BILAGA I

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Sivextro 200 mg filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En filmdragerad tablett innehåller 200 mg tedizolidfosfat.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett (tablett).

Oval (13,8 mm lång och 7,4 mm bred), gul, filmdragerad tablett präglad med ”TZD” på framsidan och ’200’ på baksidan.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Sivextro tabletter är indicerade för behandling av akuta bakteriella hud- och mjukdelsinfektioner (ABSSSI) hos:

vuxna
ungdomar och barn som väger minst 35 kg.

Se avsnitt 4.4 och 5.1.

Hänsyn ska tas till officiella riktlinjer för lämplig användning av antibakteriella medel.

4.2 Dosering och administreringssätt

Dosering

Tedizolidfosfat tabletter eller pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning kan användas som initial behandling. Patienter som påbörjar behandling med den parenterala beredningen kan byta till den perorala beredningen när det är kliniskt motiverat.

Rekommenderad dos för vuxna samt ungdomar och barn som väger minst 35 kg är 200 mg en gång dagligen i 6 dagar.

Om en dos missas ska den tas så snart som möjligt upp till 8 timmar före nästa schemalagda dos. Om det är mindre än 8 timmar kvar till nästa dos ska patienten vänta tills det är dags för nästa schemalagda dos. Patienter ska inte ta en dubbel dos för att kompensera för en missad dos.

Särskilda patientgrupper

Äldre (≥65 år)
Ingen dosjustering krävs (se avsnitt 5.2). Den kliniska erfarenheten gällande patienter ≥75 år är begränsad.

Nedsatt leverfunktion
Ingen dosjustering krävs (se avsnitt 5.2).

Nedsatt njurfunktion
Ingen dosjustering krävs (se avsnitt 5.2).

Pediatrisk population
Tedizolidfosfat 200 mg tabletter är avsedda för ungdomar och barn som väger minst 35 kg. För ungdomar och barn som väger under 35 kg finns tedizolidfosfat tillgängligt som pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning.

Administreringssätt

För oral användning. De filmdragerade tabletterna kan tas med eller utan mat. Tiden fram till maximal tedizolidkoncentration vid oral administrering under fastande tillstånd är 6 timmar kortare än när medlet administreras tillsammans med en kaloririk måltid med högt fettinnehåll (se avsnitt 5.2). Om det behövs en snabb antibiotisk effekt bör intravenös administrering övervägas.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

4.4 Varningar och försiktighet

Patienter med neutropeni

Säkerhet och effekt för tedizolidfosfat hos patienter med neutropeni (neutrofilantal <1 000 celler/mm^3) har inte undersökts. I en djurinfektionsmodell var den antibakteriella aktiviteten av tedizolid reducerad i frånvaro av granulocyter. Den kliniska relevansen av detta fynd är okänd. Alternativa behandlingar bör övervägas vid behandling av patienter med neutropeni och ABSSSI (se avsnitt 5.1).

Mitokondriell dysfunktion

Tedizolid hämmar mitokondriernas proteinsyntes. Biverkningar som laktacidos, anemi och neuropati (optisk och perifer) kan förekomma som ett resultat av denna hämmande effekt. Dessa biverkningar har observerats med ett annat medel i oxazolidinonklassen när detta administrerades under en period som överstiger den rekommenderade för tedizolidfosfat.

Myelosuppression

Trombocytopeni, minskade nivåer av hemoglobin och minskat antal neutrofiler har observerats under behandling med tedizolidfosfat. Anemi, leukopeni och pancytopeni har rapporterats hos patienter som behandlats med ett annat medel i oxazolidinonklassen och risken för dessa effekter föreföll vara relaterad till behandlingens längd.
De flesta fall av trombocytopeni uppstod vid behandling som pågick under längre tid än den rekommenderade behandlingstiden. Det kan finnas ett samband mellan trombocytopeni och patienter som har nedsatt njurfunktion. Patienter som utvecklar myelosuppression ska övervakas och nytta-riskförhållandet ska omvärderas. Om behandlingen fortsätter ska blodvärden noga övervakas och lämpliga handlingsplaner ska implementeras.

Perifer neuropati och störningar i synnerven

Perifer neuropati, liksom optikusneuropati, ibland progredierande till synförlust, har rapporterats hos patienter som behandlats med ett annat medel i oxazolidinonklassen med behandlingslängder som överskrider den som rekommenderas för tedizolidfosfat. Neuropati (optisk och perifer) har inte rapporterats hos patienter som har behandlats med tedizolidfosfat vid den rekommenderade behandlingslängden på 6 dagar. Alla patienter bör uppmanas att rapportera symtom på synnedsättning, t.ex. förändrad synskärpa, förändrat färgseende, dimsyn eller synfältsdefekt. I sådana fall rekommenderas snabb bedömning med remiss till en ögonläkare efter behov.

Laktacidos

Laktacidos har rapporterats i samband med användningen av ett annat medel i oxazolidinonklassen. Laktacidos har inte rapporterats hos patienter som har behandlats med tedizolidfosfat vid den rekommenderade behandlingslängden på 6 dagar.

Överkänslighetsreaktioner

Tedizolidfosfat ska administreras med försiktighet till patienter som är överkänsliga mot andra oxazolidinoner eftersom korsöverkänslighet kan förekomma.

Clostridioides difficile-associerad diarré

Clostridioides difficile-associerad diarré (CDAD) har rapporterats för tedizolidfosfat (se avsnitt 4.8). CDAD kan variera i allvarlighetsgrad från lindrig diarré till dödlig kolit. Behandling med antibakteriella medel förändrar den normala bakteriefloran i tjocktarmen och kan möjliggöra överväxt av *C. difficile*.

CDAD måste tas med i beräkningen för alla patienter som får svår diarré efter användning av antibiotika. Noggrann anamnes är nödvändig eftersom uppkomst av CDAD har rapporterats mer än två månader efter administreringen av antibakteriella medel.

Om CDAD misstänks eller bekräftas, ska tedizolidfosfat, och om möjligt även andra antibakteriella medel som inte är riktade mot *C. difficile,* sättas ut och adekvata behandlingsåtgärder ska sättas in omedelbart. Lämpliga stödjande åtgärder, antibiotikabehandling av *C. difficile,* och kirurgisk bedömning bör övervägas. Läkemedel som hämmar peristaltik är kontraindikerade i denna situation.

Monoaminoxidashämning

Tedizolid är en reversibel, icke-selektiv monoaminoxidashämmare (MAO) *in vitro* (se avsnitt 4.5).

Serotoninsyndrom

Det har inkommit spontana rapporter om serotoninsyndrom i samband med samtidig administrering av oxazolidinoner, inklusive tedizolidfosfat, tillsammans med serotonerga medel (såsom antidepressiva läkemedel och opioider) (se avsnitt 4.5).

Försiktighet ska beaktas när tedizolid används med dessa läkemedel. Patienter ska noga observeras för tecken och symtom på serotoninsyndrom såsom kognitiv dysfunktion, hyperpyrexi, hyperreflexi och bristande koordination. Om tecken eller symtom uppkommer ska läkaren överväga att sätta ut det ena eller båda läkemedlen.

Resistenta mikroorganismer

Om tedizolidfosfat förskrivs utan att det finns någon bekräftad eller starkt misstänkt bakteriell infektion ökar risken för utvecklingen av läkemedelsresistenta bakterier.

Tedizolid är i allmänhet inte aktivt mot gramnegativa bakterier.

Begränsningar av kliniska data

Vid ABSSSI var de behandlade infektionstyperna begränsade till enbart cellulit/erysipelas eller större kutana abscesser, och sårinfektioner. Andra typer av hudinfektioner har inte studerats.

Det finns begränsad erfarenhet av tedizolidfosfat för behandling av patienter med samtidig akut bakteriell hud- och mjukdelsinfektion (ABSSSI) och sekundär bakteremi, och erfarenhet saknas helt i behandlingen av ABSSSI med svår sepsis eller septisk chock.

Kontrollerade kliniska studier innefattade inte patienter med neutropeni (neutrofilantal <1 000 celler/mm^3) eller patienter med kraftigt nedsatt immunförsvar.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Farmakokinetiska interaktioner

I en klinisk studie som jämförde farmakokinetiken för en singeldos (10 mg) rosuvastatin (bröstcancerresistent protein [BCRP]-substrat) ensamt eller i kombination med tedizolidfosfat (en oral dos på 200 mg en gång dagligen) ökade AUC och C_{max} för rosuvastatin med cirka 70 % respektive 55 %, vid samtidig administrering med tedizolidfosfat. Därför kan oralt administrerat tedizolidfosfat medföra hämning av BCRP på tarmnivå. Om möjligt, bör ett upphåll med samtidig administrering av läkemedel som är substrat för BCRP (såsom imatinib, lapatinib, metotrexat, pitavastatin, rosuvastatin, sulfasalazin och topotekan) övervägas under den 6 dagar långa behandlingen med oralt tedizolidfosfat.

I en klinisk studie som jämförde farmakokinetiken för en singeldos (2 mg) midazolam (CYP3A4-substrat) ensamt eller i kombination med tedizolidfosfat (en oral dos på 200 mg en gång dagligen i 10 dagar), var AUC och C_{max} för midazolam vid samtidig administering med tedizolidfosfat 81 % respektive 83 % av AUC och C_{max} för midazolam när det administrerades ensamt. Denna effekt är inte kliniskt relevant och ingen dosjustering för samadministrerade CYP3A4-substrat är nödvändig under behandling med tedizolidfosfat.

Farmakodynamiska interaktioner

Monoaminoxidashämning
Tedizolid är en reversibel hämmare av monoaminoxidas (MAO) *in vitro;* ingen interaktion förutses dock vid jämförelse av IC_{50} för MAO-A-hämning och de förväntade plasmaexponeringarna hos människa. Läkemedelsinteraktionsstudier utfördes på friska försökspersoner för att fastställa vilken påverkan 200 mg oral tedizolidfosfat vid steady-state hade på de blodtryckshöjande effekterna av pseudoefedrin och tyramin. Inga betydelsefulla förändringar av blodtryck eller hjärtfrekvens sågs med pseudoefedrin hos friska försökspersoner, och ingen kliniskt relevant höjning av tyraminkänslighet observerades.

Potentiella serotonerga interaktioner
Potentialen för serotonerga interaktioner har inte studerats på vare sig patienter eller friska frivilliga studiedeltagare (se avsnitt 4.4 och 5.2).

Erfarenheter efter marknadsföring: fall av patienter som upplever serotoninsyndrom har rapporterats när de tagit tedizolid med serotogena medel (antidepressiva läkemedel, opioider) vilket upphörde då ett eller båda läkemedlen sattes ut.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det finns inga data från användningen av tedizolidfosfat för gravida kvinnor. Studier på möss och råttor visade utvecklingseffekter (se avsnitt 5.3). Som en försiktighetsåtgärd bör man undvika användning av tedizolidfosfat under graviditet.

Amning

Det är okänt om tedizolidfosfat eller dess metaboliter utsöndras i bröstmjölk. Tedizolid utsöndras i modersmjölk hos råttor (se avsnitt 5.3). En risk för det ammade spädbarnet kan inte uteslutas. Ett beslut måste fattas om man ska avbryta amningen eller avbryta/avstå från behandling med tedizolidfosfat efter att man tagit hänsyn till fördelen med amning för barnet och fördelen med

behandling för kvinnan.

Fertilitet

Effekterna av tedizolidfosfat på fertilitet hos människa har inte studerats. Djurstudier med tedizolidfosfat tyder inte på några skadliga effekter på fertilitet (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Sivextro kan ha en mindre effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner eftersom det kan ge upphov till yrsel, trötthet eller i mindre vanliga fall sömnighet (se avsnitt 4.8).

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Vuxna
De vanligaste rapporterade biverkningarna som uppkom hos patienter som fick tedizolidfosfat i de sammanslagna kontrollerade kliniska fas 3-studierna (tedizolidfosfat 200 mg en gång dagligen i 6 dagar) var illamående (6,9 %) huvudvärk (3,5 %), diarré (3,2 %) och kräkning (2,3 %). De hade i allmänhet en lindrig till måttlig allvarlighetsgrad.

Säkerhetsprofilen var likartad när man jämförde patienter som enbart fick tedizolidfosfat intravenöst med patienter som enbart fick läkemedlet oralt, förutom en högre rapporterad frekvens av gastrointestinala biverkningar i samband med oral administrering.

Tabell över biverkningar

Nedanstående biverkningar har identifierats i två jämförande pivotala fas 3-studier på vuxna behandlade med Sivextro (tabell 1). Förhöjt ALAT, förhöjt ASAT och onormala leverfunktionstester var de enda biverkningar som rapporterades i en jämförande fas 3-studie på patienter mellan 12 till <18 år. Biverkningar klassificeras enligt rekommenderade termer och organsystem, och enligt frekvens. Frekvenser definieras som: mycket vanliga (≥1/10); vanliga (≥1/100, <1/10); mindre vanliga (≥1/1 000, <1/100); sällsynta (≥1/10 000, <1/1 000); mycket sällsynta (<1/10 000); ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Tabell 1: Biverkningar efter organsystem och frekvens, rapporterade under kliniska studier och/eller efter marknadsförandet

Organsystem	Frekvens	Biverkning
Infektioner och infestationer	*Mindre vanliga:*	Vulvovaginal mykotisk infektion, svampinfektion, vulvovaginal candidiasis, abscess, *Clostridioides difficile* kolit, dermatofytos, oral candidiasis, luftvägsinfektion
Blodet och lymfsystemet	*Mindre vanliga:*	Lymfadenopati
	Ingen känd frekvens:*	Trombocytopeni*
Immunsystemet	*Mindre vanliga:*	Läkemedelsöverkänslighet
Metabolism och nutrition	*Mindre vanliga:*	Dehydrering, otillräcklig kontroll av diabetes mellitus, hyperkalemi
Psykiska störningar	*Mindre vanliga:*	Insomni, sömnstörning, ångest, mardrömmar

Organsystem	Frekvens	Biverkning
Centrala och perifera nervsystemet	*Vanliga:* *Mindre vanliga:*	Huvudvärk, Yrsel Sömnighet, dysgeusi, tremor, parestesi, hypoestesi
Ögon	*Mindre vanliga:*	Dimsyn, glaskroppsgrumlingar
Hjärtat	*Mindre vanliga:*	Bradykardi
Blodkärl	*Mindre vanliga:*	Blodvallning, värmevallning
Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum	*Mindre vanliga:*	Hosta, nasal torrhet, lungstas
Magtarmkanalen	*Vanliga:* *Mindre vanliga:*	Illamående, diarré, kräkning Buksmärta, förstoppning, obehag i buken, muntorrhet, dyspepsi, smärta i övre delen av buken, flatulens, gastroesofagal refluxsjukdom, haematokesi, kväljningar
Hud och subkutan vävnad	*Vanliga:* *Mindre vanliga:*	Generaliserad klåda Hyperhidros, klåda, utslag, urtikaria, alopeci, erytematöst utslag, generaliserat utslag, akne, allergisk klåda, makropapulärt utslag, papulärt utslag, utslag med klåda
Muskuloskeletala systemet och bindväv	*Mindre vanliga:*	Artralgi, muskelkramper, ryggsmärta, obehag i extremitet, nacksmärta
Njurar och urinvägar	*Mindre vanliga:*	Urinen luktar onormalt
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	*Mindre vanliga:*	Vulvovaginal klåda
Allmänna symptom och/eller symptom vid administreringsstället	*Vanliga:* *Mindre vanliga:*	Trötthet Frossa, irritabilitet, pyrexi, perifera ödem
Undersökningar	*Mindre vanliga:*	Nedsatt greppstyrka, ökad nivå av transaminaser, minskat antal vita blodceller

* Baserat på rapporter efter marknadsföring. Eftersom dessa biverkningar rapporterats frivilligt från en population av oklar storlek är det inte möjligt att på ett tillförlitligt sätt beräkna frekvensen. Dessa biverkningar kategoriseras därför som ingen känd frekvens.

Pediatrisk population
I studier på pediatriska patienter, från födsel till <18 års ålder, var säkerhetsprofilen för tedizolidfosfat generellt liknande den som observerats hos vuxna.

De vanligaste biverkningarna som förekom hos pediatriska patienter <18 år som fick tedizolidfosfat i kliniska studier på ABSSSI var illamående (1,1 %), kräkningar (1,1 %) och flebit (1,1 %).

Säkerheten av tedizolidfosfat hos ungdomar utvärderades i en klinisk fas 3-studie vilken omfattade 91 pediatriska patienter (12 till <18 år gamla) med ABSSSI som behandlades med Sivextro 200 mg administrerat intravenöst och/eller oralt under 6 dagar, samt 29 patienter som behandlades med komparator under 10 dagar.

Säkerheten av tedizolidfosfat (intravenöst och/eller oralt) utvärderades även i två kliniska studier som inkluderade multipel dosering av 83 barn <12 års ålder. Dessa inkluderade 44 barn mellan 6 och <12 års ålder som fick en median på 9 dagars dosering (intervall 1-12 dagar), 16 barn mellan 2 och <6 års ålder som fick en median på 9 dagars dosering (intervall 2-14 dagar), 15 barn mellan 28 dagar och <2 års ålder som fick en median på 10 dagars dosering (intervall 6-11 dagar) och 8 nyfödda barn <28 dagars ålder (4 fullgångna och 4 för tidigt födda) som fick en median på 3 dagars dosering (intervall 3 dagar).

Rapportering av misstänkta biverkningar
Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V.

4.9 Överdosering

I händelse av överdosering ska behandlingen med Sivextro avbrytas och allmänt stödjande behandling ges. Hemodialys leder inte till något betydande avlägsnande av tedizolid från den systemiska cirkulationen. Den högsta engångsdos som administrerats i kliniska studier var 1 200 mg. Alla biverkningar på den här dosnivån hade en lindrig till måttlig allvarlighetsgrad.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Antibakteriella medel för systemiskt bruk, övriga antibakteriella medel, ATC-kod: J01XX11

Verkningsmekanism

Tedizolidfosfat är en oxazolidinonfosfat-prodrug. Den antibakteriella verkan av tedizolid förmedlas genom bindning till 50S-subenheten i bakteriens ribosom vilket leder till hämning av proteinsyntesen.

Tedizolid verkar främst mot grampositiva bakterier.

Tedizolid är bakteriostatiskt mot enterokocker, stafylokocker och streptokocker *in vitro.*

Resistens

De vanligaste observerade mutationerna hos stafylokocker och enterokocker som leder till oxazolidinonresistens finns i en eller flera kopior av 23S rRNA-generna (G2576U och T2500A). Organismer som är resistenta mot oxazolidinoner via mutationer i kromosomala gener som kodar för 23S rRNA eller ribosomala proteiner (L3 och L4) är i allmänhet korsresistenta mot tedizolid.

Ytterligare en resistensmekanism kodas av en plasmidburen och transposon-associerad gen för kloramfenikol-florfenikolresistens (*cfr)*, vilken ger resistens hos stafylokocker och enterokocker mot oxazolidinoner, fenikoler, linkosamider, pleuromutiliner, streptogramin A och 16-ledade makrolider. På grund av en hydroximetylgrupp i C5-positionen, behåller tedizolid aktivitet mot stammar av *Staphylococcus aureus* som uttrycker *cfr*-genen i frånvaro av kromosomala mutationer.

Verkningsmekanismen skiljer sig från antibakteriella läkemedel som inte tillhör oxazolidinonklassen. Därför är det inte troligt att det förekommer korsresistens mellan tedizolid och andra klasser av antibakteriella läkemedel.

Antibakteriell verkan i kombination med andra antibakteriella och antimykotiska medel

In vitro-studier av läkemedelskombinationer med tedizolid och amfotericin B, aztreonam, ceftazidim, ceftriaxon, ciprofloxacin, klindamycin, kolistin, daptomycin, gentamicin, imipenem, ketokonazol, minocyklin, piperacillin, rifampicin, terbinafin, trimetoprim/sulfametoxazol och vankomycin indikerar att varken synergi eller antagonism har påvisats.

Brytpunkter för resistensbestämning

Tolkningskriterierna för MIC (minsta hämmade koncentration) vid resistensbestämning har fastställts av europeiska kommittén för resistensbestämning (EUCAST) för tedizolid och listas här:

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

Farmakokinetiskt/farmakodynamiskt förhållande

AUC/MIC-kvoten var den farmakodynamiska parameter som visade sig vara bäst korrelerad med effekt i musmodeller med lår- och lunginfektioner med *S. aureus*.

I en musmodell med lårinfektion med *S. aureus*, var den antibakteriella effekten av tedizolid reducerad i frånvaro av granulocyter. AUC/MIC-kvoten för att uppnå bakteriostas hos neutropena möss var minst 16 gånger högre än den hos immunkompetenta djur (se avsnitt 4.4).

Klinisk effekt mot specifika patogener

Effekt har visats i kliniska studier mot patogenerna som listas under respektive indikation som var känsliga för tedizolid *in vitro*.

Akuta bakteriella hud- och mjukdelsinfektioner

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

Antibakteriell aktivitet mot andra relevanta patogener

Klinisk effekt har inte fastställts mot följande patogener, även om *in vitro*-studier tyder på att de skulle vara känsliga för tedizolid i frånvaro av förvärvade resistensmekanismer:

- *Staphylococcus lugdunensis*

Pediatrisk population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har senarelagt kravet att skicka in studieresultat för Sivextro för en eller flera grupper av den pediatriska populationen för behandlingen av akuta bakteriella hud- och mjukdelsinfektioner (se avsnitt 4.2 för information om pediatrisk användning).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Oralt och intravenöst tedizolidfosfat är en prodrug som snabbt omvandlas av fosfataser till tedizolid, den mikrobiologiskt aktiva delen. Endast den farmakokinetiska profilen för tedizolid tas upp i det här avsnittet. Farmakokinetiska studier har utförts på friska försökspersoner och populationsfarmakokinetiska analyser har utförts på patienter från fas 3-studier.

Absorption

Vid steady-state var de genomsnittliga (SD) C_{max}-värdena på 2,2 (0,6) och 3,0 (0,7) µg/ml och AUC-värdena på 25,6 (8,5) och 29,2 (6,2) µg x h/ml för tedizolid likartade vid oral respektive intravenös administrering av tedizolidfosfat. Den absoluta biotillgängligheten för tedizolid är över 90 %. Maximala tedizolidkoncentrationer i plasma uppnås inom cirka 3 timmar efter dosering efter oral administrering av tedizolidfosfat under fastande förhållanden.

Maximala koncentrationer (C_{max}) av tedizolid reduceras med cirka 26 % och fördröjs med 6 timmar när tedizolidfosfat administreras efter en fettrik måltid jämfört med under fasta, medan total exponering ($AUC_{0-\infty}$) är oförändrad mellan förhållanden med fasta och födointag.

Distribution

Den genomsnittliga bindningen av tedizolid till humana plasmaproteiner är cirka 70–90 %.
Den genomsnittliga distributionsvolymen i steady-state för tedizolid hos friska vuxna (n=8) efter en intravenös engångsdos av tedizolidfosfat 200 mg varierade från 67 till 80 liter.

Metabolism

Tedizolidfosfat omvandlas av endogena plasma- och vävnadsfosfataser till den mikrobiologiskt aktiva delen, tedizolid. Utöver tedizolid, som står för cirka 95 % av total AUC för radioaktivt kol i plasma, finns inga andra signifikanta cirkulerande metaboliter. När tedizolid inkuberades tillsammans med sammanslagna humana levermikrosomer var det stabilt, vilket tyder på att tedizolid inte är ett substrat för hepatiska CYP450-enzymer. Multipla sulfotransferas (SULT)-enzymer (SULT1A1, SULT1A2 och SULT2A1) är involverade i metabolismen av tedizolid, för att bilda ett inaktivt och icke-cirkulerande sulfatkonjugat som återfinns i exkret.

Eliminering

Tedizolid elimineras i exkret, främst som ett icke-cirkulerande sulfatkonjugat. Efter en oral engångsadministrering av ^{14}C-märkt tedizolidfosfat under fastande förhållanden, skedde största delen av elimineringen via levern, med 81,5 % av den radioaktiva dosen återfunnen i feces och 18 % i urin. Största delen av elimineringen (>85 %) skedde inom 96 timmar. Mindre än 3 % av den administrerade dosen av tedizolidfosfat utsöndras som aktivt tedizolid. Elimineringshalveringstiden för tedizolid är cirka 12 timmar och intravenös clearance är 6–7 l/h.

Linjäritet/icke-linjäritet

Tedizolid uppvisade linjär farmakokinetik när det gällde dos och tid. C_{max} och AUC för tedizolid ökade ungefär dosproportionellt inom intervallet för oral engångsdos på 200 mg till 1 200 mg och över det intravenösa dosintervallet på 100 mg till 400 mg. Steady state-koncentrationer uppnås inom 3 dagar och indikerar en måttlig ackumulering av aktiv substans på cirka 30 % efter flera orala eller intravenösa administreringar en gång dagligen så som är väntat med en halveringstid på cirka 12 timmar.

Särskilda patientgrupper

Nedsatt njurfunktion
Efter administrering av en intravenös engångsdos på 200 mg av tedizolidfosfat till 8 patienter med allvarligt nedsatt njurfunktion definierad som eGFR <30 ml/min, var C_{max} i huvudsak oförändrad och $AUC_{0-\infty}$ var förändrad med mindre än 10 % jämfört med kontrollen, 8 matchade friska försökspersoner. Hemodialys leder inte till något betydande avlägsnande av tedizolidfosfat från den systemiska cirkulationen, vilket har bedömts på patienter med njursjukdom i slutstadiet (eGFR <15 ml/min). Värdet för eGFR beräknades med MDRD4-ekvationen.

Nedsatt leverfunktion
Efter administrering av en oral engångsdos på 200 mg av tedizolidfosfat, är farmakokinetiken för tedizolid oförändrad hos patienter med måttligt (n=8) eller allvarligt (n=8) nedsatt leverfunktion (Child-Pugh klass B och C).

Äldre population (≥65 år)
Farmakokinetiken för tedizolid hos äldre, friska försökspersoner (65 år och äldre, med minst 5 försökspersoner som var minst 75 år; n=14) var jämförbar med den för yngre försökspersoner(25 till 45 år gamla; n=14) efter administreringen av en oral engångsdos av tedizolidfosfat 200 mg.

Pediatrisk population
Farmakokinetiken för tedizolid utvärderades på ungdomar (12 till 17 år; n=20) efter administrering av en oral eller intravenös engångsdos av tedizolidfosfat 200 mg och på ungdomar (12 till <18 år; n=91)

som fick tedizolidfosfat 200 mg intravenöst eller oralt var 24:e timme under 6 dagar. Uppskattat medelvärde för C_{max} och AUC_{0-24h} vid steady-state för tedizolid hos ungdomar var 3,37 µg/ml respektive 30,8 µg·h/ml vilket var likartat det hos vuxna.

De genomsnittliga farmakokinetiska parametrarna för tedizolid efter multipel dosering av tedizolidfosfat som intravenös infusion och som en peroral tablett hos pediatriska patienter <12 års ålder visas i tabell 2. I jämförelse med vuxna patienter som fick 200 mg tedizoldfosfat en gång dagligen var exponeringen av tedizolid vid steady-state (AUC_{0-24h} och C_{max}) högre hos pediatriska patienter <12 års ålder efter den rekommenderade doseringen tedizolidfosfat.

Tabell 2: Geometriskt medelvärde (%CV) för förväntade populationsfarmakokinetiska parametrar vid steady-state för tedizolid hos pediatriska patienter[a] under 12 års ålder som väger minst 35 kg

Dosering	Total dygnsdos	Administrerings-sätt	Steady-state AUC_{0-24h} (mikrogram·h/ml)	Steady-state C_{max} (mikrogram/ml)
200 mg En gång dagligen	200 mg	i.v.	38,70 (32,00)	5,02 (15,73)
		Peroralt (tablett)	36,96 (32,00)	3,21 (21,16)

AUC: area under koncentration-tidskurvan. C_{max}: maximal koncentration. %CV:variationskoefficient.

[a] N=16

Kön
Påverkan av kön på farmakokinetiken för tedizolidfosfat utvärderades på friska män och kvinnor i kliniska studier och i en populationsfarmakokinetisk analys. Farmakokinetiken för tedizolid var likartad hos män och kvinnor.

Läkemedelsinteraktionsstudier

Andra läkemedels effekt på Sivextro

In vitro-studier har visat att läkemedelsinteraktioner inte förväntas mellan tedizolid och hämmare eller inducerare av cytokrom P450-(CYP)-isoenzymer.

In vitro identifierades flera isoformer (SULT1A1, SULT1A2 och SULT2A1) av sulfotransferas (SULT) som kan konjugera tedizolid, vilket tyder på att inget enskilt isoenzym är avgörande för clearance av tedizolid.

Sivextros effekt på andra läkemedel

Läkemedelsmetaboliserande enzymer
In vitro-studier av humana levermikrosomer indikerar att tedizolidfosfat och tedizolid inte på något signifikant sätt hämmar metabolism som förmedlas av någon av följande CYP-isoenzymer (CYP1A2, CYP2C19, CYP2A6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6 och CYP3A4). Tedizolid förändrade inte aktivitet av utvalda CYP- isoenzymer men induktion av CYP3A4 mRNA sågs *in vitro* i hepatocyter.

En klinisk studie som jämförde farmakokinetiken för en singeldos (2 mg) av midazolam (CYP3A4-substrat) ensamt eller i kombination med tedizolidfosfat (en oral dos på 200 mg dagligen i 10 dagar) visade ingen klinisk betydelsefull skillnad i C_{max} eller AUC för midazolam. Ingen dosjustering är nödvändig för samtidig administrering av CYP3A4-substrat under behandling med Sivextro.

Membrantransportörer
Potentialen för tedizolid eller tedizolidfosfat att hämma transport av probsubstrat av viktiga transportörer för läkemedelsupptag (OAT1, OAT3, OATP1B1, OATP1B3, OCT1 och OCT2) och efflux (P-gp och BCRP) testades *in vitro*. Inga kliniskt relevanta interaktioner förväntas ske med dessa

transportörer med undantag av BCRP.

I en klinisk studie som jämförde farmakokinetiken för en singeldos (10 mg) rosuvastatin (BCRP-substrat) ensamt eller i kombination med oral administrering av tedizolidfosfat 200 mg, ökade AUC och C_{max} för rosuvastatin med cirka 70 % respektive 55 % vid samtidig administrering med Sivextro. Därför kan oralt administrerat Sivextro medföra hämning av BCRP på tarmnivå.

Monoaminoxidashämning
Tedizolid är en reversibel MAO-hämmare *in vitro;* någon interaktion väntas emellertid inte vid jämförelser av IC_{50} och de väntade plasmaexponeringarna hos människa. Ingen evidens för MAO-A-hämning observerades i fas 1-studier som var specifikt utformade för att undersöka potentialen för denna interaktion.

Adrenerga medel
Två placebokontrollerade ”crossover”-studier utfördes för att bedöma potentialen för att 200 mg oralt tedizolidfosfat vid steady-state skulle förstärka de blodtryckshöjande svaren på pseudoefedrin och tyramin hos friska personer. Inga betydelsefulla förändringar i blodtryck eller hjärtfrekvens sågs med pseudoefedrin. Mediandosen av tyramin som krävdes för att åstadkomma en höjning av det systoliska blodtrycket på ≥30 mmHg från baslinjen före dosering var 325 mg med tedizolidfosfat jämfört med 425 mg med placebo. Administrering av Sivextro tillsammans med tyraminrika födoämnen (dvs. födoämnen med tyraminnivåer på cirka 100 mg) väntas inte framkalla något svar i form av blodtryckshöjning.

Serotonerga medel
Serotonerga effekter vid doser av tedizolidfosfat upp till 30 gånger högre än den humana ekvivalenta dosen skilde sig inte från vehikelkontroll i en musmodell som predikterar serotonerg aktivitet i hjärnan. Det finns begränsat med data från patienter angående interaktionen mellan serotonerga medel och tedizolidfosfat. I fas 3-studier exkluderades patienter som tog serotonerga medel inklusive antidepressiva, t.ex. selektiva serotoninåterupptagshämmare (SSRI:er), tricykliska antidepressiva och serotonin 5-hydroxitryptamin (5-HT1)-receptoragonister (triptaner), meperidin eller buspiron.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Långvariga studier av karcinogenicitet har inte utförts med tedizolidfosfat.

Upprepad oral och intravenös dosering av tedizolidfosfat till råttor i 1 månad och 3 månader långa toxikologistudier producerade dos- och tidsberoende benmärgshypocellularitet (myeloid, erytroid och megakaryocyt), med associerad reduktion av cirkulerande röda och vita blodkroppar och trombocyter. Dessa effekter visade evidens för reversibilitet och uppkom vid tedizolidexponeringsnivåer i plasma (AUC) som var ≥6 gånger högre än plasmaexponeringen i samband med den humana terapeutiska dosen. I en månadslång immuntoxikologistudie på råttor visades det att upprepad oral dosering av tedizolidfosfat signifikant reducerade B-celler och T-celler i mjälten och reducerade IgG-titrar i plasma. Dessa effekter uppkom vid tedizolidexponeringsnivåer i plasma (AUC) som var ≥3 gånger högre än den väntade plasmaexponeringen i samband med terapeutisk dos.

I studier på juvenila råttor observerades inga specifika eller unika målorganstoxiciteter jämfört med dem som redan identifierats i de studier på upprepad dosering avseende toxicitet på vuxna råttor. Emellertid var exponeringen för NOAEL (no observed adverse effect levels) (baserat på $AUC_{0\text{-}24h}$) i den juvenila toxicitetsstudien 2 gånger lägre jämfört med exponeringen i 28-dagarsstudien på vuxna råttor. Plasmaexponeringen i den juvenila toxicitetsstudien liknade den hos pediatriska patienter vid human terapeutisk dos.

En särskild neuropatologistudie utfördes på pigmenterade Long-Evans-råttor som fick tedizolidfosfat dagligen i upp till 9 månader. I denna studie användes sensitiv morfologisk evaluering av perfusionsfixerad vävnad i perifera och centrala nervsystemet. Ingen evidens för neurotoxicitet, inklusive neurobeteendeförändringar eller optisk eller perifer neuropati, associerades med tedizolid efter 1, 3, 6 eller 9 månaders oral administrering upp till doser med plasmaexponeringsnivåer (AUC)

som var upp till 8 gånger högre än den väntade humana plasmaexponeringen vid oral terapeutisk dos.

Tedizolidfosfat var negativt för genotoxicitet i alla *in vitro*-analyser (bakteriell omvänd mutation [Ames], kromosomavvikelser i lungceller hos kinesisk hamster [CHL]) och i alla *in vivo*-tester (mikrokärnor i benmärg hos möss, ej schemalagd DNA-syntes i råttlever). Tedizolid, framställt från tedizolidfosfat efter metabolisk aktivering (*in vitro* och *in vivo)*, testades även för genotoxicitet. Tedizolid var positivt i en *in vitro*-analys av CHL-cellkromosomavvikelse, men negativt för genotoxicitet i övriga *in vitro*-analyser (Ames, mutagenicitet i muslymfom) och *in vivo* i en analys av mikrokärnor i benmärg hos möss.

Tedizolidfosfat hade inga skadliga effekter på fertiliteten eller den reproduktiva prestandan hos hanråttor, inklusive spermatogenes, vid orala doser upp till den maximala testade dosen på 50 mg/kg/dag, eller honråttor vid orala doser på upp till den maximala testade dosen på 15 mg/kg/dag. Dessa dosnivåer motsvarar exponeringsmarginaler på ≥5,3 gånger för hanar och ≥4,2 gånger för honor i relation till $AUC_{0\text{-}24h}$-nivåer i plasma för tedizolid vid den humana orala terapeutiska dosen.

Embryofetala utvecklingsstudier på möss och råttor visade ingen evidens för någon teratogen effekt vid exponeringsnivåer som var 4 respektive 6 gånger högre än de som väntas hos människor. I embryofetala studier visades det att tedizolidfosfat producerade fetal utvecklingstoxicitet hos möss och råttor. Fosterutvecklingseffekter som uppkom hos möss i frånvaro av toxicitet hos modern inkluderade lägre fostervikter och en ökad incidens av fusion av revbensbrosket (en exacerbation av den normala genetiska predisponeringen för sternala variationer i CD-1-stammen av möss) vid den höga dosen 25 mg/kg/dag (4 gånger den beräknade humana exponeringsnivån baserat på AUC-värden). Hos råttor observerades lägre fostervikter och fler skelettvariationer inklusive reducerad ossifikation i sternebrae, kotor och skalle vid den höga dosen 15 mg/kg/dag (6 gånger den beräknade humana exponeringen baserat på AUC-värden) och associerades med toxicitet hos modern (reducerad kroppsvikt hos modern). NOAEL för fostertoxicitet hos möss (5 mg/kg/dag) liksom toxicitet hos foster och moder hos råttor (2,5 mg/kg/dag) associerades med plasmavärden för tedozolid för area under kurvan (AUC) som var ungefär likvärdiga med AUC-värdet för tedizolid som associerades med den orala humana terapeutiska dosen.

Tedizolid utsöndras i mjölken hos lakterande råttor och koncentrationerna som observerades var likartade med värdena i plasma hos modern.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna

Mikrokristallin cellulosa
Mannitol
Povidon
Krospovidon
Magnesiumstearat

Filmdragering

Polyvinylalkohol
Titandioxid (E171)
Makrogol
Talk
Gul järnoxid (E172)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

6 × 1 tabletter i barnskyddat perforerade endosblister av aluminium/polyetylentereftalat (PET)/pappersfolie och klar film av polyvinylklorid (PVC)/polyvinylidenklorid (PVdC).

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/15/991/001

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 23 mars 2015
Datum för den senaste förnyelsen: 9 januari 2020

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats https://www.ema.europa.eu.

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Sivextro 200 mg pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En injektionsflaska innehåller dinatriumtedizolidfosfat motsvarande 200 mg tedizolidfosfat.

Efter beredning innehåller en ml 50 mg tedizolidfosfat.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning (pulver till koncentrat).

Vitt till benvitt pulver.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Sivextro pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning är indicerat från födseln för behandling av akuta bakteriella hud- och mjukdelsinfektioner (ABSSSI) (se avsnitt 4.4 och 5.1).

Hänsyn ska tas till officiella riktlinjer för lämplig användning av antibakteriella medel.

4.2 Dosering och administreringssätt

Dosering

Vuxna samt ungdomar och barn som väger minst 35 kg

Rekommenderad dos av tedizolidfosfat är 200 mg en gång dagligen i 6 dagar.

Tedizolidfosfat tabletter eller pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning kan användas som initial behandling. Patienter som påbörjar behandling på den parenterala formuleringen kan byta över till den orala formuleringen när det är kliniskt indicerat.

Vuxna och barn som väger under 35 kg

Rekommenderad intravenös dos av tedizolidfosfat presenteras i tabell 1. Hos dessa patienter administreras tedizolidfosfat två gånger dagligen i 6 dagar som en intravenös infusion över 1 timme.

Tabell 1: Intravenös dosering av tedizolidfosfat hos pediatriska patienter som väger under 35 kg

Vikt (kg)	Dos	Frekvens
1 till <3	6 mg	Två gånger dagligen
3 till <6	12 mg	Två gånger dagligen
6 till <10	20 mg	Två gånger dagligen
10 till <14	30 mg	Två gånger dagligen
14 till <20	40 mg	Två gånger dagligen
20 till <35	60 mg	Två gånger dagligen

Om en dos missas ska den ges till patienten så snart som möjligt upp till 8 timmar före nästa schemalagda dos. Om det är mindre än 8 timmar kvar till nästa dos ska läkaren vänta tills det är dags för nästa schemalagda dos. En dubbel dos ska inte ges för att kompensera för en missad dos.

Särskilda patientgrupper

Äldre (≥65 år)
Ingen dosjustering krävs (se avsnitt 5.2). Den kliniska erfarenheten gällande patienter ≥75 år är begränsad.

Nedsatt leverfunktion
Ingen dosjustering krävs (se avsnitt 5.2).

Nedsatt njurfunktion
Ingen dosjustering krävs (se avsnitt 5.2).

Pediatrisk population
Tedizolidfosfat finns tillgängligt som 200 mg tabletter för ungdomar och barn som väger minst 35 kg.

Administreringssätt

Sivextro ska administreras via intravenös infusion under en period på 60 minuter.

Anvisningar om beredning och spädning av läkemedlet före administrering finns i avsnitt 6.6.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

4.4 Varningar och försiktighet

Patienter med neutropeni

Säkerhet och effekt för tedizolidfosfat hos patienter med neutropeni (neutrofilantal <1 000 celler/mm^3) har inte undersökts. I en djurinfektionsmodell av infektion var den antibakteriella aktiviteten av tedizolid reducerad i frånvaro av granulocyter. Den kliniska relevansen av detta fynd är okänd. Alternativa behandlingar bör övervägas vid behandling av patienter med neutropeni och ABSSSI (se avsnitt 5.1).

Mitokondriell dysfunktion

Tedizolid hämmar mitokondriernas proteinsyntes. Biverkningar som laktacidos, anemi och neuropati (optisk och perifer) kan förekomma som ett resultat av denna hämmande effekt. Dessa biverkningar har observerats med ett annat medel i oxazolidinonklassen när detta administrerades under en period som överstiger den rekommenderade för tedizolidfosfat.

Myelosuppression

Trombocytopeni, minskade nivåer av hemoglobin och minskat antal neutrofiler har observerats under behandling med tedizolidfosfat. Anemi, leukopeni och pancytopeni har rapporterats hos patienter som behandlats med ett annat medel i oxazolidinonklassen och risken för dessa effekter föreföll vara relaterad till behandlingens längd.
De flesta fall av trombocytopeni uppstod vid behandling som pågick under längre tid än den rekommenderade behandlingstiden. Det kan finnas ett samband mellan trombocytopeni och patienter som har nedsatt njurfunktion. Patienter som utvecklar myelosuppression ska övervakas och nytta-riskförhållandet ska omvärderas. Om behandlingen fortsätter ska blodvärden noga övervakas och lämpliga handlingsplaner ska implementeras.

Perifer neuropati och störningar i synnerven

Perifer neuropati, liksom optikusneuropati, ibland progredierande till synförlust, har rapporterats hos patienter som behandlats med ett annat medel i oxazolidinonklassen med behandlingslängder som överskrider den som rekommenderas för tedizolidfosfat. Neuropati (optisk och perifer) har inte rapporterats hos patienter som har behandlats med tedizolidfosfat vid den rekommenderade behandlingslängden på 6 dagar. Alla patienter bör uppmanas att rapportera symtom på synnedsättning, t.ex. förändrad synskärpa, förändrat färgseende, dimsyn eller synfältsdefekt. I sådana fall rekommenderas snabb bedömning med remiss till en ögonläkare efter behov.

Laktacidos

Laktacidos har rapporterats i samband med användningen av ett annat medel i oxazolidinonklassen. Laktacidos har inte rapporterats hos patienter som har behandlats med tedizolidfosfat vid den rekommenderade behandlingslängden på 6 dagar.

Överkänslighetsreaktioner

Tedizolidfosfat ska administreras med försiktighet till patienter som är överkänsliga mot andra oxazolidinoner eftersom korsöverkänslighet kan förekomma.

Clostridioides difficile-associerad diarré

Clostridioides difficile-associerad diarré (CDAD) har rapporterats för tedizolidfosfat (se avsnitt 4.8). CDAD kan variera i allvarlighetsgrad från lindrig diarré till dödlig kolit. Behandling med antibakteriella medel förändrar den normala bakteriefloran i tjocktarmen och kan möjliggöra överväxt av *C. difficile*.

CDAD måste tas med i beräkningen för alla patienter som får svår diarré efter användning av antibiotika. Noggrann anamnes är nödvändig eftersom uppkomst av CDAD har rapporterats mer än två månader efter administreringen av antibakteriella medel.

Om CDAD misstänks eller bekräftas, ska tedizolidfosfat, och om möjligt även andra antibakteriella medel som inte är riktade mot *C. difficile,* sättas ut och adekvata behandlingsåtgärder ska sättas in omedelbart. Lämpliga stödjande åtgärder, antibiotikabehandling av *C. difficile,* och kirurgisk bedömning bör övervägas. Läkemedel som hämmar peristaltik är kontraindikerade i denna situation.

Monoaminoxidashämning

Tedizolid är en reversibel, icke-selektiv monoaminoxidashämmare (MAO) *in vitro* (se avsnitt 4.5).

Serotoninsyndrom

Det har inkommit spontana rapporter om serotoninsyndrom i samband med samtidig administrering av

oxazolidinoner, inklusive tedizolidfosfat, tillsammans med serotonerga medel (såsom antidepressiva läkemedel och opioider) (se avsnitt 4.5).

Försiktighet ska beaktas när tedizolid används med dessa läkemedel. Patienter ska noga observeras för tecken och symtom på serotoninsyndrom såsom kognitiv dysfunktion, hyperpyrexi, hyperreflexi och bristande koordination. Om tecken eller symtom uppkommer ska läkaren överväga att sätta ut det ena eller båda läkemedlen.

Resistenta mikroorganismer

Om tedizolidfosfat förskrivs utan att det finns någon bekräftad eller starkt misstänkt bakteriell infektion ökar risken för utvecklingen av läkemedelsresistenta bakterier.

Tedizolid är i allmänhet inte aktivt mot gramnegativa bakterier.

Begränsningar av kliniska data

Vid ABSSSI var de behandlade infektionstyperna begränsade till enbart cellulit/erysipelas eller större kutana abscesser, och sårinfektioner. Andra typer av hudinfektioner har inte studerats.

Det finns begränsad erfarenhet av tedizolidfosfat för behandling av patienter med samtidig akut bakteriell hud- och mjukdelsinfektion (ABSSSI) och sekundär bakteremi, och erfarenhet saknas helt i behandlingen av ABSSSI med svår sepsis eller septisk chock.

Kontrollerade kliniska studier innefattade inte patienter med neutropeni (neutrofilantal <1 000 celler/mm^3) eller patienter med kraftigt nedsatt immunförsvar.

Natrium

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per injektionsflaska, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Farmakokinetiska interaktioner

I en klinisk studie som jämförde farmakokinetiken för en singeldos (10 mg) rosuvastatin (bröstcancerresistent protein [BCRP]-substrat) ensamt eller i kombination med tedizolidfosfat (en oral dos på 200 mg en gång dagligen) ökade AUC och C_{max} för rosuvastatin med cirka 70 % respektive 55 %, vid samtidig administrering med tedizolidfosfat. Därför kan oralt administrerat tedizolidfosfat medföra hämning av BCRP på tarmnivå. Om möjligt, bör ett upphåll med samtidig administrering av läkemedel som är substrat för BCRP (såsom imatinib, lapatinib, metotrexat, pitavastatin, rosuvastatin, sulfasalazin och topotekan) övervägas under den 6 dagar långa behandlingen med oralt tedizolidfosfat.

Farmakodynamiska interaktioner

Inhibition av monoaminoxidas
Tedizolid är en reversibel hämmare av monoaminoxidas (MAO) *in vitro;* ingen interaktion förutses dock vid jämförelse av IC_{50} för MAO-A-hämning och de förväntade plasmaexponeringarna hos människa. Läkemedelsinteraktionsstudier utfördes på friska försökspersoner för att fastställa vilken påverkan 200 mg oral tedizolidfosfat vid steady- state hade på de blodtryckshöjande effekterna av pseudoefedrin och tyramin. Inga betydelsefulla förändringar av blodtryck eller hjärtfrekvens sågs med pseudoefedrin hos friska försökspersoner, och ingen kliniskt relevant höjning av tyraminkänslighet observerades.

Potentiella serotonerga interaktioner
Potentialen för serotonerga interaktioner har inte studerats på vare sig patienter eller friska frivilliga

studiedeltagare (se avsnitt 4.4 och 5.2).

Erfarenheter efter marknadsföring: fall av patienter som upplever serotoninsyndrom har rapporterats när de tagit tedizolid med serotogena medel (antidepressiva läkemedel, opioider) vilket upphörde då ett eller båda läkemedlen sattes ut.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det finns inga data från användningen av tedizolidfosfat för gravida kvinnor. Studier på möss och råttor visade utvecklingseffekter (se avsnitt 5.3). Som en försiktighetsåtgärd bör man undvika användning av tedizolidfosfat under graviditet.

Amning

Det är okänt om tedizolidfosfat eller dess metaboliter utsöndras i bröstmjölk. Tedizolid utsöndras i modersmjölk hos råttor (se avsnitt 5.3). En risk för det ammade spädbarnet kan inte uteslutas. Ett beslut måste fattas om man ska avbryta amningen eller avbryta/avstå från behandling med tedizolidfosfat efter att man tagit hänsyn till fördelen med amning för barnet och fördelen med behandling för kvinnan.

Fertilitet

Effekterna av tedizolidfosfat på fertilitet hos människa har inte studerats. Djurstudier med tedizolidfosfat tyder inte på några skadliga effekter på fertilitet (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Sivextro kan ha en mindre effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner eftersom det kan ge upphov till yrsel, trötthet eller i mindre vanliga fall sömnighet (se avsnitt 4.8).

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Vuxna
De vanligaste rapporterade biverkningarna som uppkom hos patienter som fick tedizolidfosfat i de sammanslagna kontrollerade kliniska fas 3-studierna (tedizolidfosfat 200 mg en gång dagligen i 6 dagar) var illamående (6,9 %), huvudvärk (3,5 %), diarré (3,2 %) och kräkning (2,3 %). De hade i allmänhet en lindrig till måttlig allvarlighetsgrad.

Säkerhetsprofilen var likartad när man jämförde patienter som enbart fick tedizolidfosfat intravenöst med patienter som enbart fick läkemedlet oralt, förutom en högre rapporterad frekvens av gastrointestinala biverkningar i samband med oral administrering.

Säkerheten utvärderades dessutom i en randomiserad, dubbelblind, multicenter studie utförd i Kina, Filippinerna, Taiwan och USA. Studien inkluderade total 292 vuxna patienter som behandlades med tedizolidfosfat 200 mg administrerat intravenöst och/eller oralt en gång dagligen i 6 dagar samt 297 patienter som behandlades med linezolid 600 mg administrerat intravenöst och/eller oralt var 12:e timme i 10 dagar för behandling av ABSSSI. Säkerhetsprofilen i denna studie var likvärdig med de kliniska fas 3-studierna, däremot rapporterades reaktioner vid infusionsstället (flebit) mer frekvent (2,7 %) i gruppen som behandlats med tedizolidfosfat jämfört med kontrollgruppen som behandlats med linezolid (0 %), särskilt bland asiatiska patienter. Dessa resultat tyder på en högre frekvens av infusionsrelaterade reaktioner(flebit) än vad som tidigare observerats i kliniska studier med tedizolidfosfat.

Tabell över biverkningar

Nedanstående biverkningar har identifierats i två jämförande pivotala fas 3-studier med Sivextro och en studie efter godkännandet på vuxna behandlade med Sivextro (tabell 2). Förhöjt ALAT, förhöjt ASAT och onormala leverfunktionstester var de enda biverkningar som rapporterades i en jämförande fas 3-studie på patienter mellan 12 till <18 år. Biverkningar klassificeras enligt rekommenderade termer och organsystem, och enligt frekvens. Frekvenser definieras som: mycket vanliga (≥1/10); vanliga (≥1/100, <1/10); mindre vanliga (≥1/1 000, <1/100); sällsynta (≥1/10 000, <1/1 000); mycket sällsynta (<1/10 000); ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Tabell 2:Biverkningar efter organsystem och frekvens, rapporterade under kliniska studier och/eller efter marknadsförandet

Organsystem	Frekvens	Biverkning
Infektioner och infestationer	*Mindre vanliga:*	Vulvovaginal mykotisk infektion, svampinfektion, vulvovaginal candidiasis, abscess, *Clostridioides difficile* kolit, dermatofytos, oral candidiasis, luftvägsinfektion
Blodet och lymfsystemet	*Mindre vanliga:*	Lymfadenopati
	Ingen känd frekvens:*	Trombocytopeni*
Immunsystemet	*Mindre vanliga:*	Läkemedelsöverkänslighet
Metabolism och nutrition	*Mindre vanliga:*	Dehydrering, otillräcklig kontroll av diabetes mellitus, hyperkalemi
Psykiska störningar	*Mindre vanliga:*	Insomni, sömnstörning, ångest, mardrömmar
Centrala och perifera nervsystemet	*Vanliga:*	Huvudvärk, Yrsel
	Mindre vanliga:	Sömnighet, dysgeusi, tremor, parestesi, hypoestesi
Ögon	*Mindre vanliga:*	Dimsyn, glaskroppsgrumlingar
Hjärtat	*Mindre vanliga:*	Bradykardi
Blodkärl	*Mindre vanliga:*	Blodvallning, värmevallning
Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum	*Mindre vanliga:*	Hosta, nasal torrhet, lungstas
Magtarmkanalen	*Vanliga:*	Illamående, diarré, kräkning
	Mindre vanliga:	Buksmärta, förstoppning, obehag i buken, muntorrhet, dyspepsi, smärta i övre delen av buken, flatulens, gastroesofagal refluxsjukdom, haematokesi, kväljningar
Hud och subkutan vävnad	*Vanliga:*	Generaliserad klåda
	Mindre vanliga:	Hyperhidros, klåda, utslag, urtikaria, alopeci, erytematöst utslag, generaliserat utslag, akne, allergisk klåda, makropapulärt utslag, papulärt utslag, utslag med klåda
Muskuloskeletala systemet och bindväv	*Mindre vanliga:*	Artralgi, muskelkramper, ryggsmärta, obehag i extremitet, nacksmärta
Njurar och urinvägar	*Mindre vanliga:*	Urinen luktar onormalt
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	*Mindre vanliga:*	Vulvovaginal klåda
Allmänna symptom och/eller symptom vid administreringsstället	*Vanliga:*	Trötthet, reaktioner vid infusionsstället (flebit)
	Mindre vanliga:	Frossa, smärta vid infusionsstället, irritabilitet, pyrexi, infusionsrelaterad reaktion, perifera ödem
Undersökningar	*Mindre vanliga:*	Nedsatt greppstyrka, ökad nivå av transaminaser, minskat antal vita blodceller

* Baserat på rapporter efter marknadsföring. Eftersom dessa biverkningar rapporterats frivilligt från en population av oklar storlek är det inte möjligt att på ett tillförlitligt sätt beräkna frekvensen. Dessa biverkningar kategoriseras därför som ingen känd frekvens.

Pediatrisk population
I studier på pediatriska patienter, från födsel till <18 års ålder, var säkerhetsprofilen för tedizolidfosfat generellt liknande den som observerats hos vuxna.

De vanligaste biverkningarna som förekom hos pediatriska patienter <18 år som fick tedizolidfosfat i kliniska studier på ABSSSI var illamående (1,1 %), kräkningar (1,1 %) och flebit (1,1 %).

Säkerheten av tedizolidfosfat hos ungdomar utvärderades i en klinisk fas 3-studie vilken omfattade 91 pediatriska patienter (12 till <18 år gamla) med ABSSSI som behandlades med Sivextro 200 mg administrerat intravenöst och/eller oralt under 6 dagar, samt 29 patienter som behandlades med komparator under 10 dagar.

Säkerheten av tedizolidfosfat (intravenöst och/eller oralt) utvärderades även i två kliniska studier som inkluderade multipel dosering av 83 barn <12 års ålder. Dessa inkluderade 44 barn mellan 6 och <12 års ålder som fick en median på 9 dagars dosering (intervall 1-12 dagar), 16 barn mellan 2 och <6 års ålder som fick en median på 9 dagars dosering (intervall 2-14 dagar), 15 barn mellan 28 dagar och <2 års ålder som fick en median på 10 dagars dosering (intervall 6-11 dagar) och 8 nyfödda barn <28 dagars ålder (4 fullgångna och 4 för tidigt födda) som fick en median på 3 dagars dosering (intervall 3 dagar).

Rapportering av misstänkta biverkningar
Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V.

4.9 Överdosering

I händelse av överdosering ska behandlingen med Sivextro avbrytas och allmänt stödjande behandling ges. Hemodialys leder inte till något betydande avlägsnande av tedizolid från den systemiska cirkulationen. Den högsta engångsdos som administrerats i kliniska studier var 1 200 mg. Alla biverkningar på den här dosnivån hade en lindrig till måttlig allvarlighetsgrad.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Antibakteriella medel för systemiskt bruk, övriga antibakteriella medel, ATC-kod: J01XX11

Verkningsmekanism

Tedizolidfosfat är en oxazolidinonfosfat-prodrug. Den antibakteriella verkan av tedizolid förmedlas genom bindning till 50S-subenheten i bakteriens ribosom vilket leder till hämning av proteinsyntesen.

Tedizolid verkar främst mot grampositiva bakterier.

Tedizolid är bakteriostatiskt mot enterokocker, stafylokocker och streptokocker *in vitro.*

Resistens

De vanligaste observerade mutationerna hos stafylokocker och enterokocker som leder till oxazolidinonresistens finns i en eller flera kopior av 23S rRNA-generna (G2576U och T2500A). Organismer som är resistenta mot oxazolidinoner via mutationer i kromosomala gener som kodar för 23S rRNA eller ribosomala proteiner (L3 och L4) är i allmänhet korsresistenta mot tedizolid.

Ytterligare en resistensmekanism kodas av en plasmidburen och transposon-associerad gen för

kloramfenikol-florfenikolresistens (*cfr)*, vilken ger resistens hos stafylokocker och enterokocker mot oxazolidinoner, fenikoler, linkosamider, pleuromutiliner, streptogramin A och 16-ledade makrolider. På grund av en hydroximetylgrupp i C5-positionen, behåller tedizolid aktivitet mot stammar av *Staphylococcus aureus* som uttrycker *cfr*-genen i frånvaro av kromosomala mutationer.

Verkningsmekanismen skiljer sig från antibakteriella läkemedel som inte tillhör oxazolidinonklassen. Därför är det inte troligt att det förekommer korsresistens mellan tedizolid och andra klasser av antibakteriella läkemedel.

Antibakteriell verkan i kombination med andra antibakteriella och antimykotiska medel

In vitro-studier av läkemedelskombinationer med tedizolid och amfotericin B, aztreonam, ceftazidim, ceftriaxon, ciprofloxacin, klindamycin, kolistin, daptomycin, gentamicin, imipenem, ketokonazol, minocyklin, piperacillin, rifampicin, terbinafin, trimetoprim/sulfametoxazol och vankomycin indikerar att varken synergi eller antagonism har påvisats.

Brytpunkter för resistensbestämning

Tolkningskriterierna för MIC (minsta hämmade koncentration) vid resistensbestämning har fastställts av europeiska kommittén för resistensbestämning (EUCAST) för tedizolid och listas här: https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints_en.xlsx

Farmakokinetiskt/farmakodynamiskt förhållande

AUC/MIC-kvoten var den farmakodynamiska parameter som visade sig vara bäst korrelerad med effekt i musmodeller med lår- och lunginfektioner med *S. aureus*.

I en musmodell med lårinfektion med *S. aureus*, var den antibakteriella effekten av tedizolid reducerad i frånvaro av granulocyter. AUC/MIC-kvoten för att uppnå bakteriostas hos neutropena möss var minst 16 gånger högre än den hos immunkompetenta djur (se avsnitt 4.4).

Klinisk effekt mot specifika patogener

Effekt har visats i kliniska studier mot patogenerna som listas under respektive indikation som var känsliga för tedizolid *in vitro*.

Akuta bakteriella hud- och mjukdelsinfektioner

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

Antibakteriell aktivitet mot andra relevanta patogener

Klinisk effekt har inte fastställts mot följande patogener, även om *in vitro*-studier tyder på att de skulle vara känsliga för tedizolid i frånvaro av förvärvade resistensmekanismer:

- *Staphylococcus lugdunensis*

Pediatrisk population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har senarelagt kravet att skicka in studieresultat för Sivextro för en eller flera grupper av den pediatriska populationen för behandlingen av akuta bakteriella hud- och mjukdelsinfektioner (se avsnitt 4.2 för information om pediatrisk användning).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Oralt och intravenöst tedizolidfosfat är en prodrug som snabbt omvandlas av fosfataser till tedizolid, den mikrobiologiskt aktiva delen. Endast den farmakokinetiska profilen för tedizolid tas upp i det här avsnittet. Farmakokinetiska studier har utförts på friska försökspersoner och populationsfarmakokinetiska analyser har utförts på patienter från fas 3-studier.

Absorption

Vid steady-state var de genomsnittliga (SD) C_{max}-värdena på 2,2 (0,6) och 3,0 (0,7) µg/ml och AUC-värdena på 25,6 (8,5) och 29,2 (6,2) µg x h/ml för tedizolid likartade vid oral respektive intravenös administrering av tedizolidfosfat. Den absoluta biotillgängligheten för tedizolid är över 90 %. Maximala tedizolidkoncentrationer i plasma uppnås inom cirka 3 timmar efter dosering efter oral administrering av tedizolidfosfat under fastande förhållanden.

Maximala koncentrationer (C_{max}) av tedizolid reduceras med cirka 26 % och fördröjs med 6 timmar när tedizolidfosfat administreras efter en fettrik måltid jämfört med under fasta, medan total exponering ($AUC_{0-\infty}$) är oförändrad mellan förhållanden med fasta och födointag.

Distribution

Den genomsnittliga bindningen av tedizolid till humana plasmaproteiner är cirka 70–90 %.
Den genomsnittliga distributionsvolymen i steady-state för tedizolid hos friska vuxna (n=8) efter en intravenös engångsdos av tedizolidfosfat 200 mg varierade från 67 till 80 liter.

Metabolism

Tedizolidfosfat omvandlas av endogena plasma- och vävnadsfosfataser till den mikrobiologiskt aktiva delen, tedizolid. Utöver tedizolid, som står för cirka 95 % av total AUC för radioaktivt kol i plasma, finns inga andra signifikanta cirkulerande metaboliter. När tedizolid inkuberades tillsammans med sammanslagna humana levermikrosomer var det stabilt, vilket tyder på att tedizolid inte är ett substrat för hepatiska CYP450-enzymer. Multipla sulfotransferas (SULT)-enzymer (SULT1A1, SULT1A2 och SULT2A1) är involverade i metabolismen av tedizolid, för att bilda ett inaktivt och icke-cirkulerande sulfatkonjugat som återfinns i exkret.

Eliminering

Tedizolid elimineras i exkret, främst som ett icke-cirkulerande sulfatkonjugat. Efter en oral engångsadministrering av ^{14}C-märkt tedizolidfosfat under fastande förhållanden, skedde största delen av elimineringen via levern, med 81,5 % av den radioaktiva dosen återfunnen i feces och 18 % i urin. Största delen av elimineringen (>85 %) skedde inom 96 timmar. Mindre än 3 % av den administrerade dosen av tedizolidfosfat utsöndras som aktivt tedizolid. Elimineringshalveringstiden för tedizolid är cirka 12 timmar och intravenös clearance är 6–7 l/h.

Linjäritet/icke-linjäritet

Tedizolid uppvisade linjär farmakokinetik när det gällde dos och tid. C_{max} och AUC för tedizolid ökade ungefär dosproportionellt inom intervallet för oral engångsdos på 200 mg till 1 200 mg och över det intravenösa dosintervallet på 100 mg till 400 mg. Steady state-koncentrationer uppnås inom 3 dagar och indikerar en måttlig ackumulering av aktiv substans på cirka 30 % efter flera orala eller intravenösa administreringar en gång dagligen så som är väntat med en halveringstid på cirka 12 timmar.

Särskilda patientgrupper

Nedsatt njurfunktion
Efter administrering av en intravenös engångsdos på 200 mg av tedizolidfosfat till 8 patienter med

allvarligt nedsatt njurfunktion definierad som eGFR <30 ml/min, var C_{max} i huvudsak oförändrad och $AUC_{0-\infty}$ var förändrad med mindre än 10 % jämfört med kontrollen, 8 matchade friska försökspersoner. Hemodialys leder inte till något betydande avlägsnande av tedizolidfosfat från den systemiska cirkulationen, vilket har bedömts på patienter med njursjukdom i slutstadiet (eGFR <15 ml/min). Värdet för eGFR beräknades med MDRD4-ekvationen.

Nedsatt leverfunktion
Efter administrering av en oral engångsdos på 200 mg av tedizolidfosfat, är farmakokinetiken för tedizolid oförändrad hos patienter med måttligt (n=8) eller allvarligt (n=8) nedsatt leverfunktion (Child-Pugh klass B och C).

Äldre population (≥65 år)
Farmakokinetiken för tedizolid hos äldre, friska försökspersoner (65 år och äldre, med minst 5 försökspersoner som var minst 75 år; n=14) var jämförbar med den för yngre försökspersoner (25 till 45 år gamla; n=14) efter administreringen av en oral engångsdos av tedizolidfosfat 200 mg.

Pediatrisk population
Farmakokinetiken för tedizolid utvärderades på ungdomar (12 till 17 år; n=20) efter administrering av en oral eller intravenös engångsdos av tedizolidfosfat 200 mg och på ungdomar (12 till <18 år; n=91) som fick tedizolidfosfat 200 mg intravenöst eller oralt var 24:e timme under 6 dagar. Uppskattat medelvärde för C_{max} och AUC_{0-24h} vid steady-state för tedizolid hos ungdomar var 3,37 µg/ml respektive 30,8 µg·h/ml vilket var likartat det hos vuxna.

De genomsnittliga farmakokinetiska parametrarna för tedizolid efter multipel dosering av tedizolidfosfat som intravenös infusion och som en peroral tablett hos pediatriska patienter <12 års ålder visas i tabell 3. I jämförelse med vuxna patienter som fick 200 mg tedizoldfosfat en gång dagligen var exponeringen av tedizolid vid steady-state (AUC_{0-24h} och C_{max}) högre hos pediatriska patienter <12 års ålder efter den rekommenderade doseringen tedizolidfosfat.

Tabell 3: Geometriskt medelvärde (%CV) för förväntade populationsfarmakokinetiska parametrar vid steady-state för tedizolid hos pediatriska patienter[a] från födseln till under 12 års ålder

Vikt (kg)	Dosering	Total dygnsdos	Administrering	Steady-state AUC_{0-24h} (mikrogram·h/ml)[b]	Steady-state C_{max} (mikrogram/ml)
1 till <3 (N = 14)	6 mg Två gånger dagligen	12 mg	i.v.	28,41 (48,25)	2,22 (34,36)
3 till <6 (N = 13)	12 mg Två gånger dagligen	24 mg	i.v.	26,40 (34,38)	2,40 (20,71)
6 till <10 (N = 13)	20 mg Två gånger dagligen	40 mg	i.v.	22,54 (43,87)	2,22 (20,37)
10 till <14 (N = 17)	30 mg Två gånger dagligen	60 mg	i.v.	27,61 (32,14)	2,68 (19,57)
14 till <20 (N = 25)	40 mg Två gånger dagligen	80 mg	i.v.	28,44 (22,09)	2,74 (12,95)
20 till <35 (N = 42)	60 mg Två gånger dagligen	120 mg	i.v.	31,84 (30,43)	2,64 (22,06)
Minst 35 (N = 16)	200 mg En gång dagligen	200 mg	i.v.	38,70 (32,00)	5,02 (15,73)
			Peroralt (tablett)	36,96 (32,00)	3,21 (21,16)

AUC: area under koncentration-tidskurvan. C_{max}: maximal koncentration. %CV:variationskoefficient.

[a] Inkluderar för tidigt födda från minst graviditetsvecka 26.
[b] $AUC_{0-24h}=2 \times AUC_{0-12h}$ för dosering två gånger dagligen.

Kön
Påverkan av kön på farmakokinetiken för tedizolidfosfat utvärderades på friska män och kvinnor i kliniska studier och i en populationsfarmakokinetisk analys. Farmakokinetiken för tedizolid var likartad hos män och kvinnor.

Läkemedelsinteraktionsstudier

Andra läkemedels effekt på Sivextro

In vitro-studier har visat att läkemedelsinteraktioner inte förväntas mellan tedizolid och hämmare eller inducerare av cytokrom P450-(CYP)-isoenzymer.

In vitro identifierades flera isoformer (SULT1A1, SULT1A2 och SULT2A1) av sulfotransferas (SULT) som kan konjugera tedizolid, vilket tyder på att inget enskilt isoenzym är avgörande för clearance av tedizolid.

Sivextros effekt på andra läkemedel

Läkemedelsmetaboliserande enzymer
In vitro-studier av humana levermikrosomer indikerar att tedizolidfosfat och tedizolid inte på något signifikant sätt hämmar metabolism som förmedlas av någon av följande CYP-isoenzymer (CYP1A2,

CYP2C19, CYP2A6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6 och CYP3A4). Tedizolid förändrade inte aktivitet av utvalda CYP- isoenzymer men induktion av CYP3A4 mRNA sågs *in vitro* i hepatocyter.

En klinisk studie som jämförde farmakokinetiken för en singeldos (2 mg) av midazolam (CYP3A4-substrat) ensamt eller i kombination med tedizolidfosfat (en oral dos på 200 mg dagligen i 10 dagar) visade ingen klinisk betydelsefull skillnad i C_{max} eller AUC för midazolam. Ingen dosjustering är nödvändig för samtidig administrering av CYP3A4-substrat under behandling med Sivextro.

Membrantransportörer
Potentialen för tedizolid eller tedizolidfosfat att hämma transport av probsubstrat av viktiga transportörer för läkemedelsupptag (OAT1, OAT3, OATP1B1, OATP1B3, OCT1 och OCT2) och efflux (P-gp och BCRP) testades *in vitro*. Inga kliniskt relevanta interaktioner förväntas ske med dessa transportörer, vid administrering av den parenterala formuleringen.

I en klinisk studie som jämförde farmakokinetiken för en singeldos (10 mg) rosuvastatin (BCRP-substrat) ensamt eller i kombination med oral administrering av tedizolidfosfat 200 mg, ökade AUC och C_{max} för rosuvastatin med cirka 70 % respektive 55 % vid samtidig administrering med Sivextro. Därför kan oralt administrerat Sivextro medföra hämning av BCRP på tarmnivå.

Monoaminoxidashämning
Tedizolid är en reversibel MAO-hämmare *in vitro;* någon interaktion väntas emellertid inte vid jämförelser av IC_{50} och de väntade plasmaexponeringarna hos människa. Ingen evidens för MAO-A-hämning observerades i fas 1-studier som var specifikt utformade för att undersöka potentialen för denna interaktion.

Adrenerga medel
Två placebokontrollerade ”crossover”-studier utfördes för att bedöma potentialen för att 200 mg oralt tedizolidfosfat vid steady-state skulle förstärka de blodtryckshöjande svaren på pseudoefedrin och tyramin hos friska personer. Inga betydelsefulla förändringar i blodtryck eller hjärtfrekvens sågs med pseudoefedrin. Mediandosen av tyramin som krävdes för att åstadkomma en höjning av det systoliska blodtrycket på ≥30 mmHg från baslinjen före dosering var 325 mg med tedizolidfosfat jämfört med 425 mg med placebo. Administrering av Sivextro tillsammans med tyraminrika födoämnen (dvs. födoämnen med tyraminnivåer på cirka 100 mg) väntas inte framkalla något svar i form av blodtryckshöjning.

Serotonerga medel
Serotonerga effekter vid doser av tedizolidfosfat upp till 30-gånger högre än den humana ekvivalenta dosen skilde sig inte från vehikelkontroll i en musmodell som predikterar serotonerg aktivitet i hjärnan. Det finns begränsat med data från patienter angående interaktionen mellan serotonerga medel och tedizolidfosfat. I fas 3-studier exkluderades patienter som tog serotonerga medel inklusive antidepressiva, t.ex. selektiva serotoninåterupptagshämmare (SSRI:er), tricykliska antidepressiva och serotonin 5-hydroxitryptamin (5-HT1)-receptoragonister (triptaner), meperidin eller buspiron.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Långvariga studier av karcinogenicitet har inte utförts med tedizolidfosfat.

Upprepad oral och intravenös dosering av tedizolidfosfat till råttor i 1 månad och 3 månader långa toxikologistudier producerade dos- och tidsberoende benmärgshypocellularitet (myeloid, erytroid och megakaryocyt), med associerad reduktion av cirkulerande röda och vita blodkroppar och trombocyter. Dessa effekter visade evidens för reversibilitet och uppkom vid tedizolidexponeringsnivåer i plasma (AUC) som var ≥6 gånger högre än plasmaexponeringen i samband med den humana terapeutiska dosen. I en månadslång immuntoxikologistudie på råttor visades det att upprepad oral dosering av tedizolidfosfat signifikant reducerade B-celler och T-celler i mjälten och reducerade IgG-titrar i plasma. Dessa effekter uppkom vid tedizolidexponeringsnivåer i plasma (AUC) som var ≥3 gånger högre än den väntade plasmaexponeringen i samband med terapeutisk dos.

I studier på juvenila råttor observerades inga specifika eller unika målorganstoxiciteter jämfört med dem som redan identifierats i de studier på upprepad dosering avseende toxicitet på vuxna råttor. Emellertid var exponeringen för NOAEL (no observed adverse effect levels) (baserat på $AUC_{0\text{-}24h}$) i den juvenila toxicitetsstudien 2 gånger lägre jämfört med exponeringen i 28-dagarsstudien på vuxna råttor. Plasmaexponeringen i den juvenila toxicitetsstudien liknade den hos pediatriska patienter vid human terapeutisk dos.

En särskild neuropatologistudie utfördes på pigmenterade Long-Evans-råttor som fick tedizolidfosfat dagligen i upp till 9 månader. I denna studie användes sensitiv morfologisk evaluering av perfusionsfixerad vävnad i perifera och centrala nervsystemet. Ingen evidens för neurotoxicitet, inklusive neurobeteendeförändringar eller optisk eller perifer neuropati, associerades med tedizolid efter 1, 3, 6 eller 9 månaders oral administrering upp till doser med plasmaexponeringsnivåer (AUC) som var upp till 8 gånger högre än den väntade humana plasmaexponeringen vid oral terapeutisk dos.

Tedizolidfosfat var negativt för genotoxicitet i alla *in vitro*-analyser (bakteriell omvänd mutation [Ames], kromosomavvikelser i lungceller hos kinesisk hamster [CHL]) och i alla *in vivo*-tester (mikrokärnor i benmärg hos möss, ej schemalagd DNA-syntes i råttlever). Tedizolid, framställt från tedizolidfosfat efter metabolisk aktivering (*in vitro* och *in vivo)*, testades även för genotoxicitet. Tedizolid var positivt i en *in vitro*-analys av CHL-cellkromosomavvikelse, men negativt för genotoxicitet i övriga *in vitro*-analyser (Ames, mutagenicitet i muslymfom) och *in vivo* i en analys av mikrokärnor i benmärg hos möss.

Tedizolidfosfat hade inga skadliga effekter på fertiliteten eller den reproduktiva prestandan hos hanråttor, inklusive spermatogenes, vid orala doser upp till den maximala testade dosen på 50 mg/kg/dag, eller honråttor vid orala doser upp till den maximala testade dosen på 15 mg/kg/dag. Dessa dosnivåer motsvarar exponeringsmarginaler på ≥5,3 gånger för hanar och ≥4,2 gånger för honor i relation till $AUC_{0\text{-}24h}$-nivåer i plasma för tedizolid vid den humana orala terapeutiska dosen.

Embryofetala utvecklingsstudier på möss och råttor visade ingen evidens för någon teratogen effekt vid exponeringsnivåer som var 4 respektive 6 gånger högre än de som väntas hos människor. I embryofetala studier visades det att tedizolidfosfat producerade fetal utvecklingstoxicitet hos möss och råttor. Fosterutvecklingseffekter som uppkom hos möss i frånvaro av toxicitet hos modern inkluderade lägre fostervikter och en ökad incidens av fusion av revbensbrosket (en exacerbation av den normala genetiska predisponeringen för sternala variationer i CD-1-stammen av möss) vid den höga dosen 25 mg/kg/dag (4 gånger den beräknade humana exponeringsnivån baserat på AUC-värden). Hos råttor observerades lägre fostervikter och fler skelettvariationer inklusive reducerad ossifikation i sternebrae, kotor och skalle vid den höga dosen 15 mg/kg/dag (6 gånger den beräknade humana exponeringen baserat på AUC-värden) och associerades med toxicitet hos modern (reducerad kroppsvikt hos modern). NOAEL för fostertoxicitet hos möss (5 mg/kg/dag) liksom toxicitet hos foster och moder hos råttor (2,5 mg/kg/dag) associerades med plasmavärden för tedozolid för area under kurvan (AUC) som var ungefär likvärdiga med AUC-värdet för tedizolid som associerades med den orala humana terapeutiska dosen.

Tedizolid utsöndras i mjölken hos lakterande råttor och koncentrationerna som observerades var likartade med värdena i plasma hos modern.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Mannitol
Natriumhydroxid (för pH-justering)
Saltsyra (för pH-justering)

6.2 Inkompatibiliteter

Detta läkemedel får inte blandas med andra läkemedel förutom de som nämns i avsnitt 6.6. Sivextro är inkompatibelt med lösningar som innehåller divalenta katjoner (t.ex. Ca^{2+}, Mg^{2+}), inklusive Ringers laktatlösning för injektion och Hartmanns lösning.

6.3 Hållbarhet

3 år.

Den totala hållbarhetstiden (från beredning till färdig lösning för administrering) får inte överskrida 24 timmar vid förvaring i rumstemperatur eller i kylskåp (2 °C - 8 °C).

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar. Förvaringsanvisningar efter beredning och spädning finns i avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Injektionsflaska av glas, typ I-(10 ml) av borosilikatrör med en propp av silikoniserat grått klorbutylgummi. Finns i förpackningar med 1 injektionsflaska och 6 injektionsflaskor.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Sivextro injektionsflaskor är endast avsedda för engångsbruk.

Läkemedlet får endast administreras som en intravenös infusion. Det får inte administreras som en intravenös bolus.

Aseptisk teknik måste följas vid beredning av infusionslösningen. Innehållet i injektionsflaskan ska beredas med 4 ml vatten för injektionsvätskor, och snurras runt försiktigt tills pulvret är helt upplöst. Skakning eller snabba rörelser ska undvikas eftersom de kan ge upphov till skum.

För administrering måste den beredda lösningen spädas ytterligare i natriumklorid 0,9 % injektionsvätska, lösning enligt beskrivningen nedan. Påsen får inte skakas. Lösningen som resulterar är en klar, färglös eller ljusgul lösning som ska administreras under cirka 1 timme.

Det finns endast begränsade data tillgängliga om kompatibiliteten mellan Sivextro och andra intravenösa substanser. Därför får inga tillsatser eller andra läkemedel tillsättas till Sivextro engångsinjektionsflaskor eller infunderas samtidigt. Om samma intravenösa infart används för infusion av flera olika läkemedel i följd, ska infarten spolas med 0,9 % natriumklorid före och efter infusion.

Den beredda lösningen ska inspekteras visuellt avseende partiklar före administrering. Beredda lösningar som innehåller synliga partiklar ska kasseras.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

<u>Beredning av doser</u>

För beredning av doser för daglig infusion av Sivextro 200 mg (vuxna samt ungdomar och barn som väger ≥35 kg):

1. Dra upp 4 ml av den beredda lösningen från injektionsflaskan med en spruta och tillsätt till en infusionspåse som innehåller 250 ml natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvätska.

2. Administrera hela påsen som en infusion under en timme.

För beredning av viktbaserade doser för infusion två gånger dagligen (för ungdomar och barn som väger <35 kg):

1. Förbered en baslösning (100 ml tedizolidfosfat, 0,8 mg/ml):
   Dra upp 1,6 ml av den beredda lösningen från injektionsflaskan med en spruta och tillsätt till en infusionspåse som innehåller 98,4 ml natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvätska.

2. Förbered den volym av baslösningen som behövs för infusionen:
   a. Avgör lämplig mängd Sivextro i mg med hjälp av doseringstabellen nedan.
   b. För över lämplig mängd av baslösningen till en infusionspåse av lämplig storlek eller till en infusionsspruta. För små volymer kan det kan bli nödvändigt att runda av till närmaste graderingsstreck på en spruta av lämplig storlek för mindre volymer.

Tabell 1: Beredning av Sivextro för infusion till pediatriska patienter som väger <35 kg från 100 ml baslösning med 0,8 mg/ml tedizolidfosfat.

Kroppsvikt (kg)	Mängd (mg) Sivextro per dos (ges två gånger dagligen)	Volym (ml) baslösning att administrera till patienten
1 till <3	6	7,5
3 till <6	12	15
6 till <10	20	25
10 till <14	30	37,5
14 till <20	40	50
20 till <35	60	75

   c. Administrera som en infusion under 1 timme via infusion eller pump till infusionsspruta.
   d. Denna process repeteras för dagens andra dos.

Notera: Båda doserna ska användas inom angedd hållbarhetstid (se avsnitt 6.3).

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 23 mars 2015
Datum för den senaste förnyelsen: 9 januari 2020

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats https://www.ema.europa.eu.

BILAGA II

A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET

A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningssats

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

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

I läkemedlets tryckta bipacksedel ska namn och adress till tillverkaren som ansvarar för frisläppandet av den relevanta tillverkningssatsen anges.

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNING FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING

Receptbelagt läkemedel.

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

- **Periodiska säkerhetsrapporter**

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar som finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats.

D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET

- **Riskhanteringsplan**

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2. i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

BILAGA III

MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

YTTERKARTONG

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Sivextro 200 mg filmdragerade tabletter
tedizolidfosfat

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

En filmdragerad tablett innehåller 200 mg tedizolidfosfat.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSSTORLEK

Filmdragerad tablett
6 x 1 filmdragerade tabletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.

Oral användning

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/15/991/001

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

sivextro

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS

BLISTER

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Sivextro 200 mg tabletter
tedizolidfosfat

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

MSD

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

Öppna och tryck

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

YTTERKARTONG (INJEKTIONSFLASKA)

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Sivextro 200 mg pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning
tedizolidfosfat

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

En injektionsflaska innehåller dinatriumtedizolidfosfat motsvarande 200 mg tedizolidfosfat.
Efter beredning innehåller en ml 50 mg tedizolidfosfat.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Hjälpämnen: mannitol, natriumhydroxid, saltsyra

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSSTORLEK

Pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning
1 injektionsflaska
6 injektionsflaskor

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.

Intravenös användning efter beredning och spädning
Endast för engångsbruk.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT

LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/15/991/002 1 injektionsflaska
EU/1/15/991/003 6 injektionsflaskor

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Braille krävs ej

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR

INJEKTIONSFLASKANS ETIKETT

1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Sivextro 200 mg pulver till koncentrat
tedizolidfosfat

i.v.

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

Läs bipacksedeln före användning.

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

200 mg

6. ÖVRIGT

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till patienten

Sivextro 200 mg filmdragerade tabletter
tedizolidfosfat

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar ta detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.
- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare eller apotekspersonal.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad Sivextro är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du tar Sivextro
3. Hur du tar Sivextro
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Sivextro ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad Sivextro är och vad det används för

Sivextro är ett antibiotikum som innehåller den aktiva substansen tedizolidfosfat. Det tillhör en grupp av läkemedel som kallas ”oxazolidinoner”.

Sivextro är en tablett för vuxna samt ungdomar och barn som väger minst 35 kg med infektioner i huden och vävnaderna under huden.

Sivextro verkar genom att stoppa tillväxten av vissa bakterier som kan orsaka allvarliga infektioner.

2. Vad du behöver veta innan du tar Sivextro

Ta inte Sivextro
- om du är allergisk mot tedizolidfosfat eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).

Varningar och försiktighet
Din läkare har bestämt att Sivextro är lämpligt för att behandla din infektion.

Tala med läkare eller sjuksköterska innan du tar Sivextro om något av följande stämmer in på dig:
- om du har diarré, eller har haft diarré medan (eller upp till 2 månader efter att) du har tagit antibiotika tidigare.
- om du är allergisk mot andra läkemedel som tillhör gruppen ”oxazolidinoner” (t.ex. linezolid, cykloserin).
- om du tidigare har haft blödningar eller lätt för att få blåmärken (vilket kan vara ett tecken på ett lågt antal blodplättar, de små cellerna som hjälper blodet att koagulera).
- om du har njurproblem.
- om du tar vissa läkemedel för att behandla depression som kallas tricykliska, SSRI:er (selektiva serotoninåterupptagshämmare), opioider eller MAO-hämmare (monoaminooxidashämmare). Användning av dessa läkemedel tillsammans med tedizolidfosfat kan leda till serotoninsyndrom, ett potentiellt livsfarligt tillstånd (med symtom som desorientering, koncentrationssvårigheter, feber, överaktiva reflexer, svårighet att koordinera muskelrörelser).

Se Andra läkemedel och Sivextro för exempel.
- om du tar vissa läkemedel för att behandla migrän som kallas ”triptaner”. Se Andra läkemedel och Sivextro för exempel.

Fråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker på om du tar något av dessa läkemedel.

Diarré
Kontakta din läkare omedelbart om du får diarré under eller efter behandlingen. Ta inte något läkemedel för att behandla diarrén utan att först rådfråga din läkare.

Resistens mot antibiotika
Bakterier kan med tiden bli resistenta mot antibiotikabehandling. Det innebär att antibiotika inte kan stoppa tillväxten av bakterier och behandla din infektion. Din läkare bestämmer om du ska få Sivextro för att behandla din infektion.

Eventuella biverkningar
Vissa biverkningar har setts med Sivextro eller en annan medlem av oxazolidinonklassen vid administrering under en period som var längre än den som rekommenderas för Sivextro. Tala omedelbart om för din läkare om du drabbas av något av följande när du tar Sivextro:
- ett lågt antal vita blodkroppar
- anemi (lågt antal röda blodkroppar)
- blöder eller får blåmärken lätt
- förlorad känslighet i händer och fötter (till exempel domningar, pirrningar/stickningar eller kraftiga smärtor)
- problem med synen, t.ex. dimsyn, förändrat färgseende, svårt att se detaljer eller om synfältet blir begränsat.

Barn
Sivextro 200 mg tabletter är avsedda för ungdomar och barn som väger minst 35 kg. För ungdomar och barn som väger under 35 kg finns tedizolidfosfat tillgängligt som pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning.

Andra läkemedel och Sivextro
Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel. Det är särskilt viktigt att du talar om för läkare om du dessutom tar:
- amitriptylin, citalopram, klomipramin, dosulepin, doxepin, fluoxetin, fluvoxamin, imipramin, isokarboxazid, lofepramin, moklobemid, paroxetin, fenelzin, selegilin, sertralin, duloxetin och venlafaxin (används för att behandla depression). Det finns en risk att tedozolidfosfat kan interagera med vissa läkemedel, inklusive de som precis nämnts, och orsaka biverkningar såsom ändringar i blodtryck eller temperatur.
- sumatriptan, zolmitriptan (används för att behandla migrän)
- opioider (såsom fentanyl)
- imatinib, lapatinib (används för att behandla cancer)
- metotrexat (används för att behandla cancer, reumatoid artrit eller psoriasis)
- sulfasalazin (används för att behandla inflammatoriska tarmsjukdomar)
- topotekan (används för att behandla cancer)
- statiner som pitavastatin, rosuvastatin (används för att sänka kolesterolnivåerna i blodet)

Sivextro kan störa effekterna av dessa läkemedel. Din läkare kan förklara närmare.

Graviditet och amning
Om du är gravid eller ammar, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare eller apotekspersonal innan du tar detta läkemedel.

Det är okänt om Sivextro utsöndras i bröstmjölk. Rådfråga din läkare innan du ammar ditt barn.

Körförmåga och användning av maskiner
Undvik att köra bil och använda maskiner om du känner dig yr eller trött efter att ha tagit det här läkemedlet.

3. Hur du tar Sivextro

Ta alltid detta läkemedel enligt läkarens eller apotekspersonalens anvisningar. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

Rekommenderad dos är en 200 mg tablett en gång dagligen i 6 dagar. Tabletterna ska sväljas hela och kan tas med eller utan mat eller dryck.
Tala med läkare om du inte mår bättre eller om du mår sämre efter 6 dagar.

Om du har tagit för stor mängd av Sivextro
Kontakta läkare, apotekspersonal eller närmaste akutmottagning så fort som möjligt om du har tagit fler tabletter än vad du borde, och ta läkemedlet med dig.

Om du har glömt att ta Sivextro
Om du glömmer att ta ditt läkemedel ska du ta dosen så snart som möjligt upp till 8 timmar före nästa schemalagda dos. Om det är mindre än 8 timmar kvar till nästa dos ska du vänta tills det är dags för nästa schemalagda dos. Ta inte dubbel dos för att kompensera för glömd dos. Om du är osäker, rådfråga apotekspersonal.

Du ska ta alla 6 tabletterna för att slutföra behandlingskuren, även om du har missat en dos.

Om du slutar att ta Sivextro
Om du slutar att ta Sivextro utan att först rådfråga läkaren kan dina symtom förvärras. Tala med läkare eller apotekspersonal innan du slutar att ta läkemedlet.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare eller apotekspersonal.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

Kontakta din läkare omedelbart om du får diarré under eller efter behandlingen.

Andra biverkningar kan vara:
Vanliga biverkningar (kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare)
- Illamående
- Kräkning
- Huvudvärk
- Klåda över hela kroppen
- Trötthet
- Yrsel

Mindre vanliga biverkningar (kan förekomma hos upp till 1 av 100 användare)
- Svampinfektioner i huden, munnen och slidan (oral/vaginal torsk)
- Klåda (inklusive klåda på grund av allergisk reaktion), håravfall, akne, röda och/eller kliande utslag eller nässelutslag, kraftig svettning
- Minskad eller förlorad känslighet i huden, pirrande/stickande känsla i huden
- Värmevallning eller rodnad i ansiktet, på halsen eller övre delen av bröstkorgen
- Abscess (svullen, varfylld knöl)

- Infektion, inflammation eller klåda i slidan
- Oro, irritabilitet, skakningar eller darrningar
- Luftvägsinfektion (bihålor, svalg och bröstkorg)
- Torrhet i näsan, täppthet i bröstet, hosta
- Sömnighet, onormalt sömnmönster, svårt att sova, mardrömmar (obehagliga/störande drömmar)
- Muntorrhet, förstoppning, matsmältningsbesvär, smärta/obehag i magen (buken), kväljningar, ulkningar, klarrött blod i avföringen
- Refluxsjukdom (halsbränna, smärta eller svårt att svälja), gaser i magen
- Ledsmärta, muskelkramper, ryggsmärta, nacksmärta, smärta/obehag i armar och ben, nedsatt greppstyrka
- Dimsyn, ”fläckar” (små prickar som flyter omkring i synfältet)
- Svullna eller förstorade lymfknutor
- Allergisk reaktion
- Uttorkning
- Dålig kontroll av diabetes
- Onormal smakupplevelse
- Långsamma hjärtslag
- Feber
- Svullna fotleder och/eller fötter
- Urinen luktar onormalt, onormala blodprover

Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)
- Lättare för att få blödningar och blåmärken (på grund av ett lågt antal blodplättar, de små cellerna som hjälper blodet att koagulera)

Rapportering av biverkningar
Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V. Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur Sivextro ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på kartongen eller blisteretiketten efter ”EXP”. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration
- Den aktiva substansen är tedizolidfosfat. En filmdragerad tablett innehåller 200 mg tedizolidfosfat.
- Övriga innehållsämnen är mikrokristallin cellulosa, mannitol, povidon, krospovidon och magnesiumstearat inne i tablettkärnan. Filmdrageringen av tabletten innehåller polyvinylalkohol, titandioxid (E171), makrogol, talk och gul järnoxid (E172).

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar
Sivextro är en oval, gul, filmdragerad tablett märkt med ”TZD” på ena sidan och ’200’ på den andra

sidan.

Det tillhandahålls som 6 × 1 tabletter i perforerade endosblister.

Innehavare av godkännande för försäljning och tillverkare
Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Nederländerna

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Ísland
Vistor ehf.
Sími: + 354 535 7000

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Denna bipacksedel ändrades senast {MM/ÅÅÅÅ}.

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats https://www.ema.europa.eu.

Bipacksedel: Information till patienten

Sivextro 200 mg pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning
tedizolidfosfat

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar få detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.
- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare eller sjuksköterska.
- Om du får biverkningar, tala med läkare eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad Sivextro är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du ges Sivextro
3. Hur du ges Sivextro
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Sivextro ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad Sivextro är och vad det används för

Sivextro är ett antibiotikum som innehåller den aktiva substansen tedizolidfosfat. Det tillhör en grupp av läkemedel som kallas ”oxazolidinoner”.

Sivextro kan ges till alla åldersgrupper för att behandla infektioner i huden och vävnaderna under huden.

Sivextro verkar genom att stoppa tillväxten av vissa bakterier som kan orsaka allvarliga infektioner.

2. Vad du behöver veta innan du ges Sivextro

Använd inte Sivextro:
- om du är allergisk mot tedizolidfosfat eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).

Varningar och försiktighet

Din läkare har bestämt att Sivextro är lämpligt för att behandla din infektion.

Tala med läkare eller sjuksköterska innan du ges Sivextro om något av följande stämmer in på dig:
- om du har diarré, eller har haft diarré medan (eller upp till 2 månader efter att) du har tagit antibiotika tidigare.
- om du är allergisk mot andra läkemedel som tillhör gruppen ”oxazolidinoner” (t.ex. linezolid, cykloserin).
- om du tidigare har haft blödningar eller lätt för att få blåmärken (vilket kan vara ett tecken på ett lågt antal blodplättar, de små cellerna som hjälper blodet att koagulera).
- om du har njurproblem.
- om du tar vissa läkemedel för att behandla depression som kallas tricykliska, SSRI:er (selektiva serotoninåterupptagshämmare), opioider eller MAO-hämmare (monoaminooxidashämmare). Användning av dessa läkemedel tillsammans med tedizolidfosfat kan leda till serotoninsyndrom, ett potentiellt livsfarligt tillstånd (med symtom som desorientering, koncentrationssvårigheter, feber, överaktiva reflexer, svårighet att koordinera muskelrörelser). Se Andra läkemedel och Sivextro för exempel.

- om du tar vissa läkemedel för att behandla migrän som kallas ”triptaner”. Se Andra läkemedel och Sivextro för exempel.

Fråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker på om du tar något av dessa läkemedel.

Diarré
Kontakta din läkare omedelbart om du får diarré under eller efter behandlingen. Ta inte något läkemedel för att behandla diarrén utan att först rådfråga din läkare.

Resistens mot antibiotika
Bakterier kan med tiden bli resistenta mot antibiotikabehandling. Det innebär att antibiotika inte kan stoppa tillväxten av bakterier och behandla din infektion. Din läkare bestämmer om du ska få Sivextro för att behandla din infektion.

Eventuella biverkningar
Vissa biverkningar har setts med Sivextro eller en annan medlem av oxazolidinonklassen vid administrering under en period som var längre än den som rekommenderas för Sivextro. Tala omedelbart om för din läkare om du drabbas av något av följande när du tar Sivextro:

- ett lågt antal vita blodkroppar
- anemi (lågt antal röda blodkroppar)
- blöder eller får blåmärken lätt
- förlorad känslighet i händer och fötter (till exempel domningar, pirrningar/stickningar eller kraftiga smärtor)
- problem med synen, t.ex. dimsyn, förändrat färgseende, svårt att se detaljer eller om synfältet blir begränsat.

Barn
Detta läkemedel finns tillgängligt som 200 mg tabletter för ungdomar och barn som väger minst 35 kg.

Andra läkemedel och Sivextro
Tala om för läkare eller sjuksköterska om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel. Det är särskilt viktigt att du talar om för läkare om du dessutom tar:

- amitriptylin, citalopram, klomipramin, dosulepin, doxepin, fluoxetin, fluvoxamin, imipramin, isokarboxazid, lofepramin, moklobemid, paroxetin, fenelzin, selegilin, sertralin, duloxetin och venlafaxin (används för att behandla depression). Det finns en risk att tedozolidfosfat kan interagera med vissa läkemedel, inklusive de som precis nämnts, och orsaka biverkningar såsom ändringar i blodtryck eller temperatur.
- sumatriptan, zolmitriptan (används för att behandla migrän)
- opioider (såsom fentanyl)

Graviditet och amning
Om du är gravid eller ammar, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare eller sjuksköterska innan du använder detta läkemedel.

Det är okänt om Sivextro utsöndras i bröstmjölk. Rådfråga din läkare innan du ammar ditt barn.

Körförmåga och användning av maskiner
Undvik att köra bil och använda maskiner om du känner dig yr eller trött efter att ha tagit det här läkemedlet.

Sivextro innehåller natrium
Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol natrium (23 mg) per injektionsflaska, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt.”

3. Hur du ges Sivextro

Sivextro ges till dig av en sjuksköterska eller läkare.

Det ges till dig genom ett dropp direkt in i en ven (intravenöst) under cirka 1 timme.

Vuxna samt ungdomar och barn som väger minst 35 kg
Du får en infusion om 200 mg av Sivextro en gång dagligen i 6 dagar.

Ungdomar och barn som väger under 35 kg
Sivextro kommer att ges två gånger om dagen i 6 dagar. Dosen kommer att baseras på kroppsvikten.

Tala med läkare om du inte mår bättre eller om du mår sämre efter 6 dagar.

Om du har fått för stor mängd av Sivextro
Tala omedelbart om för läkaren eller sjuksköterskan om du är orolig för att du har fått för stor mängd av Sivextro.

Om du missar en dos av Sivextro
Tala omedelbart om för läkaren eller sjuksköterskan om du är orolig för att du har missat en dos.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare eller sjuksköterska.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

Kontakta din läkare omedelbart om du får diarré under eller efter behandlingen.

Andra biverkningar kan vara:
Vanliga biverkningar (kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare)
- Illamående
- Kräkning
- Huvudvärk
- Klåda över hela kroppen
- Trötthet
- Yrsel
- Smärta eller svullnad vid infusionsstället

Mindre vanliga biverkningar (kan förekomma hos upp till 1 av 100 användare)
- Svampinfektioner i huden, munnen och slidan (oral/vaginal torsk)
- Klåda (inklusive klåda på grund av allergisk reaktion), håravfall, akne, röda och/eller kliande utslag eller nässelutslag, kraftig svettning
- Minskad eller förlorad känslighet i huden, pirrande/stickande känsla i huden
- Värmevallning eller rodnad i ansiktet, på halsen eller övre delen av bröstkorgen
- Abscess (svullen, varfylld knöl)
- Infektion, inflammation eller klåda i slidan
- Oro, irritabilitet, skakningar eller darrningar
- Luftvägsinfektion (bihålor, svalg och bröstkorg)
- Torrhet i näsan, täppthet i bröstet, hosta
- Sömnighet, onormalt sömnmönster, svårt att sova, mardrömmar (obehagliga/störande drömmar)
- Muntorrhet, förstoppning, matsmältningsbesvär, smärta/obehag i magen (buken), kväljningar, ulkningar, klarrött blod i avföringen
- Refluxsjukdom (halsbränna, smärta eller svårt att svälja), gaser i magen

- Ledsmärta, muskelkramper, ryggsmärta, nacksmärta, smärta/obehag i armar och ben, nedsatt greppstyrka
- Dimsyn, ”fläckar” (små prickar som flyter omkring i synfältet)
- Svullna eller förstorade lymfknutor
- Allergisk reaktion
- Uttorkning
- Dålig kontroll av diabetes
- Onormal smakupplevelse
- Långsamma hjärtslag
- Feber
- Svullna fotleder och/eller fötter
- Urinen luktar onormalt, onormala blodprover
- Infusionsreaktioner (frossa, skakningar eller darrningar med feber, muskelsmärta, svullnad i ansiktet, svaghet, svimning, andfåddhet, trånghet i bröstet och kärlkramp).

Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)
- Lättare för att få blödningar och blåmärken (på grund av ett lågt antal blodplättar, de små cellerna som hjälper blodet att koagulera)

Rapportering av biverkningar
Om du får biverkningar, tala med läkare eller sjuksköterska. Detta gäller även biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V. Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur Sivextro ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på injektionsflaskans etikett efter ”EXP”. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

Använd inte detta läkemedel om du lägger märke till partiklar eller att lösningen är grumlig.

Läkemedlet måste användas omedelbart efter öppnandet. Om detta inte sker, ska den beredda och utspädda lösningen förvaras vid rumstemperatur eller i kylskåp vid 2 °C till 8 °C och administreras inom 24 timmar efter beredning.

Ej använt läkemedel och avfall, inklusive material som har använts för beredning, spädning och administrering, ska kasseras enligt gällande anvisningar.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration
- Den aktiva substansen är tedizolidfosfat. En injektionsflaska med pulver innehåller dinatriumtedizolidfosfat motsvarande 200 mg tedizolidfosfat.

- Övriga innehållsämnen är mannitol, natriumhydroxid (för pH-justering) och saltsyra (för pH-justering).

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar
Sivextro är ett vitt till benvitt pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning i en injektionsflaska av

glas. Pulvret bereds i injektionsflaskan med 4 ml vatten för injektionsvätskor. Den beredda lösningen dras upp från injektionsflaskan och tillsätts till en infusionspåse med 0,9 % natriumklorid på sjukhuset.

Läkemedlet finns i förpackningar med 1 injektionsflaska eller 6 injektionsflaskor.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

Innehavare av godkännande för försäljning
Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Nederländerna

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

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Ísland
Vistor ehf.
Sími: + 354 535 7000

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Denna bipacksedel ändrades senast {**MM/ÅÅÅÅ**}.

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats https://www.ema.europa.eu.

Följande uppgifter är endast avsedda för hälso- och sjukvårdspersonal:

Viktigt: Se produktresumén före förskrivning.

Patienter som påbörjar behandling med den parenterala formuleringen kan byta till den perorala formuleringen när det är kliniskt motiverat.

Sivextro måste beredas med vatten för injektionsvätskor och sedan spädas i 250 ml

0,9 % natriumklorid för infusion.

Endast begränsade data finns tillgängliga om kompatibiliteten mellan Sivextro och andra intravenösa substanser. Därför får inga tillsatser eller andra läkemedel tillsättas till Sivextro engångsinjektionsflaskor eller infunderas samtidigt. Om samma intravenösa infart används för infusion av flera olika läkemedel i följd, ska infarten spolas med 0,9 % natriumklorid före och efter infusion. Använd inte Ringers laktatlösning för injektion eller Hartmanns lösning.

Beredning
Aseptisk teknik måste följas vid beredning av infusionslösningen. Bered innehållet i injektionsflaskan med 4 ml vatten för injektionsvätskor, och snurra runt den försiktigt tills pulvret är helt upplöst. Undvik skakning eller snabba rörelser eftersom de kan ge upphov till skum.

Spädning
För administrering måste den beredda lösningen spädas ytterligare i 0,9 % natriumklorid. Skaka inte påsen. Lösningen som resulterar är en klar, färglös eller ljusgul lösning.

Infusion
Den beredda lösningen ska inspekteras visuellt avseende partiklar före administrering. Beredda lösningar som innehåller synliga partiklar ska kasseras.

Sivextro administreras intravenöst under cirka 1 timme.

Den beredda lösningen får endast administreras som en intravenös infusion. Det får inte administreras som en intravenös bolus. Sivextro får inte blandas med andra läkemedel.

Varje injektionsflaska är endast för engångsbruk.

<u>Beredning av doser</u>

För beredning av doser för daglig infusion av Sivextro 200 mg (vuxna samt ungdomar och barn som väger ≥35 kg):

1. Dra upp 4 ml av den beredda lösningen från injektionsflaskan med en spruta och tillsätt till en infusionspåse som innehåller 250 ml natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvätska.

2. Administrera hela påsen som en infusion under en timme.

För beredning av viktbaserade doser för infusion två gånger dagligen (för ungdomar och barn som väger <35 kg):

1. Förbered en baslösning (100 ml tedizolidfosfat, 0,8 mg/ml):
   Dra upp 1,6 ml av den beredda lösningen från injektionsflaskan med en spruta och tillsätt till en infusionspåse som innehåller 98,4 ml natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvätska.

2. Förbered den volym av baslösningen som behövs för infusionen:
   a. Avgör lämplig mängd Sivextro i mg med hjälp av doseringstabellen nedan.
   b. För över lämplig mängd av baslösningen till en infusionspåse av lämplig storlek eller till en infusionsspruta. För små volymer kan det kan bli nödvändigt att runda av till närmaste graderingsstreck på en spruta av lämplig storlek för mindre volymer.

Tabell 1: Beredning av Sivextro för infusion till pediatriska patienter som väger <35 kg från 100 ml baslösning med 0,8 mg/ml tedizolidfosfat.

Kroppsvikt (kg)	Mängd (mg) Sivextro per dos (ges två gånger dagligen)	Volym (ml) baslösning att administrera till patienten
1 till <3	6	7,5
3 till <6	12	15
6 till <10	20	25

10 till <14	30	37,5
14 till <20	40	50
20 till <35	60	75

c. Administrera som en infusion under 1 timme via infusion eller pump till infusionsspruta.
d. Denna process repeteras för dagens andra dos.

Notera: Båda doserna ska användas inom angedd hållbarhetstid (se avsnitt 6.3 i Produktresumén).