

**BILAG I**  
**PRODUKTRESUMÉ**

## 1. LÆGEMIDLETS NAVN

Sivextro 200 mg filmovertrukne tabletter

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver filmovertrukket tablet indeholder 200 mg tedizolidphosphat.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

## 3. LÆGEMIDDELFORM

Filmovertrukket tablet (tablet).

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

## 4. KLINISKE OPLYSNINGER

### 4.1 Terapeutiske indikationer

Sivextro er indiceret til behandling af akutte bakterieinfektioner i hud og hudstrukturer (*acute bacterial skin and skin structure infections* – ABSSSI) hos voksne og unge i alderen 12 år og derover (se pkt. 4.4 og 5.1).

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

### 4.2 Dosering og administration

#### Dosering

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

#### *Anbefalet dosis og behandlingsvarighed*

Den anbefalede dosis for voksne og unge i alderen 12 år og derover er 200 mg en gang dagligt i 6 dage.

Tedizolidphosphats sikkerhed og virkning ved administration i mere end 6 dage er ikke klarlagt (se pkt. 4.4).

#### *Glemte dosis*

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

#### *Ældre (≥65 år)*

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

#### *Nedsat leverfunktion*

Dosisjustering er ikke nødvendig (se pkt. 5.2).

### *Nedsat nyrefunktion*

Dosisjustering er ikke nødvendig (se pkt. 5.2).

### *Pædiatrisk population*

Tedizolidphosphats sikkerhed og virkning hos børn under 12 år er endnu ikke klarlagt. De foreliggende data er beskrevet i pkt. 5.2, men der kan ikke gives nogen anbefalinger vedrørende dosering til børn under 12 år.

### Administration

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

## **4.3 Kontraindikationer**

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

## **4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

### Patienter med neutropeni

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

### Mitokondriesygdomme

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

### Myelosuppression

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

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

### Perifer neuropati og forstyrrelser i synsnerven

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

patienten undersøges med det samme og om nødvendigt henvises til en øjenlæge.

### Laktatacidose

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

### Overfølsomhedsreaktioner

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

### *Clostridioides difficile*-associeret diarré

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

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

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

### Hæmning af monoaminoxidase

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

### Serotoninsyndrom

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

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

### Ikke-følsomme mikroorganismer

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

Tedizolid virker generelt ikke mod gramnegative bakterier.

### Begrænsede kliniske data

Tedizolidphosphats sikkerhed og virkning ved administration i mere end 6 dage er ikke klarlagt.

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

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

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

De kontrollerede kliniske studier omfattede ikke patienter med neutropeni (neutrofiltal  $<1.000$  celler/ $\text{mm}^3$ ) eller svært immunkompromitterede patienter.

#### **4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

##### Farmakokinetiske interaktioner

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

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

##### Farmakodynamiske interaktioner

###### *Hæmning af monoaminoxidase*

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

###### *Mulige serotonerge interaktioner*

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

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

#### **4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

##### Graviditet

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

## Amning

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

## Fertilitet

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

### **4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

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

### **4.8 Bivirkninger**

#### Oversigt over sikkerhedsprofilen

##### *Voksne*

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

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

##### *Pædiatrisk population*

Tedizolidphosphats sikkerhed blev vurderet i et klinisk fase 3-studie, som inkluderede 91 pædiatriske patienter (i alderen 12 til <18 år) med ABSSSI, der blev behandlet med intravenøs og/eller oral Sivextro 200 mg i 6 dage, og 29 patienter, der blev behandlet med komparator-midler i 10 dage.

#### Tabel over bivirkninger

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

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

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

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

#### Indberetning af formodede bivirkninger

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

## 4.9 Overdosering

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

## 5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

### 5.1 Farmakodynamiske egenskaber

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

#### Virkningsmekanisme

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

Tedizolid virker primært mod grampositive bakterier.

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

#### Resistens

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

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

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

#### Antibakteriel aktivitet ved kombination med andre antibakterielle og svampedræbende midler

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

#### Grænseværdier ved følsomhedstest

Grænseværdierne for den mindste hæmmende koncentration (MIC), fastlagt af *European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing* (EUCAST), er følgende:



Organismer	Mindste hæmmende koncentration (mg/l)	
	Følsom ( $\leq S$ )	Resistent ( $R >$ )
<i>Staphylococcus</i> spp.	0,5	0,5
Beta-hæmolytiske <i>Streptococci</i> (gruppe A, B, C, G)	0,5	0,5
<i>Streptococci</i> i viridans-gruppen (kun <i>Streptococcus anginosus</i> -gruppen)	0,25	0,25

#### Farmakokinetiske/farmakodynamiske forhold

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

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

#### Klinisk virkning mod specifikke patogener

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

#### **Akutte bakterieinfektioner i hud og hudstrukturer**

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

#### Antibakteriel aktivitet mod andre relevante patogener

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

- *Staphylococcus lugdunensis*

#### Pædiatrisk population

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

## **5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

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

#### Absorption

De gennemsnitlige værdier (SD) for tedizolid ved *steady state* var af samme størrelsesorden efter oral og intravenøs administration af tedizolidphosphat, idet  $C_{max}$  var henholdsvis 2,2 (0,6) og 3,0

(0,7) mikrog/ml og AUC henholdsvis 25,6 (8,5) og 29,2 (6,2) mikrog·t/ml. Tedizolid har en absolut biotilgængelighed på over 90 %. Tedizolids maksimale plasmakoncentration nås ca. 3 timer efter oral administration af tedizolidphosphat ved faste.

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

### Fordeling

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

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

### Biotransformation

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

### Elimination

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

### Linearitet/ikke-linearitet

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

### Særlige populationer

#### *Nedsat nyrefunktion*

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

#### *Nedsat leverfunktion*

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

#### *Ældre ( $\geq 65$ år)*

Tedizolids farmakokinetik hos ældre raske forsøgspersoner (i alderen 65 år og derover, hvoraf mindst

5 var 75 år og derover; n=14) var den samme som hos yngre kontrolpersoner (i alderen 25-45 år; n=14) efter oral administration af en enkelt dosis tedizolidphosphat på 200 mg.

#### *Pædiatrisk population*

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

#### *Køn*

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

#### *Lægemiddelinteraktionsstudier*

##### Andre lægemidlers virkning på Sivextro

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

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

##### Sivextros virkning på andre lægemidler

#### *Lægemiddelmetaboliserende enzymer*

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

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

#### *Membrantransportproteiner*

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

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

#### *Hæmning af monoaminoxidase*

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

### *Adrenergika*

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

### *Serotonerge midler*

Den serotonerge virkning ved tedizolidphosphat-doser på op til 30 gange den ækvivalente humane dosis var ikke forskellig fra den inaktive kontrol i en musemodel, der forudsiger hjernens serotonerge aktivitet. Der foreligger kun begrænsede patientdata, hvad angår interaktion mellem serotonerge midler og tedizolidphosphat. I fase 3-studier ekskluderedes forsøgspersoner, der tog serotonerge midler, herunder antidepressiva (som f.eks. selektive serotonin-genoptagelseshæmmere (SSRI), tricykliske antidepressiva), serotonin 5-hydroxytryptamin (5-HT<sub>1</sub>)-receptoragonister (triptaner), meperidin eller buspiron.

## **5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

Der er ikke udført langvarige karcinogenicitetsstudier med tedizolidphosphat.

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

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

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

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

I studier, hvor den embryo-føtale udvikling hos mus og rotter blev undersøgt, sås ingen evidens for teratogene virkninger ved eksponeringer, der var henholdsvis 4 og 6 gange større end den forventede eksponering hos mennesker. Embryo-føtale studier har vist, at tedizolidphosphat har toksisk virkning

på den føtale udvikling hos mus og rotter. Virkninger på den føtale udvikling hos mus, hvor der ikke blev set maternel toksicitet, omfattede nedsat fostervægt og en øget forekomst af ribbensbruskfusion (forstærkning af den normale genetiske disposition for sternale variationer i CD-1-stammen hos mus) ved den høje dosis på 25 mg/kg/dag (4 gange den estimerede humane eksponering baseret på AUC). Hos rotter sås nedsat fostervægt og en øget forekomst af skeletale variationer, herunder nedsat ossifikation af sternebrae, vertebrae og kranium, ved den høje dosis på 15 mg/kg/dag (6 gange den estimerede humane eksponering baseret på AUC). Dette var forbundet med maternel toksicitet (reduceret kropsvægt hos moderdyret). Niveauet uden observeret negativ effekt (NOAEL) for tedizolid, hvad angår føtal toksicitet hos mus (5 mg/kg/dag) samt maternel og føtal toksicitet hos rotter (2,5 mg/kg/dag), svarede til AUC af omtrent samme størrelsesorden som AUC ved den orale humane terapeutiske dosis.

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

## **6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

### **6.1 Hjælpstoffer**

#### Tabletterne

Mikrokrystallinsk cellulose  
Mannitol  
Povidon  
Crospovidon  
Magnesiumstearat

#### Filmovertæk

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

### **6.2 Uforlideligheder**

Ikke relevant.

### **6.3 Opbevaringstid**

3 år.

### **6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

### **6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

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

### **6.6 Regler for bortskaffelse**

Ingen særlige forholdsregler.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/15/991/001

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN**

Dato for første markedsføringstilladelse: 23. marts 2015  
Dato for seneste fornyelse: 09. januar 2020

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

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

## 1. LÆGEMIDLETS NAVN

Sivextro 200 mg pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hvert hætteglas indeholder dinatriumtedizolidphosphat svarende til 200 mg tedizolidphosphat.

1 ml koncentrat indeholder 50 mg tedizolidphosphat efter rekonstitution.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

## 3. LÆGEMIDDELFORM

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

Hvidt til offwhite pulver.

## 4. KLINISKE OPLYSNINGER

### 4.1 Terapeutiske indikationer

Sivextro er indiceret til behandling af akutte bakterieinfektioner i hud og hudstrukturer (*acute bacterial skin and skin structure infections* – ABSSSI) hos voksne og unge i alderen 12 år og derover (se pkt. 4.4 og 5.1).

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

### 4.2 Dosering og administration

#### Dosering

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

#### *Anbefalet dosis og behandlingsvarighed*

Den anbefalede dosis for voksne og unge i alderen 12 år og derover er 200 mg en gang dagligt i 6 dage.

Tedizolidphosphats sikkerhed og virkning ved administration i mere end 6 dage er ikke klarlagt (se pkt. 4.4).

#### *Glemte dosis*

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

#### *Ældre (≥65 år)*

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

#### *Nedsat leverfunktion*

Dosisjustering er ikke nødvendig (se pkt. 5.2).

#### *Nedsat nyrefunktion*

Dosisjustering er ikke nødvendig (se pkt. 5.2).

#### *Pædiatrisk population*

Tedizolidphosphats sikkerhed og virkning hos børn under 12 år er endnu ikke klarlagt. De foreliggende data er beskrevet i pkt. 5.2, men der kan ikke gives nogen anbefalinger vedrørende dosering til børn under 12 år.

#### Administration

Sivextro skal administreres som intravenøs infusion over 60 minutter.

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

### **4.3 Kontraindikationer**

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

### **4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

#### Patienter med neutropeni

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

#### Mitokondriesygdomme

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

#### Myelosuppression

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

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

#### Perifer neuropati og forstyrrelser i synsnerven

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



synsskarphed, ændret farveopfattelse, sløret syn eller synsfeltdefekt. Ved disse symptomer skal patienten undersøges med det samme og om nødvendigt henvises til en øjenlæge.

### Laktatacidose

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

### Overfølsomhedsreaktioner

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

### *Clostridioides difficile*-associeret diarré

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

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

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

### Hæmning af monoaminoxidase

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

### Serotoninsyndrom

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

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

### Ikke-følsomme mikroorganismer

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

Tedizolid virker generelt ikke mod gramnegative bakterier.

### Begrænsede kliniske data

Tedizolidphosphats sikkerhed og virkning ved administration i mere end 6 dage er ikke klarlagt.

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

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

De kontrollerede kliniske studier omfattede ikke patienter med neutropeni (neutrofiltal  $<1.000$  celler/mm<sup>3</sup>) eller svært immunkompromitterede patienter.

### Natrium

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

## **4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

### Farmakokinetiske interaktioner

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

### Farmakodynamiske interaktioner

#### *Hæmning af monoaminoxidase*

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

#### *Mulige serotonerge interaktioner*

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

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

## **4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

### Graviditet

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

## Amning

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

## Fertilitet

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

### **4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

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

### **4.8 Bivirkninger**

#### Oversigt over sikkerhedsprofilen

##### *Voksne*

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

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

Sikkerheden blev yderligere vurderet i et randomiseret, dobbeltblindet multicenterstudie, der blev udført i Kina, Filippinerne, Taiwan og USA, som inkluderede i alt 292 voksne patienter, som blev behandlet med tedizolidphosphat 200 mg administreret intravenøst og/eller oralt en gang dagligt i 6 dage, og 297 patienter, som blev behandlet med linezolid 600 mg administreret intravenøst og/eller oralt hver 12. time i 10 dage for ABSSSI. Sikkerhedsprofilen i dette studie var sammenlignelig med kliniske fase 3-studier; reaktioner på infusionsstedet (flebitis) blev dog rapporteret hyppigere (2,7 %) hos tedizolidphosphat-behandlede forsøgspersoner end i linezolid-kontrolgruppen (0 %), især blandt asiatiske patienter. Disse resultater tyder på en højere hyppighed af infusionsrelaterede reaktioner (flebitis) end der blev observeret i tidligere kliniske studier med tedizolidphosphat.

##### *Pædiatrisk population*

Tedizolidphosphats sikkerhed blev vurderet i et klinisk fase 3-studie, som inkluderede 91 pædiatriske patienter (i alderen 12 til <18 år) med ABSSSI, der blev behandlet med intravenøs og/eller oral Sivextro 200 mg i 6 dage, og 29 patienter, der blev behandlet med komparator-midler i 10 dage.

#### Tabel over bivirkninger

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

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

Systemorganklasse	Hyppighed	Bivirkninger
Infektioner og parasitære sygdomme	<i>Ikke almindelig:</i>	Vulvovaginal svampeinfektion, svampeinfektion, vulvovaginal candidiasis, absces, <i>Clostridioides difficile</i> -kolitis, dermatofytose, oral candidiasis, luftvejsinfektion
Blod og lymfesystem	<i>Ikke almindelig:</i> <i>Ikke kendt*:</i>	Lymfadenopati Trombocytopeni*
Immunsystemet	<i>Ikke almindelig:</i>	Lægemedeloverfølsomhed
Metabolisme og ernæring	<i>Ikke almindelig:</i>	Dehydrering, utilstrækkelig regulering af diabetes mellitus, hyperkaliæmi
Psykiske forstyrrelser	<i>Ikke almindelig:</i>	Insomni, søvnforstyrrelser, angst, mareridt
Nervesystemet	<i>Almindelig:</i> <i>Ikke almindelig:</i>	Hovedpine, svimmelhed Døsighed, smagsforstyrrelser, tremor, paræstesi, hypæstesi
Øjne	<i>Ikke almindelig:</i>	Sløret syn, <i>mouches volantes</i>
Hjerte	<i>Ikke almindelig:</i>	Bradykardi
Vaskulære sygdomme	<i>Ikke almindelig:</i>	Ansigtserødem, hedeture
Luftveje, thorax og mediastinum	<i>Ikke almindelig:</i>	Hoste, tørhed i næsen, lungestase
Mave-tarm-kanalen	<i>Almindelig:</i> <i>Ikke almindelig:</i>	Kvalme, diarré, opkastning Abdominalmerter, obstipation, abdominalt ubehag, mundtørhed, dyspepsi, øvre abdominalmerter, flatulens, gastroøsofageal refluks sygdom, hæmatokeksi, opkastningsfornemmelse
Hud og subkutane væv	<i>Almindelig:</i> <i>Ikke almindelig:</i>	Generaliseret pruritus Hyperhidrose, pruritus, udslæt, urticaria, alopeci, erytematøst udslæt, generaliseret udslæt, acne, allergisk pruritus, makulopapuløst udslæt, papuløst udslæt, kløende udslæt
Knogler, led, muskler og bindevæv	<i>Ikke almindelig:</i>	Artralgi, muskeltkræmper, rygsmerter, ubehag i ekstremiteter, nakkesmerter
Nyrer og urinveje	<i>Ikke almindelig:</i>	Unormal urinlugt
Det reproduktive system og mammae	<i>Ikke almindelig:</i>	Vulvovaginal pruritus
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	<i>Almindelig:</i> <i>Ikke almindelig:</i>	Træthed, reaktioner på infusionsstedet (flebitis) Kulderystelser, smerter ved infusionsstedet, irritabilitet, pyreksi, infusionsrelaterede reaktioner, perifert ødem
Undersøgelser	<i>Ikke almindelig:</i>	Nedsat gribestyrke, forhøjede aminotransferaser, nedsat leukocytal

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

#### Indberetning af formodede bivirkninger

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

## 4.9 Overdosering

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

## 5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

### 5.1 Farmakodynamiske egenskaber

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

#### Virkningsmekanisme

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

Tedizolid virker primært mod grampositive bakterier.

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

#### Resistens

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

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

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

#### Antibakteriel aktivitet ved kombination med andre antibakterielle og svampedræbende midler

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

#### Grænseværdier ved følsomhedstest

Grænseværdierne for den mindste hæmmende koncentration (MIC), fastlagt af *European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing* (EUCAST), er følgende:

Organismer	Mindste hæmmende koncentration (mg/l)	
	Følsom ( $\leq S$ )	Resistent ( $R >$ )
<i>Staphylococcus</i> spp.	0,5	0,5
Beta-hæmolytiske <i>Streptococci</i> (gruppe A, B, C, G)	0,5	0,5
<i>Streptococci</i> i viridans-gruppen (kun <i>Streptococcus anginosus</i> -gruppen)	0,25	0,25

#### Farmakokinetiske/farmakodynamiske forhold

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

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

#### Klinisk virkning mod specifikke patogener

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

#### **Akutte bakterieinfektioner i hud og hudstrukturer**

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

#### Antibakteriel aktivitet mod andre relevante patogener

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

- *Staphylococcus lugdunensis*

#### Pædiatrisk population

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

## **5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

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

#### Absorption

De gennemsnitlige værdier (SD) for tedizolid ved *steady state* var af samme størrelsesorden efter oral og intravenøs administration af tedizolidphosphat, idet  $C_{max}$  var henholdsvis 2,2 (0,6) og 3,0

(0,7) mikrog/ml og AUC henholdsvis 25,6 (8,5) og 29,2 (6,2) mikrog·t/ml. Tedizolid har en absolut biotilgængelighed på over 90 %. Tedizolids maksimale plasmakoncentration nås ca. 3 timer efter oral administration af tedizolidphosphat ved faste.

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

### Fordeling

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

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

### Biotransformation

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

### Elimination

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

### Linearitet/ikke-linearitet

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

### Særlige populationer

#### *Nedsat nyrefunktion*

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

#### *Nedsat leverfunktion*

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

#### *Ældre ( $\geq 65$ år)*

Tedizolids farmakokinetik hos ældre raske forsøgspersoner (i alderen 65 år og derover, hvoraf mindst

5 var 75 år og derover; n=14) var den samme som hos yngre kontrolpersoner (i alderen 25-45 år; n=14) efter oral administration af en enkelt dosis tedizolidphosphat på 200 mg.

#### *Pædiatrisk population*

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

#### *Køn*

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

#### *Lægemiddelinteraktionsstudier*

##### Andre lægemidlers virkning på Sivextro

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

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

##### Sivextros virkning på andre lægemidler

#### *Lægemiddelmetaboliserende enzymer*

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

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

#### *Membrantransportproteiner*

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

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

#### *Hæmning af monoaminoxidase*

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



### *Adrenergika*

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

### *Serotonerge midler*

Den serotonerge virkning ved tedizolidphosphat-doser på op til 30 gange den ækvivalente humane dosis var ikke forskellig fra den inaktive kontrol i en musemodel, der forudsiger hjernens serotonerge aktivitet. Der foreligger kun begrænsede patientdata, hvad angår interaktion mellem serotonerge midler og tedizolidphosphat. I fase 3-studier ekskluderedes forsøgspersoner, der tog serotonerge midler, herunder antidepressiva (som f.eks. selektive serotonin-genoptagelseshæmmere (SSRI), tricykliske antidepressiva), serotonin 5-hydroxytryptamin (5-HT<sub>1</sub>)-receptoragonister (triptaner), meperidin eller buspiron.

## **5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

Der er ikke udført langvarige karcinogenicitetsstudier med tedizolidphosphat.

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

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

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

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

I studier, hvor den embryo-føtale udvikling hos mus og rotter blev undersøgt, sås ingen evidens for teratogene virkninger ved eksponeringer, der var henholdsvis 4 og 6 gange større end den forventede eksponering hos mennesker. Embryo-føtale studier har vist, at tedizolidphosphat har toksisk virkning

på den føtale udvikling hos mus og rotter. Virkninger på den føtale udvikling hos mus, hvor der ikke blev set maternel toksicitet, omfattede nedsat fostervægt og en øget forekomst af ribbensbruskfusion (forstærkning af den normale genetiske disposition for sternale variationer i CD-1-stammen hos mus) ved den høje dosis på 25 mg/kg/dag (4 gange den estimerede humane eksponering baseret på AUC). Hos rotter sås nedsat fostervægt og en øget forekomst af skeletale variationer, herunder nedsat ossifikation af sternebrae, vertebrae og kranium, ved den høje dosis på 15 mg/kg/dag (6-gange den estimerede humane eksponering baseret på AUC). Dette var forbundet med maternel toksicitet (reduceret kropsvægt hos moderdyret). Niveauet uden observeret negativ effekt (NOAEL) for tedizolid, hvad angår føtal toksicitet hos mus (5 mg/kg/dag) samt maternel og føtal toksicitet hos rotter (2,5 mg/kg/dag), svarede til AUC af omtrent samme størrelsesorden som AUC ved den orale humane terapeutiske dosis.

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

## **6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

### **6.1 Hjælpemidler**

Mannitol  
Natriumhydroxid (til justering af pH)  
Saltsyre (til justering af pH)

### **6.2 Uforlideligheder**

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

### **6.3 Opbevaringstid**

3 år.

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

### **6.4 Særlige opbevaringsforhold**

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

### **6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

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

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

### **6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Sivextro-hætteglassene er kun til engangsbrug.

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

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

Inden administration skal det rekonstituerede koncentrat fortyndes yderligere i 250 ml natriumchloridinfusionsvæske 0,9 %. Posen må ikke omrystes. Den færdige infusionsvæske er en klar, farveløs eller lysegul opløsning. Den skal administreres over ca. 1 time.

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

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

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

## **7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

## **8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

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

## **9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN**

Dato for første markedsføringstilladelse: 23. marts 2015  
Dato for seneste fornyelse: 09. januar 2020

## **10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

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

## **BILAG II**

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

## **A. FREMSTILLERE ANSVARLIGE FOR BATCHFRIGIVELSE**

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

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

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

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

## **B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**

Lægemidlet er receptpligtigt.

## **C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

- **Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)**

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

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

- **Risikostyringsplan (RMP)**

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

En opdateret RMP skal fremsendes:

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

**BILAG III**  
**ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL**

## **A. ETIKETTERING**

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**

**YDRE KARTON**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Sivextro 200 mg filmovertrukne tabletter  
tedizolidphosphat

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

Hver filmovertrukket tablet indeholder 200 mg tedizolidphosphat.

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Filmovertrukken tablet  
6 x 1 filmovertrukne tabletter

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Læs indlægssedlen inden brug.

Oral anvendelse

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

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**

**8. UDLØBSDATO**

EXP

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

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



**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/15/991/001

**13. BATCHNUMMER**

Lot

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**

Receiptpligtigt lægemiddel.

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

Sivextro

**17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**

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

**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

PC  
SN  
NN

**MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP**

**BLISTER**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Sivextro 200 mg tabletter  
tedizolidphosphat

**2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

MSD

**3. UDLØBSDATO**

EXP

**4. BATCHNUMMER**

Lot

**5. ANDET**

Riv af og tryk

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**

**YDRE KARTON (HÆTTEGLAS)**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Sivextro 200 mg pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning  
tedizolidphosphat

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

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

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

Hjælpemidler: mannitol, natriumhydroxid, saltsyre

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning

1 hætteglas

6 hætteglas

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Læs indlægssedlen inden brug.

**Intravenøs anvendelse efter rekonstitution og fortynding.**

Kun til engangsbrug.

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

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**

**8. UDLØBSDATO**

EXP

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

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

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

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

**13. BATCHNUMMER**

Lot

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**

Receiptpligtigt lægemiddel.

**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**

**16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Fritaget fra krav om brailleskrift.

**17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**

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

**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

PC  
SN  
NN

**MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER**

**ETIKET PÅ HÆTTEGLAS**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Sivextro 200 mg pulver til koncentrat  
tedizolidphosphat  
i.v.

**2. ADMINISTRATIONSMETODE**

Læs indlægssedlen inden brug.

**3. UDLØBSDATO**

EXP

**4. BATCHNUMMER**

Lot

**5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER**

200 mg

**6. ANDET**

## **B. INDLÆGSSEDDEL**

## Indlægsseddel: Information til patienten

### Sivextro 200 mg filmovertrukne tabletter tedizolidphosphat

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

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

Se den nyeste indlægsseddel på [www.indlaegsseddel.dk](http://www.indlaegsseddel.dk).

#### Oversigt over indlægssedlen

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

#### 1. Virkning og anvendelse

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

Det anvendes til at behandle infektioner i hud og hudstrukturer hos voksne og unge i alderen 12 år og derover.

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

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

##### Tag ikke Sivextro

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

##### Advarsler og forsigtighedsregler

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

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

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

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

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

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

### Diarré

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

### Resistens over for antibiotika

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

### Mulige bivirkninger

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

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

### **Børn**

Dette lægemiddel må ikke bruges til børn under 12 år, da det ikke er undersøgt tilstrækkeligt hos denne population.

### **Brug af andre lægemidler sammen med Sivextro**

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

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

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

### **Graviditet og amning**

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



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

### **Trafik- og arbejdssikkerhed**

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

### **3. Sådan skal du tage Sivextro**

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

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

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

#### **Hvis du har taget for meget Sivextro**

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

#### **Hvis du har glemt at tage Sivextro**

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

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

#### **Hvis du holder op med at tage Sivextro**

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

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

### **4. Bivirkninger**

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

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

#### **Andre bivirkninger:**

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

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

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

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

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

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

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

### **Indberetning af bivirkninger**

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

## **5. Opbevaring**

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

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

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

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

## **6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger**

### **Sivextro indeholder:**

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

### Udseende og pakningsstørrelser

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

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

### Indehaver af markedsføringstilladelsen og fremstiller

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

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

#### België/Belgique/Belgien

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

#### Deutschland

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

#### Eesti

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

#### Ελλάδα

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

#### España

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

#### Lietuva

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

#### Luxembourg/Luxemburg

MSD Belgium  
Tél/Tel: +32(0)27766211  
dpoc\_belux@merck.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  
msdnorge@msd.no

#### 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@merck.com

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: + 354 535 7000

**Italia**

MSD Italia S.r.l.  
Tel: 800 23 99 89 (+39 06 361911)  
medicalinformation.it@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 67364224  
msd\_lv@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@merck.com

**United Kingdom (Northern Ireland)**

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

**Denne indlægsseddel blev senest ændret {MM/ÅÅÅÅ}.**

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

## Indlægsseddel: Information til patienten

### Sivextro 200 mg pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning tedizolidphosphat

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

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

Se den nyeste indlægsseddel på [www.indlaegsseddel.dk](http://www.indlaegsseddel.dk).

#### Oversigt over indlægssedlen

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

#### 1. Virkning og anvendelse

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

Det anvendes til at behandle infektioner i hud og hudstrukturer hos voksne og unge i alderen 12 år og derover.

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

#### 2. Det skal du vide, før du får Sivextro

##### Du må ikke få Sivextro

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

##### Advarsler og forsigtighedsregler

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

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

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

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

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

### Diarré

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

### Resistens over for antibiotika

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

### Mulige bivirkninger

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

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

### **Børn**

Dette lægemiddel må ikke bruges til børn under 12 år, da det ikke er undersøgt tilstrækkeligt hos denne population.

### **Brug af andre lægemidler sammen med Sivextro**

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

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

### **Graviditet og amning**

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

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

### **Trafik- og arbejdssikkerhed**

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

### **Sivextro indeholder natrium**

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

### 3. Sådan vil du få Sivextro

Du får Sivextro af en sygeplejerske eller en læge.

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

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

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

#### Hvis du har fået for meget Sivextro

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

#### Hvis en dosis er glemt

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

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

### 4. Bivirkninger

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

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

#### Andre bivirkninger:

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

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

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

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

- Overfølsomhedsreaktion
- Dehydrering (væsketab)
- Dårlig regulering af sukkersyge (diabetes)
- Smagsforstyrrelser
- Langsom hjerterytme (puls)
- Feber
- Hævede ankler og/eller fødder
- Unormal urinlugt, unormale blodprøver
- Infusionsreaktioner (kulderystelser, feberystelser, muskelsmerter, hævelse i ansigtet, kraftsløshed, besvimelse, åndenød, trykken for brystet og brystmerter (angina pectoris)).

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

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

### **Indberetning af bivirkninger**

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

## **5. Opbevaring**

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

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

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

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

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

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

## **6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger**

### **Sivextro indeholder:**

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

### **Udseende og pakningsstørrelser**

Sivextro er et hvidt til offwhite pulver til koncentrat til infusionsvæske i et hætteglas. Pulveret rekonstitueres i hætteglasset med 4 ml vand til injektionsvæsker. Det rekonstituerede koncentrat trækkes op af hætteglasset og tilsættes en infusionspose med 0,9 % natriumchloridinfusionsvæske (foregår på hospitalet).



Sivextro fås i pakninger med 1 eller 6 hætteglas.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

### **Indehaver af markedsføringstilladelsen**

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

### **Fremstiller**

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

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

### **België/Belgique/Belgien**

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

### **Deutschland**

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

### **Eesti**

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

### **Ελλάδα**

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

### **Lietuva**

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

### **Luxembourg/Luxemburg**

MSD Belgium  
Tél/Tel: +32(0)27766211  
dpoc\_belux@merck.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  
msdnorge@msd.no

### **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@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@merck.com

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: + 354 535 7000

**Italia**

MSD Italia S.r.l.  
Tel: 800 23 99 89 (+39 06 361911)  
medicalinformation.it@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 67364224  
msd\_lv@merck.com

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom (Northern Ireland)**

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

**Denne indlægsseddel blev senest ændret {MM/ÅÅÅÅ}.**

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

-----  
Nedenstående oplysninger er kun til sundhedspersoner:

Vigtigt: Se produktresuméet, før lægemidlet ordineres.

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

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

natriumchloridinfusionsvæske 0,9 %.

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

#### *Rekonstitution*

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

#### *Fortynding*

Inden administration skal det rekonstituerede koncentrat fortyndes yderligere i 250 ml natriumchloridinfusionsvæske 0,9 %. Posen må ikke omrystes. Den færdige infusionsvæske er en klar, farveløs eller lysegul opløsning.

#### *Infusion*

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

Sivextro skal administreres intravenøst over ca. 1 time.

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

Hætteglassene er kun til engangsbrug.

## **BILAG IV**

### **VIDENSKABELIGE KONKLUSIONER OG BEGRUNDELSER FOR ÆNDRING AF BETINGELSERNE FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN/-TILLADELSERNE**

## Videnskabelige konklusioner

Under hensyntagen til PRAC's vurderingsrapport om PSUR'en/PSUR'erne for tedizolidphosphat er PRAC nået frem til følgende videnskabelige konklusioner:

På baggrund af tilgængelige data om serotonin syndrom fra litteraturen og spontane indberetninger, inklusive nogle tilfælde med en tæt tidsmæssig sammenhæng, tilfælde med positiv *de-challenge* (symptomerne forsvandt ved seponering eller reduktion af dosis) og/eller *re-challenge* (symptomerne kom igen ved re-eksponering) samt på baggrund af en plausibel virkningsmekanisme, anså PRAC en årsagssammenhæng mellem tedizolidphosphat og serotonin syndrom for som minimum at være en rimelig mulighed. PRAC konkluderede, at produktinformationen for lægemidler, der indeholder tedizolidphosphat, skal ændres i overensstemmelse hermed.

CHMP har gennemgået PRAC's anbefaling og er enig i de overordnede konklusioner og begrundelser for anbefalingen.

### Begrundelse for ændring af betingelserne for markedsføringstilladelsen/-tilladelserne

På baggrund af de videnskabelige konklusioner for tedizolidphosphat er CHMP af den opfattelse, at benefit/risk-forholdet for lægemidlet/lægemidlerne indeholdende tedizolidphosphat forbliver uændret under forudsætning af, at de foreslåede ændringer indføres i produktinformationen.

CHMP anbefaler, at betingelserne for markedsføringstilladelsen/-tilladelserne ændres.