizolidfosfaat

Gebruiksaanwijzing
voor patiënten, verzorgers en zorgverleners



Belangrijk: Lees eerst dit boekje

Voordat u begint

Opmerking: Zorg ervoor dat uw zorgverlener u laat zien hoe u Sivextro poeder voor suspensie voor oraal gebruik moet klaarmaken, geven of innemen.

- Zorg ervoor dat u deze uitleg begrijpt voordat u begint.
- Het is erg belangrijk dat u het water en Sivextro goed afmeet met de juiste doseerspuit.
- Controleer de houdbaarheidsdatum voordat u Sivextro inneemt of geeft. De houdbaarheidsdatum staat op de doos en de Sivextro-zakjes.
- Open de Sivextro-zakjes pas als u klaar bent om te mengen.



Voordat u begint

- De hoeveelheid Sivextro hangt af van de leeftijd en/of het gewicht van de patiënt.
- In deze gebruiksaanwijzing staat hoe:
 - u Sivextro moet mengen tot een vloeistof
 - u de juiste hoeveelheid afmeet met een doseerspuit
 - u het Sivextro-mengsel inneemt of geeft
 - u alles moet schoonmaken

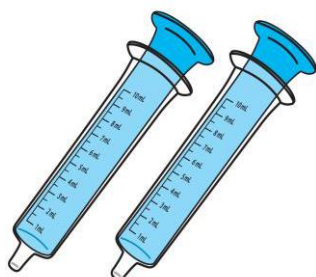
Let op: Gaat u Sivextro poeder voor suspensie voor oraal gebruik mengen?

Zorg ervoor dat u en/of uw kind er klaar voor zijn! Als u de vloeistof niet binnen **30 minuten** gebruikt, moet u het weggooien en opnieuw beginnen.

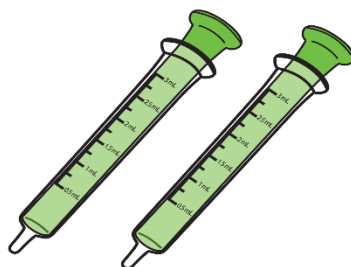
Let op: Heeft u vragen? Stel deze dan aan uw zorgverlener.

Inhoud van de kit

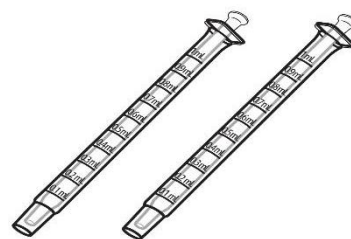
- Gebruiksaanwijzing (dit boekje)
- Bijsluiter
- 2 mengbekers
- 12 zakjes met Sivextro
- 6 doseerspuiten



2 blauwe (10 ml) doseerspuiten



2 groene (3 ml) doseerspuiten



2 witte (1 ml) doseerspuiten

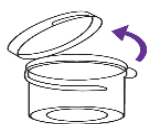
In de kit zitten een extra beker en extra doseerspuiten voor het geval er een kwijtraakt of beschadigd raakt.

Gebruik geen beschadigde bekens of doseerspuiten.

Stap 1. Voorbereiding

Let op: Als u Sivextro aan uw kind geeft, zorg ervoor dat uw kind op een veilige plek is. U heeft beide handen nodig om Sivextro poeder voor suspensie voor oraal gebruik klaar te maken.

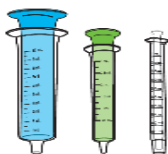
- Was uw handen met water en zeep voordat u Sivextro poeder voor suspensie voor oraal gebruik bereidt.
- Pak de spullen die u nodig heeft voor 1 dosis uit de kit, zoals hieronder aangegeven. Zet alle spullen klaar op een schoon oppervlak.



1 mengbeker
(Trek het deksel open met het lipje op de mengbeker)



1 zakje met Sivextro



3 spuit
(Leg van elke maat 1 spuit klaar. U heeft er maar 1 of 2 nodig. Dit hangt af van de hoeveelheid die u nodig heeft)



Schoon glas
(Dit zit niet in de kit. U kunt een gewoon drinkglas gebruiken)



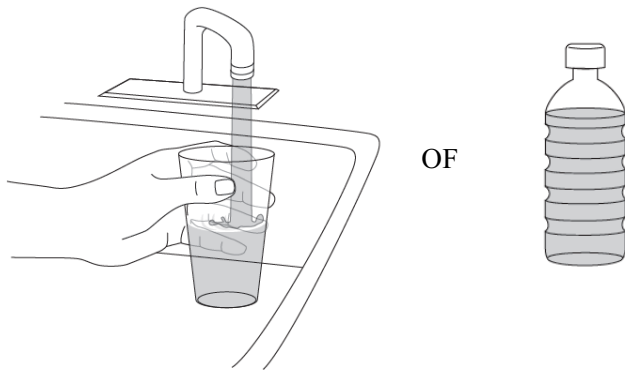
Schaar
(Deze zit niet in de kit. U kunt een scherpe huishoud- of keukenschaar gebruiken)



Stopwatch
(Deze zit niet in de kit. U kunt een mobiele telefoon gebruiken als u die heeft.)

Stap 2. Vul een schoon glas met water

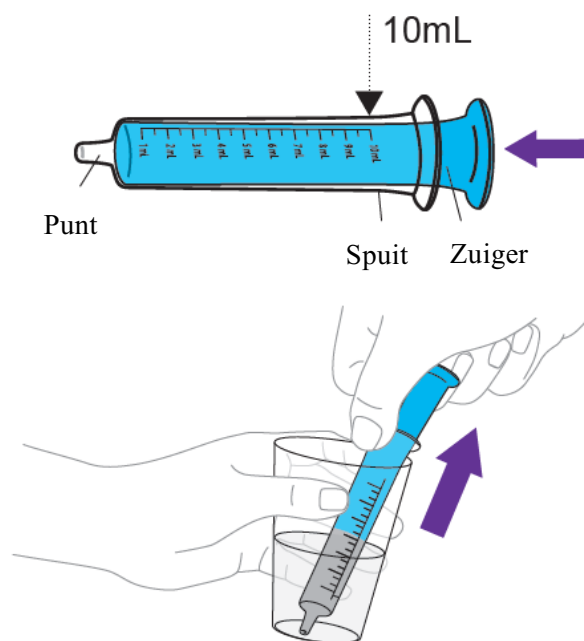
Vul een schoon glas met drinkwater op kamertemperatuur. U kunt ook ongekoeld water uit een fles gebruiken.



Stap 3: Vul de blauwe doseerspuit met 10 ml water

Duw de zuiger van de **blauwe** spuit zo ver mogelijk in de spuit.

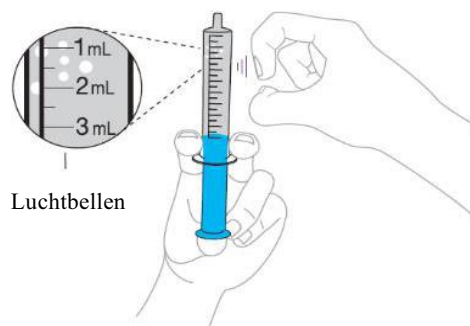
Plaats de punt van de spuit in het glas water. Trek de zuiger omhoog om water in de spuit te trekken. Stop wanneer u bij het 10 ml-streepje bent.



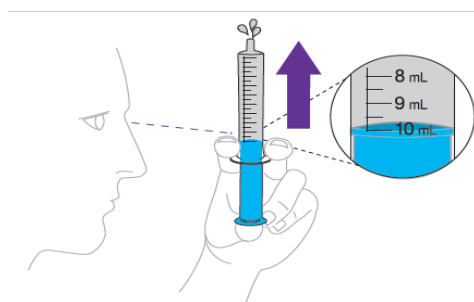
Stap 4. Controleer op luchtballen

Houd de spuit vast met de punt omhoog en tik met uw vinger tegen de spuit. Eventuele luchtballen zullen dan naar de punt gaan.

Duw de zuiger langzaam omhoog om de lucht uit de spuit te duwen. Er kunnen wat waterdruppels uit de spuit komen.

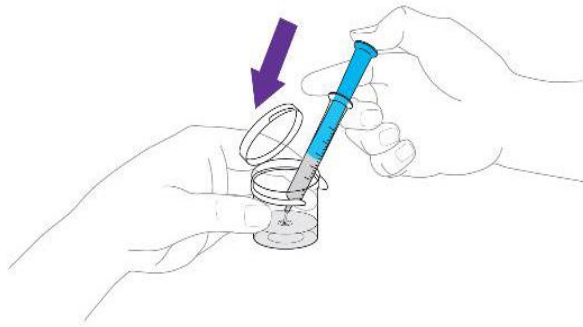


Controleer nog een keer de hoeveelheid water in de spuit. Zit er minder dan 10 ml in? Plaats de punt dan terug in het water en trek de zuiger omhoog tot het 10 ml-streepje.



Stap 5. Spuit de 10 ml water in de mengbeker

Spuut de 10 ml water uit de spuit in de mengbeker door de zuiger helemaal naar beneden te duwen.

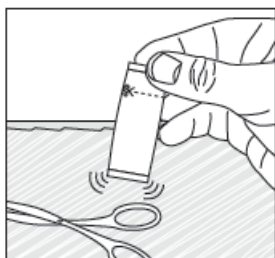


Stap 6. Voeg Sivextro toe aan de mengbeker

Let op: Gaat u Sivextro mengen met het water? Zorg ervoor dat u en/of uw kind er klaar voor zijn. Als u Sivextro niet binnen **30 minuten** gebruikt, moet u het weggooien en opnieuw beginnen.

Pak 1 zakje Sivextro en schud het poeder naar de bodem van het zakje.

Knip het zakje open bij de stippellijn. Voeg al het poeder toe aan het water in de mengbeker. Zorg ervoor dat het zakje helemaal leeg is.

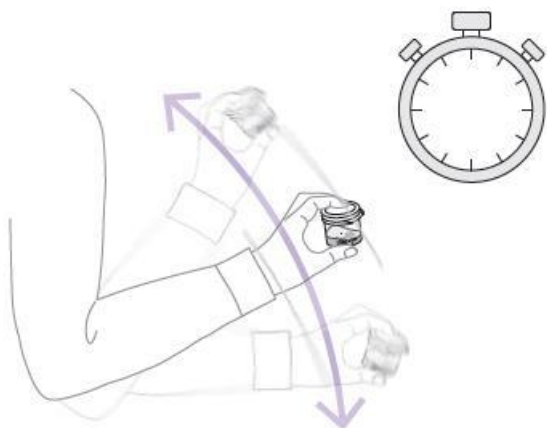


Let op: Ga meteen naar stap 7 om Sivextro met het water te mengen.

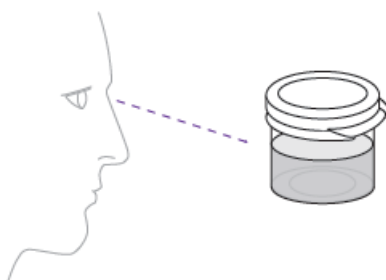
Stap 7. Meng Sivextro met het water

Klik het deksel van de mengbeker dicht.

Schud de mengbeker 45 seconden **heel hard en snel op en neer** om Sivextro te mengen. Gebruik hiervoor een stopwatch.



Controleer of het Sivextropoeder goed gemengd is. De vloeistof moet er troebel en klontvrij uitzien. Schud de mengbeker nog een keer als het niet goed gemengd is.



Gebruik de hoeveelheid in 'ml' die door uw arts is voorgeschreven.

97

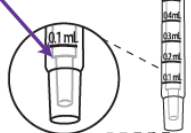
Stap 9. Kies de doseerspuit die u nodig heeft

Uw arts zal de hoeveelheid in milliliters (ml) voorschrijven. Kies de juiste doseerspuit voor de voorgeschreven hoeveelheid:

WITTE (1 ml) SPUIT

voor 1 ml
of minder

Beweeg dit deel van de
zuiger naar het juiste
streepje op de spuit.



GROENE (3 ml) SPUIT

voor
1,5 ml
tot en met
3 ml



BLAUWE (10 ml) SPUIT

voor 4 ml
tot en met
10 ml



Zoek nu het ml-streepje op de doseerspuit dat hetzelfde is als de voorgeschreven hoeveelheid.

Stap 10. Afmeten van Sivextro

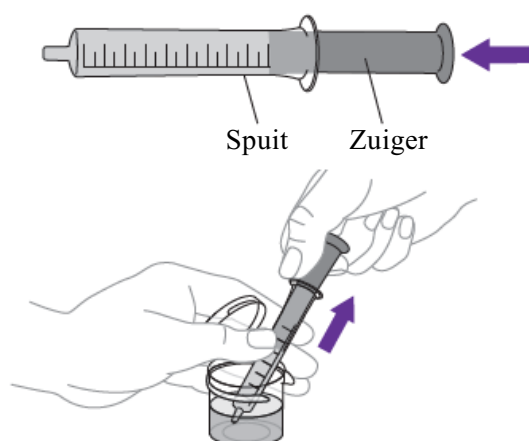
Duw de zuiger zo ver mogelijk de doseerspuit in.

Plaats de punt van de spuit in de mengbeker met het Sivextro-mengsel en trek de zuiger omhoog.

Stop wanneer u bij het streepje bent dat gelijk is aan de voorgeschreven hoeveelheid.

BELANGRIJK:

- De voorgeschreven hoeveelheid kan anders zijn dan de hoeveelheid die u in dit plaatje ziet.
- Er blijft meestal wat Sivextro-mengsel in de mengbeker over.



Stap 11. Controleer op luchtballen

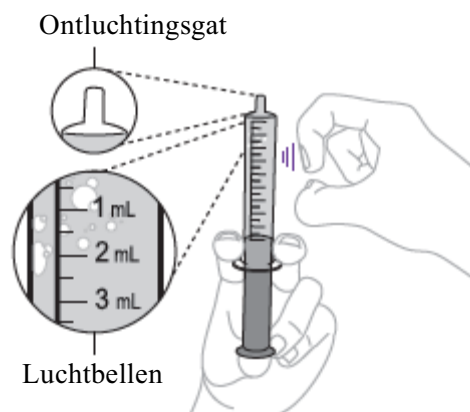
BELANGRIJK:

Volg de uitleg hieronder om luchtballen uit de spuit te duwen.

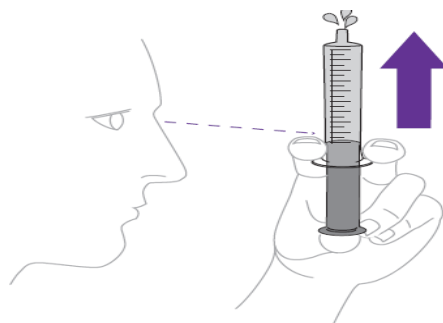
Luchtballen kunnen invloed hebben op de hoeveelheid medicijn in de doseerspuit.

Houd de doseerspuit vast met de punt omhoog en tik met uw vinger tegen de spuit. Eventuele luchtballen zullen dan naar de punt gaan.

Duw de zuiger langzaam omhoog om de lucht uit de doseerspuit te duwen. Er kunnen een paar druppels medicijn uit de spuit komen.



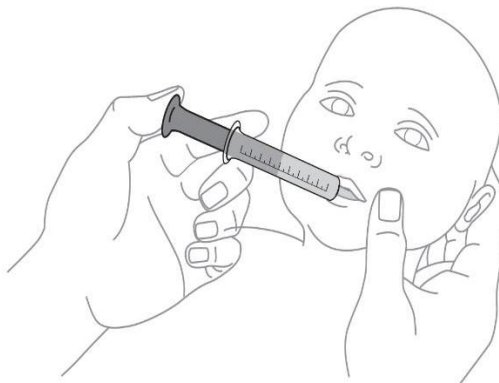
Controleer nog een keer de hoeveelheid Sivextro in de spuit. Is dit minder dan de voorgeschreven hoeveelheid? Plaats de punt dan terug in de mengbeker met Sivextro-mengsel en trek de zuiger omhoog tot u bij het juiste streepje bent.



Stap 12. Sivextro innemen of geven

Plaats de punt van de doseerspuit in de mond zodat deze de rechter- of linkerwang raakt.

Druk langzaam de zuiger naar beneden om Sivextro-mengsel in te nemen of te geven. Wordt uw kind onrustig? Haal dan de punt van de spuit uit de mond en probeer het opnieuw.



BELANGRIJK:

- Het is belangrijk dat de volledige voorgeschreven dosis wordt gebruikt (het is niet erg als er een beetje in de punt van de spuit blijft zitten).
- Lukt het niet de volledige voorgeschreven hoeveelheid in te nemen of wordt het uitgespuugd? Neem dan contact op met uw arts om te vragen wat u moet doen.

Stap 13. Schoonmaken

Gooi de overgebleven vloeistof met Sivextro in de prullenbak.

Giet het niet in de gootsteen.

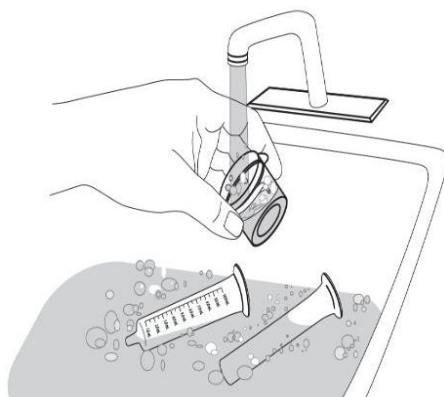
U moet voor iedere toediening een nieuw zakje mengen.

Haal de zuigers uit alle doseerspuiten die u hebt gebruikt.

Was de spuiten, zuigers en mengbeker met de hand af met warm water en afwasmiddel. **Gebruik hiervoor niet de vaatwasser.**

Spoel af met water en laat het aan de lucht drogen.

Zet alles op een schone en droge plek.



Hoe moet ik Sivextro bewaren?

Bewaar de kit met Sivextro poeder voor suspensie voor oraal gebruik in de koelkast bij een temperatuur tussen de 2 °C en 8 °C. Het kan bewaard worden bij kamertemperatuur (bij 25 °C of lager) voor maximaal 14 dagen.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking.

Open het Sivextro-zakje pas als u klaar bent om te mengen.

Houd Sivextro en alle andere medicijnen buiten het zicht en bereik van kinderen.