

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Sivextro 200 mg polvo para concentrado para solución para perfusión

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada vial contiene fosfato de tedizolid disódico correspondiente a 200 mg de fosfato de tedizolid.

Tras la reconstitución, cada ml contiene 50 mg de fosfato de tedizolid.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Polvo para concentrado para solución para perfusión (polvo para concentrado).

Polvo de color blanco a blanquecino.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Sivextro polvo para concentrado para solución para perfusión está indicado para el tratamiento de infecciones bacterianas agudas de la piel y tejidos blandos (ABSSSI, por sus siglas en inglés) desde el nacimiento (ver las secciones 4.4 y 5.1).

Se debe tener en cuenta las recomendaciones oficiales sobre el uso apropiado de los agentes antibacterianos.

4.2 Posología y forma de administración

Posología

Adultos, adolescentes y niños que pesen al menos 35 kg

La dosis recomendada de fosfato de tedizolid es 200 mg una vez al día durante 6 días.

Se puede utilizar comprimidos o polvo para concentrado para solución para perfusión de fosfato de tedizolid como terapia inicial. A los pacientes que inician el tratamiento con la formulación parenteral se les puede cambiar a la formulación oral cuando resulte clínicamente indicado.

Adolescentes y niños que pesen menos de 35 kg

En la Tabla 1 se muestra la dosis recomendada del tratamiento intravenoso de fosfato de tedizolid. En estos pacientes, fosfato de tedizolid se administra dos veces al día durante 6 días, como una perfusión intravenosa durante 1 hora.

Tabla 1. Tratamiento intravenoso de fosfato de tedizolid para pacientes pediátricos que pesen menos de 35 kg

Rango de peso (kg)	Dosis	Frecuencia
De 1 a menos de 3	6 mg	Dos veces al día
De 3 a menos de 6	12 mg	Dos veces al día
De 6 a menos de 10	20 mg	Dos veces al día
De 10 a menos de 14	30 mg	Dos veces al día
De 14 a menos de 20	40 mg	Dos veces al día
De 20 a menos de 35	60 mg	Dos veces al día

Si se omite una dosis, se debe administrar al paciente lo más pronto posible en cualquier momento hasta 8 horas antes de la próxima dosis programada. Si faltan menos de 8 horas para la próxima dosis, el médico debe esperar hasta la próxima dosis programada. No se debe administrar una dosis doble para compensar la dosis omitida.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada (≥ 65 años)

No es necesario un ajuste de dosis (ver sección 5.2). La experiencia clínica es limitada en pacientes de ≥ 75 años.

Insuficiencia hepática

No es necesario un ajuste de dosis (ver sección 5.2).

Insuficiencia renal

No es necesario un ajuste de dosis (ver sección 5.2).

Población pediátrica

Para adolescentes y niños que pesen al menos 35 kg está disponible fosfato de tedizolid 200 mg comprimidos.

Forma de administración

Sivextro debe administrarse mediante perfusión intravenosa durante un periodo de 60 minutos.

Para consultar las instrucciones de reconstitución y dilución del medicamento antes de la administración, ver sección 6.6.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Pacientes con neutropenia

No se ha investigado la seguridad y eficacia de fosfato de tedizolid en pacientes con neutropenia (recuentos de neutrófilos $< 1\ 000$ células/mm³). En un modelo de infección en animales, la actividad antibacteriana de tedizolid se redujo en ausencia de granulocitos. Se desconoce la relevancia clínica de este dato. Deberán considerarse terapias alternativas al tratar a pacientes con neutropenia y ABSSSI (ver sección 5.1).

Disfunción mitocondrial

Tedizolid inhibe la síntesis proteica mitocondrial. Como resultado de esta inhibición pueden producirse reacciones adversas como acidosis láctica, anemia y neuropatía (óptica y periférica). Se han observado estos acontecimientos con otro miembro de la clase de las oxazolidinonas cuando se administra durante un periodo que excede lo recomendado para fosfato de tedizolid.

Mielosupresión

Se han observado trombocitopenia y disminución en los valores de hemoglobina y neutrófilos durante el tratamiento con fosfato de tedizolid. Se han comunicado anemia, leucopenia y pancitopenia en pacientes tratados con otro miembro de la clase de las oxazolidinonas, y el riesgo de estos efectos pareció estar relacionado con la duración del tratamiento.

La mayoría de los casos de trombocitopenia se produjeron con un tratamiento que duró más que la duración recomendada. Puede haber una asociación con trombocitopenia en pacientes con insuficiencia renal. Se debe vigilar a los pacientes que desarrollen mielosupresión y reevaluar la relación beneficio riesgo. Si el tratamiento se continua, se deben implementar una estrecha vigilancia del hemograma y estrategias de supervisión adecuadas.

Neuropatía periférica y trastornos del nervio óptico

Se ha notificado neuropatía periférica, al igual que neuropatía óptica que a veces progresa a pérdida de la visión, en pacientes tratados con otro miembro de la clase de las oxazolidinonas con duraciones de tratamiento que exceden lo recomendado para fosfato de tedizolid. No se ha comunicado neuropatía (ni óptica ni periférica) en pacientes tratados con fosfato de tedizolid con la duración de tratamiento recomendada de 6 días. Se debe aconsejar a todos los pacientes que comuniquen los síntomas de deterioro visual, tales como alteraciones de la agudeza visual, cambios en la percepción de los colores, visión borrosa o defectos del campo visual. En esos casos, se recomienda una rápida evaluación, con derivación a un oftalmólogo en la medida necesaria.

Acidosis láctica

Se ha comunicado acidosis láctica con el uso de otro miembro de la clase de las oxazolidinonas. No se ha comunicado acidosis láctica en pacientes tratados con fosfato de tedizolid con la duración de tratamiento recomendada de 6 días.

Reacciones de hipersensibilidad

Se debe administrar fosfato de tedizolid con precaución en pacientes con hipersensibilidad conocida a otras oxazolidinonas, ya que puede producirse hipersensibilidad cruzada.

Diarrea asociada a *Clostridioides difficile*

Se ha notificado diarrea asociada a *Clostridioides difficile* (DACD) para fosfato de tedizolid (ver sección 4.8). La severidad de la DACD puede variar de diarrea leve a colitis mortal. El tratamiento con agentes antibacterianos altera la flora normal del colon, y puede permitir la hiperproliferación de *C. difficile*.

Se debe considerar la posibilidad de DACD en todos los pacientes que presenten diarrea severa tras el uso de antibióticos. Es necesaria una revisión cuidadosa de los antecedentes médicos, ya que se ha notificado la ocurrencia de DACD más de dos meses después de la administración de agentes antibacterianos.

Si se presume o confirma DACD, se debe suspender la administración de fosfato de tedizolid y, de ser posible, de otros agentes antibacterianos no dirigidos contra *C. difficile*, y se debe iniciar de inmediato las medidas terapéuticas adecuadas. Se debe considerar medidas apropiadas de soporte, tratamiento

antibiótico contra *C. difficile* y evaluación quirúrgica. En esta situación están contraindicados los medicamentos que inhiben el peristaltismo.

Inhibición de la monoaminoxidasa

Tedizolid es un inhibidor de la monoaminoxidasa (MAO) no selectivo y reversible *in vitro* (ver sección 4.5).

Síndrome serotoninérgico

Se han notificado informes espontáneos de síndrome serotoninérgico asociado con la administración conjunta de oxazolidinonas, incluido fosfato de tedizolid, junto con agentes serotoninérgicos (como antidepresivos y opioides) (ver sección 4.5).

Se debe tener precaución al usar tedizolid con estos medicamentos. Los pacientes deben ser observados estrechamente en busca de signos y síntomas de síndrome serotoninérgico como disfunción cognitiva, hiperpirexia, hiperreflexia y descoordinación. Si se presentan signos o síntomas, los médicos deben considerar la suspensión de uno o ambos agentes.

Microorganismos no sensibles

La prescripción de fosfato de tedizolid en ausencia de sospecha sólida o evidencia de infección bacteriana aumenta el riesgo del desarrollo de bacterias farmacorresistentes.

Por lo general tedizolid no es activo contra bacterias gram-negativas.

Limitaciones de los datos clínicos

En ABSSSI, los tipos de infecciones tratadas se limitaron a celulitis/erisipelas o abscesos cutáneos importantes, e infecciones de heridas exclusivamente. No se han estudiado otros tipos de infecciones cutáneas.

Es limitada la experiencia con fosfato de tedizolid en el tratamiento de pacientes con infecciones bacterianas agudas de la piel y tejidos blandos y bacteriemia secundaria, y no hay experiencia en el tratamiento de ABSSSI con sepsis grave o shock séptico.

Los estudios clínicos controlados no incluyeron pacientes con neutropenia (recuentos de neutrófilos < 1 000 células/mm³) ni pacientes gravemente inmunocomprometidos.

Sodio

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por vial; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Interacciones farmacocinéticas

En un estudio clínico en el que se compara la farmacocinética de una dosis única (10 mg) de rosuvastatina (sustrato de proteína de resistencia del cáncer de mama [BCRP]) sola o en combinación con fosfato de tedizolid (una dosis oral de 200 mg una vez al día), el AUC y C_{max} de rosuvastatina aumentaron aproximadamente un 70 % y 55 %, respectivamente, cuando se administró de forma conjunta con fosfato de tedizolid. Por tanto, fosfato de tedizolid administrado por vía oral puede dar lugar a una inhibición de la BCRP a nivel intestinal. De ser posible, se debe considerar una interrupción del medicamento sustrato BCRP (tal como imatinib, lapatinib, metotrexato, pitavastatina, rosuvastatina, sulfasalazina y topotecán) administrado de forma conjunta durante los 6 días del

tratamiento con fosfato de tedizolid oral.

Interacciones farmacodinámicas

Inhibición de la monoaminoxidasa

Tedizolid es un inhibidor de la monoaminoxidasa (MAO) reversible *in vitro*; sin embargo, no se prevé ninguna interacción cuando se compara la CI_{50} para la inhibición de MAO-A y las exposiciones plasmáticas previstas en el ser humano. Se realizaron estudios de interacción farmacológica en voluntarios sanos para determinar los efectos de fosfato de tedizolid 200 mg por vía oral en estado estacionario con pseudoefedrina y los efectos vasopresores a la tiramina. No se observaron cambios significativos en la presión arterial o en la frecuencia cardíaca con pseudoefedrina en los voluntarios sanos, ni se observó ningún aumento clínicamente relevante en la sensibilidad a la tiramina.

Posibles interacciones serotoninérgicas

El potencial de interacciones serotoninérgicas no ha sido estudiado en pacientes ni en voluntarios sanos (ver las secciones 4.4 y 5.2).

Experiencia poscomercialización: se han notificado casos de pacientes que experimentaron síndrome serotoninérgico mientras tomaban tedizolid y agentes serotoninérgicos (antidepresivos, opioides), los cuales se resolvieron al suspender uno o ambos medicamentos.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No hay datos relativos al uso de fosfato de tedizolid en mujeres embarazadas. Los estudios en ratones y ratas han mostrado efectos sobre el desarrollo (ver sección 5.3). Como medida de precaución, es preferible evitar el uso de fosfato de tedizolid durante el embarazo.

Lactancia

Se desconoce si fosfato de tedizolid o sus metabolitos se excretan en la leche materna. Tedizolid se excreta en la leche de las ratas (ver sección 5.3). No se puede excluir el riesgo en niños lactantes. Se debe decidir si es necesario interrumpir la lactancia o interrumpir el tratamiento con fosfato de tedizolid tras considerar el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la madre.

Fertilidad

No se ha estudiado el efecto de fosfato de tedizolid sobre la fertilidad en seres humanos. Los estudios en animales con fosfato de tedizolid no sugieren efectos perjudiciales en términos de fertilidad (ver sección 5.3).

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Sivextro sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es pequeña, ya que puede provocar mareo, fatiga o, en forma poco frecuente, somnolencia (ver sección 4.8).

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Adultos

Las reacciones adversas comunicadas más frecuentemente en pacientes a los que se les administró fosfato de tedizolid en los estudios clínicos controlados de fase 3 combinados (fosfato de tedizolid 200 mg una vez al día durante 6 días) fueron náuseas (6,9 %), cefalea (3,5 %), diarrea (3,2 %) y

vómitos (2,3 %), y fueron por lo general de leves a moderados en términos de gravedad.

El perfil de seguridad fue similar al comparar pacientes a los que se les administró solo fosfato de tedizolid por vía intravenosa con pacientes que solo recibieron administración por vía oral, salvo por una tasa más elevada de notificación de trastornos gastrointestinales asociada con la administración oral.

Además, se evaluó la seguridad en un estudio aleatorio, doble ciego, multicéntrico realizado en China, Filipinas, Taiwan y Estados Unidos, que incluyó un total de 292 pacientes adultos tratados con fosfato de tedizolid 200 mg administrado por vía intravenosa y/u oral una vez al día durante 6 días, y 297 pacientes tratados con linezolid 600 mg administrado por vía intravenosa y/u oral cada 12 horas durante 10 días para ABSSSI. El perfil de seguridad en este estudio fue similar al de los ensayos clínicos de fase 3; sin embargo, las reacciones en el lugar de perfusión (flebitis) se comunicaron más frecuentemente (2,7 %) en los sujetos tratados con fosfato de tedizolid que en el grupo control de linezolid (0 %), en especial entre pacientes asiáticos. Estos resultados sugieren una frecuencia más alta de las reacciones asociadas a una perfusión (flebitis) que la que se observó en estudios clínicos previos con fosfato de tedizolid.

Tabla de reacciones adversas

Se han identificado las siguientes reacciones adversas en dos estudios comparativos pivotaes de fase 3 y en un estudio poscomercialización en adultos tratados con Sivextro (Tabla 2). Las únicas reacciones adversas notificadas en un estudio comparativo de fase 3 en pacientes de 12 a < 18 años fueron ALT elevada, AST elevada y pruebas de función hepática anormales. Las reacciones adversas se clasifican según la clasificación por órganos y sistemas, y por frecuencia. Las frecuencias se definen como muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1\ 000$ a $< 1/100$); raros ($\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1\ 000$) y muy raros ($< 1/10\ 000$); frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Tabla 2. Reacciones adversas por sistema de clasificación de órganos y frecuencia notificadas en los ensayos clínicos y/o uso poscomercialización

Clasificación por órganos y sistemas	Frecuencia	Reacciones adversas
Infecciones e infestaciones	<i>Poco frecuentes:</i>	Infección micótica vulvovaginal, infección por hongos, candidiasis vulvovaginal, absceso, colitis por <i>Clostridioides difficile</i> , dermatofitosis, candidiasis oral, infección del tracto respiratorio
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	<i>Poco frecuentes:</i> <i>Frecuencia no conocida*:</i>	Linfadenopatía Trombocitopenia*
Trastornos del sistema inmunológico	<i>Poco frecuentes:</i>	Hipersensibilidad a fármaco
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	<i>Poco frecuentes:</i>	Deshidratación, control inadecuado de la diabetes mellitus, hipercalcemia
Trastornos psiquiátricos	<i>Poco frecuentes:</i>	Insomnio, trastorno del sueño, ansiedad, pesadilla
Trastornos del sistema nervioso	<i>Frecuentes:</i> <i>Poco frecuentes:</i>	Cefalea, mareo Somnolencia, disgeusia, temblor, parestesia, hipoestesia
Trastornos oculares	<i>Poco frecuentes:</i>	Visión borrosa, células flotantes en el vítreo
Trastornos cardíacos	<i>Poco frecuentes:</i>	Bradycardia

Clasificación por órganos y sistemas	Frecuencia	Reacciones adversas
Trastornos vasculares	<i>Poco frecuentes:</i>	Rubefacción, bochornos
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	<i>Poco frecuentes:</i>	Tos, sequedad nasal, congestión pulmonar
Trastornos gastrointestinales	<i>Frecuentes:</i> <i>Poco frecuentes:</i>	Náuseas, diarrea, vómitos Dolor abdominal, estreñimiento, molestia abdominal, boca seca, dispepsia, dolor en la zona superior del abdomen, flatulencia, enfermedad por reflujo gastroesofágico, hematoquecia, arcadas
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	<i>Frecuentes:</i> <i>Poco frecuentes:</i>	Prurito generalizado Hiperhidrosis, prurito, erupción, urticaria, alopecia, erupción eritematosa, erupción generalizada, acné, prurito alérgico, erupción maculopapular, erupción papular, erupción prurítica
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	<i>Poco frecuentes:</i>	Artralgia, espasmos musculares, dolor de espalda, molestias en miembros, dolor de cuello
Trastornos renales y urinarios	<i>Poco frecuentes:</i>	Olor de la orina anormal
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	<i>Poco frecuentes:</i>	Prurito vulvovaginal
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	<i>Frecuentes:</i> <i>Poco frecuentes:</i>	Fatiga, reacciones en la zona de infusión (flebitis) Escalofríos, dolor en la localización de una infusión, irritabilidad, pirexia, reacción relacionada con la infusión, edema periférico
Exploraciones complementarias	<i>Poco frecuentes:</i>	Fuerza al apretar la mano disminuida, transaminasa elevada, recuento de leucocitos disminuido

* Basado en los informes de poscomercialización. Dado que estas reacciones se notifican de manera voluntaria por una población de tamaño incierto, no es posible estimar de manera fiable su frecuencia, por lo tanto se categoriza como frecuencia no conocida.

Población pediátrica

En estudios de pacientes pediátricos desde el nacimiento hasta < 18 años de edad, el perfil de seguridad de fosfato de tedizolid fue en general similar al perfil observado en adultos.

Las reacciones adversas más frecuentes que ocurrieron en pacientes pediátricos < 18 años que recibieron fosfato de tedizolid en los ensayos clínicos ABSSSI fueron náuseas (1,1 %), vómitos (1,1 %) y flebitis (1,1 %).

Se evaluó la seguridad de fosfato de tedizolid en un ensayo clínico de fase 3, que incluyó 91 pacientes pediátricos (de 12 a < 18 años) con ABSSSI tratados con Sivextro 200 mg por vía intravenosa y/u oral durante 6 días y 29 pacientes tratados con comparadores durante 10 días.

También se evaluó la seguridad de fosfato de tedizolid (por vía intravenosa y/u oral) en 2 ensayos clínicos que incluyeron tratamientos múltiples en 83 niños < 12 años. Estos incluyeron 44 niños de 6 a < 12 años que recibieron una mediana de 9 días de tratamiento (rango 1-12 días), 16 niños de 2 a < 6 años que recibieron una mediana de 9 días de tratamiento (rango 2-14 días), 15 niños de 28 días a < 2 años que recibieron una mediana de 10 días de tratamiento (rango 6-11 días), y 8 neonatos < 28 días (4 a término y 4 prematuros) que recibieron una mediana de 3 días de tratamiento (rango 3 días).

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los

profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos de Uso Humano: <https://www.notificaram.es>.

4.9 Sobredosis

En caso de sobredosis, se debe suspender la administración de Sivextro y se administrará tratamiento general de apoyo. La hemodiálisis no produce una eliminación significativa de tedizolid de la circulación sistémica. La mayor dosis única administrada en estudios clínicos fue de 1 200 mg. Todas las reacciones adversas con este nivel de dosis fueron de carácter leve o moderado en términos de gravedad.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Antibacterianos para uso sistémico, otros antibacterianos, código ATC: J01XX11

Mecanismo de acción

Fosfato de tedizolid es un precursor inactivo (profármaco) fosfato de oxazolidinona. La actividad antibacteriana de tedizolid es mediada por la unión a la subunidad 50S del ribosoma bacteriano, lo que provoca la inhibición de la síntesis proteica.

Tedizolid es principalmente activo contra bacterias gram-positivas.

Tedizolid es bacteriostático contra enterococos, estafilococos y estreptococos *in vitro*.

Resistencia

Las mutaciones más frecuentemente observadas en estafilococos y enterococos que dan lugar a resistencia a las oxazolidinonas están en una o más copias de los genes ARNr 23S (G2576U y T2500A). Los organismos resistentes a las oxazolidinonas a través de mutaciones en los genes cromosómicos que codifican el gen ARNr 23S o proteínas ribosomales (L3 y L4) por lo general presentan resistencia cruzada a tedizolid.

Un segundo mecanismo de resistencia es codificado por un gen de resistencia a cloranfenicol-florfenicol (*cfrr*) plasmídico y asociado a transposones, que en estafilococos y enterococos confiere resistencia a las oxazolidinonas, los fenicoles, las lincosamidas, las pleuromutilinas, las estreptograminas A y los macrólidos de 16 miembros. Debido a un grupo hidroximetilo en la posición C5, tedizolid retiene actividad contra las cepas de *Staphylococcus aureus* que expresan el gen *cfrr* en ausencia de mutaciones cromosómicas.

El mecanismo de acción es diferente del de los medicamentos antibacterianos que pertenecen a clases de no oxazolidinonas; en consecuencia, es improbable la resistencia cruzada entre tedizolid y otros medicamentos antibacterianos.

Actividad antibacteriana en combinación con otros agentes antibacterianos y antifúngicos

Los estudios de combinación de fármacos *in vitro* con tedizolid y anfotericina B, aztreonam, ceftazidima, ceftriaxona, ciprofloxacina, clindamicina, colistina, daptomicina, gentamicina, imipenem, ketoconazol, minociclina, piperacilina, rifampicina, terbinafina, trimetoprima/sulfametoxazol y vancomicina indican que no se ha demostrado ni sinergia ni antagonismo.

Valores críticos de las pruebas de sensibilidad

Los criterios interpretativos de la CMI (concentración mínima inhibitoria) para las pruebas de sensibilidad han sido establecidos por el Comité Antibiogramas (EUCAST) para tedizolid y se enumeran aquí: https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints_en.xlsx

Relación farmacocinética/farmacodinámica

La relación AUC/CIM fue el parámetro farmacodinámico que demostró correlacionarse mejor con la eficacia en modelos de infección por *S. aureus* en muslo y pulmón en ratones.

En un modelo de infección en muslo en ratones por *S. aureus*, la actividad antibacteriana de tedizolid se redujo en ausencia de granulocitos. La relación AUC/CIM para alcanzar la bacteriostasis en ratones neutropénicos fue como mínimo 16 veces la observada en animales inmunocompetentes (ver sección 4.4).

Eficacia clínica contra patógenos específicos

Se ha demostrado la eficacia en estudios clínicos contra los patógenos enumerados debajo de cada indicación que fueron sensibles a tedizolid *in vitro*.

Infecciones bacterianas agudas de la piel y tejidos blandos

- *Staphylococcus aureus*
- *Streptococcus pyogenes*
- *Streptococcus agalactiae*
- Grupo *Streptococcus anginosus* (incluidos *S. anginosus*, *S. intermedius* y *S. constellatus*)

Actividad antibacteriana contra otros patógenos relevantes

No se ha establecido la eficacia clínica contra los siguientes patógenos, si bien los estudios *in vitro* sugieren que serían sensibles a tedizolid en ausencia de mecanismos de resistencia adquiridos:

- *Staphylococcus lugdunensis*

Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha concedido al titular un aplazamiento para presentar los resultados de los ensayos realizados con Sivextro en uno o más grupos de la población pediátrica en el tratamiento de infecciones bacterianas agudas de la piel y tejidos blandos (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica).

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Fosfato de tedizolid por vía oral e intravenosa es un precursor inactivo (profármaco) que es convertido rápidamente por fosfatasas en tedizolid, la fracción microbiológicamente activa. En esta sección solamente se analiza el perfil farmacocinético de tedizolid. Se llevaron a cabo estudios farmacocinéticos en voluntarios sanos, y análisis farmacocinéticos poblacionales en pacientes de los estudios de fase 3.

Absorción

En estado estacionario, la media (DE) de los valores de C_{max} de tedizolid de 2,2 (0,6) y 3,0 (0,7) $\mu\text{g/ml}$ y los valores de AUC de 25,6 (8,5) y 29,2 (6,2) $\mu\text{g.h/ml}$ fueron similares con la administración de fosfato de tedizolid por vía oral e intravenosa, respectivamente. La biodisponibilidad absoluta de

tedizolid supera el 90 %. Las concentraciones plasmáticas máximas de tedizolid se alcanzan en un plazo de aproximadamente 3 horas después de la administración oral de fosfato de tedizolid en ayunas.

Las concentraciones máximas (C_{max}) de tedizolid se redujeron en aproximadamente 26 % y se retrasaron 6 horas al administrar fosfato de tedizolid tras una comida elevada en grasas con respecto a la administración en ayunas, en tanto la exposición total ($AUC_{0-\infty}$) no se modifica entre condiciones en ayunas o con alimentos.

Distribución

El promedio de unión de tedizolid a proteínas plasmáticas humanas es de aproximadamente 70-90 %. La media del volumen de distribución en estado estacionario de tedizolid en adultos sanos (n=8) tras una única dosis intravenosa de fosfato de tedizolid 200 mg varió de 67 a 80 l.

Biotransformación

Fosfato de tedizolid es convertido por fosfatasas de tejidos y plasma endógeno en la fracción microbiológicamente activa, tedizolid. Aparte de tedizolid, que representa aproximadamente el 95 % del AUC de radiocarbono total en plasma, no hay otros metabolitos significativos en circulación. Al ser incubado con microsomas hepáticos humanos combinados, tedizolid resultó estable, lo que sugiere que no es sustrato para las enzimas CYP450 hepáticas. Múltiples enzimas sulfotransferasas (SULT) (SULT1A1, SULT1A2 y SULT2A1) participan en la biotransformación de tedizolid, para formar un conjugado de sulfato inactivo y no circulante que se encuentra en la excreción.

Eliminación

Tedizolid se elimina en las excreciones, principalmente en forma de conjugado de fosfato no circulante. Tras una administración única por vía oral de fosfato de tedizolid marcado con ^{14}C en ayunas, la mayor parte de la eliminación se produjo por vía hepática, con un 81,5 % de la dosis radioactiva recuperada en las heces y un 18 % en orina; la mayor parte de la eliminación (> 85 %) se produjo dentro de las 96 horas. Menos del 3 % de la dosis administrada de fosfato de tedizolid se excreta como tedizolid activo. La semivida de eliminación de tedizolid es de aproximadamente 12 horas, y la eliminación por vía intravenosa es de 6-7 l/h.

Linealidad/No linealidad

Tedizolid demostró una farmacocinética lineal con respecto a dosis y tiempo. Los valores de C_{max} y AUC de tedizolid aumentaron en forma aproximadamente proporcional a la dosis dentro del rango de dosis única oral de 200 mg a 1 200 mg y a través del rango de dosis intravenosa de 100 mg a 400 mg. Las concentraciones en estado estacionario se alcanzan dentro de los 3 días, e indican una acumulación modesta del principio activo de aproximadamente 30 % tras la administración múltiple una vez al día por vía oral o intravenosa, conforme a lo que indica una semivida de aproximadamente 12 horas.

Poblaciones especiales

Insuficiencia renal

Tras la administración de una dosis única de 200 mg de fosfato de tedizolid por vía intravenosa a 8 sujetos con insuficiencia renal grave, definida como $TFGe < 30$ ml/min, la C_{max} básicamente no se modificó y el $AUC_{0-\infty}$ se modificó en menos de un 10 % frente a 8 sujetos sanos equiparados de control. La hemodiálisis no provoca una eliminación significativa de tedizolid de la circulación sistémica, según lo evaluado en sujetos con nefropatía terminal ($TFGe < 15$ ml/min). La $TFGe$ se calculó utilizando la ecuación MDRD4.

Insuficiencia hepática

Tras la administración de una dosis única de 200 mg de fosfato de tedizolid por vía oral, la

farmacocinética de tedizolid no se altera en pacientes con insuficiencia hepática moderada (n=8) o grave (n=8) (Clase B y C según clasificación Child-Pugh).

Población de edad avanzada (≥ 65 años)

La farmacocinética de tedizolid en voluntarios de edad avanzada sanos (65 años en adelante, con un mínimo de 5 sujetos de 75 años como mínimo; n=14) fue comparable a la de los sujetos de control de menor edad (25 a 45 años; n=14) tras la administración de una única dosis de fosfato de tedizolid 200 mg por vía oral.

Población pediátrica

Se evaluó la farmacocinética de tedizolid en adolescentes (de 12 a 17 años; n=20) tras la administración de una dosis única de fosfato de tedizolid 200 mg por vía oral o intravenosa y en adolescentes (de 12 a < 18 años; n=91) recibiendo fosfato de tedizolid 200 mg por vía intravenosa u oral cada 24 horas durante 6 días. Los valores medios estimados de C_{max} y AUC_{0-24h} en estado estacionario para tedizolid en adolescentes fueron 3,37 µg/ml y 30,8 µg.h/ml, los cuales fueron similares a los de los adultos.

En la Tabla 3 se muestran los parámetros farmacocinéticos medios de tedizolid después de tratamientos múltiples de fosfato de tedizolid como perfusión intravenosa y como comprimido por vía oral para pacientes pediátricos < 12 años de edad. Las exposiciones en estado estacionario para tedizolid (AUC_{0-24h} y C_{max}) son mayores en pacientes pediátricos < 12 años que recibieron la dosis recomendada de fosfato de tedizolid, en comparación con los pacientes adultos que recibieron 200 mg de fosfato de tedizolid una vez al día.

Tabla 3. Media geométrica (%CV) de estimaciones de parámetros farmacocinéticos poblacionales en estado estacionario, para tedizolid, en pacientes pediátricos desde el nacimiento^a hasta menos de 12 años de edad

Peso (kg)	Pauta posológica	Dosis diaria total	Vía	Estado estacionario AUC_{0-24h} (µg·h/ml)^b	Estado estacionario C_{max} (µg/ml)
1 a menos de 3 (N = 14)	6 mg Dos veces al día	12 mg	Intravenosa	28,41 (48,25)	2,22 (34,36)
3 a menos de 6 (N = 13)	12 mg Dos veces al día	24 mg	Intravenosa	26,40 (34,38)	2,40 (20,71)
6 a menos de 10 (N = 13)	20 mg Dos veces al día	40 mg	Intravenosa	22,54 (43,87)	2,22 (20,37)
10 a menos de 14 (N = 17)	30 mg Dos veces al día	60 mg	Intravenosa	27,61 (32,14)	2,68 (19,57)
14 a menos de 20 (N = 25)	40 mg Dos veces al día	80 mg	Intravenosa	28,44 (22,09)	2,74 (12,95)
20 a menos de 35 (N = 42)	60 mg Dos veces al día	120 mg	Intravenosa	31,84 (30,43)	2,64 (22,06)

Peso (kg)	Pauta posológica	Dosis diaria total	Vía	Estado estacionario AUC _{0-24h} (µg·h/ml) ^b	Estado estacionario C _{max} (µg/ml)
Al menos 35 (N = 16)	200 mg Dos veces al día	200 mg	Intravenosa	38,70 (32,00)	5,02 (15,73)
			Oral (comprimido)	36,96 (32,00)	3,21 (21,16)

AUC, área bajo la curva de concentración-tiempo; C_{max}, concentración máxima; %CV, coeficiente de variación.

^a Incluye neonatos con al menos 26 semanas de edad gestacional.

^b $AUC_{0-24h} = 2 \times AUC_{0-12h}$ para dosis dos veces al día.

Sexo

El impacto del sexo sobre la farmacocinética de fosfato de tedizolid se evaluó en hombres y mujeres sanos en estudios clínicos y en un análisis farmacocinético poblacional. La farmacocinética de tedizolid fue similar en hombres y mujeres.

Estudios de interacción farmacológica

Efectos de otros medicamentos en Sivextro

Se ha demostrado que las interacciones farmacológicas entre tedizolid y los inhibidores o inductores de las isoenzimas del citocromo P450 (CYP) son imprevisibles en estudios *in vitro*.

Se identificaron múltiples isoformas (SULT1A1, SULT1A2 y SULT2A1) de sulfotransferasas (SULT) *in vitro* capaces de conjugar a tedizolid, lo que sugiere que ninguna isoenzima individual es crucial para la eliminación de tedizolid.

Efecto de Sivextro en otros medicamentos

Enzimas metabolizadoras de fármacos

Los estudios *in vitro* en microsomas hepáticos humanos indican que fosfato de tedizolid y tedizolid no inhiben en forma significativa la metabolización mediada por ninguna de las siguientes isoenzimas CYP (CYP1A2, CYP2C19, CYP2A6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6 y CYP3A4). Tedizolid no alteró la actividad de las isoenzimas CYP seleccionadas, pero se observó inducción del ARNm de CYP3A4 en hepatocitos *in vitro*.

No se demostró diferencia clínicamente significativa en la C_{max} o AUC de midazolam, en un estudio clínico en el que se comparaba la farmacocinética de una dosis única (2 mg) de midazolam (sustrato CYP3A4) sola o en combinación con fosfato de tedizolid (una dosis oral de 200 mg una vez al día durante 10 días). No es necesario un ajuste de dosis para la administración conjunta de sustratos CYP3A4 durante el tratamiento con Sivextro.

Transportadores de membrana

El potencial de tedizolid o fosfato de tedizolid para inhibir el transporte de sustratos de prueba de importantes transportadores de captación (OAT1, OAT3, OATP1B1, OATP1B3, OCT1 y OCT2) y eflujo (P-gp y BCRP) se evaluó *in vitro*. No se espera que ocurran interacciones clínicamente relevantes con estos transportadores con la administración de la formulación parenteral.

En un estudio clínico en el que se compara la farmacocinética de una dosis única (10 mg) de rosuvastatina (sustrato BCRP) sola o en combinación con la administración oral de fosfato de tedizolid 200 mg, el AUC y C_{max} de rosuvastatina aumentaron aproximadamente un 70 % y 55 % respectivamente, cuando se administró de forma conjunta con Sivextro. Por tanto, Sivextro cuando se administra por vía oral puede dar lugar a una inhibición de la BCRP a nivel intestinal.

Inhibición de la monoaminoxidasa

Tedizolid es un inhibidor de la MAO reversible *in vitro*; sin embargo, no se prevé ninguna interacción cuando se compara la CI_{50} y las exposiciones plasmáticas previstas en el ser humano. No se observó ninguna evidencia de inhibición de MAO-A en estudios de fase 1 diseñados específicamente para investigar el potencial para dicha interacción.

Agentes adrenérgicos

Se hicieron dos estudios cruzados controlados con placebo para evaluar el potencial de 200 mg de fosfato de tedizolid por vía oral en estado estacionario para acentuar las respuestas vasopresoras a la pseudoefedrina y la tiramina en individuos sanos. No se observó ningún cambio significativo en la presión arterial ni en la frecuencia cardíaca con pseudoefedrina. La mediana de la dosis de tiramina requerida para provocar un aumento en la presión sistólica de ≥ 30 mmHg con respecto al valor inicial de preadministración fue 325 mg con fosfato de tedizolid, frente a 425 mg con el placebo. No es de esperar que la administración de Sivextro con alimentos ricos en tiramina (es decir, con niveles de tiramina de aproximadamente 100 mg) suscite una respuesta vasopresora.

Agentes serotoninérgicos

Los efectos serotoninérgicos en dosis de fosfato de tedizolid hasta 30 veces la dosis equivalente en humanos no difirieron del vehículo de control en un modelo en ratones que predice actividad serotoninérgica cerebral. Son limitados los datos en pacientes sobre la interacción entre agentes serotoninérgicos y fosfato de tedizolid. En los estudios de fase 3 se excluyeron los sujetos que tomaban agentes serotoninérgicos, incluidos antidepresivos como los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), antidepresivos tricíclicos y agonistas de los receptores de serotonina 5-hidroxitriptamina (5-HT₁) (triptanos), meperidina o buspirona.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

No se han realizado estudios de carcinogénesis a largo plazo con fosfato de tedizolid.

La administración repetida por vía oral e intravenosa de fosfato de tedizolid en ratas en estudios de toxicología de 1 mes y 3 meses produjo hipocelularidad en médula ósea (mieloides, eritroides y megacariocitos) dependiente de la dosis y del tiempo, con una reducción asociada en eritrocitos, leucocitos y plaquetas en circulación. Estos efectos dieron evidencia de reversibilidad y se produjeron a niveles de exposición plasmática a tedizolid (AUC) ≥ 6 veces superiores a la exposición plasmática asociada con la dosis terapéutica en humanos. En un estudio de inmunotoxicología de 1 mes en ratas, la administración repetida por vía oral de fosfato de tedizolid demostró reducir en forma significativa las células T y células B esplénicas y reducir las concentraciones plasmáticas de IgG. Estos efectos se produjeron a niveles de exposición plasmática a tedizolid (AUC) ≥ 3 veces superiores a la exposición plasmática esperada asociada con la dosis terapéutica.

En estudios realizados en crías de ratas, no se observaron ni órganos específicos ni únicos afectados de toxicidad en comparación con aquellos ya identificados en los estudios de toxicidad a dosis oral repetida en ratas adultas. Sin embargo, la exposición a la dosis sin efecto adverso observado (NOAEL) (basado en AUC_{0-24h}) del estudio de toxicidad en crías fue 2 veces menor en comparación con la exposición en el estudio de 28 días en ratas adultas. En consecuencia, los niveles de exposición plasmática en el estudio de toxicidad en crías fueron similares a los de los pacientes pediátricos a la dosis terapéutica en humanos.

Se llevó a cabo un estudio especial de neuropatología en ratas Long Evans pigmentadas a las que se les administró fosfato de tedizolid a diario por un máximo de 9 meses. Este estudio utilizó una evaluación morfológica sensitiva de tejido del sistema nervioso central y periférico fijado por perfusión. No se encontró ninguna evidencia de neurotoxicidad, incluidos cambios neuroconductuales o neuropatía óptica o periférica, asociada con tedizolid tras 1, 3, 6 o 9 meses de administración oral hasta dosis con niveles de exposición plasmática (AUC) hasta 8 veces superiores a la exposición plasmática en humanos esperada con la dosis terapéutica oral.

Fosfato de tedizolid dio resultados negativos para genotoxicidad en todos los ensayos *in vitro* (mutación inversa en bacterias [Ames], aberración cromosómica de células pulmonares de hámster chino [CHL]) y en todas las pruebas *in vivo* (micronúcleos de médula ósea de ratón, síntesis de ADN no programada de hígado de rata). También se evaluó la genotoxicidad de tedizolid, generado a partir de fosfato de tedizolid tras la activación metabólica (*in vitro* e *in vivo*). Tedizolid resultó positivo para genotoxicidad en un ensayo *in vitro* de aberración cromosómica en células CHL, pero negativo en otros ensayos *in vitro* (Ames, mutagenia en linfoma de ratón) e *in vivo* en un ensayo de micronúcleos de médula ósea de ratón.

Fosfato de tedizolid no tuvo ningún efecto adverso sobre la fertilidad ni el desempeño reproductivo de ratas macho, incluyendo espermatogénesis, en dosis orales hasta la dosis máxima evaluada de 50 mg/kg/día, ni en ratas hembra adultas hasta la dosis máxima evaluada de 15 mg/kg/día. Estos niveles de dosis equivalen a márgenes de exposición $\geq 5,3$ veces para los machos y $\geq 4,2$ veces para las hembras con respecto a los niveles plasmáticos AUC_{0-24h} de tedizolid a la dosis terapéutica oral en humanos.

Los estudios de desarrollo embriofetal en ratones y ratas no indicaron ninguna evidencia de efectos teratogénos a niveles de exposición de 4 veces y 6 veces, respectivamente, a los esperados en humanos. En los estudios embriofetales, fosfato de tedizolid demostró provocar toxicidades en el desarrollo fetal en ratones y ratas. Los efectos sobre el desarrollo fetal ocurridos en ratones en ausencia de toxicidad materna incluyeron peso fetal reducido y una mayor incidencia de fusión del cartilago costal (una exacerbación de la predisposición genética normal a variaciones esternas en la cepa de ratones CD-1) a la dosis elevada de 25 mg/kg/día (4 veces el nivel de exposición estimada en humanos en función de las AUC). En ratas, se observaron disminuciones del peso fetal y aumento de variaciones esqueléticas, incluida la osificación de las esternesbras, vértebras y cráneo, a la dosis elevada de 15 mg/kg/día (6 veces la exposición estimada en humanos en función de las AUC), y se asociaron con toxicidad materna (reducción del peso corporal materno). Las NOAEL para toxicidad fetal en ratones (5 mg/kg/día) y la toxicidad materna y fetal en ratas (2,5 mg/kg/día) se asociaron con áreas bajo la curva (AUC) de valores plasmáticos de tedizolid aproximadamente equivalentes al valor de AUC asociado con la dosis terapéutica oral en humanos.

Tedizolid se excreta en la leche de ratas lactantes y las concentraciones observadas fueron similares a las del plasma materno.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Manitol

Hidróxido de sodio (para ajustar el pH)

Ácido clorhídrico (para ajustar el pH)

6.2 Incompatibilidades

Este medicamento no debe mezclarse con otros, excepto con los mencionados en la sección 6.6. Sivextro es incompatible con toda solución con cationes divalentes (por ejemplo, Ca²⁺, Mg²⁺), incluidas inyección de Ringer lactato y solución de Hartmann.

6.3 Periodo de validez

3 años.

El tiempo combinado de conservación (desde la reconstitución hasta la dilución para la administración) no debe exceder las 24 horas si se conserva a temperatura ambiente o en nevera (entre

2 °C y 8 °C).

6.4 Precauciones especiales de conservación

No requiere condiciones especiales de conservación. Para las condiciones de conservación tras la reconstitución y dilución del medicamento, ver sección 6.3.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Vial de vidrio tubular de borosilicato transparente Tipo I (10 ml) con tapón de goma de clorobutilo siliconado de color gris. Disponible en envases de 1 vial y 6 viales.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Los viales de Sivextro son exclusivamente para un solo uso.

Se debe administrar exclusivamente en forma de perfusión intravenosa. No debe administrarse como bolo intravenoso.

Para preparar la solución para perfusión deberá seguirse una técnica aséptica. El contenido del vial debe reconstituirse con 4 ml de agua para preparaciones inyectables, y girar suavemente el vial hasta que el polvo se haya disuelto por completo. Debe evitarse agitarlo o hacer movimientos rápidos, ya que podría provocar la formación de espuma.

Para la administración, la solución reconstituida debe diluirse en solución de cloruro de sodio al 0,9 % para inyectables tal y como se describe más abajo. No debe agitarse la bolsa. La solución resultante es una solución transparente incolora o de color amarillo claro, y debe ser administrada en un periodo de aproximadamente 1 hora.

Solo se dispone de datos limitados sobre la compatibilidad de Sivextro con otras sustancias para administración intravenosa; en consecuencia, no se debe añadir aditivos ni otros medicamentos a los viales de Sivextro para un solo uso, ni tampoco perfundirlos simultáneamente. Si se utiliza la misma línea intravenosa para la perfusión secuencial de varios medicamentos distintos, se deberá enjuagar la línea antes y después de la perfusión con solución de cloruro de sodio al 0,9 %.

Deberá comprobarse visualmente que la solución reconstituida no contenga partículas antes de la administración. Las soluciones reconstituidas que contengan partículas visibles deberán descartarse.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

Preparación de dosis

Para la preparación de la dosis de Sivextro 200 mg para una perfusión una vez al día (adultos, adolescentes y niños que pesen ≥ 35 kg):

1. Retire 4 ml de la solución reconstituida del vial usando una jeringa y añádalo a una bolsa para perfusión que contenga 250 ml de cloruro de sodio al 0,9 % para inyectables.
2. Perfunda toda la bolsa durante 1 hora.

Para la preparación de las dosis basadas en el peso para una perfusión dos veces al día (para adolescentes y niños que pesen < 35 kg):

1. Preparación de la solución madre (100 ml de 0,8 mg/ml de fosfato de tedizolid):
Retire 1,6 ml de la solución reconstituida del vial usando una jeringa y añádalo a una bolsa para perfusión que contenga 98,4 ml de cloruro de sodio al 0,9 % para inyectables.
2. Preparación del volumen requerido de la solución madre para perfusión:
 - a. Determine la cantidad adecuada de Sivextro en mg consultando la siguiente tabla de dosificación.
 - b. Transfiera el volumen adecuado de la solución madre a una bolsa para perfusión o a una jeringa de perfusión de tamaño adecuado. Para volúmenes más pequeños, puede ser necesario ajustar a la marca de graduación más cercana de una jeringa del tamaño adecuado.

Tabla 1. Preparación de Sivextro para perfusión a partir de la solución madre de 100 ml de 0,8 mg/ml de fosfato de tedizolid en pacientes pediátricos que pesan < 35 kg de peso corporal

Peso corporal (kg)	Cantidad (mg) de Sivextro por dosis (dada dos veces al día)	Volumen (ml) de la solución madre a administrar al paciente
1 a menos de 3	6	7,5
3 a menos de 6	12	15
6 a menos de 10	20	25
10 a menos de 14	30	37,5
14 a menos de 20	40	50
20 a menos de 35	60	75

- c. Perfundir durante 1 hora a través de una bomba o jeringa de perfusión.
- d. Este proceso se repite para la segunda dosis del día.

Nota: ambas dosis se deben utilizar dentro del periodo de validez requerido (ver sección 6.3).

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 23/marzo/2015
Fecha de la última renovación: 09/enero/2020

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

02/2025

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <https://www.ema.europa.eu>.