

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Sivextro 200 mg filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke filmomhulde tablet bevat 200 mg tedizolidfosfaat.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet (tablet).

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

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

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

volwassenen

adolescenten en kinderen die minstens 35 kg wegen

Zie rubrieken 4.4 en 5.1.

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

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

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

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

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

Speciale populaties

Ouderen (≥ 65 jaar)

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

Verminderde leverfunctie

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

Verminderde nierfunctie

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

Pediatrische patiënten

Tedizolidfosfaatabletten van 200 mg zijn bedoeld voor adolescenten en kinderen die minstens 35 kg wegen. Voor adolescenten en kinderen die minder dan 35 kg wegen, is tedizolidfosfaat poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie beschikbaar.

Wijze van toediening

Bestemd voor oraal gebruik. De filmomhulde tabletten kunnen met of zonder voedsel worden ingenomen. De piekconcentratie van tedizolid treedt 6 uur sneller op na orale toediening in nuchtere toestand dan na toediening met een vetrijke, calorierijke maaltijd (zie rubriek 5.2). Indien een snel antibiotisch effect vereist is, dient intraveneuze toediening te worden overwogen.

4.3 Contra-indicaties

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

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Patiënten met neutropenie

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

Mitochondriale disfunctie

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

Myelosuppressie

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

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

Perifere neuropathie en stoornissen van de nervus opticus

Perifere neuropathie alsook opticusneuropathie, die soms tot gezichtsverlies leidde, zijn gemeld bij patiënten die behandeld werden met een ander lid van de oxazolidinonenklasse met een duur van de behandeling die de aanbevolen behandelingsduur voor tedizolidfosfaat overschreed. Neuropathie

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

Lactatacidose

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

Overgevoelighedsreacties

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

Aan *Clostridioides difficile* geassocieerde diarree

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

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

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

Monoamineoxidaseremming

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

Serotoninesyndroom

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

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

Niet-gevoelige micro-organismen

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

bacteriën.

Tedizolid is over het algemeen niet werkzaam tegen gramnegatieve bacteriën.

Beperkingen van de klinische gegevens

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

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

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

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Farmacokinetische interacties

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

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

Farmacodynamische interacties

Monoamineoxidaseremming

Tedizolid is *in vitro* een reversibele remmer van monoamineoxidase (MAO). Er wordt echter geen interactie verwacht wanneer men de IC₅₀ voor MAO-A-remming vergelijkt met de verwachte plasmablootstellingen bij de mens. Onderzoek naar geneesmiddelinteracties ter bepaling van de effecten van 200 mg oraal tedizolidfosfaat bij steady-state op de bloeddrukverhogende effecten van pseudo-efedrine en tyramine werd uitgevoerd met gezonde vrijwilligers. Met pseudo-efedrine werden bij gezonde vrijwilligers geen betekenisvolle veranderingen in de bloeddruk of hartslag waargenomen en er werd geen klinisch relevante toename van de gevoeligheid voor tyramine waargenomen.

Mogelijke serotonerge interacties

De kans op serotonerge interacties is niet onderzocht bij patiënten of gezonde vrijwilligers (zie rubriek 4.4 en 5.2).

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

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

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

Borstvoeding

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

Vruchtbaarheid

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

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

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

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Volwassenen

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

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

Tabel met bijwerkingen

De volgende bijwerkingen zijn waargenomen in twee vergelijkende fase III-hoofdonderzoeken bij volwassenen die met Sivextro (tabel 1) werden behandeld. Verhoogde ALAT, verhoogde ASAT en afwijkende leverfunctietesten waren de enige bijwerkingen die werden gemeld in een vergelijkend fase III-onderzoek bij patiënten van 12 tot < 18 jaar. De bijwerkingen zijn ingedeeld volgens voorkeursterm en systeem/orgaanklasse en volgens frequentie. De frequenties zijn als volgt gedefinieerd: zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$); soms ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1000$); zeer zelden ($< 1/10.000$); niet bekend (frequentie kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Tabel 1 Bijwerkingen volgens systeem/orgaanklasse en frequentie gemeld in klinisch onderzoek en/of postmarketinggebruik

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

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

Pediatrische patiënten

In onderzoeken met pediatrische patiënten van geboorte tot < 18 jaar was het veiligheidsprofiel van tedizolidfosfaat over het algemeen vergelijkbaar met dat bij volwassenen.

De meest voorkomende bijwerkingen bij pediatrische patiënten < 18 jaar die tedizolidfosfaat kregen in de klinische onderzoeken naar ABSSSI waren misselijkheid (1,1 %), braken (1,1 %) en flebitis (1,1 %).

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

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

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

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

4.9 Overdosering

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

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

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

Werkingsmechanisme

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

Tedizolid is hoofdzakelijk werkzaam tegen grampositieve bacteriën.

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

Resistentie

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

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

brengen in de afwezigheid van chromosomale mutaties.

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

Antibacteriële werking in combinatie met andere antibacteriële en antifungale middelen

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

Gevoeligheidstestbreekpunten

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

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

Farmacokinetische/farmacodynamische relatie

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

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

Klinische werkzaamheid tegen specifieke pathogenen

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

Acute bacteriële infecties van de huid en huidstructuur

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

Antibacteriële werking tegen andere relevante pathogenen

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

- *Staphylococcus lugdunensis*

Pediatrische patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten tot uitstel van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met Sivextro in een of meerdere subgroepen van pediatrische patiënten bij de behandeling van acute bacteriële infecties van de huid en huidstructuur (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

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

Absorptie

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

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

Distributie

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

Biotransformatie

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

Eliminatie

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

Lineariteit/non-lineariteit

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

Speciale populaties

Verminderde nierfunctie

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

Verminderde leverfunctie

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

Ouderen (≥ 65 jaar)

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

Pediatrische patiënten

De farmacokinetiek van tedizolid werd onderzocht bij adolescenten (12 tot 17 jaar; n = 20) na toediening van een enkelvoudige orale of intraveneuze dosis tedizolidfosfaat van 200 mg en bij adolescenten (12 tot < 18 jaar; n = 91) die oraal of intraveneus tedizolidfosfaat 200 mg iedere 24 uur gedurende 6 dagen kregen. De gemiddelde $C_{\max}$ en $AUC_{0-24\text{ u}}$ bij *steady state* voor tedizolid bij adolescenten werden geschat op 3,37 µg/ml en 30,8 µg·uur/ml, deze waren vergelijkbaar bij volwassenen.

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

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

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

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

^a N=16

Geslacht

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

Onderzoek naar geneesmiddelinteracties

Effecten van andere geneesmiddelen op Sivextro

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

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

Effecten van Sivextro op andere geneesmiddelen

Geneesmiddelmetaboliserende enzymen

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

Een klinisch onderzoek om de farmacokinetiek van een enkelvoudige dosis (2 mg) midazolam (CYP3A4-substraat) alleen of in combinatie met tedizolidfosfaat (eenmaal daagse orale dosis van 200 mg gedurende 10 dagen) te vergelijken toonde geen klinisch betekenisvol verschil aan in de $C_{\max}$ of AUC van midazolam. Er is geen dosisaanpassing nodig voor gelijktijdig toegediende CYP3A4-substraten gedurende de behandeling met Sivextro.

Membraantransporters

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

In een klinisch onderzoek om de farmacokinetiek van een enkelvoudige dosis (10 mg) rosuvastatine (BCRP-substraat) alleen of in combinatie met de orale toediening van tedizolidfosfaat 200 mg te vergelijken, waren de AUC en $C_{\max}$ van rosuvastatine verhoogd met respectievelijk ongeveer 70 % en 55 %, wanneer gelijktijdig toegediend met Sivextro. Daarom kan oraal toegediend Sivextro leiden tot remming van BCRP in de darmen.

Monoamineoxidaseremming

Tedizolid is *in vitro* een reversibele remmer van MAO. Er wordt echter geen interactie verwacht wanneer men de IC_{50} vergelijkt met de verwachte plasmablootstellingen bij de mens. Er werden geen aanwijzingen van MAO-A-remming waargenomen in fase I-onderzoek dat specifiek werd opgezet om de kans op deze interactie te onderzoeken.

Adrenerge middelen

Twee placebogecontroleerde cross-overonderzoeken werden uitgevoerd om na te gaan in welke mate 200 mg oraal tedizolidfosfaat bij steady-state de bloeddrukverhogende responsen op pseudo-efedrine en tyramine zou versterken bij gezonde individuen. Er werden geen betekenisvolle veranderingen in de bloeddruk of hartslag waargenomen met pseudo-efedrine. De mediane dosis tyramine die noodzakelijk was om een verhoging in de systolische bloeddruk van ≥ 30 mm Hg te veroorzaken ten opzichte van de uitgangswaarde vóór toediening was 325 mg bij tedizolidfosfaat vergeleken met 425 mg bij placebo. Verwacht wordt dat de toediening van Sivextro met tyraminerijk voedsel (d.w.z. met een tyraminegehalte van ongeveer 100 mg) geen bloeddrukverhogende reactie zal uitlokken.

Serotonerge middelen

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

serotonerge werking in de hersenen voorspelt. Er zijn beperkte gegevens bij patiënten over de interactie tussen serotonerge middelen en tedizolidfosfaat. Proefpersonen die serotonerge middelen, waaronder antidepressiva zoals selectieve serotonineheropnameremmers (SSRI's), tricyclische antidepressiva en serotonine-5-hydroxytryptamine (5-HT₁)-receptoragonisten (triptanen), meperidine of buspiron innamen, werden uitgesloten van deelname aan de fase III-onderzoeken.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

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

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

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

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

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

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

Onderzoek naar de embryo-foetale ontwikkeling bij muizen en ratten gaf geen bewijs voor een teratogeen effect bij blootstellingsniveaus die respectievelijk 4 maal en 6 maal zo hoog waren als die

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

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

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tabletkern

Microkristallijne cellulose
Mannitol
Povidon
Crospovidon
Magnesiumstearaat

Filmomhulling

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

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

6 x 1 tabletten in geperforeerde blisterverpakkingen (eenheidsafleververpakkingen) vervaardigd uit aluminium/polyethyleentereftalaat (PET)/papier-folie en een heldere laag bestaande uit polyvinylchloride (PVC)/polyvinylideenchoride (PVdC). De blisterverpakkingen zijn moeilijk te openen door kinderen.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

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

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

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

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

EU/1/15/991/001

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

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

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

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

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Sivextro 200 mg poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke injectieflacon bevat dinatriumtedizolidfosfaat overeenkomend met 200 mg tedizolidfosfaat.

Na reconstitutie bevat elke ml 50 mg tedizolidfosfaat.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

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

Wit tot gebroken wit poeder.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

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

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

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Adolescenten en kinderen die meer dan 35 kg wegen en volwassenen

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

Tedizolidfosfaatabletten of poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie kunnen gebruikt worden als initiële therapie. Patiënten die behandeling beginnen met de parenterale formulering kunnen overstappen naar de orale presentatie, wanneer daar een klinische indicatie voor is.

Adolescenten en kinderen die minder dan 35 kg wegen

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

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

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

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

Speciale populaties

Ouderen (≥ 65 jaar)

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

Verminderde leverfunctie

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

Verminderde nierfunctie

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

Pediatrische patiënten

Tedizolidfosfaat is beschikbaar als 200 mg tabletten voor adolescenten en kinderen die meer dan 35 kg wegen.

Wijze van toediening

Sivextro moet via intraveneuze infusie gedurende 60 minuten worden toegediend.

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

4.3 Contra-indicaties

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

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Patiënten met neutropenie

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

Mitochondriale disfunctie

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

Myelosuppressie

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

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

Perifere neuropathie en stoornissen van de nervus opticus

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

Lactaatacidose

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

Overgevoeligheidsreacties

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

Aan *Clostridioides difficile* geassocieerde diarree

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

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

Bij vermoedelijke of bevestigde CDAD moeten tedizolidfosfaat en, indien mogelijk, andere antibacteriële middelen die niet tegen *C. difficile* gericht zijn, worden stopgezet en moeten er onmiddellijk gepaste therapeutische maatregelen worden genomen. Gepaste ondersteunende

maatregelen, behandeling van *C. difficile* met antibiotica en chirurgische evaluatie dienen te worden overwogen. Geneesmiddelen die de peristaltiek remmen, zijn in deze situatie gecontra-indiceerd.

Monoamineoxidaseremming

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

Serotoninesyndroom

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

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

Niet-gevoelige micro-organismen

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

Tedizolid is over het algemeen niet werkzaam tegen gramnegatieve bacteriën.

Beperkingen van de klinische gegevens

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

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

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

Natrium

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

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Farmacokinetische interacties

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

Farmacodynamische interacties

Monoamineoxidaseremming

Tedizolid is *in vitro* een reversibele remmer van monoamineoxidase (MAO). Er wordt echter geen interactie verwacht wanneer men de IC_{50} voor MAO-A-remming vergelijkt met de verwachte plasmablootstellingen bij de mens. Onderzoek naar geneesmiddelinteracties ter bepaling van de effecten van 200 mg oraal tedizolidfosfaat bij steady-state op de bloeddrukverhogende effecten van pseudo-efedrine en tyramine werd uitgevoerd met gezonde vrijwilligers. Met pseudo-efedrine werden bij gezonde vrijwilligers geen betekenisvolle veranderingen in de bloeddruk of hartslag waargenomen en er werd geen klinisch relevante toename van de gevoeligheid voor tyramine waargenomen.

Mogelijke serotonerge interacties

De kans op serotonerge interacties is niet onderzocht bij patiënten of gezonde vrijwilligers (zie rubriek 4.4 en 5.2).

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

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

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

Borstvoeding

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

Vruchtbaarheid

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

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

Sivextro kan een geringe invloed hebben op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen aangezien het duizeligheid, vermoeidheid of, in sommige gevallen, slaperigheid kan

veroorzaken (zie rubriek 4.8).

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Volwassenen

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

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

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

Tabel met bijwerkingen

De volgende bijwerkingen zijn waargenomen in twee vergelijkende fase III-hoofdonderzoeken en een post-autorisatieonderzoek bij volwassenen die met Sivextro (tabel 2) werden behandeld. Verhoogde ALAT, verhoogde ASAT en afwijkende leverfunctietesten waren de enige bijwerkingen die werden gemeld in een vergelijkend fase III-onderzoek bij patiënten van 12 tot < 18 jaar. De bijwerkingen zijn ingedeeld volgens voorkeursterm en systeem/orgaanklasse en volgens frequentie. De frequenties zijn als volgt gedefinieerd: zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$, < 1/100); soms ($\geq 1/1000$, < 1/100); zelden ($\geq 1/10.000$, < 1/1000); zeer zelden (< 1/10.000); niet bekend (frequentie kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Tabel 2 Bijwerkingen volgens systeem/orgaanklasse en frequentie gemeld in klinisch onderzoek en/of postmarketinggebruik

Systeem/orgaanklasse	Frequentie	Bijwerkingen
Infecties en parasitaire aandoeningen	<i>Soms:</i>	Vulvovaginale mycotische infectie, schimmelinfectie, vulvovaginale candidiasis, abces, <i>Clostridioides difficile</i> colitis, dermatofytose, orale candidiasis, luchtweginfectie
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	<i>Soms:</i> <i>Niet bekend*:</i>	Lymfadenopathie Trombocytopenie*
Immuunsysteemaandoeningen	<i>Soms:</i>	Geneesmiddellovergevoeligheid
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	<i>Soms:</i>	Dehydratie, diabetes mellitus onvoldoende onder controle, hyperkaliëmie
Psychische stoornissen	<i>Soms:</i>	Insomnia, slaapstoornis, angst, nachtmerries
Zenuwstelselaandoeningen	<i>Vaak:</i> <i>Soms:</i>	Hoofdpijn, duizeligheid Somnolentie, dysgeusie, tremor, paresthesie, hypoesthesie
Oogaandoeningen	<i>Soms:</i>	Wazig zien, glasvochttroebeling

Systeem/orgaanklasse	Frequentie	Bijwerkingen
Hartaandoeningen	<i>Soms:</i>	Bradycardie
Bloedvataandoeningen	<i>Soms:</i>	Overmatig blozen, opvliegers
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	<i>Soms:</i>	Hoesten, nasale droogheid, pulmonale congestie
Maagdarmsstelselaandoeningen	<i>Vaak:</i> <i>Soms:</i>	Misselijkheid, diarree, braken Abdominale pijn, obstipatie, abdominaal ongemak, droge mond, dyspepsie, bovenbuikpijn, flatulentie, gastro-oesofageale refluxziekte, hematochezie, kokhalzen
Huid- en onderhuidaandoeningen	<i>Vaak:</i> <i>Soms:</i>	Gegeneraliseerde pruritus Hyperhidrose, pruritus, rash, urticaria, alopecia, erythemateuze rash, gegeneraliseerde rash, acne, allergische pruritus, maculo-papulaire rash, papulaire rash, pruritische rash
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	<i>Soms:</i>	Artralgie, spierspasmes, rugpijn, ongemak in de ledematen, nekpijn
Nier- en urinewegaandoeningen	<i>Soms:</i>	Abnormale urinegeur
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	<i>Soms:</i>	Vulvovaginale pruritus
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	<i>Vaak:</i> <i>Soms:</i>	Vermoeidheid, infusieplaatsreacties (flebitis) Koude rillingen, pijn op de infusieplaats, prikkelbaarheid, pyrexie, infusiegerelateerde bijwerking, perifeer oedeem
Onderzoeken	<i>Soms:</i>	Verminderde grijpkracht, verhoogde transaminasen, verminderd aantal witte bloedcellen

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

Pediatrische patiënten

In onderzoeken met pediatrische patiënten van geboorte tot < 18 jaar was het veiligheidsprofiel van tedizolidfosfaat over het algemeen vergelijkbaar met dat gezien bij volwassenen.

De meest voorkomende bijwerkingen bij pediatrische patiënten < 18 jaar die tedizolidfosfaat kregen in de klinische onderzoeken naar ABSSSI waren misselijkheid (1,1 %), braken (1,1 %) en flebitis (1,1 %).

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

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

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

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

4.9 Overdosering

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

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

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

Werkingsmechanisme

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

Tedizolid is hoofdzakelijk werkzaam tegen grampositieve bacteriën.

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

Resistentie

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

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

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

Antibacteriële werking in combinatie met andere antibacteriële en antifungale middelen

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

Gevoeligheidstestbreekpunten

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

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

Farmacokinetische/farmacodynamische relatie

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

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

Klinische werkzaamheid tegen specifieke pathogenen

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

Acute bacteriële infecties van de huid en huidstructuur

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

Antibacteriële werking tegen andere relevante pathogenen

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

- *Staphylococcus lugdunensis*

Pediatrische patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten tot uitstel van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met Sivextro in een of meerdere subgroepen van pediatrische patiënten bij de behandeling van acute bacteriële infecties van de huid en huidstructuur (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

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

Absorptie

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

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

Distributie

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

Biotransformatie

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

Eliminatie

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

Lineariteit/non-lineariteit

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

Speciale populaties

Verminderde nierfunctie

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

Verminderde leverfunctie

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

Ouderen (≥ 65 jaar)

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

Pediatrische patiënten

De farmacokinetiek van tedizolid werd onderzocht bij adolescenten (12 tot 17 jaar; $n = 20$) na toediening van een enkelvoudige orale of intraveneuze dosis tedizolidfosfaat van 200 mg en bij adolescenten (12 tot < 18 jaar; $n = 91$) die oraal of intraveneus tedizolidfosfaat 200 mg iedere 24 uur gedurende 6 dagen kregen. De gemiddelde $C_{\max}$ en $AUC_{0-24\text{ u}}$ bij steady state voor tedizolid bij adolescenten werden geschat op $3,37\text{ }\mu\text{g/ml}$ en $30,8\text{ }\mu\text{g}\cdot\text{uur/ml}$, deze waren vergelijkbaar bij volwassenen.

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

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

Gewicht (kg)	Doserings-schema	Totale dagelijkse dosis	Toedieningswijze	Steady-state $AUC_{0-24\text{ u}}$ ($\text{mcg}\cdot\text{u/ml}$) ^b	Steady-state $C_{\max}$ (mcg/ml)
1 tot 3 ($N = 14$)	6 mg Tweemaal daags	12 mg	IV	28,41 (48,25)	2,22 (34,36)
3 tot 6 ($N = 13$)	12 mg Tweemaal daags	24 mg	IV	26,40 (34,38)	2,40 (20,71)
6 tot 10 ($N = 13$)	20 mg Tweemaal daags	40 mg	IV	22,54 (43,87)	2,22 (20,37)
10 tot 14 ($N = 17$)	30 mg Tweemaal daags	60 mg	IV	27,61 (32,14)	2,68 (19,57)
14 tot 20 ($N = 25$)	40 mg Tweemaal daags	80 mg	IV	28,44 (22,09)	2,74 (12,95)
20 tot 35 ($N = 42$)	60 mg Tweemaal daags	120 mg	IV	31,84 (30,43)	2,64 (22,06)
Vanaf 35 ($N = 16$)	200 mg Eenmaal daags	200 mg	IV	38,70 (32,00)	5,02 (15,73)
			Oraal (tablet)	36,96 (32,00)	3,21 (21,16)

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

^a Omvat pasgeborenen na een zwangerschapsduur van minimaal 26 weken.

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

Geslacht

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

Onderzoek naar geneesmiddelinteracties

Effecten van andere geneesmiddelen op Sivextro

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

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

Effecten van Sivextro op andere geneesmiddelen

Geneesmiddelmetaboliserende enzymen

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

Een klinisch onderzoek om de farmacokinetiek van een enkelvoudige dosis (2 mg) midazolam (CYP3A4-substraat) alleen of in combinatie met tedizolidfosfaat (eenmaal daagse orale dosis van 200 mg gedurende 10 dagen) te vergelijken toonde geen klinisch betekenisvol verschil aan in de $C_{\max}$ of AUC van midazolam. Er is geen dosisaanpassing nodig voor gelijktijdig toegediende CYP3A4-substraten gedurende behandeling met Sivextro.

Membraantransporters

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

In een klinisch onderzoek om de farmacokinetiek van een enkelvoudige dosis (10 mg) rosuvastatine (BCRP-substraat) alleen of in combinatie met de orale toediening van tedizolidfosfaat 200 mg te vergelijken, waren de AUC en $C_{\max}$ van rosuvastatine verhoogd met respectievelijk ongeveer 70 % en 55 %, wanneer gelijktijdig toegediend met Sivextro. Daarom kan de orale toediening van Sivextro leiden tot remming van BCRP in de darmen.

Monoamineoxidaseremming

Tedizolid is *in vitro* een reversibele remmer van MAO. Er wordt echter geen interactie verwacht wanneer men de IC_{50} vergelijkt met de verwachte plasmablootstellingen bij de mens. Er werden geen aanwijzingen van MAO-A-remming waargenomen in fase I-onderzoek dat specifiek werd opgezet om de kans op deze interactie te onderzoeken.

Adrenerge middelen

Twee placebogecontroleerde cross-over onderzoeken werden uitgevoerd om na te gaan in welke mate 200 mg oraal tedizolidfosfaat bij steady-state de bloeddrukverhogende responsen op pseudo-efedrine en tyramine zou versterken bij gezonde individuen. Er werden geen betekenisvolle veranderingen in de bloeddruk of hartslag waargenomen met pseudo-efedrine. De mediane dosis tyramine die noodzakelijk was om een verhoging in de systolische bloeddruk van ≥ 30 mm Hg te veroorzaken ten opzichte van de uitgangswaarde vóór toediening was 325 mg bij tedizolidfosfaat vergeleken met 425 mg bij placebo. Verwacht wordt dat de toediening van Sivextro met tyraminerijk voedsel (d.w.z.

met een tyraminegehalte van ongeveer 100 mg) geen bloeddrukverhogende reactie zal uitlokken.

Serotonerge middelen

De serotonerge effecten bij doseringen van tedizolidfosfaat die tot 30 maal hoger waren dan de equivalente dosis bij de mens verschilden niet van vehiculum-controles in een muizenmodel dat de serotonerge werking in de hersenen voorspelt. Er zijn beperkte gegevens bij patiënten over de interactie tussen serotonerge middelen en tedizolidfosfaat. Proefpersonen die serotonerge middelen, waaronder antidepressiva zoals selectieve serotonineheropnameremmers (SSRI's), tricyclische antidepressiva en serotonine-5-hydroxytryptamine (5-HT₁-)receptoragonisten (triptanen), meperidine of buspiron innamen, werden uitgesloten van deelname aan de fase III-onderzoeken.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

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

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

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

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

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

Tedizolidfosfaat had geen bijwerkingen op de vruchtbaarheid of het voortplantingsvermogen van mannelijke ratten, waaronder spermatogenese, bij orale doseringen tot de maximaal geteste dosering van 50 mg/kg/dag, of van volwassen vrouwelijke ratten bij orale doseringen tot de maximaal geteste dosering van 15 mg/kg/dag. Deze doseringsniveaus komen overeen met blootstellingsmarges van

$\geq 5,3$ -maal bij mannen en $\geq 4,2$ -maal bij vrouwen vergeleken met de AUC_{0-24u}-concentraties van tedizolid in het plasma na toediening van de orale therapeutische dosis bij de mens.

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

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

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Mannitol
Natriumhydroxide (voor pH-aanpassing)
Zoutzuur (voor pH-aanpassing)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Dit geneesmiddel mag niet gemengd worden met andere geneesmiddelen dan die vermeld zijn in rubriek 6.6. Sivextro is onverenigbaar met oplossingen die divalente kationen bevatten (bijv. Ca²⁺, Mg²⁺), met inbegrip van Ringer-lactaat oplossing voor injectie en Hartmann-oplossing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

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

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

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

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

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

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Sivextro injectieflacons zijn uitsluitend bestemd voor eenmalig gebruik.

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

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

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

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

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

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

Bereiden van doses

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

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

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

1. Bereiden van de stockoplossing (100 ml 0,8 mg/ml tedizolidfosfaat):
Vul een injectiespuit met 1,6 ml van de gereconstitueerde oplossing uit de flacon en voeg dit toe aan een infuuszak met 98,4 ml 0,9 % natriumchloride voor injectie.
2. Bereiden van het benodigde volume van de stockoplossing voor infusie:
 - a. Bepaal de geschikte hoeveelheid Sivextro in mg door de doseringstabel hieronder te raadplegen.
 - b. Verplaats het geschikte volume van de stockoplossing naar een infuuszak of infuusspuit van geschikte grootte. Voor kleinere volumes kan het noodzakelijk zijn om af te ronden naar de dichtstbijzijnde afleesmarkering op een injectiespuit van geschikte grootte.

Tabel 1. Bereiding van Sivextro voor infusie voor pediatrische patiënten die minder dan 35 kg wegen uit de 100 ml stockoplossing met 0,8 mg/ml tedizolidfosfaat

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

- c. Inlopen gedurende 1 uur via infuus of spuitpomp
- d. Dit proces wordt herhaald voor de tweede dosis van de dag

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

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

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

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

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

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

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

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

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

BIJLAGE II

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

A. FABRIKANTEN VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikanten verantwoordelijk voor vrijgifte

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

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

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

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

Aan medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel.

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

- Periodieke veiligheidsverslagen

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

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

- **Risk Management Plan (RMP)**

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

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

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

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETTERING

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

Sivextro 200 mg filmomhulde tabletten
tedizolidfosfaat

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke filmomhulde tablet bevat 200 mg tedizolidfosfaat.

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

Filmomhulde tabletten
6 x 1 filmomhulde tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

Oraal gebruik

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

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

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

EXP

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

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

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

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

EU/1/15/991/001

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

sivextro

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

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

BLISTERVERPAKKINGEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Sivextro 200 mg tabletten
tedizolidfosfaat

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

MSD

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. OVERIGE

Verwijder de folie en druk de tablet omhoog

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

Sivextro 200 mg poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie
tedizolidfosfaat

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

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

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Hulpstoffen: mannitol, natriumhydroxide, zoutzuur

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie
1 injectieflacon
6 injectieflacons

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

Intraveneus gebruik na reconstitutie en verdunning

Uitsluitend bestemd voor eenmalig gebruik

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

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

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

EXP

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

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

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

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

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

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

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Rechtvaardiging voor uitzondering van braille is aanvaardbaar.

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

ETIKET INJECTIEFLACON

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

Sivextro 200 mg poeder voor concentraat
tedizolidfosfaat
IV

2. WIJZE VAN TOEDIENING

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

200 mg

6. OVERIGE

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de patiënt

Sivextro 200 mg filmomhulde tabletten tedizolidfosfaat

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

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

Inhoud van deze bijsluiter

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

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

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

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

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

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

Wanneer mag u dit middel niet innemen?

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

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

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

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

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

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

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

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

Diarree

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

Resistentie tegen antibiotica

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

Mogelijke bijwerkingen

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

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

Kinderen

Sivextro-tabletten van 200 mg zijn bedoeld voor kinderen en jongeren die 35 kg of zwaarder zijn. Voor kinderen en jongeren lichter dan 35 kg is tedizolidfosfaat poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie beschikbaar.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

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

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

cholesterolgehalte in het bloed)

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

Zwangerschap en borstvoeding

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

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

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

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

3. Hoe neemt u dit middel in?

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

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

Heeft u te veel van dit middel ingenomen?

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

Bent u vergeten dit middel in te nemen?

Als u uw geneesmiddel bent vergeten in te nemen, neem de vergeten dosis dan zo snel mogelijk in, tot 8 uur vóór de geplande volgende dosis. Wanneer u uw volgende dosis binnen minder dan 8 uur moet innemen, wacht dan tot die volgende geplande dosis. Neem geen dubbele dosis om een vergeten dosis in te halen. Neem bij twijfel contact op met uw apotheker voor advies.

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

Als u stopt met het innemen van dit middel

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

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

4. Mogelijke bijwerkingen

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

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

Andere mogelijke bijwerkingen zijn:

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

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

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

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

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

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

Het melden van bijwerkingen

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

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op de doos of op

de blisterverpakking na 'EXP'. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

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

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

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

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

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

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

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

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

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

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor ehf.
Sími: + 354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

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

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

Bijsluiter: informatie voor de patiënt

Sivextro 200 mg poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie tedizolidfosfaat

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

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

Inhoud van deze bijsluiter

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

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

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

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

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

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

Wanneer mag u dit middel niet toegediend krijgen?

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

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

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

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

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

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

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

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

Diarree

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

Resistentie tegen antibiotica

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

Mogelijke bijwerkingen

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

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

Kinderen

Voor jongeren en kinderen die 35 kg of zwaarder zijn, is dit geneesmiddel beschikbaar als tabletten van 200 mg.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

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

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

Zwangerschap en borstvoeding

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

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

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

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

Sivextro bevat natrium

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

3. Hoe krijgt u dit middel toegediend?

Sivextro wordt u toegediend door een verpleegkundige of arts.

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

Kinderen en jongeren die 35 kg of zwaarder zijn en volwassenen

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

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

Kinderen en jongeren die lichter dan 35 kg zijn

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

Heeft u te veel van dit middel toegediend gekregen?

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

Heeft u een dosis gemist?

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

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

4. Mogelijke bijwerkingen

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

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

Andere mogelijke bijwerkingen zijn:

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

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

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

- Schimmelinfecties van de huid, mond en vagina (orale/vaginale spruw)
- Jeuk (waaronder jeuk veroorzaakt door een allergische reactie), haaruitval, acne, rode en/of jeukende huiduitslag of netelroos (galbulten), overmatig zweten

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

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

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

Het melden van bijwerkingen

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

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

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

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

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

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

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

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

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

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

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

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

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

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

Fabrikant

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

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

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor ehf.
Sími: + 354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

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

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

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

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

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

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

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

Sivextro moet gereconstitueerd worden met water voor injecties en vervolgens verdund worden in 250 ml 0,9 % natriumchloride voor infusie.

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

Reconstitutie

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

Verdunning

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

Infusie

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

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

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

Elke injectieflacon is uitsluitend bestemd voor eenmalig gebruik.

Bereiden van doses

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

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

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

1. Bereiden van de stockoplossing (100 ml 0,8 mg/ml tedizolidfosfaat):
Vul een injectiespuit met 1,6 ml van de gereconstitueerde oplossing uit de flacon en voeg dit toe aan een infuuszak met 98,4 ml 0,9 % natriumchloride voor injectie.
2. Bereiden van het benodigde volume van de stockoplossing voor infusie:
 - a. Bepaal de geschikte hoeveelheid Sivextro in mg door de doseringstabel hieronder te raadplegen.
 - b. Verplaats het geschikte volume van de stockoplossing naar een infuuszak of infuusspuit van geschikte grootte. Voor kleinere volumes kan het noodzakelijk zijn om af te ronden naar de dichtstbijzijnde afleesmarkering op een injectiespuit van geschikte grootte.

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

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

- c. Inlopen gedurende 1 uur via infuus of spuitpomp
- d. Dit proces wordt herhaald voor de tweede dosis van de dag

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