

ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Sivextro 200 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Filmtablette enthält 200 mg Tedizolidphosphat.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette (Tablette).

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

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Sivextro ist zur Behandlung von akuten bakteriellen Haut- und Weichgewebeeinfektionen (ABSSSI) bei Erwachsenen indiziert (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1).

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

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Tedizolidphosphat Filmtabletten oder Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung können als Initialtherapie angewendet werden. Patienten, die als Initialtherapie die parenterale Darreichungsform erhalten, können bei klinischer Indikation zur oralen Darreichungsform wechseln.

Empfohlene Dosis und Dauer

Die empfohlene Dosierung beträgt 200 mg einmal täglich über 6 Tage.

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

Vergessene Anwendung

Falls eine Dosis vergessen wurde, sollte sie so bald wie möglich eingenommen werden, sofern bis zur nächsten planmäßigen Dosis mehr als 8 Stunden verbleiben. Falls weniger als 8 Stunden bis zur nächsten Dosis verbleiben, muss der Patient bis zur nächsten planmäßigen Dosis warten. Die Patienten

dürfen nicht die doppelte Dosis einnehmen, um eine vergessene Dosis auszugleichen.

Ältere Patienten (≥65 Jahre)

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

Eingeschränkte Leberfunktion

Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

Eingeschränkte Nierenfunktion

Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Tedizolidphosphat bei Kindern unter 18 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen. Die zurzeit verfügbaren Daten werden in Abschnitt 5.2 beschrieben; eine Dosierungsempfehlung kann jedoch nicht gegeben werden.

Art der Anwendung

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

4.3 Gegenanzeigen

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

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Patienten mit Neutropenie

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Tedizolidphosphat bei Patienten mit Neutropenie (Anzahl neutrophiler Granulozyten <1000 Zellen/mm³) ist bisher nicht untersucht worden. In einem Tiermodell für Infektionen war die antibakterielle Aktivität von Tedizolidphosphat bei vollständigem Fehlen von Granulozyten vermindert. Die klinische Relevanz dieses Befundes ist nicht bekannt. Bei der Behandlung von Patienten mit Neutropenie und ABSSSI sollten andere Therapiemöglichkeiten in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitt 5.1).

Mitochondriale Dysfunktion

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

Myelosuppression

Unter der Behandlung mit Tedizolidphosphat sind bei einigen Studienteilnehmern verminderte Thrombozytenzahlen, verminderte Hämoglobinspiegel und verminderte Anzahlen neutrophiler Granulozyten beobachtet worden. Nach dem Absetzen von Tedizolid gingen die betreffenden hämatologischen Parameter wieder auf die prätherapeutischen Werte zurück. Bei Patienten, die mit einem anderen Mitglied der Oxazolidinon-Klasse behandelt wurden, sind Fälle von Myelosuppression (einschließlich Anämie, Leukopenie, Panzytopenie und Thrombozytopenie) aufgetreten; dabei schien das Risiko derartiger Wirkungen mit der Behandlungsdauer zusammenzuhängen.

Periphere Neuropathie und Sehnervenerkrankungen

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

Laktatazidose

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

Hypersensitivitätsreaktionen

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

Clostridium difficile-assoziierte Diarrhö

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

Bei allen Patienten mit schwerer Diarrhö nach der Anwendung von Antibiotika ist die Möglichkeit einer CDAD in Betracht zu ziehen. Eine sorgfältige Anamnese ist erforderlich, da Fälle von CDAD über zwei Monate nach der Anwendung von Antibiotika aufgetreten sind.

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

Monoaminoxidase-Hemmung

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

Serotonin-Syndrom

Es liegen Spontanberichte über das Auftreten des Serotonin-Syndroms im Zusammenhang mit einer kombinierten Anwendung eines anderen Mitglieds der Oxazolidinon-Klasse zusammen mit serotonergen Arzneistoffen vor (siehe Abschnitt 4.5).

Aus klinischen Studien der Phase 3 liegen keine Erfahrungen mit der Anwendung von Sivextro in Kombination mit serotonergen Wirkstoffen wie selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmern [SSRI], Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmern (SNRI), trizyklischen Antidepressiva, MAO-Hemmern, Triptanen und anderen Mitteln mit potenzieller adrenerger oder serotonerger Aktivität bei Patienten vor.

Nicht sensible Mikroorganismen

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

Tedizolidphosphat ist im Allgemeinen nicht aktiv gegen gramnegative Bakterien.

Frauen im gebärfähigen Alter

Frauen im gebärfähigen Alter müssen während der Anwendung von Tedizolidphosphat eine zuverlässige Empfängnisverhütungsmethode anwenden. Es ist derzeit nicht bekannt, ob Tedizolidphosphat die Wirksamkeit von hormonalen Kontrazeptiva verringern kann. Daher müssen Frauen, die hormonale Kontrazeptiva anwenden, eine zusätzliche Verhütungsmethode anwenden (siehe Abschnitt 4.5).

Einschränkungen der klinischen Daten

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

Im Bezug auf ABSSSI waren die Typen der behandelten Infektionen nur auf Zellulitis/Erysipel oder größere Hautabszesse sowie Wundinfektionen begrenzt. Andere Hautinfektionstypen wurden nicht untersucht.

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

In die kontrollierten klinischen Studien waren keine Patienten mit Neutropenie (Anzahl neutrophiler Granulozyten <1000 Zellen/ mm^3) und keine schwer immungeschwächten Patienten eingeschlossen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Pharmakokinetische Wechselwirkungen

Wie die Ergebnisse von *in vitro*-Studien zeigen, besteht das Risiko einer Enzyminduktion durch Tedizolidphosphat. Dies kann zu einer verminderten Wirksamkeit von begleitend angewendeten Arzneimitteln mit enger Substratspezifität zu CYP3A4 (wie oral angewendetes Midazolam, Triazolam, Alfentanil, Cyclosporin, Fentanyl, Pimozid, Chinidin, Sirolimus und Tacrolimus), CYP2B6 (Efavirenz), CYP2C9 (Warfarin) und P-gp (Digoxin) führen. Die von Tedizolidphosphat bewirkte Enzyminduktion kann außerdem die Wirksamkeit von hormonalen Kontrazeptiva verringern (siehe Abschnitt 4.4). Dies ist keine vollständige Auflistung. Bitte lesen Sie die Fachinformation des begleitend angewendeten Arzneimittels.

Potenziell besteht die Möglichkeit einer Wechselwirkung zwischen oralem Tedizolidphosphat und oral angewendeten Substraten des Brustkrebs-Resistenzproteins (BCRP). Aufgrund der Hemmung von BCRP könnte sich die Exposition von Arzneimitteln wie Imatinib, Lapatinib, Methotrexat, Pitavastatin, Rosuvastatin, Sulfasalazin und Topotecan erhöhen (siehe Abschnitt 5.2). Falls möglich, sollte in Betracht gezogen werden, die Anwendung der Begleittherapie während der sechstägigen Behandlung mit Tedizolidphosphat zu unterbrechen.

Die *in vitro*-Daten weisen auf eine potenziell inhibitorische Wirkung von Tedizolidphosphat auf einen organischen Anionen-Transporter (OATP1B1) hin. Es ist nicht bekannt, inwieweit dieser Befund *in vivo* relevant ist. Die Hemmung von OATP1B1 könnte eine erhöhte Exposition von Arzneimitteln wie Statinen (Atorvastatin, Fluvastatin, Pitavastatin und Lovastatin), Repaglinid, Bosentan, Valsartan, Olmesartan und Glyburid zur Folge haben. Falls möglich, sollte in Betracht gezogen werden, die

Anwendung der Begleittherapie während der sechstägigen Behandlung mit Tedizolidphosphat zu unterbrechen.

Pharmakodynamische Wechselwirkungen

Monoaminoxidase-Hemmung

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

Potenzielle serotonerge Wechselwirkungen

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

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

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

Stillzeit

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

Fertilität

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

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

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt. Sivextro kann einen geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen haben, da es Schwindelgefühl, Ermüdung oder gelegentlich Somnolenz verursachen kann (siehe Abschnitt 4.8).

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die Sicherheit von Tedizolidphosphat ist an insgesamt 1.485 Studienteilnehmern beurteilt worden, die mindestens eine Dosis Tedizolidphosphat oral oder intravenös erhalten hatten. Die primäre Datenbasis zur Sicherheit bilden die klinischen Phase-3-Studien, in denen 662 Studienteilnehmer 200 mg Tedizolidphosphat oral und/oder intravenös (331/662 Patienten) über maximal 6 Tage erhielten.

Bei etwa 22,4% der in den klinischen Phase-3-Studien mit Sivextro behandelten Patienten (n=662) trat infolge der Behandlung mindestens eine Nebenwirkung auf. Bei den Patienten, die Tedizolidphosphat in den zusammengefassten kontrollierten klinischen Phase-3-Studien erhalten hatten (Tedizolid 200 mg einmal täglich über 6 Tage), waren die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen Übelkeit (6,9%), Kopfschmerz (3,5%), Diarrhö (3,2%) und Erbrechen (2,3%). Diese waren im Allgemeinen leicht bis mäßig ausgeprägt.

Liste der Nebenwirkungen in Tabellenform

Die folgenden Nebenwirkungen wurden in zwei vergleichenden Pivotalstudien der Phase 3 mit Sivextro festgestellt (Tabelle 1). Im Vergleich war das Sicherheitsprofil bei den Patienten, die Sivextro intravenös allein erhalten hatten, nahezu das gleiche wie bei den Patienten, die die orale Darreichungsform allein erhalten hatten, bis auf die höhere Anzahl gemeldeter Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts bei oraler Anwendung. Die Nebenwirkungen sind nach bevorzugter Bezeichnung (PT) und Organsystemklasse sowie nach ihrer Häufigkeit klassifiziert. Die Häufigkeiten werden wie folgt definiert: sehr häufig ($\geq 1/10$); häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$); gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); sehr selten ($< 1/10.000$).

Tabelle 1 Häufigkeit von Nebenwirkungen nach Organsystemklassen in den zusammengefassten vergleichenden klinischen Phase-3-Studien

Organsystemklasse	Häufig	Gelegentlich
Infektionen und parasitäre Erkrankungen		vulvovaginale Pilzinfektion
		Pilzinfektion
		vulvovaginale Candidose
		Abszess
		Clostridium difficile-Kolitis
		Dermatophytose
		orale Candidose
		Atemwegsinfektion
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems		Lymphadenopathie
Erkrankungen des Immunsystems		Arzneimittelüberempfindlichkeit
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		Dehydratation
		Diabetes mellitus ungenügend eingestellt
		Hyperkaliämie
Psychiatrische Erkrankungen		Schlaflosigkeit
		Schlafstörung
		Angst
		Alptraum
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerz	Somnolenz
	Schwindelgefühl	Geschmacksstörung
		Tremor
		Parästhesie
		Hypoästhesie
Augenerkrankungen		Sehen verschwommen
		Mouches volantes
Herzerkrankungen		Bradykardie
Gefäßerkrankungen		Hitzegefühl
		Hitzewallung

Organsystemklasse	Häufig	Gelegentlich
Erkrankungen der Atemwege des Brustraums und Mediastinums		Husten
		Nasenschleimhaut trocken
		Lungenstauung
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Übelkeit	Abdominalschmerz
	Diarrhö	Obstipation
	Erbrechen	Abdominale Beschwerden
		Mundtrockenheit
		Dyspepsie
		Schmerzen Oberbauch
		Flatulenz
		Gastroösophageale Refluxerkrankung
		Blutstuhl
		Brechreiz
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Pruritus generalisiert	Hyperhidrosis
		Pruritus
		Ausschlag
		Urtikaria
		Alopezie
		erythematöser Hautausschlag
		Ausschlag generalisiert
		Akne
		allergischer Pruritus
		Ausschlag makulo-papulös
		Ausschlag papulös
		Ausschlag mit Juckreiz
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen		Arthralgie
		Muskelspasmen
		Rückenschmerzen
		Gliederbeschwerden
		Nackenschmerzen
Erkrankungen der Nieren und Harnwege		Uringeruch anormal
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse		vulvovaginaler Pruritus
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Ermüdung	Schüttelfrost
		Reizbarkeit
		Fieber
		peripheres Ödem
Untersuchungen		Griffstärke abgeschwächt
		Transaminasen erhöht
		Leukozytenzahl erniedrigt

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

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

4.9 Überdosierung

Im Falle einer Überdosis sollte Sivextro abgesetzt und eine allgemeine unterstützende Behandlung eingeleitet werden. Durch Hämodialyse lässt sich Tedizolid nicht in nennenswertem Maße aus dem

Körperkreislauf eliminieren. In den klinischen Studien betrug die höchste angewendete Einzeldosis 1.200 mg. Alle bei diesem Dosisniveau beobachteten Nebenwirkungen waren leicht oder mäßig ausgeprägt.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: **noch nicht zugewiesen**, ATC-Code: **noch nicht zugewiesen**

Wirkmechanismus

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

Tedizolid ist in erster Linie aktiv gegen grampositive Bakterien.

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

Resistenz

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

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

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

Antibakterielle Aktivität in der Kombination mit anderen antibakteriellen und antifungalen Wirkstoffen

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

Breakpoints für Sensibilitätstests

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

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

Pharmakokinetische/pharmakodynamische Zusammenhänge

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

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

Klinische Wirksamkeit gegen spezifische Erreger

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

Akute bakterielle Haut- und Weichgewebeeinfektionen

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

Antibakterielle Aktivität gegen andere relevante Erreger

Gegen die folgenden Erreger wurde keine klinische Wirksamkeit nachgewiesen, obwohl die *in vitro*-Studien darauf hindeuten, dass eine Sensibilität gegen Tedizolid bestünde, sofern die Erreger keine erworbenen Resistenzmechanismen aufwiesen:

- *Staphylococcus lugdunensis*

Kinder und Jugendliche

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

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

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

Populations-Pharmakokinetik an Patienten aus den Phase 3 Studien.

Resorption

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

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

Verteilung

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

Biotransformation

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

Elimination

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

Linearität/Nicht-Linearität

In Bezug auf Dosis und Zeit weist Tedizolid ein lineares pharmakokinetisches Profil auf. Innerhalb des Dosierungsbereichs von 200 mg bis 1200 mg (orale Einzeldosis) bzw. 100 mg bis 400 mg (intravenöse Einzeldosis) stiegen die C_{\max} - und AUC-Werte von Tedizolid etwa proportional zur Dosis. Konzentrationen im Fließgleichgewicht werden innerhalb von 3 Tagen erreicht, was darauf hinweist, dass nach mehrfacher oraler oder intravenöser Gabe einmal täglich eine mit etwa 30% mäßige Akkumulation des Wirkstoffs stattfindet, wie es die Halbwertszeit von etwa 12 Stunden bereits erwarten lässt.

Besondere Patientengruppen

Eingeschränkte Nierenfunktion

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

Eingeschränkte Leberfunktion

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

Ältere Patienten (≥ 65 Jahre)

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

Kinder und Jugendliche

Die Pharmakokinetik von Tedizolid wurde an jugendlichen Studienteilnehmern (12 bis 17 Jahre; n=20) nach Anwendung einer oralen bzw. i.v.-Einzeldosis von Sivextro 200 mg beurteilt. Die Durchschnittswerte von C_{\max} und $AUC_{0-\infty}$ bei oraler bzw. i.v.-Anwendung von Tedizolid 200 mg waren bei jugendlichen und bei gesunden erwachsenen Probanden gleich.

Geschlecht

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

Studien zu Arzneimittelwechselwirkungen

Enzyme des Arzneimittelstoffwechsels

In vitro-Studien mit humanen Lebermikrosomen weisen darauf hin, dass Tedizolidphosphat und Tedizolid keine signifikante inhibitorische Wirkung auf den durch die Cytochrom-P450-Isoenzyme CYP1A2, CYP2C19, CYP2A6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6 und CYP3A4 vermittelten Stoffwechsel haben. In Leberzellen wurde *in vitro* eine Induktion der CYP3A4 mRNA beobachtet (siehe Abschnitt 4.5).

In vitro wurden mehrere Isoformen von Sulfotransferasen (SULT) identifiziert, die in der Lage sind, mit Tedizolid zu konjugieren (mehrere Familien umspannend; SULT1A1, SULT1A2 und SULT2A1), was darauf hindeutet, dass kein einzelnes Isoenzym für die Tedizolid-Clearance kritisch ist.

Membrantransporter

In vitro wurde geprüft, inwieweit Tedizolid oder Tedizolidphosphat den Transport von Prüfsubstraten wichtiger Transportproteine für die Aufnahme (OAT1, OAT3, OATP1B1, OATP1B3, OCT1 und OCT2) und den Ausstrom (P-gp und BCRP) von Wirkstoffen hemmen können. Mit Ausnahme von BCRP, das durch Tedizolid gehemmt wird, wurde keine durchgängige Hemmung eines Transportproteins beobachtet. Tedizolid hemmte OATP1B1 um ~30% bei 30 μ M.

Monoaminoxidase-Hemmung

Tedizolid ist *in vitro* ein reversibler Inhibitor der Monoaminoxidase-Enzyme (MAO); vergleicht man jedoch die IC_{50} und die erwartete Plasmaexposition beim Menschen, so wird keine Wechselwirkung

erwartet. In den speziell zur Beurteilung des Potenzials für solche Wechselwirkungen durchgeführten Phase-1-Studien wurden keine Anzeichen für eine MAO-A-Hemmung beobachtet.

Adrenerge Wirkstoffe

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

Serotonerge Wirkstoffe

In einem Mausmodell zur Prognose der serotonergen Aktivität im Gehirn haben sich die serotonergen Wirkungen bei Tedizolidphosphat-Dosierungen, die bis zum 30-Fachen über der entsprechenden Dosis für den Menschen lagen, nicht von denen der Vehikel-Kontrolle unterschieden. Zur Wechselwirkung zwischen serotonergen Wirkstoffen und Tedizolidphosphat bei Patienten liegen nur begrenzte Daten vor. Probanden, die serotonerge Wirkstoffe, einschließlich Antidepressiva wie selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRIs), trizyklische Antidepressiva und Serotonin 5-Hydroxytryptamin- (5-HT₁-) Rezeptoragonisten (Triptane), Meperidin oder Buspiron anwenden, waren in den Phase-3-Studien ausgeschlossen.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Mit Tedizolidphosphat wurden keine Langzeitstudien zur Karzinogenität durchgeführt.

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

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

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

In oralen Dosierungen bis zur getesteten Höchstdosis von 50 mg/kg/Tag bzw. in oralen Dosierungen bis zur getesteten Höchstdosis von 15 mg/kg/Tag hat Tedizolidphosphat keine unerwünschten

Wirkungen auf die Fertilität oder die reproduktive Leistung, einschließlich der Spermatogenese, von männlichen Ratten bzw. von erwachsenen weiblichen Ratten gezeigt. Diese Dosierungen entsprechen etwa einer 5,3-fachen (Männchen) bzw. einer 4,2-fachen (Weibchen) therapeutischen Exposition (AUC).

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

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

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern

Mikrokristalline Cellulose
Mannitol
Povidon
Crospovidon
Magnesiumstearat

Filmbeschichtung

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

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

6 × 1 Tablette in durchsichtigen, aus Aluminiumfolien und Polyvinylchlorid (PVC)/Polyvinylidenchlorid (PVdC) bestehenden perforierten Blisterfolien zur Abgabe von Einzeldosen.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Cubist (UK) Ltd
Unit 1 Horizon Business Village
No 1, Brooklands Road
Weybridge
Surrey KT13 0RU
Vereinigtes Königreich

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/15/991/001

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

10. STAND DER INFORMATION

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

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Sivextro 200 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Durchstechflasche enthält Dinatrium-Tedizolidphosphat entsprechend 200 mg Tedizolidphosphat.

Nach der Rekonstitution enthält jeder ml 50 mg Tedizolidphosphat.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

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

Weißes bis cremefarbenes Pulver.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Sivextro ist zur Behandlung akuter bakterieller Haut- und Weichgewebeeinfektionen (ABSSSI) bei Erwachsenen indiziert (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1).

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

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Tedizolidphosphat Filmtabletten oder Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung können als Initialtherapie angewendet werden. Patienten, die als Initialtherapie die parenterale Darreichungsform erhalten, können bei klinischer Indikation zur oralen Darreichungsform wechseln.

Empfohlene Dosis und Dauer

Die empfohlene Dosierung beträgt 200 mg einmal täglich über 6 Tage.

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

Vergessene Anwendung

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

Ältere Patienten (≥65 Jahre)

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

Eingeschränkte Leberfunktion

Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

Eingeschränkte Nierenfunktion

Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Tedizolidphosphat bei Kindern unter 18 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen. Die zurzeit verfügbaren Daten werden in Abschnitt 5.2 beschrieben; eine Dosierungsempfehlung kann jedoch nicht gegeben werden.

Art der Anwendung

Sivextro muss als intravenöse Infusion über einen Zeitraum von 60 Minuten angewendet werden.

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

4.3 Gegenanzeigen

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

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Patienten mit Neutropenie

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Tedizolidphosphat bei Patienten mit Neutropenie (Anzahl neutrophiler Granulozyten <1000 Zellen/mm³) ist bisher nicht untersucht worden. In einem Tiermodell für Infektionen war die antibakterielle Aktivität von Tedizolidphosphat bei vollständigem Fehlen von Granulozyten vermindert. Die klinische Relevanz dieses Befundes ist nicht bekannt. Bei der Behandlung von Patienten mit Neutropenie und ABSSSI sollten andere Therapiemöglichkeiten in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitt 5.1).

Mitochondriale Dysfunktion

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

Myelosuppression

Unter der Behandlung mit Tedizolidphosphat sind bei einigen Studienteilnehmern verminderte Thrombozytenzahlen, verminderte Hämoglobinspiegel und verminderte Anzahlen neutrophiler Granulozyten beobachtet worden. Nach dem Absetzen von Tedizolid gingen die betreffenden

hämatologischen Parameter wieder auf die prätherapeutischen Werte zurück. Bei Patienten, die mit einem anderen Mitglied der Oxazolidinon-Klasse behandelt wurden, sind Fälle von Myelosuppression (einschließlich Anämie, Leukopenie, Panzytopenie und Thrombozytopenie) aufgetreten; dabei schien das Risiko derartiger Wirkungen mit der Behandlungsdauer zusammenzuhängen.

Periphere Neuropathie und Sehnervenerkrankungen

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

Laktatazidose

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

Hypersensitivitätsreaktionen

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

Clostridium difficile-assoziierte Diarrhö

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

Bei allen Patienten mit schwerer Diarrhö nach der Anwendung von Antibiotika ist die Möglichkeit einer CDAD in Betracht zu ziehen. Eine sorgfältige Anamnese ist erforderlich, da Fälle von CDAD über zwei Monate nach der Anwendung von Antibiotika aufgetreten sind.

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

Monoaminoxidase-Hemmung

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

Serotonin-Syndrom

Es liegen Spontanberichte über das Auftreten des Serotonin-Syndroms im Zusammenhang mit einer kombinierten Anwendung eines anderen Mitglieds der Oxazolidinon-Klasse zusammen mit serotonergen Arzneistoffen vor (siehe Abschnitt 4.5).

Aus klinischen Studien der Phase 3 liegen keine Erfahrungen mit der Anwendung von Sivextro in Kombination mit serotonergen Wirkstoffen wie selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmern [SSRI], Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmern (SNRI), trizyklischen Antidepressiva,

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

Nicht sensible Mikroorganismen

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

Tedizolidphosphat ist im Allgemeinen nicht aktiv gegen gramnegative Bakterien.

Frauen im gebärfähigen Alter

Frauen im gebärfähigen Alter müssen während der Anwendung von Tedizolidphosphat eine zuverlässige Empfängnisverhütungsmethode anwenden. Es ist derzeit nicht bekannt, ob Tedizolidphosphat die Wirksamkeit von hormonalen Kontrazeptiva verringern kann. Daher müssen Frauen, die hormonale Kontrazeptiva anwenden, eine zusätzliche Verhütungsmethode anwenden (siehe Abschnitt 4.5).

Einschränkungen der klinischen Daten

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

Im Bezug auf ABSSSI waren die Typen der behandelten Infektionen nur auf Zellulitis/Erysipel oder größere Hautabszesse sowie Wundinfektionen begrenzt. Andere Hautinfektionstypen wurden nicht untersucht.

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

In die kontrollierten klinischen Studien waren keine Patienten mit Neutropenie (Anzahl neutrophiler Granulozyten <1000 Zellen/mm³) und keine schwer immungeschwächten Patienten eingeschlossen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Pharmakokinetische Wechselwirkungen

Wie die Ergebnisse von *in vitro*-Studien zeigen, besteht das Risiko einer Enzyminduktion durch Tedizolidphosphat. Dies kann zu einer verminderten Wirksamkeit von begleitend angewendeten Arzneimitteln mit enger Substratspezifität zu CYP3A4 (wie oral angewendetes Midazolam, Triazolam, Alfentanil, Cyclosporin, Fentanyl, Pimozid, Chinidin, Sirolimus und Tacrolimus), CYP2B6 (Efavirenz), CYP2C9 (Warfarin) und P-gp (Digoxin) führen. Die von Tedizolidphosphat bewirkte Enzyminduktion kann außerdem die Wirksamkeit von hormonalen Kontrazeptiva verringern (siehe Abschnitt 4.4). Dies ist keine vollständige Auflistung. Bitte lesen Sie die Fachinformation des begleitend angewendeten Arzneimittels.

Die *in vitro*-Daten weisen auf eine potenziell inhibitorische Wirkung von Tedizolidphosphat auf einen organischen Anionen-Transporter (OATP1B1) hin. Es ist nicht bekannt, inwieweit dieser Befund *in vivo* relevant ist. Die Hemmung von OATP1B1 könnte eine erhöhte Exposition von Arzneimitteln wie Statinen (Atorvastatin, Fluvastatin, Pitavastatin und Lovastatin), Repaglinid, Bosentan, Valsartan, Olmesartan und Glyburid zur Folge haben. Falls möglich, sollte in Betracht gezogen werden, die Anwendung der Begleitmedikation während der sechstägigen Behandlung mit Tedizolidphosphat zu unterbrechen.

Pharmakodynamische Wechselwirkungen

Monoaminoxidase-Hemmer

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

Potenzielle serotonerge Wechselwirkungen

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

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

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

Stillzeit

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

Fertilität

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

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

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt. Sivextro kann einen geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen haben, da es Schwindelgefühl, Ermüdung oder gelegentlich Somnolenz verursachen kann (siehe Abschnitt 4.8).

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die Sicherheit von Tedizolidphosphat ist an insgesamt 1.485 Studienteilnehmern beurteilt worden, die mindestens eine Dosis Tedizolidphosphat oral oder intravenös erhalten hatten. Die primäre Datenbasis zur Sicherheit bilden die klinischen Phase-3-Studien, in denen 662 Studienteilnehmer 200 mg Tedizolidphosphat oral und/oder intravenös (331/662 Patienten) über maximal 6 Tage erhielten.

Bei etwa 22,4% der in den klinischen Phase-3-Studien mit Sivextro behandelten Patienten (n=662) trat infolge der Behandlung mindestens eine Nebenwirkung auf. Bei den Patienten, die Tedizolidphosphat in den zusammengefassten kontrollierten klinischen Phase-3-Studien erhalten hatten (Tedizolid 200 mg einmal täglich über 6 Tage), waren die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen Übelkeit (6,9%), Kopfschmerz (3,5%), Diarrhö (3,2%) und Erbrechen (2,3%). Diese waren im Allgemeinen leicht bis mäßig ausgeprägt.

Liste der Nebenwirkungen in Tabellenform

Die folgenden Nebenwirkungen wurden in zwei vergleichenden Pivotalstudien der Phase 3 mit Sivextro festgestellt (Tabelle 1). Im Vergleich war das Sicherheitsprofil bei den Patienten, die Sivextro intravenös allein erhalten hatten, nahezu das gleiche wie bei den Patienten, die die orale Darreichungsform allein erhalten hatten, bis auf die höhere Anzahl gemeldeter Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts bei oraler Anwendung. Die Nebenwirkungen sind nach bevorzugter Bezeichnung (PT) und Organsystemklasse sowie nach ihrer Häufigkeit klassifiziert. Die Häufigkeiten werden wie folgt definiert: sehr häufig ($\geq 1/10$); häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$); gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); selten $\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); sehr selten ($< 1/10.000$).

Tabelle 1 Häufigkeit von Nebenwirkungen nach Organsystemklassen in den zusammengefassten vergleichenden klinischen Phase-3-Studien

Organsystemklasse	Häufig	Gelegentlich
Infektionen und parasitäre Erkrankungen		vulvovaginale Pilzinfektion
		Pilzinfektion
		vulvovaginale Candidose
		Abszess
		Clostridium difficile-Kolitis
		Dermatophytose
		orale Candidose
		Atemwegsinfektion
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems		Lymphadenopathie
Erkrankungen des Immunsystems		Arzneimittelüberempfindlichkeit
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		Dehydratation
		Diabetes mellitus ungenügend eingestellt
		Hyperkaliämie
Psychiatrische Erkrankungen		Schlaflosigkeit
		Schlafstörung
		Angst
		Alptraum
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerz	Somnolenz
	Schwindelgefühl	Geschmacksstörung
		Tremor
		Parästhesie
		Hypoästhesie
Augenerkrankungen		Sehen verschwommen
		Mouches volantes
Herzerkrankungen		Bradykardie
Gefäßerkrankungen		Hitzegefühl
		Hitzewallung
Erkrankungen der Atemwege des		Husten

Organsystemklasse	Häufig	Gelegentlich	
Brustraums und Mediastinum		Nasenschleimhaut trocken	
		Lungenstauung	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Übelkeit	Abdominalschmerz	
	Diarrhö	Obstipation	
	Erbrechen		Abdominale Beschwerden
			Mundtrockenheit
			Dyspepsie
			Schmerzen Oberbauch
			Flatulenz
			Gastroösophageale Refluxerkrankung
			Blutstuhl
			Brechreiz
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Pruritus generalisiert	Hyperhidrosis	
		Pruritus	
		Ausschlag	
		Urtikaria	
		Alopezie	
		erythematöser Hautausschlag	
		Ausschlag generalisiert	
		Akne	
		allergischer Pruritus	
		Ausschlag makulo-papulös	
		Ausschlag papulös	
Ausschlag mit Juckreiz			
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen		Arthralgie	
		Muskelspasmen	
		Rückenschmerzen	
		Gliederbeschwerden	
		Nackenschmerzen	
Erkrankungen der Nieren und Harnwege		Uringeruch anormal	
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse		vulvovaginaler Pruritus	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Ermüdung	Schüttelfrost	
		Schmerzen an der Infusionsstelle	
		Phlebitis an den Infusionsstelle	
		Reizbarkeit	
		Fieber	
		Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion	
Untersuchungen		peripheres Ödem	
		Griffstärke abgeschwächt	
		Transaminasen erhöht	
		Leukozytenzahl erniedrigt	

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

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

4.9 Überdosierung

Im Falle einer Überdosis sollte Sivextro abgesetzt und eine allgemeine unterstützende Behandlung eingeleitet werden. Durch Hämodialyse lässt sich Tedizolid nicht in nennenswertem Maße aus dem Körperkreislauf eliminieren. In den klinischen Studien betrug die höchste angewendete Einzeldosis 1.200 mg. Alle bei diesem Dosisniveau beobachteten Nebenwirkungen waren leicht oder mäßig ausgeprägt.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: **noch nicht zugewiesen**, ATC-Code: **noch nicht zugewiesen**

Wirkmechanismus

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

Tedizolid ist in erster Linie aktiv gegen grampositive Bakterien.

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

Resistenz

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

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

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

Antibakterielle Aktivität in der Kombination mit anderen antibakteriellen und antifungalen Wirkstoffen

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

Breakpoints für Sensibilitätstests

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

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

Pharmakokinetische/pharmakodynamische Zusammenhänge

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

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

Klinische Wirksamkeit gegen spezifische Erreger

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

Akute bakterielle Haut- und Weichgewebeeinfektionen

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

Antibakterielle Aktivität gegen andere relevante Erreger

Gegen die folgenden Erreger wurde keine klinische Wirksamkeit nachgewiesen, obwohl die *in vitro*-Studien darauf hindeuten, dass eine Sensibilität gegen Tedizolid bestünde, sofern die Erreger keine erworbenen Resistenzmechanismen aufwiesen:

- *Staphylococcus lugdunensis*

Kinder und Jugendliche

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

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

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

Populations-Pharmakokinetik an Patienten aus den Phase-3-Studien.

Resorption

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

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

Verteilung

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

Biotransformation

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

Elimination

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

Linearität/Nicht-Linearität

In Bezug auf Dosis und Zeit weist Tedizolid ein lineares pharmakokinetisches Profil auf. Innerhalb des Dosierungsbereichs von 200 mg bis 1200 mg (orale Einzeldosis) bzw. 100 mg bis 400 mg (intravenöse Einzeldosis) stiegen die C_{\max} - und AUC-Werte von Tedizolid etwa proportional zur Dosis. Konzentrationen im Fließgleichgewicht werden innerhalb von 3 Tagen erreicht, was darauf hinweist, dass nach mehrfacher oraler oder intravenöser Gabe einmal täglich eine mit etwa 30% mäßige Akkumulation des Wirkstoffs stattfindet, wie es die Halbwertszeit von etwa 12 Stunden bereits erwarten lässt.

Besondere Patientengruppen

Eingeschränkte Nierenfunktion

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

Eingeschränkte Leberfunktion

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

Ältere Patienten (≥ 65 Jahre)

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

Kinder und Jugendliche

Die Pharmakokinetik von Tedizolid wurde an jugendlichen Studienteilnehmern (12 bis 17 Jahre; n=20) nach Anwendung einer oralen bzw. i.v.-Einzeldosis von Sivextro 200 mg beurteilt. Die Durchschnittswerte von C_{\max} und $AUC_{0-\infty}$ bei oraler bzw. i.v.-Anwendung von Tedizolid 200 mg waren bei jugendlichen und bei gesunden erwachsenen Probanden gleich.

Geschlecht

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

Studien zu Arzneimittelwechselwirkungen

Enzyme des Arzneimittelstoffwechsels

In vitro-Studien mit humanen Lebermikrosomen weisen darauf hin, dass Tedizolidphosphat und Tedizolid keine signifikante inhibitorische Wirkung auf den durch die Cytochrom-P450-Isoenzyme CYP1A2, CYP2C19, CYP2A6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6 und CYP3A4 vermittelten Stoffwechsel haben. In Leberzellen wurde *in vitro* eine Induktion der CYP3A4 mRNA beobachtet (siehe Abschnitt 4.5).

In vitro wurden mehrere Isoformen von Sulfotransferasen (SULT) identifiziert, die in der Lage sind, mit Tedizolid zu konjugieren (mehrere Familien umspannend; SULT1A1, SULT1A2 und SULT2A1), was darauf hindeutet, dass kein einzelnes Isoenzym für die Tedizolid-Clearance kritisch ist.

Membrantransporter

In vitro wurde geprüft, inwieweit Tedizolid oder Tedizolidphosphat den Transport von Prüfsubstraten wichtiger Transportproteine für die Aufnahme (OAT1, OAT3, OATP1B1, OATP1B3, OCT1 und OCT2) und den Ausstrom (P-gp und BCRP) von Wirkstoffen hemmen können. Mit Ausnahme von BCRP, das durch Tedizolid gehemmt wird, wurde keine durchgängige Hemmung eines Transportproteins beobachtet. Tedizolid hemmte OATP1B1 um ~30% bei 30 μ M.

Monoaminoxidase-Hemmung

Tedizolid ist *in vitro* ein reversibler Inhibitor der Monoaminoxidase-Enzyme (MAO); vergleicht man jedoch die IC_{50} und die erwartete Plasmaexposition beim Menschen, so wird keine Wechselwirkung

erwartet. In den speziell zur Beurteilung des Potenzials für solche Wechselwirkungen durchgeführten Phase-1-Studien wurden keine Anzeichen für eine MAO-A-Hemmung beobachtet.

Adrenerge Wirkstoffe

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

Serotonerge Wirkstoffe

In einem Mausmodell zur Prognose der serotonergen Aktivität im Gehirn haben sich die serotonergen Wirkungen bei Tedizolidphosphat-Dosierungen, die bis zum 30-Fachen über der entsprechenden Dosis für den Menschen lagen, nicht von denen der Vehikel-Kontrolle unterschieden. Zur Wechselwirkung zwischen serotonergen Wirkstoffen und Tedizolidphosphat bei Patienten liegen nur begrenzte Daten vor. Probanden, die serotonerge Wirkstoffe, einschließlich Antidepressiva wie selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRIs), trizyklische Antidepressiva und Serotonin 5-Hydroxytryptamin- (5-HT₁-) Rezeptoragonisten (Triptane), Meperidin oder Buspiron anwenden, waren in den Phase-3-Studien ausgeschlossen.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Mit Tedizolidphosphat wurden keine Langzeitstudien zur Karzinogenität durchgeführt.

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

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

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

In oralen Dosierungen bis zur getesteten Höchstdosis von 50 mg/kg/Tag bzw. in oralen Dosierungen bis zur getesteten Höchstdosis von 15 mg/kg/Tag hat Tedizolid keine unerwünschten Wirkungen auf die Fertilität oder die reproduktive Leistung, einschließlich der Spermatogenese, von männlichen Ratten bzw. von erwachsenen weiblichen Ratten gezeigt. Diese Dosierungen entsprechen etwa einer 5,3-fachen (Männchen) bzw. einer 4,2-fachen (Weibchen) therapeutischen Exposition (AUC).

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

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

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Mannitol
Natriumhydroxid (zur pH-Einstellung)
Salzsäure (zur pH-Einstellung)

6.2 Inkompatibilitäten

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

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

Nach der Rekonstitution sollte die Lösung innerhalb von 4 Stunden (Aufbewahrung bei Zimmertemperatur) oder innerhalb von 24 Stunden (Aufbewahrung bei 2°C bis 8°C) verwendet werden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich. Aufbewahrungsbedingungen nach Rekonstitution und Verdünnung des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Transparente, röhrenförmige Durchstechflasche aus Borosilikatglas vom Typ I (10 ml) mit einem Stopfen aus grauem silikonisierten Chlorobutylkautschuk. In Packungen mit 1 Durchstechflasche und mit 6 Durchstechflaschen erhältlich.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Die Sivextro-Durchstechflaschen sind zur einmaligen Anwendung bestimmt.

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

Bei der Zubereitung der Infusionslösung muss eine aseptische Technik angewendet werden. Der Inhalt von Sivextro muss mit 4 ml Wasser für Injektionszwecke rekonstituiert und vorsichtig verwirbelt werden, bis sich das Pulver vollständig aufgelöst hat. Schütteln oder schnelle Bewegungen sind zu vermeiden, da dies zu Schaumbildung führen kann.

Für die Anwendung muss die rekonstituierte Lösung in 250 ml einer 0,9%igen Natriumchlorid-Injektionslösung weiter verdünnt werden. Der Beutel darf nicht geschüttelt werden. Die entstandene Lösung ist eine klare, farblose oder leicht gelbe Lösung, die etwa innerhalb 1 Stunde angewendet werden muss.

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

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

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

Cubist (UK) Ltd
Unit 1 Horizon Business Village
No 1, Brooklands Road
Weybridge
Surrey KT13 0RU
Vereinigtes Königreich

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

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

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

10. STAND DER INFORMATION

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

ANHANG II

- A. HERSTELLER, DIE FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH SIND**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

A. HERSTELLER, DIE FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH SIND

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

PATHEON ITALIA S.P.A.
2° Trav. SX Via Morolense, 5, Ferentino, 03013, Italien

PATHEON UK LIMITED
Kingfisher Drive, Covingham, Swindon, SN3 5BZ, Vereinigtes Königreich

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

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

Arzneimittel, das der Verschreibungspflicht unterliegt.

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

- **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen legt den ersten der regelmäßig zu aktualisierenden Unbedenklichkeitsberichte für dieses Arzneimittel innerhalb von 6 Monaten nach der Zulassung vor. Anschließend legt er regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte für dieses Arzneimittel gemäß den Anforderungen der – nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten – Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) vor.

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

- **Risikomanagement-Plan (RMP)**

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

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

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

Fallen die Vorlage eines PSUR und die Aktualisierung eines RMP zeitlich zusammen, können beide gleichzeitig vorgelegt werden.

ANHANG III
ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

A. ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON (BLISTERPACKUNG)

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Sivextro 200 mg Filmtabletten
Tedizolidphosphat

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Filmtablette enthält 200 mg Tedizolidphosphat.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

6 x 1 Filmtablette

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.

Zum Einnehmen

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

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

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Cubist (UK) Ltd
Surrey KT13 0RU
Vereinigtes Königreich

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/15/991/001

13. CHARGENBEZEICHUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Sivextro

MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN

BLISTERPACKUNGEN

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Sivextro 200 mg Tabletten
Tedizolidphosphat

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Cubist (UK) Ltd

3. VERFALLDATUM

Verw. bis

4. CHARGENBEZEICHUNG

Ch.-B.:

5. WEITERE ANGABEN

Abziehen und herausdrücken

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON (DURCHSTECHFLASCHE)

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

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

2. WIRKSTOFF(E)

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

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Mannitol, Natriumhydroxid, Salzsäure

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

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

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.

Intravenöse Anwendung nach Rekonstitution und Verdünnung
Zur einmaligen Anwendung

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

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

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Cubist (UK) Ltd
Surrey KT13 0RU
Vereinigtes Königreich

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

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

13. CHARGENBEZEICHUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Sivextro

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN

ETIKETT DER DURCHSTECHFLASCHEN

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

Sivextro 200 mg Pulver zur Herstellung eines Konzentrats
Tedizolidphosphat

i.v.

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.

3. VERFALLDATUM

Verw. bis

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

200 mg

6. WEITERE ANGABEN

B. PACKUNGSBEILAGE

Gebrauchsinformation: Information für Patienten

Sivextro 200 mg Filmtabletten Tedizolidphosphat

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Sie können dabei helfen, indem Sie jede auftretende Nebenwirkung melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Ende Abschnitt 4.

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

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

Was in dieser Packungsbeilage steht

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

1. Was ist Sivextro und wofür wird es angewendet?

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

Es wird bei Erwachsenen zur Behandlung von Infektionen der Haut und der Gewebe unter der Haut verwendet.

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

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

Sivextro darf nicht eingenommen werden, wenn Sie allergisch gegen Tedizolidphosphat oder einen der in Abschnitt 6 genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

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

Sprechen Sie bitte vor der Einnahme von Sivextro mit Ihrem Arzt oder dem medizinischen Fachpersonal:

- wenn Sie an Durchfall leiden oder früher bereits einmal an Durchfall gelitten haben, während (oder bis zu 2 Monate nachdem) Sie Antibiotika eingenommen haben.
- wenn Sie allergisch gegen Arzneimittel aus der Gruppe der Oxazolidinone (z. B. Linezolid, Cycloserin) sind.

- wenn Sie bestimmte Arzneimittel aus der Gruppe der trizyklischen Antidepressiva oder SSRIs (selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer) zur Behandlung von Depression einnehmen, zum Beispiel:
 - Amitriptylin, Cipramil, Clomipramin, Dosulepin, Doxepin, Fluoxetin, Fluvoxamin, Imipramin, Lofepramin, Paroxetin und Sertralin.
- wenn Sie als Triptane bezeichnete Arzneimittel zur Behandlung von Migräne einnehmen, wie Sumatriptan und Zolmitriptan.
- wenn Sie so genannte MAOIs zur Behandlung von Depression einnehmen, zum Beispiel:
 - Phenelzin, Isocarboxazid, Selegilin und Moclobemid.

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

Durchfall

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

Resistenz gegen Antibiotika

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

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

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

Kinder und Jugendliche

Dieses Arzneimittel darf nicht bei Kindern und Jugendlichen angewendet werden, da es in diesen Gruppen nicht hinreichend geprüft worden ist.

Anwendung von Sivextro zusammen mit anderen Arzneimitteln

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

- Midazolam oder Triazolam (zur Behandlung von Angstgefühl oder als Muskelrelaxans)
- Alfentanil oder Fentanyl (zur Behandlung starker Schmerzen)
- Pimozid (zur Behandlung des Tourette-Syndroms und psychischer Erkrankungen)
- Chinidin (zur Behandlung von Herzrhythmusstörungen)
- Cyclosporin, Sirolimus, Tacrolimus (vor oder nach Transplantationen)
- Warfarin (als Blutverdünner oder zur Behandlung von Blutgerinnseln)
- Efavirenz (zur Behandlung von HIV-Infektionen)
- Digoxin (zur Behandlung von Herzinsuffizienz)
- Imatinib, Lapatinib (zur Krebsbehandlung)
- Methotrexat (zur Behandlung von Krebserkrankungen oder rheumatoider Arthritis)

- Sulfasalazin (zur Behandlung von entzündlichen Darmerkrankungen)
- Topotecan (zur Krebsbehandlung)
- Statine wie Atorvastatin, Fluvastatin, Pitavastatin, Lovastatin (zur Senkung des Cholesterinspiegels im Blut)
- Repaglinid, Glyburid (zur Behandlung von hohem Blutzucker)
- Bosentan (zur Behandlung von Bluthochdruck in den Lungen)
- Valsartan, Olmesartan (zur Behandlung von Bluthochdruck)

Sivextro kann die Wirkungen dieser Arzneimittel beeinträchtigen. Ihr Arzt kann Ihnen genauere Erklärungen geben.

Schwangerschaft und Stillzeit

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

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

Frauen, die schwanger werden könnten, müssen während der Behandlung mit Sivextro eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden. Hormonelle Verhütungsmittel (z. B. Antibabypillen, Hormonpflaster, Implantate und bestimmte Intrauterinpeessare) wirken möglicherweise nicht zuverlässig, wenn sie zusammen mit diesem Arzneimittel angewendet werden. Frauen, die solche hormonellen Verhütungsmittel anwenden, müssen zusätzlich eine zweite „Barrieremethode“ (wie Kondome oder Diaphragma mit Spermizid) anwenden. Wenden Sie sich unverzüglich an Ihren Arzt, wenn Sie während der Behandlung mit Sivextro schwanger werden.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

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

3. Wie ist Sivextro einzunehmen?

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

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

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

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

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

Wenn Sie die Einnahme von Sivextro vergessen haben

Falls Sie die Einnahme des Arzneimittels vergessen haben, nehmen Sie Ihre Dosis so bald wie möglich ein, sofern bis zur nächsten planmäßigen Dosis mehr als 8 Stunden verbleiben. Falls weniger als 8 Stunden bis zur nächsten Dosis verbleiben, warten Sie bis zur nächsten planmäßigen Dosis. Nehmen Sie nicht die doppelte Dosis ein, wenn Sie die vorherige Einnahme vergessen haben. Wenn Sie sich nicht sicher sind, fragen Sie Ihren Apotheker um Rat.

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

Wenn Sie die Einnahme von Sivextro abbrechen

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

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

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

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

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

Weitere mögliche Nebenwirkungen:

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

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

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

- Pilzinfektionen an Haut, Mund und Vagina (Mund-/Vaginalsoor)
- Juckreiz (einschließlich durch allergische Reaktionen bedingter Juckreiz), Haarausfall, Akne, roter und/oder juckender Ausschlag oder Nesselausschlag, übermäßiges Schwitzen
- Verminderung oder Verlust der Hautempfindlichkeit, Kribbeln/Prickeln der Haut
- Hitzewallung oder Erröten/Rötung von Gesicht, Hals oder oberer Brustpartie
- Abszess (geschwollener, eitriger Knoten)
- Infektion, Entzündung oder Juckreiz in der Scheide
- Angst, Reizbarkeit, Schüttelfrost oder Zittern
- Infektion der Atemwege (Nasennebenhöhlen, Hals und Brust)
- Trockene Nasenschleimhaut, Engegefühl in der Brust, Husten
- Schläfrigkeit, anormaler Schlafrhythmus, Schlafstörungen, Alpträume (unangenehme/beunruhigende Träume)
- Mundtrockenheit, Verstopfung, Verdauungsstörungen, Schmerzen/Beschwerden im Bauch (Abdomen), Brechreiz, Erbrechen ohne Auswurf, hellrotes Blut im Stuhl
- Saurereflux (Sodbrennen, Schmerzen beim Schlucken oder Schluckbeschwerden), Flatulenz/Abgehen von Darmwinden,
- Gelenkschmerzen, Muskelkrämpfe, Rückenschmerzen, Nackenschmerzen, Schmerzen/Beschwerden in den Gliedmaßen, verminderte Greifkraft
- Verschwommenes Sehen, „Mouches volantes“ (kleine Flecken, die im Gesichtsfeld treiben)
- Geschwollene oder vergrößerte Lymphknoten
- Allergische Reaktion
- Dehydratation
- Schlecht eingestellter Diabetes
- Anormales Geschmacksempfinden
- Langsamer Herzschlag

- Fieber
- Schwellung der Fußknöchel und/oder Füße
- Anormaler Geruch des Urins, auffällige Bluttestergebnisse

Meldung von Nebenwirkungen

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

5. Wie ist Sivextro aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

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

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

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

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Sivextro enthält

- Der Wirkstoff ist Tedizolidphosphat. Jede Filmtablette enthält 200 mg Tedizolidphosphat.
- Die sonstigen Bestandteile sind mikrokristalline Zellulose, Mannitol, Povidon, Crospovidon und Magnesiumstearat im Tablettkern. Die Filmbeschichtung der Tablette enthält Polyvinylalkohol, Titandioxid (E171), Macrogol, Talkum und gelbes Eisenoxid (E172).

Wie Sivextro aussieht und Inhalt der Packung

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

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

Pharmazeutischer Unternehmer

Cubist (UK) Ltd
Unit 1 Horizon Business Village
No 1, Brooklands Road
Weybridge
Surrey KT13 0RU
Vereinigtes Königreich

Hersteller

Patheon UK Limited
Kingfisher Drive
Covingham
Swindon
Wiltshire SN3 5BZ
Vereinigtes Königreich

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im MM/JJJJ.

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

Gebrauchsinformation: Information für Patienten

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

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Sie können dabei helfen, indem Sie jede auftretende Nebenwirkung melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Ende Abschnitt 4.

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

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

Was in dieser Packungsbeilage steht

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

1. Was ist Sivextro und wofür wird es angewendet?

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

Es wird bei Erwachsenen zur Behandlung von Infektionen der Haut und der Gewebe unter der Haut verwendet.

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

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

Sivextro darf nicht angewendet werden,

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

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

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

Sprechen Sie bitte vor der Anwendung von Sivextro mit Ihrem Arzt oder dem medizinischen Fachpersonal:

- wenn Sie an Durchfall leiden oder früher bereits einmal an Durchfall gelitten haben, während (oder bis zu 2 Monate nachdem) Sie Antibiotika eingenommen haben.

- wenn Sie allergisch gegen Arzneimittel aus der Gruppe der Oxazolidinone (z. B. Linezolid, Cycloserin) sind.
- wenn Sie bestimmte Arzneimittel aus der Gruppe der trizyklischen Antidepressiva oder SSRIs (selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer) zur Behandlung von Depression einnehmen, zum Beispiel:
 - Amitriptylin, Cipramil, Clomipramin, Dosulepin, Doxepin, Fluoxetin, Fluvoxamin, Imipramin, Lofepramin, Paroxetin und Sertralin.
- wenn Sie als Triptane bezeichnete Arzneimittel zur Behandlung von Migräne einnehmen, wie Sumatriptan und Zolmitriptan.
- wenn Sie so genannte MAOIs zur Behandlung von Depression einnehmen, zum Beispiel:
 - Phenelzin, Isocarboxazid, Selegilin und Moclobemid.

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

Durchfall

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

Resistenz gegen Antibiotika

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

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

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

Kinder und Jugendliche

Dieses Arzneimittel darf nicht bei Kindern und Jugendlichen angewendet werden, da es in diesen Gruppen nicht hinreichend geprüft worden ist.

Anwendung von Sivextro zusammen mit anderen Arzneimitteln

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

- Midazolam oder Triazolam (zur Behandlung von Angstgefühl oder als Muskelrelaxans)
- Alfentanil oder Fentanyl (zur Behandlung starker Schmerzen)
- Pimozid (zur Behandlung des Tourette-Syndroms und psychischer Erkrankungen)
- Chinidin (zur Behandlung von Herzrhythmusstörungen)
- Cyclosporin, Sirolimus, Tacrolimus (vor oder nach Transplantationen)
- Warfarin (als Blutverdünner oder zur Behandlung von Blutgerinnseln)
- Efavirenz (zur Behandlung von HIV-Infektionen)
- Digoxin (zur Behandlung von Herzinsuffizienz)

- Imatinib, Lapatinib (zur Krebsbehandlung)
- Methotrexat (zur Behandlung von Krebserkrankungen oder rheumatoider Arthritis)
- Sulfasalazin (zur Behandlung von entzündlichen Darmerkrankungen)
- Topotecan (zur Krebsbehandlung)
- Statine wie Atorvastatin, Fluvastatin, Pitavastatin, Lovastatin (zur Senkung des Cholesterinspiegels im Blut)
- Repaglinid, Glyburid (zur Behandlung von hohem Blutzucker)
- Bosentan (zur Behandlung von Bluthochdruck in den Lungen)
- Valsartan, Olmesartan (zur Behandlung von Bluthochdruck)

Sivextro kann die Wirkungen dieser Arzneimittel beeinträchtigen. Ihr Arzt kann Ihnen genauere Erklärungen geben.

Schwangerschaft und Stillzeit

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

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

Frauen, die schwanger werden könnten, müssen während der Behandlung mit Sivextro eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden. Hormonelle Verhütungsmittel (z. B. Antibabypillen, Hormonpflaster, Implantate und bestimmte Intrauterinpressare) wirken möglicherweise nicht zuverlässig, wenn sie zusammen mit diesem Arzneimittel angewendet werden. Frauen, die solche hormonellen Verhütungsmittel anwenden, müssen zusätzlich eine zweite „Barrieremethode“ (wie Kondome oder Diaphragma mit Spermizid) anwenden. Wenden Sie sich unverzüglich an Ihren Arzt, wenn Sie während der Behandlung mit Sivextro schwanger werden.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

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

Sivextro enthält Natrium

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

3. Wie ist Sivextro anzuwenden?

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

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

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

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

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

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

Wenn Sie eine Dosis Sivextro vergessen haben

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

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

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

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

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

Weitere mögliche Nebenwirkungen:

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

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

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

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

Meldung von Nebenwirkungen

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

5. Wie ist Sivextro aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

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

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

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

Nach dem Öffnen muss das Arzneimittel sofort verwendet werden. Andernfalls kann die rekonstituierte Lösung bis zu 4 Stunden lang bei Zimmertemperatur oder bis zu 24 Stunden lang in einem Kühlschrank bei 2°C bis 8°C aufbewahrt werden.

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

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Sivextro enthält

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

Wie Sivextro aussieht und Inhalt der Packung

Sivextro ist ein weißes bis cremefarbenes Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung, das sich in einer Durchstechflasche aus Glas befindet. Das Pulver wird in der Durchstechflasche mit 4 ml Wasser für Injektionszwecke rekonstituiert. Die rekonstituierte Lösung wird aus der Durchstechflasche entnommen und in der Klinik einem Infusionsbeutel mit Natriumchlorid hinzugefügt.

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

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

Pharmazeutischer Unternehmer

Cubist (UK) Ltd
Unit 1 Horizon Business Village
No 1, Brooklands Road
Weybridge
Surrey KT13 0RU
Vereinigtes Königreich

Hersteller

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

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im MM/JJJJ.

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

Die folgenden Informationen sind für medizinisches Fachpersonal bestimmt:

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

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

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

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

Rekonstitution

Bei der Zubereitung der Infusionslösung muss eine aseptische Technik angewendet werden. Den Inhalt der Durchstechflasche mit 4 ml Wasser für Injektionszwecke rekonstituieren und vorsichtig verwirbeln, bis sich das Pulver vollständig aufgelöst hat. Schütteln oder schnelle Bewegungen vermeiden, da dies zu Schaumbildung führen kann.

Verdünnung

Für die Anwendung die rekonstituierte Lösung in 250 ml einer 0,9%igen Natriumchlorid-Injektionslösung weiter verdünnen. Den Beutel nicht schütteln. Die entstandene Lösung ist eine klare, farblose oder leicht gelbe Lösung.

Infusion

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

Sivextro wird über einen Zeitraum von etwa 1 Stunde intravenös angewendet.

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

Jede Durchstechflasche ist nur zur einmaligen Anwendung bestimmt.