

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

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Sivextro® 200 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Filmtablette enthält 200 mg Tedizolidphosphat.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette (Tablette).

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

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Sivextro ist zur Behandlung von akuten bakteriellen Haut- und Weichgewebsinfektionen (acute bacterial skin and skin structure infections, ABSSSI) bei Erwachsenen indiziert (siehe Abschnitt 4.4 und 5.1).

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

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

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

Empfohlene Dosis und Dauer

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

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

Vergessene Dosis

Falls eine Dosis vergessen wurde, sollte diese so bald wie möglich eingenommen werden, sofern bis zur nächsten planmäßigen Dosis mehr als 8 Stunden verbleiben. Falls weniger als 8 Stunden bis zur nächsten Dosis verbleiben, sollte der Patient bis zur nächsten planmäßigen Dosis warten. Die Patienten sollten nicht die doppelte Dosis einnehmen, um eine vergessene Dosis auszugleichen.

Ältere Patienten (≥ 65 Jahre)

Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich (siehe Abschnitt 5.2). Die klinischen Erfah-

rungen mit Patienten ≥ 75 Jahre sind begrenzt.

Eingeschränkte Leberfunktion

Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

Eingeschränkte Nierenfunktion

Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

Kinder und Jugendliche

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

Art der Anwendung

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

4.3 Gegenanzeigen

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

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Patienten mit Neutropenie

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Tedizolidphosphat bei Patienten mit Neutropenie (Anzahl neutrophiler Granulozyten < 1.000 Zellen/mm³) sind bisher nicht untersucht worden. In einem Tiermodell für Infektionen war die antibakterielle Aktivität von Tedizolidphosphat bei Fehlen von Granulozyten vermindert. Die klinische Relevanz dieses Befundes ist nicht bekannt. Bei der Behandlung von Patienten mit Neutropenie und ABSSSI sollten andere Therapiemöglichkeiten in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitt 5.1).

Mitochondriale Dysfunktion

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

Myelosuppression

Unter der Behandlung mit Tedizolidphosphat sind bei einigen Studienteilnehmern erniedrigte Thrombozytenzahlen, erniedrigte Hämoglobinspiegel und eine erniedrigte Anzahl neutrophiler Granulozyten beobachtet worden. Nach dem Absetzen von Tedizolid erreichten die betreffenden hämatologischen Parameter wieder die prätherapeutischen Werte. Bei Patienten, die mit einem anderen Oxazolidinon behandelt wurden, wurde über Fälle von Myelosuppression

(einschließlich Anämie, Leukopenie, Panzytopenie und Thrombozytopenie) berichtet; dabei schien das Risiko dieser Wirkungen mit der Behandlungsdauer zusammenzuhängen.

Periphere Neuropathie und Sehnervenerkrankungen

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

Laktatazidose

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

Hypersensitivitätsreaktionen

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

Clostridium difficile-assoziierte Diarrhö

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

Bei allen Patienten mit schwerer Diarrhö nach der Anwendung von Antibiotika ist eine CDAD in Betracht zu ziehen. Eine sorgfältige Anamnese ist erforderlich, da Fälle von CDAD berichtet wurden, die nach mehr als zwei Monaten nach der Anwendung von Antibiotika aufgetreten sind.

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

Monoaminoxidase-Hemmung

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

Serotonin-Syndrom

Es liegen Spontanberichte über das Auftreten eines Serotonin-Syndroms im Zusammenhang mit der kombinierten Anwendung eines anderen Oxazolidinons mit serotonergen Arzneistoffen vor (siehe Abschnitt 4.5).

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

Nicht sensible Mikroorganismen

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

Tedizolidphosphat ist im Allgemeinen nicht aktiv gegen gramnegative Bakterien.

Frauen im gebärfähigen Alter

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

Einschränkungen der klinischen Daten

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

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

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

In die kontrollierten klinischen Studien waren keine Patienten mit Neutropenie (Anzahl neutrophiler Granulozyten < 1.000 Zellen/mm³) und keine stark immungeschwächten Patienten eingeschlossen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Pharmakokinetische Wechselwirkungen

Wie die Ergebnisse von *In-vitro*-Studien zeigen, besteht das Risiko einer Enzyminduktion durch Tedizolidphosphat. Dies kann zu einer verminderten Wirksamkeit von gleichzeitig angewendeten Arzneimitteln mit enger Substratspezifität zu CYP3A4 (wie oral angewendetes Midazolam, Triazolam,

Alfentanil, Ciclosporin, Fentanyl, Pimozid, Chinidin, Sirolimus und Tacrolimus), CYP2B6 (Efavirenz), CYP2C9 (Warfarin) und P-gp (Digoxin) führen. Die von Tedizolidphosphat bewirkte Enzyminduktion kann außerdem die Wirksamkeit von hormonalen Kontrazeptiva verringern (siehe Abschnitt 4.4). Dies ist keine vollständige Auflistung. Bitte lesen Sie die Fachinformation des begleitend angewendeten Arzneimittels.

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

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

Pharmakodynamische Wechselwirkungen**Monoaminoxidase-Hemmung**

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

Potenzielle serotonerge Wechselwirkungen

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

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

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

Vorsichtsgründen soll eine Anwendung von Tedizolidphosphat während der Schwangerschaft vermieden werden.

Stillzeit

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

Fertilität

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

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

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

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

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

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

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die folgenden Nebenwirkungen wurden in zwei vergleichenden Pivotalstudien der Phase III mit Sivextro festgestellt (Tabelle 1 auf Seite 3). Das Sicherheitsprofil bei den Patienten, die Sivextro intravenös allein erhalten hatten, war nahezu das gleiche

wie bei den Patienten, die die orale Darreichungsform allein erhalten hatten, bis auf die höhere Anzahl gemeldeter Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts unter oraler Anwendung. Die Nebenwirkungen sind nach bevorzugter Bezeichnung (preferred term, PT) und Systemorganklasse sowie nach ihrer Häufigkeit klassifiziert. Die Häufigkeiten werden wie folgt definiert: sehr häufig ($\geq 1/10$); häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$); gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); sehr selten ($< 1/10.000$).

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: <http://www.bfarm.de>, anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

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

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antibiotika zur systemischen Anwendung, andere Antibiotika, ATC-Code: J01XX11

Wirkmechanismus

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

Tedizolid ist in erster Linie aktiv gegen grampositive Bakterien.

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

Resistenz

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

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

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

Antibakterielle Aktivität in der Kombination mit anderen antibakteriellen und antifungalen Wirkstoffen

In-vitro-Studien zur Wirkstoffkombination von Tedizolid mit Amphotericin B, Aztreonam, Ceftazidim, Ceftriaxon, Ciprofloxacin, Clindamycin, Colistin, Daptomycin, Gentamicin, Imipenem, Ketoconazol, Minocyclin, Piperacillin, Rifampicin, Terbinafin, Trimethoprim/Sulfamethoxazol und Vancomycin wie-

Tabelle 1 Häufigkeit von Nebenwirkungen nach Systemorganklassen in den zusammengefassten vergleichenden klinischen Phase-III-Studien

Systemorganklasse	Häufig	Gelegentlich
Infektionen und parasitäre Erkrankungen		vulvovaginale Pilzinfektion
		Pilzinfektion
		vulvovaginale Candidose
		Abszess
		<i>Clostridium difficile</i> -Kolitis
		Dermatophytose
		orale Candidose
		Atemwegsinfektion
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems		Lymphadenopathie
Erkrankungen des Immunsystems		Arzneimittelüberempfindlichkeit
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		Dehydratation
		Diabetes mellitus ungenügend eingestellt
		Hyperkaliämie
Psychiatrische Erkrankungen		Schlaflosigkeit
		Schlafstörung
		Angst
		Alptraum
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerz	Somnolenz
	Schwindelgefühl	Geschmacksstörung
		Tremor
		Parästhesie
		Hypoästhesie
Augenerkrankungen		verschwommenes Sehen
		Mouches volantes
Herzerkrankungen		Bradykardie
Gefäßerkrankungen		Hitzegefühl
		Hitzewallung
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		Husten
		trockene Nasenschleimhaut
		Lungenstauung
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Übelkeit	Abdominalschmerz
	Diarrhö	Obstipation
	Erbrechen	abdominale Beschwerden
		Mundtrockenheit
		Dyspepsie
		Schmerzen im Oberbauch
		Flatulenz
		gastroösophageale Refluxerkrankung
		Blutstuhl
		Brechreiz

Fortsetzung auf Seite 4

Fortsetzung Tabelle 1

Systemorganklasse	Häufig	Gelegentlich
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Pruritus generalisiert	Hyperhidrosis
		Pruritus
		Ausschlag
		Urtikaria
		Alopezie
		erythematöser Hautausschlag
		Ausschlag generalisiert
		Akne
		allergischer Pruritus
		Ausschlag makulo-papulös
		Ausschlag papulös
		Ausschlag mit Juckreiz
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen		Arthralgie
		Muskelspasmen
		Rückenschmerzen
		Gliederbeschwerden
		Nackenschmerzen
Erkrankungen der Nieren und Harnwege		Uringeruch anormal
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse		vulvovaginaler Pruritus
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Ermüdung	Schüttelfrost
		Reizbarkeit
		Fieber
		peripheres Ödem
Untersuchungen		abgeschwächte Greifkraft
		Transaminasen erhöht
		Leukozytenzahl erniedrigt

sen weder Synergien noch Antagonismen nach.

Breakpoints für Sensibilitätstests

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

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

Pharmakokinetische/pharmakodynamische Zusammenhänge

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

In einem Oberschenkel-Infektionsmodell von *S. aureus* bei Mäusen war bei vollstän-

digem Fehlen von Granulozyten die antibakterielle Aktivität von Tedizolid vermindert. Bei neutropenischen Mäusen betrug das AUC/MHK-Verhältnis zum Erreichen der Bakteriostase mindestens das 16-Fache des bei immunkompetenten Tieren beobachteten Verhältnisses (siehe Abschnitt 4.4).

Klinische Wirksamkeit gegen spezifische Erreger

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

Akute bakterielle Haut- und Weichgewebsinfektionen

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

Antibakterielle Aktivität gegen andere relevante Erreger

Gegen die folgenden Erreger wurde keine klinische Wirksamkeit nachgewiesen, obwohl die *In-vitro*-Studien auf eine mögliche Sensibilität gegen Tedizolid hindeuten, sofern die Erreger keine erworbenen Resistenzmechanismen aufweisen:

- *Staphylococcus lugdunensis*

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Sivextro eine Zurückstellung von der

Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in einer oder mehreren pädiatrischen Altersklassen in der Behandlung von akuten bakteriellen Haut- und Weichgewebsinfektionen gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

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

Resorption

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

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

Verteilung

Im Durchschnitt wird Tedizolid zu etwa 70–90 % an menschliche Plasmaproteine gebunden.

Nach einer i.v.-Einzeldosis von Tedizolidphosphat 200 mg lag das durchschnittliche Verteilungsvolumen von Tedizolid im Steady State bei gesunden Erwachsenen (n = 8) bei 67 bis 80 l.

Biotransformation

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

Elimination

Tedizolid wird hauptsächlich als nicht zirkulierendes Sulfat-Konjugat über die Exkremente ausgeschieden. Nach Anwendung

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

Linearität/Nicht-Linearität

In Bezug auf Dosis und Zeit weist Tedizolid ein lineares pharmakokinetisches Profil auf. Innerhalb des Dosierungsbereichs von 200 mg bis 1.200 mg (orale Einzeldosis) bzw. 100 mg bis 400 mg (intravenöse Einzeldosis) stiegen die C_{\max} - und AUC-Werte von Tedizolid etwa proportional zur Dosis. Konzentrationen im Steady State werden innerhalb von 3 Tagen erreicht, was darauf hinweist, dass nach mehrfacher oraler oder intravenöser Gabe einmal täglich eine mit etwa 30 % mäßige Akkumulation des Wirkstoffs stattfindet, wie es die Halbwertszeit von etwa 12 Stunden bereits erwarten lässt.

Besondere Patientengruppen

Eingeschränkte Nierenfunktion

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

Eingeschränkte Leberfunktion

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

Ältere Patienten (≥ 65 Jahre)

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

Kinder und Jugendliche

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

Geschlecht

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

Studien zu Arzneimittelwechselwirkungen

Enzyme des Arzneimittelstoffwechsels

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

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

Membrantransporter

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

Monoaminoxidase-Hemmung

Tedizolid ist *in vitro* ein reversibler Inhibitor der Monoaminoxidase-Enzyme (MAO); vergleicht man jedoch die IC_{50} und die erwartete Plasmaexposition beim Menschen, so wird keine Wechselwirkung erwartet. In den speziell zur Beurteilung des Potenzials für solche Wechselwirkungen durchgeführten Phase-I-Studien wurden keine Anzeichen für eine MAO-A-Hemmung beobachtet.

Adrenerge Wirkstoffe

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

Serotonerge Wirkstoffe

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

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Mit Tedizolidphosphat wurden keine Langzeitstudien zur Karzinogenität durchgeführt.

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

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

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

(Ames, Mutagenitätstest mit murinen Lymphomzellen) sowie *in vivo* in einem Knochenmark-Mikronukleus-Test an Mäusen wurde es jedoch negativ auf Genotoxizität getestet.

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

Studien zur embryonalen und fetalen Entwicklung von Mäusen und Ratten haben bei 4fachen bzw. 6fachen therapeutischen Expositionen (AUC) keine Hinweise auf teratogene Effekte ergeben. In den Studien zur embryonalen und fetalen Entwicklung verursachte Tedizolidphosphat toxische Wirkungen auf die fetale Entwicklung von Mäusen und Ratten. Die bei Mäusen bei nicht vorhandener maternaler Toxizität aufgetretenen Wirkungen auf die fetale Entwicklung waren ein verringertes fetales Körpergewicht sowie eine Zunahme der Inzidenz von fusionierten Rippenknorpeln (eine Exazerbation der normalen genetischen Prädisposition für Veränderungen des Brustbeins im CD-1-Mausstamm), die bei der hohen Dosis von 25 mg/kg/Tag (das 4-Fache der anhand der AUCs für den Menschen erwarteten Exposition) auftraten. Bei Ratten wurde ein verringertes fetales Körpergewicht sowie eine Zunahme von skelettalen Abweichungen, wie eine verminderte Ossifikation der Sternebrae, der Wirbel und des Schädels beobachtet, die bei der hohen Dosis von 15 mg/kg/Tag (das 6-Fache der anhand der AUCs für den Menschen erwarteten Exposition) auftraten und mit einer maternalen Toxizität (verringertes maternales Körpergewicht) einhergingen. Die NOAELs (no observed adverse effect levels) in Bezug auf die fetale Toxizität bei Mäusen (5 mg/kg/Tag) sowie die maternale und fetale Toxizität bei Ratten (2,5 mg/kg/Tag) entsprachen in etwa der therapeutischen Exposition (AUC).

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

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern
Mikrokristalline Cellulose
Mannitol
Povidon
Crospovidon
Magnesiumstearat

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

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

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

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Merck Sharp & Dohme Ltd
Hertford Road, Hoddesdon
Hertfordshire EN11 9BU
Vereinigtes Königreich

8. ZULASSUNGSNUMMER

EU/1/15/991/001

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
23. März 2015

10. STAND DER INFORMATION

Januar 2016

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

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

12. PACKUNGSGRÖSSEN

Packung mit 6 Tabletten

13. KONTAKTADRESSE IN DEUTSCHLAND

Für weitere Informationen zu diesem Präparat wenden Sie sich bitte an die deutsche Vertretung des Zulassungsinhabers:



MSD SHARP & DOHME GMBH
Lindenplatz 1
85540 Haar
Postanschrift:
Postfach 1202
85530 Haar

Tel.: 0800/673 673 673
Fax: 0800/673 673 329
E-Mail: e-mail@msd.de

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt

FACH-9000156-0001