

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Sivextro 200 mg filmdrasjerte tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 200 mg tedizolidfosfat.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett, filmdrasjert (tablett).

Oval (13,8 mm lang og 7,4 mm bred), gul, filmdrasjert tablett, preget med «TZD» på fremsiden og «200» på baksiden.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjon

Sivextro er indisert til voksne og ungdom 12 år og eldre for behandling av akutte bakterielle infeksjoner i hud og hudstruktur (ABSSSI, acute bacterial skin and skin structure infections) (se pkt. 4.4 og 5.1).

Det skal tas hensyn til de offisielle retningslinjene vedrørende riktig bruk av antibakterielle midler.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Tedizolidfosfat som filmdrasjerte tabletter eller pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning, kan brukes som innledende behandling. Pasienter som begynner behandling med den parenterale formuleringen kan overføres til behandling med den orale formuleringen når det er klinisk indisert.

Anbefalt dose og varighet

Den anbefalte dosen til voksne og ungdom 12 år og eldre er 200 mg en gang daglig i 6 dager.

Sikkerhet og effekt av tedizolidfosfat når den administreres i perioder lenger enn 6 dager har ikke blitt fastslått (se pkt. 4.4).

Glemte doser

Dersom en dose er glemt, skal den tas så fort som mulig opptil 8 timer før neste planlagte dosering. Dersom det gjenstår mindre enn 8 timer til neste dosering, skal pasienten vente til neste planlagte dosering. Pasienten skal ikke ta en dobbelt dose som erstatning for en glemt dose.

Eldre (≥ 65 år)

Det er ikke nødvendig med dosejusteringer (se pkt. 5.2). Klinisk erfaringer hos pasienter ≥ 75 år er begrenset.

Nedsatt leverfunksjon

Det er ikke nødvendig med dosejusteringer (se pkt. 5.2).

Nedsatt nyrefunksjon

Det er ikke nødvendig med dosejusteringer (se pkt. 5.2).

Pediatrik populasjon

Sikkerhet og effekt av tedizolidfosfat hos barn under 12 år har ennå ikke blitt fastslått. For tiden tilgjengelige data er beskrevet i pkt. 5.2, men ingen doseringsanbefalinger kan gis for barn under 12 år.

Administrasjonsmåte

Til oral bruk. De filmdrasjerte tablettene kan tas med eller uten mat. Tiden til maksimal tedizolidkonsentrasjon etter oral administrering på fastende mage er 6 timer kortere sammenlignet med administrering sammen med et fettriakt, kaloririkt måltid (se pkt. 5.2). Dersom man trenger rask antibiotisk effekt, bør intravenøs administrering vurderes.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Pasienter med nøyropeni

Sikkerhet og effekt av tedizolidfosfat hos pasienter med nøyropeni (antall nøytrofiler <1000 celler/mm³) er ikke undersøkt. I en dyremodell for påvisning av infeksjoner var den antibakterielle aktiviteten til tedizolid redusert i fravær av granulocytter. Det er ikke kjent hvilken klinisk relevans dette funnet har. Alternative terapier bør vurderes ved behandling av pasienter med nøyropeni og ABSSSI (se pkt. 5.1).

Mitokondrielle sykdommer

Tedizolid hemmer syntesen av mitokondrielle proteiner. Bivirkninger som laktacidose, anemi og nevropati (optisk og perifer) kan opptre som følge av denne hemmingen. Disse hendelser er observert med et annet middel i klassen oksazolidinoner når det ble administrert over en lengre periode enn den anbefalte behandlingstiden for tedizolidfosfat.

Myelosuppresjon

Trombocytopeni, reduksjon i hemoglobinnivå og reduksjon i antall nøytrofiler er observert under behandling med tedizolidfosfat. Anemi, leukopeni og pancytopeni er rapportert hos pasienter som ble behandlet med et annet middel i klassen oksazolidinoner. Risikoen for disse effektene så ut til å være relatert til behandlingens varighet.

De fleste tilfeller av trombocytopeni oppsto ved behandlinger som varte lenger enn anbefalt. Det kan være en sammenheng med trombocytopeni hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon. Pasienter som utvikler myelosuppresjon bør overvåkes, og nytte-risiko bør vurderes på nytt. Hvis behandlingen fortsetter, bør det implementeres passende strategier for behandlingen og nøye overvåking av blodverdier.

Perifer nevropati og forstyrrelser i synsnerven

Perifer nevropati, samt optisk nevropati som noen ganger utvikler seg til synstap, er rapportert hos pasienter som ble behandlet med et annet middel i klassen oksazolidinoner. Behandlingens varighet var i disse tilfellene lenger enn det som er anbefalt for tedizolidfosfat. Nevropati (optisk og perifer) er ikke rapportert hos pasienter som ble behandlet med tedizolidfosfat ved den anbefalte behandlingsvarighet på 6 dager. Alle pasientene bør tilrådes å rapportere symptomer på synshemming, som endringer i synsskarphet, endringer i fargesyn, tåkesyn eller defekter i synsfeltet. I slike tilfeller anbefales umiddelbar utredning, om nødvendig med henvisning til oftalmolog.

Laktatacidose

Laktatacidose er rapportert ved bruk av et annet middel i klassen oksazolidinoner. Laktatacidose er ikke rapportert hos pasienter som ble behandlet med tedizolidfosfat ved den anbefalte behandlingsvarighet på 6 dager.

Overfølsomhetsreaksjoner

Tedizolidfosfat skal administreres med forsiktighet hos pasienter som er overfølsomme overfor andre oksazolidinoner ettersom kryssallergi kan forekomme.

Clostridioides difficile-assosiert diaré

Clostridioides difficile-assosiert diaré (CDAD) er rapportert ved behandling med tedizolidfosfat (se pkt. 4.8). CDAD kan variere i alvorlighet fra lett diaré til fatal kolitt. Behandling med antibakterielle midler endrer den normale tarmfloraen og kan føre til overvekst av *C. difficile*.

CDAD skal overveies hos alle pasienter som har alvorlig diaré etter bruk av antibiotika. Grundig sykehistorie er nødvendig ettersom det er rapportert forekomster av CDAD mer enn to måneder etter administrering av antibakterielle midler.

Dersom det foreligger mistanke om eller bekreftet CDAD, skal tedizolidfosfat, og om mulig andre antibakterielle midler som ikke retter seg mot *C. difficile*, seponeres og adekvate terapeutiske tiltak skal iverksettes umiddelbart. Andre passende støttetiltak, antibiotikabehandling av *C. difficile* og operative inngrep må vurderes. Legemidler som hemmer peristaltikk er kontraindisert i denne situasjonen.

Hemming av monoaminoksidase

Tedizolid er en reversibel, ikke-selektiv hemmer av monoaminoksidase (MAO) *in vitro* (se pkt. 4.5).

Serotonergt syndrom

Spontanrapportering av serotonergt syndrom i forbindelse med samtidig administrering av et annet middel i klassen oksazolidinoner sammen med serotonerge midler har forekommet (se pkt. 4.5).

Det foreligger ingen kliniske fase III-erfaringer hos pasienter som er samtidig behandlet med tedizolidfosfat og serotonerge midler, som for eksempel selektive serotoninreopptakshemmere (SSRI), serotonin- og noradrenalinreopptakshemmere (SNRI), trisykliske antidepressiva, MAO-hemmere, triptaner og andre legemidler med potensiell adrenerg- eller serotonerg aktivitet.

Ikke-følsomme mikroorganismer

Forskriving av tedizolidfosfat når det ikke foreligger en bekreftet eller sterk mistanke om bakteriell infeksjon, øker risikoen for utvikling av resistente bakterier.

Tedizolid er som regel ikke virksom mot Gram-negative bakterier (se pkt. 5.1).

Begrensninger i kliniske data

Sikkerhet og effekt av tedizolidfosfat når det administreres i perioder lenger enn 6 dager har ikke blitt fastslått.

Ved ABSSSI var de behandlede infeksjonstypene begrenset til kuncellulitis/erysipelas eller alvorlige hudabscesser, og sårinfeksjoner. Andre typer hudinfeksjoner er ikke undersøkt.

Det foreligger begrenset erfaring med tedizolidfosfat i behandling av pasienter med både ABSSSI og

sekundær bakteriemi, og ingen erfaring med behandling av ABSSSI med alvorlig sepsis eller septisk sjokk.

Ingen pasienter med nøytropeni (antall nøytrofiler < 1000 celler/mm³) eller alvorlig immunkompromitterte pasienter var inkludert i kontrollerte kliniske studier.

4.5 Interaksjoner med andre legemidler og andre former for interaksjon

Farmakokinetiske interaksjoner

I en klinisk studie som sammenlignet enkeltdosefarmakokinetikk (10 mg) for rosuvastatin (brystkrefresistensprotein [BCRP]-substrat) alene eller i kombinasjon med tedizolidfosfat (200 mg oral dose en gang daglig), økte AUC og C_{max} for rosuvastatin med henholdsvis ca. 70 % og 55 % når det ble administrert samtidig med tedizolidfosfat. Oralt administrert tedizolidfosfat kan derfor resultere i hemming av BCRP på intestinalt nivå. Dersom det er mulig, bør man vurdere å avbryte samtidig behandling med legemidler som er BCRP-substrater (slik som imatinib, lapatinib, metotreksat, pitavastatin, rosuvastatin, sulfasalazin og topotekan) i de 6 dagene den orale behandlingen med tedizolidfosfat pågår.

I en klinisk studie som sammenlignet enkeltdosefarmakokinetikk (2 mg) for midazolam (CYP3A4-substrat) alene eller i kombinasjon med tedizolidfosfat (200 mg oral dose en gang daglig i 10 dager), var AUC og C_{max} for midazolam administrert samtidig med tedizolidfosfat henholdsvis 81 % og 83 % av AUC og C_{max} for midazolam administrert alene. Denne effekten er ikke klinisk relevant, og ingen dosejustering er nødvendig for CYP3A4-substrater ved samtidig administrering under behandling med tedizolidfosfat.

Farmakodynamiske interaksjoner

Hemming av monoaminoksidase

Tedizolid er en reversibel hemmer av monoaminoksidase (MAO) *in vitro*. Det forventes imidlertid ingen interaksjon ved sammenligning av IC₅₀ for hemming av MAO-A og den forventede plasmaeksposeringen hos mennesker. Interaksjonsstudier for å bestemme effekten av 200 mg oral tedizolidfosfat ved steady-state på pseudoefedrin- og tyraminpressoreffekter ble utført hos friske frivillige. Det ble ikke observert relevante endringer i blodtrykk eller hjerterefreknens hos de friske frivillige som samtidig fikk pseudoefedrin, og det ble ikke observert klinisk relevant økning i sensitivitet for tyramin.

Potensielle serotonerge interaksjoner

Potensialet for serotonerge interaksjoner har ikke blitt undersøkt hos pasienter eller friske frivillige (se pkt. 5.2).

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det er ingen data på bruk av tedizolidfosfat hos gravide kvinner. Studier på mus og rotter viste effekter på utviklingen (se pkt. 5.3). Som en forholdsregel anbefales det å unngå bruk av tedizolidfosfat under graviditet.

Amming

Det er ukjent om tedizolidfosfat eller metabolitter av tedizolidfosfat blir skilt ut i morsmelk hos mennesker. Tedizolid skilles ut i morsmelk hos rotter (se pkt. 5.3). En risiko for spedbarn som ammes kan ikke utelukkes. Tatt i betraktning fordelene av amming for barnet og fordelene av behandling for moren, må det tas en beslutning om ammingen skal opphøre eller om behandlingen med tedizolidfosfat skal avsluttes/avstås fra.

Fertilitet

Effektene av tedizolidfosfat på fertilitet hos mennesker er ikke undersøkt. Dyrestudier med tedizolidfosfat tyder ikke på skadelige virkninger med hensyn til fertilitet (se pkt. 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Sivextro kan ha en liten påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner fordi det kan forårsake svimmelhet, utmattelse (fatigue), eller somnolens (mindre vanlig) (se pkt. 4.8).

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

Voksne

De hyppigst rapporterte bivirkningene hos pasienter som fikk tedizolidfosfat i samlede data fra de kontrollerte, kliniske fase 3-studiene (tedizolidfosfat 200 mg en gang daglig i 6 dager) var kvalme (6,9 %), hodepine (3,5 %), diaré (3,2 %) og oppkast (2,3 %), og var som regel lett til moderat i alvorlighet.

Sikkerhetsprofilen var lik ved sammenligning av pasienter som kun ble behandlet intravenøst med tedizolidfosfat, med pasienter som kun fikk oral behandling, med unntak av en høyere insidens av gastrointestinale problemer forbundet med oral administrering.

Pediatrisk populasjon

Sikkerheten til tedizolidfosfat ble evaluert i en klinisk fase 3-studie, som inkluderte 91 pediatriske pasienter (12 til < 18 år) med ABSSSI som ble behandlet med Sivextro 200 mg intravenøst og/eller oralt i 6 dager og 29 pasienter som ble behandlet med sammenlignbare substanser i 10 dager.

Bivirkningstabell

Følgende bivirkninger ble identifisert i to pivotale sammenligningsstudier i fase 3 med Sivextro gitt til voksne (tabell 1). Økt ALAT, økt ASAT og unormale leverfunksjonstester var de eneste bivirkningene som ble rapportert i en sammenligningsstudie i fase 3 hos pasienter fra 12 til < 18 år. Bivirkninger er klassifisert etter foretrukket term og organklassesystem, og etter frekvens. Frekvenser er definert som: svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$), svært sjeldne ($< 1/10\ 000$); ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data).

Tabell 1 Bivirkningsfrekvens etter organklassesystem i kliniske studier og/eller for bruk etter markedsføring

Organklassesystem	Frekvens	Bivirkninger
Infeksiøse og parasittære sykdommer	<i>Mindre vanlige:</i>	Vulvovaginal mykotisk infeksjon, soppinfeksjon, vulvovaginal candidainfeksjon, abscess, kolitt forårsaket av <i>Clostridioides difficile</i> , dermatofytose, oral candidainfeksjon, luftveisinfeksjon
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	<i>Mindre vanlige:</i> <i>Ikke kjent*:</i>	Lymfadenopati Trombocytopeni*
Forstyrrelser i immunsystemet	<i>Mindre vanlige:</i>	Overfølsomhet overfor legemidler
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	<i>Mindre vanlige:</i>	Dehydrering, diabetes mellitus som ikke er adekvat kontrollert, hyperkalemi
Psykiatriske lidelser	<i>Mindre vanlige:</i>	Insomni, søvnforstyrrelser, angst, mareritt

Organklassesystem	Frekvens	Bivirkninger
Nevrologiske sykdommer	<i>Vanlige:</i> <i>Mindre vanlige:</i>	Hodepine, svimmelhet Somnolens, dysgeusi, tremor, parestesi, hypoestesi
Øyesykdommer	<i>Mindre vanlige:</i>	Tåkesyn, flyttere i synsfeltet
Hjertesykdommer	<i>Mindre vanlige:</i>	Bradykardi
Karsykdommer	<i>Mindre vanlige:</i>	Rødme, hetetokter
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	<i>Mindre vanlige:</i>	Hoste, tørrhet i nesen, lungeødem
Gastrointestinale sykdommer	<i>Vanlige:</i> <i>Mindre vanlige:</i>	Kvalme, diaré, oppkast Abdominalsmerter, konstipasjon, abdominalt ubehag, tørr munn, dyspepsi, smerter i øvre abdomen, flatulens, gastroøsofageal refluks, hemochezi, brekninger
Hud- og underhudssykdommer	<i>Vanlige:</i> <i>Mindre vanlige:</i>	Generell pruritus Hyperhidrose, pruritus, hudutslett, urticaria, alopecia, erytematøst hudutslett, generelt hudutslett, akne, allergisk pruritus, makulopapulært hudutslett, papulært hudutslett, pruritisk hudutslett
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	<i>Mindre vanlige:</i>	Artralgi, muskelspasmer, rygg smerter, ubehag i ekstremitetene, nakkesmerter
Sykdommer i nyre og urinveier	<i>Mindre vanlige:</i>	Unormal urinlukt
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer	<i>Mindre vanlige:</i>	Vulvovaginal pruritus
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	<i>Vanlige:</i> <i>Mindre vanlige:</i>	Fatigue Frysninger, irritabilitet, pyreksi, perifert ødem
Undersøkelser	<i>Mindre vanlige:</i>	Redusert gripestyrke, forhøyede transaminaser, redusert antall hvite blodceller

* Basert på rapporter etter markedsføring. Siden disse bivirkningene rapporteres frivillig fra en befolkning av usikker størrelse, er det ikke mulig å estimere frekvensen. Derfor kategoriseres de som ikke kjent.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via [det nasjonale meldesystemet](#) som beskrevet i [Appendix V](#).

4.9 Overdosering

Ved overdosering skal behandling med Sivextro seponeres og generell støttebehandling gis. Hemodialyse fjerner ikke tedizolid tilstrekkelig fra sirkulasjonssystemet. Den største enkeltdosen som ble administrert i kliniske studier var 1200 mg. Alle bivirkningene ved dette dosenivået var lette eller moderate i alvorlighet.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antibakterielle midler til systemisk bruk, andre antibakterielle midler, ATC-kode: J01XX11

Virkningsmekanisme

Tedizolidfosfat er et prodrug til oksazolidinonfosfat. Tedizolids antibakterielle aktivitet medieres av bindingen til subenhet 50S i bakteriens ribosom, noe som resulterer i hemming av proteinsyntesen.

Tedizolid er hovedsakelig aktiv mot Gram-positive bakterier.

In vitro er tedizolid bakteriostatisk mot enterokokker, stafylokokker og streptokokker.

Resistens

De hyppigst observerte mutasjonene i stafylokokker og enterokokker, som fører til resistens mot oksazolidinoner, oppstår i én eller flere kopier av 23S rRNA-genene (G2576U og T2500A). Organismer som er resistente mot oksazolidinoner via mutasjoner i kromosomale gener som koder for 23S rRNA eller ribosomale proteiner (L3 og L4), er som regel kryssresistente mot tedizolid.

En annen resistensmekanisme kodes av et plasmidbåret og transposonrelatert gen for kloramfenikol-florfenikol-resistens (*cfrr*), som overfører resistens i stafylokokker og enterokokker til oksazolidinoner, fenikoler, linkosamider, pleuromutiliner, streptogramin A og 16-leddete makrolider. På grunn av en hydroksymetylgruppe i posisjon C5 beholder tedizolid aktivitet mot *Staphylococcus aureus*-stammer som uttrykker *cfrr*-genet, selv om det ikke finnes kromosommutasjoner.

Virkningsmekanismen er forskjellig fra den hos andre antibakterielle midler som ikke tilhører klassen oksazolidinoner. Det er derfor usannsynlig at kryssresistens mellom tedizolid og andre antibakterielle legemiddelklasser opptrer.

Antibakteriell aktivitet kombinert med andre antibakterielle og antimykotiske midler

In vitro-studier av legemiddelkombinasjoner med tedizolid og amfotericin B, aztreonam, ceftazidim, ceftriaxon, ciprofloksacin, klindamycin, kolistin, daptomycin, gentamicin, imipenem, ketokonazol, minosyklin, piperacillin, rifampicin, terbinafin, trimetoprim/sulfametoksazol og vankomycin viser verken synergi eller antagonisme.

Brytningspunkter i følsomhetstesting

Brytningspunktene for minimal inhiberingskonsentrasjon (MIC), fastsatt av EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing), er:

Organismer	Minimal inhiberingskonsentrasjon (MIC, i mg/l)	
	Følsom ($\leq S$)	Resistent ($R >$)
<i>Staphylococcus</i> spp.	0,5	0,5
Beta-hemolytiske streptokokker i gruppene A, B, C, G	0,5	0,5
Viridans-streptokokker (kun gruppen <i>Streptococcus anginosus</i>)	0,25	0,25

Sammenheng mellom farmakokinetikk og farmakodynamikk

AUC/MIC-forholdet var den farmakodynamiske parameteren som viste best korrelasjon med effekt i musemodeller for lår- og lungeinfeksjoner med *S. aureus*.

I en musemodell for lårinfeksjon med *S. aureus*, var den antibakterielle aktiviteten til tedizolid redusert i fraværet av granulocytter. AUC/MIC-forholdet for å oppnå bakteriostase hos nøytrøpene

mus var minst 16 ganger høyere enn hos immunkompetente dyr (se pkt. 4.4).

Klinisk effekt mot spesifikke patogener

Kliniske studier har vist effekt mot patogenene listet opp under hver indikasjon som var følsomme for tedizolid *in vitro*.

Akutte bakterielle infeksjoner i hud og hudstruktur

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

Antibakteriell aktivitet mot andre relevante patogener

Klinisk effekt er ikke fastslått mot følgende patogener, selv om *in vitro*-studier tyder på at de skulle være følsomme for tedizolid uten ervervede resistensmekanismer:

- *Staphylococcus lugdunensis*

Pediatrik populasjon

Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) har utsatt forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med Sivextro i en eller flere undergrupper av den pediatrike populasjonen ved behandling av akutte bakterielle infeksjoner i hud og hudstrukturer (se pkt. 4.2 for informasjon om pediatrik bruk).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Oralt og intravenøst administrert tedizolidfosfat er et prodrug som ved hjelp av fosfataser raskt konverteres til tedizolid, som er den mikrobiologisk aktive delen. Kun tedizolids farmakokinetiske profil diskuteres i dette avsnittet. Det er utført farmakokinetiske studier hos friske frivillige, og farmakokinetiske populasjonsanalyser ble utført hos pasienter som deltok i fase III-studier.

Absorpsjon

Ved steady-state var tedizolids gjennomsnittlige (SD) C_{max} -verdier på 2,2 (0,6) og 3,0 (0,7) mikrog/ml og AUC-verdier på 25,6 (8,5) og 29,2 (6,2) mikrog·t/ml like for henholdsvis oralt og intravenøst administrert tedizolidfosfat. Den absolutte biotilgjengeligheten til tedizolid er mer enn 90 %. Maksimal plasmakonsentrasjon av tedizolid ved faste nås innen omtrent 3 timer etter oral administrering av tedizolidfosfat.

Maksimale konsentrasjoner (C_{max}) av tedizolid ble redusert med omtrent 26 % og forsinket med 6 timer når tedizolidfosfat ble administrert etter et fettrikt måltid, sammenlignet med fastende, mens total eksponering ($AUC_{0-\infty}$) forble uendret ved sammenligning av fastende og etter et måltid.

Distribusjon

Gjennomsnittlig binding av tedizolid til humane plasmaproteiner er omtrent 70-90 %. Gjennomsnittlig distribusjonsvolum av tedizolid ved steady-state hos friske voksne (n=8) etter en enkel intravenøs dose tedizolidfosfat 200 mg varierte fra 67 til 80 liter.

Biotransformasjon

Tedizolidfosfat konverteres av endogene fosfataser i plasma og vev til den mikrobiologisk aktive delen tedizolid. Bortsett fra tedizolid, som står for omtrent 95 % av total AUC i plasma for

radiokarbon, finnes ingen andre relevante sirkulerende metabolitter. Etter inkubering med samlede humane levermikrosomer var tedizolid stabil, noe som tyder på at tedizolid ikke er et substrat for hepatiske CYP450-enzymene. Flere sulfotransferase-enzymene (SULT-enzymene: SULT1A1, SULT1A2 og SULT2A1) er involvert i biotransformasjon av tedizolid, og danner et inaktivt og ikke-sirkulerende sulfatkonjugat som finnes i ekskretet.

Eliminasjon

Tedizolid elimineres i ekskretet, hovedsakelig som et ikke-sirkulerende sulfatkonjugat. Etter en enkel, oral administrering av ¹⁴C-merket tedizolidfosfat på tom mage foregikk hoveddelen av elimineringen via leveren. 81,5 % av den radioaktive dosen ble gjenfunnet i feces og 18 % i urinen, og det meste av elimineringen (>85 %) skjedde innen 96 timer. Mindre enn 3 % av den administrerte dosen tedizolidfosfat skilles ut som aktivt tedizolid. Eliminasjonshalveringstiden til tedizolid er omtrent 12 timer og intravenøse clearance er 6-7 l/t.

Linearitet/ikke-linearitet

Tedizolid viste lineær farmakokinetikk når det gjelder dose og tid. C_{max} og AUC for tedizolid økte omtrent doseproporsjonalt innenfor området 200 mg til 1200 mg for den orale enkeltdosen og gjennom hele området på 100 til 400 mg for den intravenøse dosen. Steady state konsentrasjoner oppnås innen 3 dager, og tyder på en beskjeden akkumulering av virkestoffet på omtrent 30 % etter flere orale eller intravenøse administreringer en gang daglig, noe som kan forutsies ut ifra en halveringstid på omtrent 12 timer.

Spesielle populasjoner

Nedsatt nyrefunksjon

Etter administrering av en enkel, intravenøs dose tedizolidfosfat 200 mg til 8 forsøkspersoner med alvorlig nedsatt nyrefunksjon, definert som $eGFR < 30$ ml/min, var C_{max} stort sett uendret, mens $AUC_{0-\infty}$ var redusert med mindre enn 10 % sammenlignet med 8 matchede friske kontrollpersoner. Hemodialyse fører ikke til tilstrekkelig fjerning av tedizolid fra systemisk sirkulasjon, som vurdert hos forsøkspersoner med terminal nyresvikt ($eGFR < 15$ ml/min). $eGFR$ ble beregnet ved hjelp av MDRD4-ligningen.

Nedsatt leverfunksjon

Etter administrering av en oral enkeltdose tedizolidfosfat 200 mg hos pasienter med moderat nedsatt leverfunksjon (n=8) eller alvorlig nedsatt leverfunksjon (n=8) (Child-Pugh-klasse B og C), forble farmakokinetikken til tedizolid uendret.

Eldre (≥ 65 år)

Farmakokinetikken til tedizolid hos eldre friske frivillige, (i alderen 65 år og eldre, med minst 5 forsøkspersoner som var minst 75 år; n=14), var sammenlignbar med den hos yngre kontrollpersoner (25-45 år; n=14) etter administrering av en oral enkeltdose tedizolidfosfat 200 mg.

Pediatrisk populasjon

Farmakokinetikken til tedizolid ble evaluert hos ungdom (12-17 år; n=20) etter administrering av en oral eller intravenøs enkeltdose tedizolidfosfat 200 mg, og hos ungdom (12 til < 18 år; n=91) som fikk tedizolidfosfat 200 mg intravenøst eller oralt hver 24. time i 6 dager. Estimert gjennomsnittlig C_{max} og AUC_{0-24h} ved steady state for tedizolid hos ungdom var 3,37 mikrog/ml og 30,8 mikrog·t/ml, som er det samme som hos voksne.

Kjønn

Kjønnsrelatert effekt på de farmakokinetiske egenskapene til tedizolidfosfat ble evaluert hos friske menn og kvinner i kliniske studier, og i en farmakokinetisk populasjonsanalyse. Farmakokinetikken til tedizolid var den samme hos menn og kvinner.

Interaksjonsstudier

Effekter av andre legemidler på Sivextro

Basert på *in vitro*-studier forventes det ikke legemiddelinteraksjoner mellom tedizolid og hemmere eller indukere av cytochrom P450 (CYP) isoenzymer.

Flere isoformer (SULT1A1, SULT1A2 og SULT2A1) av sulfotransferase (SULT) som kan konjugere med tedizolid ble identifisert *in vitro*. Dette tyder på at ikke noe enkelt isoenzym er av avgjørende betydning for clearance av tedizolid.

Effekter av Sivextro på andre legemidler

Metaboliserende enzymer

In vitro-studier med humane levermikrosomer tyder på at tedizolidfosfat og tedizolid ikke i signifikant omfang hemmer metabolismen som medieres av noen av følgende CYP isoenzymer (CYP1A2, CYP2C19, CYP2A6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6 og CYP3A4). Tedizolid endret ikke aktiviteten til nevnte CYP isoenzymer, men induksjon av CYP3A4 mRNA ble observert i hepatocytter *in vitro*.

En klinisk studie som sammenlignet enkeltdosefarmakokinetikken (2 mg) til midazolam (CYP3A4-substrat) alene eller i kombinasjon med tedizolidfosfat (200 mg oral dose en gang daglig i 10 dager), viste ingen klinisk relevant forskjell i C_{max} eller AUC for midazolam. Det er ikke nødvendig med dosejustering for samtidig administrerte CYP3A4-substrater under behandling med Sivextro.

Membrantransportører

Tedizolids eller tedizolidfosfats potensiale for å hemme transport av substrater for opptak av viktige legemidler (OAT1, OAT3, OATP1B1, OATP1B3, OCT1 og OCT2) og efflukstransportører (P-gp og BCRP) ble testet *in vitro*. Ingen klinisk relevante interaksjoner er ventet å forekomme med disse transportørene med unntak av BCRP.

I en klinisk studie som sammenlignet enkeltdosefarmakokinetikken (10 mg) til rosuvastatin (BCRP-substrat) alene eller i kombinasjon med oralt administrert tedizolidfosfat 200 mg, økte AUC og C_{max} for rosuvastatin med henholdsvis 70 % og 55 % når det ble gitt sammen med Sivextro. Oralt administrert Sivextro kan derfor resultere i hemming av BCRP på intestinalt nivå.

Hemming av monoaminoksidase

Tedizolid er en reversibel hemmer av MAO *in vitro*. Det forventes imidlertid ingen interaksjon når IC_{50} og den forventede plasmaeksposeringen hos mennesker sammenlignes. Studier i fase I, som var spesielt designet for å undersøke potensialet for hemming av MAO-A, viste ingen tegn på denne interaksjonen.

Adrenerge midler

To placebo-kontrollerte crossoverstudier er utført for å vurdere potensialet av 200 mg oralt administrert tedizolidfosfat ved steady state for å øke pressorrespons på pseudoefedrin og tyramin hos friske personer. Det ble ikke observert vesentlige endringer i blodtrykk eller hjerterefrekvens ved bruk av pseudoefedrin. Den mediane dosen av tyramin som skulle til for å øke systolisk blodtrykk med ≥ 30 mmHg fra baseline, var 325 mg tedizolidfosfat, mot 425 mg for placebo. Det forventes ikke at administrering av Sivextro sammen med tyraminrike matvarer (f.eks. matvarer som inneholder omtrent 100 mg tyramin) vil fremkalle en pressorrespons.

Serotonerge midler

Serotonerge effekter ved doser av tedizolidfosfat opptil 30 ganger høyere enn tilsvarende dose hos mennesker, skilte seg ikke ut fra hovedkontrollgruppen i en musmodell som beregner serotonerg aktivitet i hjernen. Det foreligger kun en begrenset mengde data for interaksjoner mellom serotonerge midler og tedizolidfosfat hos pasienter. I fase III-studier ble forsøkspersoner som brukte serotonerge midler inkludert antidepressiva som selektive serotoninreopptakshemmere (SSRI), trisykliske antidepressiva, og serotonin-5-hydroksytryptamin (5-HT₁)-reseptoragonister (triptaner), meperidin,

eller buspiron, ekskludert fra deltakelse.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Langtidsstudier på karsinogenitet har ikke blitt utført for tedizolidfosfat.

Gjentatte oral og intravenøs dosering av tedizolidfosfat til rotter i toksikologiske studier over 1 og 3 måneder, førte til dose- og tidsavhengig hypocellularitet i benmargen (myeloid r, erytroid og megakaryocyt), med medfølgende reduksjon i antall sirkulerende røde og hvite blodceller og blodplater. Disse effektene viste tegn på reversibilitet og forekom ved eksponeringsnivåer av tedizolid i plasma (AUC) som var ≥ 6 ganger høyere enn plasmaeksponering forbundet med terapeutiske doser hos mennesker. I en studie på immuntoksikologi hos rotter som varte i 1 måned førte gjentatte orale doser av tedizolidfosfat til en signifikant reduksjon av antall B- og T-celler i milten og IgG-titrervæske i plasma. Disse effektene forekom ved eksponeringsnivåer av tedizolid i plasma (AUC) som var ≥ 3 ganger høyere enn forventet plasmaeksponering ved terapeutiske doser hos mennesker.

Det ble utført en spesiell nevropatologisk studie med pigmenterte Long-Evans-rotter som fikk daglige administreringer av tedizolidfosfat i opptil 9 måneder. Denne studien brukte sensitiv morfologisk analyse av perfusjonsfiksert perifert vev og vev fra sentralnervesystemet. Det var ingen tegn på nevrotoksisitet (som f.eks. nevrologiske atferdsendringer eller optisk eller perifer nevropati) i forbindelse med orale tedizolid-administreringer i 1, 3, 6 eller 9 måneder med doser som førte til plasmakonsentrasjoner (AUC) som var 8 ganger høyere enn de forventede plasmakonsentrasjoner hos mennesker ved oral terapeutisk dose.

Tedizolidfosfat hadde negative resultater for gentoksisitet i alle *in vitro*-analysene (bakteriell revers mutasjon [Ames-test], kromosomforandringer i lungeceller hos kinesisk hamster [CHL]) og i alle *in vivo*-tester (mikronukleustest i benmarg hos mus, ikke-programmert DNA-syntese (UDS-test) i rottelever). Tedizolid, generert fra tedizolidfosfat etter metabolsk aktivering (*in vitro* og *in vivo*), ble også testet på gentoksisitet. Tedizolid var positiv i en *in vitro*-test for kromosomforandringer i lungeceller hos kinesisk hamster, men negativ for gentoksisitet i andre *in vitro*-tester (Ames, mutagenisitet i lymfom hos mus) og *in vivo* i en mikronukleustest i benmarg hos mus.

Tedizolidfosfat hadde ingen skadelige effekter på fertilitet eller reproduksjonsevne hos hannrotter, inkludert spermatogenese, ved orale doser opptil den høyeste testdosen på 50 mg/kg/dag, eller hos voksne hunnrotter ved orale doser opptil den høyeste testdosen på 15 mg/kg/dag. Disse dosenivåene svarer til eksponeringsmarginer på $\geq 5,3$ ganger for hanner og $\geq 4,2$ ganger for hunner i forhold til tedizolidkonsentrasjoner i plasma (AUC₀₋₂₄) ved oral terapeutisk dose hos mennesker.

Studier av utviklingen hos embryo og foster hos mus og rotter har ikke vist tegn på teratogen effekt ved eksponeringsnivåer som var henholdsvis 4 og 6 ganger høyere enn de som forventes hos mennesker. Studier av embryo og foster viste at tedizolidfosfat førte til toksisitet når det gjelder fosterutvikling hos mus og rotter. Effekter på fosterutvikling hos mus i fravær av maternell toksisitet omfattet blant annet redusert fostervekt og en økt insidens av fusjon av ribbensbrusk (en eksaserbasjon av den normale genetiske predisposisjonen for sternale variasjoner hos mus av CD-1-stammen) ved den høye dosen på 25 mg/kg/dag (4-ganger det estimerte eksponeringsnivået hos mennesker, basert på AUC-verdier). Hos rotter ble det observert redusert fostervekt og økte skjelettvariasjoner, med blant annet redusert ossifikasjon i sternabrae, vertebrae og hodeskalle, ved den høye dosen på 15 mg/kg/dag (6-ganger det estimerte eksponeringsnivået hos mennesker, basert på AUC-verdier), og var forbundet med maternell toksisitet (redusert maternal kroppsvekt). Nulleffektnivåene (NOAELs) for fostertoksisitet hos mus (5 mg/kg/dag), samt maternell toksisitet og fostertoksisitet hos rotter (2,5 mg/kg/dag) var forbundet med AUC-verdier for tedizolid i plasma, som var omtrent tilsvarende AUC-verdien for tedizolid ved den orale terapeutiske dosen for mennesker.

Tedizolid skiller ut i morsmelken hos diende rotter og konsentrasjonene var de samme som i maternell plasma.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpetoffer

Tablettkjerne

Cellulose, mikrokrySTALLinsk
Mannitol
Povidon
Krospovidon
Magnesiumstearat

Filmdrasjering

Polyvinylalkohol
Titandioksid (E171)
Makrogol
Talkum
Gult jernoksid (E172)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

3 år.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

6.5 Emballasje (type og innhold)

6 × 1 tabletter i blisterpakning av aluminium/polyetylen tereftalat (PET) papirfolie og gjennomsiktig polyvinylklorid (PVC)/polyvinylidenklorid (PVdC)-folie, med perforerte barnesikre enhetsdoser.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ingen spesielle forholdsregler.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/15/991/001

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 23. mars 2015

Dato for siste fornyelse: 9. januar 2020

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

1. LEGEMIDLETS NAVN

Sivextro 200 mg pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hvert hetteglass inneholder dinatrium-tedizolidfosfat tilsvarende 200 mg tedizolidfosfat.

Etter rekonstituering inneholder hver milliliter 50 mg tedizolidfosfat.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning (pulver til konsentrat).

Hvitt til off-white pulver.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjon

Sivextro er indisert til voksne og ungdom 12 år og eldre for behandling av akutte bakterielle infeksjoner i hud og hudstruktur (ABSSSI, acute bacterial skin and skin structure infections) (se pkt. 4.4 og 5.1).

Det skal tas hensyn til de offisielle retningslinjene vedrørende riktig bruk av antibakterielle midler.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Tedizolidfosfat som filmdrasjerte tabletter eller pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning, kan brukes som innledende behandling. Pasienter som begynner behandling med den parenterale formuleringen kan overføres til behandling med den orale formuleringen når det er klinisk indisert.

Anbefalt dose og varighet

Den anbefalte dosen til voksne og ungdom 12 år og eldre er 200 mg en gang daglig i 6 dager.

Sikkerhet og effekt av tedizolidfosfat når den administreres i perioder lenger enn 6 dager har ikke blitt fastslått (se pkt. 4.4).

Glemte doser

Dersom en dose er glemt skal den gis pasienten så fort som mulig opptil 8 timer før neste planlagte dosering. Dersom det gjenstår mindre enn 8 timer til neste dosering skal legen vente til neste planlagte dosering. Det skal ikke gis en dobbelt dose som erstatning for en glemt dose.

Eldre (≥ 65 år)

Det er ikke nødvendig med dosejusteringer (se pkt. 5.2). Klinisk erfaringer hos pasienter ≥ 75 år er begrenset.

Nedsatt leverfunksjon

Det er ikke nødvendig med dosejusteringer (se pkt. 5.2).

Nedsatt nyrefunksjon

Det er ikke nødvendig med dosejusteringer (se pkt. 5.2).

Pediatrik populasjon

Sikkerhet og effekt av tedizolidfosfat hos barn under 12 år har ennå ikke blitt fastslått. For tiden tilgjengelige data er beskrevet i pkt. 5.2, men ingen doseringsanbefalinger kan gis for barn under 12 år.

Administrasjonsmåte

Sivextro administreres som intravenøs infusjon over en periode på 60 minutter.

For instruksjoner om rekonstituering og fortynning av dette legemidlet før administrering, se pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Pasienter med nøytropeni

Sikkerhet og effekt av tedizolidfosfat hos pasienter med nøytropeni (antall nøytrofiler <1000 celler/mm³) er ikke undersøkt. I en dyremodell for påvisning av infeksjoner var den antibakterielle aktiviteten til tedizolid redusert i fravær av granulocytter. Det er ikke kjent hvilken klinisk relevans dette funnet har. Alternative terapier bør vurderes ved behandling av pasienter med nøytropeni og ABSSSI (se pkt. 5.1).

Mitokondrielle sykdommer

Tedizolid hemmer syntesen av mitokondrielle proteiner. Bivirkninger som laktacidose, anemi og nevropati (optisk og perifer) kan opptre som følge av denne hemmingen. Disse hendelsene er observert med et annet middel i klassen oksazolidinoner når det ble administrert over en lengre periode enn den anbefalte behandlingstiden for tedizolidfosfat.

Myelosuppresjon

Trombocytopeni, reduksjon i hemoglobinnivå og reduksjon i antall nøytrofiler er observert under behandling med tedizolidfosfat. Anemi, leukopeni og pancytopeni er rapportert hos pasienter som ble behandlet med et annet middel i klassen oksazolidinoner. Risikoen for disse effektene så ut til å være relatert til behandlingens varighet.

De fleste tilfeller av trombocytopeni oppsto ved behandlinger som varte lenger enn anbefalt. Det kan være en sammenheng med trombocytopeni hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon. Pasienter som utvikler myelosuppresjon bør overvåkes, og nytte-risiko bør vurderes på nytt. Hvis behandlingen fortsetter, bør det implementeres passende strategier for behandlingen og nøye overvåking av blodverdier.

Perifer nevropati og forstyrrelser i synsnerven

Perifer nevropati, samt optisk nevropati som noen ganger utvikler seg til synstap, er rapportert hos pasienter som ble behandlet med et annet middel i klassen oksazolidinoner. Behandlingens varighet var i disse tilfellene lenger enn det som er anbefalt for tedizolidfosfat. Nevropati (optisk og perifer) er ikke rapportert hos pasienter som ble behandlet med tedizolidfosfat ved den anbefalte behandlingsvarighet på 6 dager. Alle pasientene bør tilrådes å rapportere symptomer på synshemming, som endringer i synsskarphet, endringer i fargesyn, tåkesyn eller defekter i synsfeltet. I slike tilfeller anbefales umiddelbar utredning, om nødvendig med henvisning til oftalmolog.

Laktatacidose

Laktatacidose er rapportert ved bruk av et annet middel i klassen oksazolidinoner. Laktatacidose er ikke rapportert hos pasienter som ble behandlet med tedizolidfosfat ved den anbefalte behandlingsvarighet på 6 dager.

Overfølsomhetsreaksjoner

Tedizolidfosfat skal administreres med forsiktighet hos pasienter som er overfølsomme overfor andre oksazolidinoner ettersom kryssallergi kan forekomme.

Clostridioides difficile-assosiert diaré

Clostridioides difficile-assosiert diaré (CDAD) er rapportert ved behandling med tedizolidfosfat (se pkt. 4.8). CDAD kan variere i alvorlighet fra lett diaré til fatal kolitt. Behandling med antibakterielle midler endrer den normale tarmfloraen og kan føre til overvekst av *C. difficile*.

CDAD skal overveies hos alle pasienter som har alvorlig diaré etter bruk av antibiotika. Grundig sykehistorie er nødvendig ettersom det er rapportert forekomster av CDAD mer enn to måneder etter administrering av antibakterielle midler.

Dersom det foreligger mistanke om eller bekreftet CDAD skal tedizolidfosfat og om mulig andre antibakterielle midler som ikke retter seg mot *C. difficile* seponeres og adekvate terapeutiske tiltak skal iverksettes umiddelbart. Andre passende støttetiltak, antibiotikabehandling av *C. difficile*, og operative inngrep må vurderes. Legemidler som hemmer peristaltikk er kontraindisert i denne situasjonen.

Hemming av monoaminoksidase

Tedizolid er en reversibel, ikke-selektiv hemmer av monoaminoksidase (MAO) *in vitro* (se pkt. 4.5).

Serotonergt syndrom

Spontanrapportering av serotonergt syndrom i forbindelse med samtidig administrering av et annet middel i klassen oksazolidinoner sammen med serotonerge midler har forekommet (se pkt. 4.5).

Det foreligger ingen kliniske fase III-erfaringer hos pasienter som er samtidig behandlet med tedizolidfosfat og serotonerge midler, som for eksempel selektive serotoninreopptakshemmere (SSRI), serotonin- og noradrenalinreopptakshemmere (SNRI), trisykliske antidepressiva, MAO-hemmere, triptaner og andre legemidler med potensiell adrenerg- eller serotonerg aktivitet.

Ikke-følsomme mikroorganismer

Forskriving av tedizolidfosfat når det ikke foreligger en bekreftet eller sterk mistanke om bakteriell infeksjon øker risikoen for utvikling av resistente bakterier.

Tedizolid er som regel ikke virksom mot Gram-negative bakterier (se pkt. 5.1).

Begrensninger i kliniske data

Sikkerhet og effekt av tedizolidfosfat når det administreres i perioder lenger enn 6 dager har ikke blitt fastslått.

Ved ABSSSI var de behandlede infeksjonstypene begrenset til kun cellulitis/erysipelas eller alvorlige hudabscesser, og sårinfeksjoner. Andre typer hudinfeksjoner er ikke undersøkt.

Det foreligger begrenset erfaring med tedizolidfosfat i behandling av pasienter med både ABSSSI og sekundær bakteriemi, og ingen erfaring med behandling av ABSSSI med alvorlig sepsis eller septisk

sjokk.

Ingen pasienter med nøytropeni (antall nøytrofiler <1000 celler/ mm^3) eller alvorlig immunkompromitterte pasienter var inkludert i kontrollerte kliniske studier.

Natrium

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hvert hetteglass, og er så godt som «natriumfritt».

4.5 Interaksjoner med andre legemidler og andre former for interaksjon

Farmakokinetiske interaksjoner

I en klinisk studie som sammenlignet enkeltdosefarmakokinetikk (10 mg) for rosuvastatin (brystkrefresistensprotein [BCRP]-substrat) alene eller i kombinasjon med tedizolidfosfat (200 mg oral dose en gang daglig), økte AUC og C_{max} for rosuvastatin med henholdsvis ca. 70 % og 55 % når det ble administrert samtidig med tedizolidfosfat. Oralt administrert tedizolidfosfat kan derfor resultere i hemming av BCRP på intestinalt nivå. Dersom det er mulig, bør man vurdere å avbryte samtidig behandling med legemidler som er BCRP-substrater (slik som imatinib, lapatinib, metotreksat, pitavastatin, rosuvastatin, sulfasalazin og topotekan) i de 6 dagene den orale behandlingen med tedizolidfosfat pågår.

Farmakodynamiske interaksjoner

Hemming av monoaminoksidase

Tedizolid er en reversibel hemmer av monoaminoksidase (MAO) *in vitro*. Det forventes imidlertid ingen interaksjon ved sammenligning av IC_{50} for hemming av MAO-A og den forventede plasmaeksponeringen hos mennesker. Interaksjonsstudier for å bestemme effekten av 200 mg oral tedizolidfosfat ved steady-state på pseudoefedrin- og tyraminpressoreffekter ble utført hos friske frivillige. Det ble ikke observert relevante endringer i blodtrykk eller hjerterefrekvens hos de friske frivillige som samtidig fikk pseudoefedrin, og det ble ikke observert klinisk relevant økning i sensitivitet for tyramin.

Potensielle serotonerge interaksjoner

Potensialet for serotonerge interaksjoner har ikke blitt undersøkt hos pasienter eller friske frivillige (se pkt. 5.2).

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det finnes ingen data for bruken av tedizolidfosfat hos gravide kvinner. Studier på mus og rotter viste effekter på utviklingen (se pkt. 5.3). Som en forholdsregel anbefales det å unngå bruk av tedizolidfosfat under graviditet.

Amming

Det er ukjent om tedizolidfosfat eller metabolitter av tedizolidfosfat blir skilt ut i morsmelk hos mennesker. Tedizolid skilles ut i morsmelk hos rotter (se pkt. 5.3). En risiko for spedbarn som ammes kan ikke utelukkes. Tatt i betraktning fordelene av amming for barnet og fordelene av behandling for moren, må det tas en beslutning om ammingen skal opphøre eller om behandlingen med tedizolidfosfat skal avsluttes/avstås fra.

Fertilitet

Effektene av tedizolidfosfat på fertilitet hos mennesker er ikke undersøkt. Dyrestudier med

tedizolidfosfat tyder ikke på skadelige virkninger med hensyn til fertilitet (se pkt. 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Sivextro kan ha en liten påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner fordi det kan forårsake svimmelhet, utmattelse (fatigue), eller somnolens (mindre vanlig) (se pkt. 4.8).

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

Voksne

De hyppigst rapporterte bivirkningene hos pasienter som fikk tedizolidfosfat i samlede data fra de kontrollerte kliniske fase 3-studiene (tedizolidfosfat 200 mg en gang daglig i 6 dager) var kvalme (6,9 %), hodepine (3,5 %), diaré (3,2 %) og oppkast (2,3 %), og var som regel lett til moderat i alvorlighet.

Sikkerhetsprofilen var lik ved sammenligning av pasienter som kun ble behandlet intravenøst med tedizolidfosfat, med pasienter som kun fikk oral behandling, med unntak av en høyere insidens av gastrointestinale problemer forbundet med oral administrering.

Sikkerhet ble i tillegg vurdert i en randomisert, dobbel-blind multisenterstudie utført i Kina, Filippinene, Taiwan og USA. Denne inkluderte totalt 292 voksne pasienter behandlet med tedizolidfosfat 200 mg administrert intravenøst og/eller oralt en gang daglig i 6 dager, og 297 pasienter behandlet med linezolid 600 mg administrert intravenøst og/eller oralt hver 12. time i 10 dager for ABSSSI. Sikkerhetsprofilen i denne studien lignet den fra de kliniske studiene i fase 3. Reaksjoner på infusjonsstedet (flebitt) ble imidlertid rapportert hyppigere (2,7 %) hos pasienter som ble behandlet med tedizolidfosfat enn hos kontrollgruppen, som fikk linezolid (0 %), spesielt blant asiatiske pasienter. Disse funnene antyder en høyere frekvens av infusjonsrelaterte reaksjoner (flebitt) enn det som ble observert i foregående kliniske studier med tedizolidfosfat.

Pediatrik populasjon

Sikkerheten til tedizolidfosfat ble evaluert i en klinisk fase 3-studie, som inkluderte 91 pediatriske pasienter (12 til < 18 år) med ABSSSI, som ble behandlet med Sivextro 200 mg intravenøst og/eller oralt i 6 dager og 29 pasienter som ble behandlet med sammenlignbare substanser i 10 dager.

Bivirkningstabell

Følgende bivirkninger ble identifisert i to pivotale sammenligningsstudier i fase 3 og en studie etter markedsføring med Sivextro gitt til voksne (tabell 1). Økt ALAT, økt ASAT og unormale leverfunksjonstester var de eneste bivirkningene som ble rapportert i en sammenligningsstudie i fase 3 hos pasienter fra 12 til < 18 år. Bivirkninger er klassifisert etter foretrukket term og organklasser, og etter frekvens. Frekvenser er definert som: svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$), svært sjeldne ($< 1/10\ 000$); ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data).

Tabell 1 Bivirkningsfrekvens etter organklassesystem i kliniske studier og/eller for bruk etter markedsføring

Organklassesystem	Frekvens	Bivirkninger
Infeksiøse og parasittære sykdommer	<i>Mindre vanlige:</i>	Vulvovaginal mykotisk infeksjon, soppinfeksjon, vulvovaginal candidainfeksjon, abscess, kolitt forårsaket av <i>Clostridioides difficile</i> , dermatofytose, oral candidainfeksjon, luftveisinfeksjon
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	<i>Mindre vanlige:</i> <i>Ikke kjent*:</i>	Lymfadenopati Trombocytopeni*
Forstyrrelser i immunsystemet	<i>Mindre vanlige:</i>	Overfølsomhet overfor legemidler
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	<i>Mindre vanlige:</i>	Dehydrering, diabetes mellitus som ikke er adekvat kontrollert, hyperkalemi
Psykiatriske lidelser	<i>Mindre vanlige:</i>	Insomni, søvnforstyrrelser, angst, mareritt
Nevrologiske sykdommer	<i>Vanlige:</i> <i>Mindre vanlige:</i>	Hodepine, svimmelhet Somnolens, dysgeusi, tremor, parestesi, hypoestesi
Øyesykdommer	<i>Mindre vanlige:</i>	Tåkesyn, flytere i synsfeltet
Hjertesykdommer	<i>Mindre vanlige:</i>	Bradykardi
Karsykdommer	<i>Mindre vanlige:</i>	Rødme, hetetokter
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	<i>Mindre vanlige:</i>	Hoste, tørrhet i nesen, lungeødem
Gastrointestinale sykdommer	<i>Vanlige:</i> <i>Mindre vanlige:</i>	Kvalme, diaré, oppkast Abdominalsmerter, konstipasjon, abdominalt ubehag, tørr munn, dyspepsi, smerter i øvre abdomen, flatulens, gastroøsofageal refluks, hematochezi, brekninger
Hud- og underhudssykdommer	<i>Vanlige:</i> <i>Mindre vanlige:</i>	Generell pruritus Hyperhidrose, pruritus, hudutslett, urticaria, alopecia, erytematøst hudutslett, generelt hudutslett, akne, allergisk pruritus, makulopapulært hudutslett, papulært hudutslett, pruritisk hudutslett
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	<i>Mindre vanlige:</i>	Artralgi, muskelspasmer, rygg smerter, ubehag i ekstremitetene, nakkesmerter
Sykdommer i nyre og urinveier	<i>Mindre vanlige:</i>	Unormal urinlukt
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer	<i>Mindre vanlige:</i>	Vulvovaginal pruritus
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	<i>Vanlige:</i> <i>Mindre vanlige:</i>	Fatigue, reaksjoner på infusjonsstedet (flebitt) Frysninger, smerte ved infusjonsstedet, irritabilitet, pyreksi, infusjonsrelatert reaksjon, perifert ødem
Undersøkelser	<i>Mindre vanlige:</i>	Redusert gripestyrke, forhøyede transaminaser, redusert antall hvite blodceller

* Basert på rapporter etter markedsføring. Siden disse bivirkningene rapporteres frivillig fra en befolkning av usikker størrelse, er det ikke mulig å estimere frekvensen. Derfor kategoriseres de som ikke kjent.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å

melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Ved overdosering skal behandling med Sivextro seponeres og generell støttebehandling gis. Hemodialyse fjerner ikke tedizolid tilstrekkelig fra sirkulasjonssystemet. Den største enkeltdosen som ble administrert i kliniske studier var 1200 mg. Alle bivirkningene ved dette dosenivået var lett eller moderat i alvorlighet.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antibakterielle midler til systemisk bruk, andre antibakterielle midler, ATC-kode: J01XX11

Virkningsmekanisme

Tedizolidfosfat er et prodrug til oksazolidinonfosfat. Tedizolids antibakterielle aktivitet medieres av bindingen til subenhet 50S i bakteriens ribosom, noe som resulterer i hemming av proteinsyntesen.

Tedizolid er hovedsakelig aktiv mot Gram-positive bakterier.

In vitro er tedizolid bakteriostatisk mot enterokokker, stafylokokker og streptokokker.

Resistens

De hyppigst observerte mutasjonene i stafylokokker og enterokokker som fører til resistens mot oksazolidinoner oppstår i én eller flere kopier av 23S rRNA-genene (G2576U og T2500A). Organismer som er resistente mot oksazolidinoner via mutasjoner i kromosomale gener som koder for 23S rRNA eller ribosomale proteiner (L3 og L4) er som regel kryssresistente mot tedizolid.

En annen resistensmekanisme kodes av et plasmidbåret og transposonrelatert gen for kloramfenikol-florfenikol-resistens (*cfrr*), som overfører resistens i stafylokokker og enterokokker til oksazolidinoner, fenikoler, linkosamider, pleuromutiliner, streptogramin A og 16-leddete makrolider. På grunn av en hydroksymetylgruppe i posisjon C5 beholder tedizolid aktivitet mot *Staphylococcus aureus*-stammer som uttrykker *cfrr*-genet, selv om det ikke finnes kromosommutasjoner.

Virkningsmekanismen er forskjellig fra den hos andre antibakterielle midler som ikke hører til klassen oksazolidinoner. Det er derfor usannsynlig at kryssresistens mellom tedizolid og andre antibakterielle legemiddelklasser opptrer.

Antibakteriell aktivitet kombinert med andre antibakterielle og antimykotiske midler

In vitro-studier av legemiddelkombinasjoner med tedizolid og amfotericin B, aztreonam, ceftazidim, ceftriaxon, ciprofloksacin, klindamycin, kolistin, daptomycin, gentamicin, imipenem, ketokonazol, minosyklin, piperacillin, rifampicin, terbinafin, trimetoprim/sulfametoksazol og vankomycin viser verken synergi eller antagonisme.

Brytningspunkter i følsomhetstesting

Brytningspunktene for minimal inhiberingskonsentrasjon (MIC), fastsatt av EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing), er:

Organismer	Minimal inhiberingskonsentrasjon (MIC, i mg/l)	
	Følsom ($\leq S$)	Resistent ($R >$)
<i>Staphylococcus</i> spp.	0,5	0,5
Beta-hemolytiske streptokokker i gruppene A, B, C, G	0,5	0,5
Viridans-streptokokker (kun gruppen <i>Streptococcus anginosus</i>)	0,25	0,25

Sammenheng mellom farmakokinetikk og farmakodynamikk

AUC/MIC-forholdet var den farmakodynamiske parameteren som viste best korrelasjon med effekt i musemodeller for lår- og lungeinfeksjoner med *S. aureus*.

I en musemodell for lårinfeksjon med *S. aureus*, var den antibakterielle aktiviteten til tedizolid redusert i fraværet av granulocytter. AUC/MIC-forholdet for å oppnå bakteriostase hos nøtropsene mus var minst 16 ganger høyere enn hos immunkompetente dyr (se pkt. 4.4).

Klinisk effekt mot spesifikke patogener

Kliniske studier har vist effekt mot patogenene listet opp under hver indikasjon som var følsomme for tedizolid *in vitro*.

Akutte bakterielle infeksjoner i hud og hudstruktur

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

Antibakteriell aktivitet mot andre relevante patogener

Klinisk effekt er ikke fastslått mot følgende patogener, selv om *in vitro*-studier tyder på at de skulle være følsomme for tedizolid uten ervervede resistensmekanismer:

- *Staphylococcus lugdunensis*

Pediatrik populasjon

Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) har utsatt forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med Sivextro i en eller flere undergrupper av den pediatrike populasjonen ved behandling av akutte bakterielle infeksjoner i hud og hudstrukturer (se pkt. 4.2 for informasjon om pediatrik bruk).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Oralt og intravenøst administrert tedizolidfosfat er et prodrug som ved hjelp av fosfataser raskt konverteres til tedizolid som er den mikrobiologisk aktive delen. Kun tedizolids farmakokinetiske profil diskuteres i dette avsnittet. Det er utført farmakokinetiske studier hos friske frivillige og farmakokinetiske populasjonsanalyser ble utført hos pasienter som deltok i fase III-studier.

Absorpsjon

Ved steady-state var tedizolids gjennomsnittlige (SD) C_{max}-verdier på 2,2 (0,6) og 3,0 (0,7) mikrog/ml og AUC-verdier på 25,6 (8,5) og 29,2 (6,2) mikrog. ·t/ml like for henholdsvis oralt og intravenøst administrert tedizolidfosfat. Den absolutte biotilgjengeligheten til tedizolid er mer enn 90 %. Maksimal plasmakonsentrasjon av tedizolid ved faste nås innen omtrent 3 timer etter oral administrering av tedizolidfosfat.

Maksimal konsentrasjoner (C_{max}) av tedizolid ble redusert med omtrent 26 % og forsinket med 6 timer når tedizolidfosfat ble administrert etter et fettrikt måltid, sammenlignet med fastende, mens total eksponering (AUC_{0-∞}) forble uendret ved sammenligning av fastende og etter et måltid.

Distribusjon

Gjennomsnittlig binding av tedizolid til humane plasmaproteiner er omtrent 70-90 %. Gjennomsnittlig distribusjonsvolum av tedizolid ved steady-state hos friske voksne (n=8) etter en enkel intravenøs dose tedizolidfosfat 200 mg varierte fra 67 til 80 liter.

Biotransformasjon

Tedizolidfosfat konverteres av endogene fosfataser i plasma og vev til den mikrobiologisk aktive delen tedizolid. Bortsett fra tedizolid, som står for omtrent 95 % av total AUC i plasma for radiokarbon, finnes ingen andre relevante sirkulerende metabolitter. Etter inkubering med samlede humane levermikrosomer var tedizolid stabil, noe som tyder på at tedizolid ikke er et substrat for hepatiske CYP450-enzymene. Flere sulfotransferase-enzymene (SULT-enzymene: SULT1A1, SULT1A2 og SULT2A1) er involvert i biotransformasjon av tedizolid, og danner et inaktivt og ikke-sirkulerende sulfatkonjugat som finnes i ekskretet.

Eliminasjon

Tedizolid elimineres i ekskretet, hovedsakelig som et ikke-sirkulerende sulfatkonjugat. Etter en enkel, oral administrering av ¹⁴C-merket tedizolidfosfat på tom mage foregikk hoveddelen av elimineringen via leveren: 81,5 % av den radioaktive dosen ble gjenfunnet i feces og 18 % i urinen, og det meste av elimineringen (>85 %) skjedde innen 96 timer. Mindre enn 3 % av den administrerte dosen tedizolidfosfat skilles ut som aktivt tedizolid. Eliminasjonshalveringstiden til tedizolid er omtrent 12 timer og intravenøs clearance er 6-7 l/t.

Linearitet/ikke-linearitet

Tedizolid viste lineær farmakokinetikk når det gjelder dose og tid. C_{max} og AUC til tedizolid økte omtrent doseproporsjonalt innenfor området 200 mg til 1200 mg for den orale enkeltdosen og gjennom hele området på 100 til 400 mg for den intravenøse dosen. Steady-state-konsentrasjoner oppnås innen 3 dager og tyder på en beskjeden akkumulering av virkestoffet på omtrent 30 % etter flere orale eller intravenøse administreringer en gang daglig, noe som kan forutsies ut ifra en halveringstid på omtrent 12 timer.

Spesielle populasjoner

Nedsatt nyrefunksjon

Etter administrering av en enkel, intravenøs dose tedizolidfosfat 200 mg til 8 forsøkspersoner med alvorlig nedsatt nyrefunksjon, definert som eGFR <30 ml/min, var C_{max} stort sett uendret, mens AUC_{0-∞} var redusert med mindre enn 10 % sammenlignet med 8 overensstemmende friske kontrollpersoner. Hemodialyse fører ikke til tilstrekkelig fjerning av tedizolid fra systemisk sirkulasjon, som vurdert hos forsøkspersoner med terminal nyresvikt (eGFR <15 ml/min). eGFR ble beregnet ved hjelp av MDRD4-ligningen.

Nedsatt leverfunksjon

Etter administrering av en oral enkeltdose tedizolidfosfat 200 mg hos pasienter med moderat nedsatt leverfunksjon (n=8) eller alvorlig nedsatt leverfunksjon (n=8) (Child-Pugh-klasse B og C) forble farmakokinetikken til tedizolid uendret.

Eldre (≥ 65 år)

Farmakokinetikken til tedizolid hos eldre friske frivillige (i alderen 65 år og eldre, med minst 5 forsøkspersoner som var minst 75 år; n=14) var sammenlignbar med den hos yngre kontrollpersoner (25-45 år; n=14) etter administrering av en oral enkeltdose tedizolidfosfat 200 mg.

Pediatrisk populasjon

Farmakokinetikken til tedizolid ble evaluert hos ungdom (12-17 år; n=20) etter administrering av en oral eller intravenøs enkeltdose tedizolidfosfat 200 mg og hos ungdom (12 til < 18 år; n=91) som fikk tedizolidfosfat 200 mg intravenøst eller oralt hver 24. time i 6 dager. Estimert gjennomsnittlig C_{max} og AUC_{0-24h} ved steady state for tedizolid hos ungdom var 3,37 mikrog/ml og 30,8 mikrog·t/ml, som er de samme som hos voksne.

Kjønn

Kjønnsrelatert effekt på de farmakokinetiske egenskapene til tedizolidfosfat ble evaluert hos friske menn og kvinner i kliniske studier, og i en farmakokinetisk populasjonsanalyse. Farmakokinetikken til tedizolid var den samme hos menn og kvinner.

Interaksjonsstudier

Effekter av andre legemidler på Sivextro

Basert på *in vitro*-studier forventes det ikke legemiddelinteraksjoner mellom tedizolid og hemmere eller indukere av cytokrom P450 (CYP) isoenzymer.

Flere isoformer (SULT1A1, SULT1A2 og SULT2A1) av sulfotransferase (SULT) som kan konjugere med tedizolid ble identifisert *in vitro*. Dette tyder på at ikke noe enkelt isoenzym er av avgjørende betydning for clearance av tedizolid.

Effekter av Sivextro på andre legemidler

Metaboliserende enzymer

In vitro-studier med humane levermikrosomer tyder på at tedizolidfosfat og tedizolid ikke i signifikant omfang hemmer metabolismen som medieres av noen av følgende CYP isoenzymer (CYP1A2, CYP2C19, CYP2A6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6 og CYP3A4). Tedizolid endret ikke aktiviteten til nevnte CYP isoenzymer, men induksjon av CYP3A4 mRNA ble observert i hepatocytter *in vitro*.

En klinisk studie som sammenlignet enkeltdosefarmakokinetikken (2 mg) til midazolam (CYP3A4-substrat) alene eller i kombinasjon med tedizolidfosfat (200 mg oral dose en gang daglig i 10 dager), viste ingen klinisk relevant forskjell i C_{max} eller AUC for midazolam. Det er ikke nødvendig med dosejustering for samtidig administrerte CYP3A4-substrater under behandling med Sivextro.

Membrantransportører

Tedizolids eller tedizolidfosfats potensial for å hemme transport av substrater for opptak av viktige legemidler (OAT1, OAT3, OATP1B1, OATP1B3, OCT1 og OCT2) og efflukstransportører (P-gp og BCRP) ble testet *in vitro*. Ingen klinisk relevante interaksjoner er ventet å forekomme med disse transportørene ved administrering med den parenterale formuleringen.

I en klinisk studie som sammenlignet enkeltdosefarmakokinetikken (10 mg) til rosuvastatin (BCRP-substrat) alene eller i kombinasjon med oralt administrerte tedizolidfosfat 200 mg, økte AUC og C_{max} for rosuvastatin med henholdsvis 70 % og 55 % når det ble gitt sammen med Sivextro. Oralt administrert Sivextro kan derfor resultere i hemming av BCRP på intestinalt nivå.

Hemming av monoaminoksidase

Tedizolid er en reversibel hemmer av MAO *in vitro*. Det forventes imidlertid ingen interaksjon når IC₅₀ og den forventede plasmaeksposeringen hos mennesker sammenlignes. Studier i fase I, som var spesielt designet for å undersøke potensialet for hemming av MAO-A, viste ingen tegn på denne interaksjonen.

Adrenerge midler

To placebo-kontrollerte crossover-studier er utført for å vurdere potensialet av 200 mg oralt administrert tedizolidfosfat ved steady-state for å øke pressorrespons på pseudoefedrin og tyramin hos friske personer. Det ble ikke observert vesentlige endringer i blodtrykk eller hjerterefrekvens ved bruk av pseudoefedrin. Den mediane dosen av tyramin som skulle til for å øke systolisk blodtrykk med ≥ 30 mmHg fra baseline var 325 mg tedizolidfosfat, mot 425 mg for placebo. Det forventes ikke at administrering av Sivextro sammen med tyraminrike matvarer (f.eks. matvarer som inneholder omtrent 100 mg tyramin) vil fremkalle en pressorrespons.

Serotonerge midler

Serotonerge effekter ved doser av tedizolidfosfat opptil 30 ganger høyere enn tilsvarende dose hos mennesker, skilte seg ikke ut fra hovedkontrollgruppen i en musmodell som beregner serotonerg aktivitet i hjernen. Det foreligger kun en begrenset mengde data for interaksjoner mellom serotonerge midler og tedizolidfosfat hos pasienter. I fase III-studier ble forsøkspersoner som brukte serotonerge midler inkludert antidepressiva som selektive serotoninreopptakshemmere (SSRI), trisykliske antidepressiva, og serotonin-5-hydroksytryptamin (5 HT₁)-reseptoragonister (triptaner), meperidin, eller buspiron, ekskludert fra deltakelse.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Langtidsstudier på karsinogenitet har ikke blitt utført for tedizolidfosfat.

Gjentatte oral og intravenøs dosering av tedizolidfosfat til rotter i toksikologiske studier over 1 og 3 måneder, førte til dose- og tidsavhengig hypocellularitet i benmargen (myeloid r, erytroid og megakaryocyt), med medfølgende reduksjon i antall sirkulerende røde og hvite blodceller og blodplater. Disse effektene viste tegn på reversibilitet og forekom ved eksponeringsnivåer av tedizolid i plasma (AUC) som var ≥ 6 ganger høyere enn plasmaeksposering forbundet med terapeutiske doser hos mennesker. I en studie på immuntoksikologi hos rotter som varte i 1 måned førte gjentatte orale doser av tedizolidfosfat til en signifikant reduksjon av antall B- og T-celler i milten og IgG-titrervæske i plasma. Disse effektene forekom ved eksponeringsnivåer av tedizolid i plasma (AUC) som var ≥ 3 ganger høyere enn forventet plasmaeksposering ved terapeutiske doser hos mennesker.

Det ble utført en spesiell nevropatologisk studie med pigmenterte Long-Evans-rotter som fikk daglige administreringer av tedizolidfosfat i opptil 9 måneder. Denne studien brukte sensitiv morfologisk analyse av perfusjonsfiksert perifert vev og vev fra sentralnervesystemet. Det var ingen tegn på nevrotoksisitet (som f.eks. nevrologiske atferdsendringer eller optisk eller perifer nevropati) i forbindelse med orale tedizolid-administreringer i 1, 3, 6 eller 9 måneder med doser som førte til plasmakonsentrasjoner (AUC) som var 8 ganger høyere enn de forventede plasmakonsentrasjoner hos mennesker ved oral terapeutisk dose.

Tedizolidfosfat var negativ for gentoksisitet i alle *in vitro*-analysene (bakteriell revers mutasjon [Ames-test], kromosomforandringer i lungeceller hos kinesisk hamster [CHL]) og i alle *in vivo*-tester (mikronukleustest i benmarg hos mus, ikke-programmert DNA-syntese (UDS-test) i rottelever). Tedizolid, generert fra tedizolidfosfat etter metabolsk aktivering (*in vitro* og *in vivo*), ble også testet på gentoksisitet. Tedizolid var positiv i en *in vitro*-test for kromosomforandringer i lungeceller hos kinesisk hamster, men negativ for gentoksisitet i andre *in vitro*-tester (Ames, mutagenisitet i lymfom hos mus) og *in vivo* i en mikronukleustest i benmarg hos mus.

Tedizolidfosfat hadde ingen skadelige effekter på fertilitet eller reproduksjonsevne hos hannrotter, inkludert spermatogenese, ved orale doser opptil den høyeste testdosen på 50 mg/kg/dag, eller hos voksne hunnrotter ved orale doser opptil den høyeste testdosen på 15 mg/kg/dag. Disse dosenivåene

svarer til eksponeringsmarginer på $\geq 5,3$ ganger for hanner og $\geq 4,2$ ganger for hunner i forhold til tedizolidkonsentrasjoner i plasma (AUC_{0-24}) ved oral terapeutisk dose hos mennesker.

Studier av utviklingen hos embryo og foster hos mus og rotter har ikke vist tegn på teratogen effekt ved eksponeringsnivåer som var henholdsvis 4 og 6-ganger høyere enn de som forventes hos mennesker. Studier av embryo og foster viste at tedizolidfosfat førte til toksisitet når det gjelder fosterutvikling hos mus og rotter. Effekter på fosterutvikling hos mus i fravær av maternell toksisitet omfattet blant annet redusert fostervekt og en økt insidens av fusjon av ribbensbrusk (en eksaserbasjon av den normale genetiske predisposisjonen for sternale variasjoner hos mus av CD-1-stammen) ved den høye dosen på 25 mg/kg/dag (4-ganger det estimerte eksponeringsnivået hos mennesker, basert på AUC-verdier). Hos rotter ble det observert redusert fostervekt og økte skjelettvariasjoner, med blant annet redusert ossifikasjon i sternabrae, vertebrae og hodeskalle, ved den høye dosen på 15 mg/kg/dag (6-ganger det estimerte eksponeringsnivået hos mennesker, basert på AUC-verdier), og var forbundet med maternell toksisitet (redusert maternal kroppsvekt). Nulleffektnivåene (NOAELs) for fostertoksisitet hos mus (5 mg/kg/dag), samt maternell toksisitet og fostertoksisitet hos rotter (2,5 mg/kg/dag) var forbundet med AUC-verdier for tedizolid i plasma som var omtrent tilsvarende AUC-verdien for tedizolid ved den orale terapeutiske dosen for mennesker.

Tedizolid skilles ut i morsmelken hos diende rotter og konsentrasjonene var de samme som i maternell plasma.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpetoffer

Mannitol
Natriumhydroksid (til pH-justering)
Saltsyre (til pH-justering)

6.2 Uforlikeligheter

Dette legemidlet skal ikke blandes med andre legemidler enn de som er angitt i pkt. 6.6. Sivextro er ikke kompatibel med oppløsninger som inneholder divalente kationer (f.eks. Ca^{2+} , Mg^{2+}), som for eksempel Ringer-laktat-oppløsning og Hartmann oppløsning.

6.3 Holdbarhet

3 år.

Den samlede oppbevaringstiden (fra rekonstituering til fortynning til administrering) må ikke overstige 24 timer ved oppbevaring enten ved romtemperatur eller i kjøleskap (2 °C - 8 °C).

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser. For oppbevaringsbetingelser etter rekonstituering og fortynning av legemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Sylinderformet hetteglass av klart Type I-borosilikatglass (10 ml) med silikonert, grå propp av klorbutylgummi. Tilgjengelig i pakninger med 1 hetteglass og 6 hetteglass.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Sivextro-hetteglass er kun til engangsbruk.

Det skal kun administreres som intravenøs infusjon. Det skal ikke administreres som intravenøs bolus.

Aseptiske teknikker skal brukes ved tilberedning av infusjonsoppløsningen. Innholdet i hetteglasset skal rekonstitueres med 4 ml vann til injeksjonsvæsker, og dreies forsiktig rundt til pulveret er fullstendig oppløst. Risting eller rask bevegelse bør unngås fordi det kan føre til skumdannelse.

For administrering skal den rekonstituerte oppløsningen fortynnes videre med 250 ml natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning. Infusjonsposen skal ikke ristes. Den endelige oppløsningen er en klar, fargeløs eller lysegul oppløsning, og skal administreres i løpet av ca. 1 time.

Det foreligger kun begrensede data vedrørende Sivextros kompatibilitet med andre intravenøst administrerte stoffer. Derfor skal tilsetningsstoffer eller andre legemidler ikke tilsettes i Sivextro hetteglass til engangsbruk eller administreres som samtidig infusjon. Dersom den samme infusjonslinjen brukes til påfølgende infusjoner av flere forskjellige legemidler, skal linjen skylles før og etter infusjonen med natriumkloridoppløsning 9 mg/ml (0,9 %).

Den rekonstituerte oppløsningen skal kontrolleres visuelt for partikler før administrering. Rekonstituert oppløsning som inneholder synlige partikler skal kastes.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 23. mars 2015
Dato for siste fornyelse: 9. januar 2020

10. OPPDATERINGSDATO

22. mars 2021

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.