

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Sivextro 200 mg comprimidos recubiertos con película

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto con película contiene 200 mg de fosfato de tedizolid.

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película (comprimido).

Comprimido recubierto con película, de forma oval (13,8 mm de largo por 7,4 mm de ancho) y color amarillo, con la leyenda “TZD” grabada en la cara frontal y “200” en la cara opuesta.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Sivextro comprimidos está indicado para el tratamiento de infecciones bacterianas agudas de la piel y tejidos blandos (ABSSSI, por sus siglas en inglés) en:

adultos

adolescentes y niños que pesen al menos 35 kg.

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

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

La dosis recomendada tanto para adultos como para adolescentes y niños que pesen al menos 35 kg es 200 mg una vez al día durante 6 días.

Si se olvida una dosis, esta se debe tomar 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 paciente debe esperar hasta la próxima dosis programada. Los pacientes no deben tomar una dosis doble para compensar la dosis olvidada.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

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 como comprimidos de 200 mg, polvo para suspensión oral, y polvo para concentrado para solución para perfusión.

Para adolescentes y niños que pesen menos de 35 kg, está disponible fosfato de tedizolid polvo para suspensión oral o polvo para concentrado para solución para perfusión.

Forma de administración

Vía oral. Los comprimidos se deben tragar enteros con o sin alimentos (ver sección 5.2).

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. Se deberán considerar tratamientos alternativos al tratar a pacientes con neutropenia y ABSSI (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 (ver sección 4.8). Se han notificado 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 notificado 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 notificado acidosis láctica con el uso de otro miembro de la clase de las oxazolidinonas. No se ha notificado 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 gravedad 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 grave 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 sospecha 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 medicamentos.

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.

La experiencia con fosfato de tedizolid es limitada 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 septicemia grave o shock séptico.

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

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Posibilidad de que el fosfato de tedizolid afecte a otros medicamentos

Inhibición del transportador de la proteína de resistencia del cáncer de mama (BCRP, por sus siglas en inglés)

En un estudio clínico en el que se compara la farmacocinética de una dosis única (10 mg) de rosuvastatina (sustrato de la BCRP, ver sección 5.2) 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 de la 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 serotoninérgicas

La posibilidad de interacciones serotoninérgicas no ha sido estudiada ni en pacientes ni en voluntarios sanos (ver las secciones 4.4 y 5.2). 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.

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.

Inhibición de la monoaminoxidasa

Tedizolid es un inhibidor reversible de la monoaminoxidasa (MAO) *in vitro* (ver sección 5.2). La interacción con los inhibidores de la MAO no se pudo evaluar en los ensayos de fase 2 y 3, ya que los sujetos que tomaban dichos medicamentos fueron excluidos de los ensayos.

Interacciones adrenérgicas

Se hicieron dos estudios cruzados controlados con placebo para evaluar la posibilidad de que 200 mg de fosfato de tedizolid por vía oral en estado estacionario acentúe 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 arterial sistólica de ≥ 30 mmHg con respecto al valor inicial previo a la dosis, fue 325 mg con fosfato de tedizolid frente a 425 mg con 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.

Medicamentos metabolizados por CYP3A

En un estudio clínico en el que se compara la farmacocinética de una dosis única (2 mg) de midazolam (sustrato CYP3A4, ver sección 5.2) sola o en combinación con fosfato de tedizolid (una dosis oral de 200 mg una vez al día durante 10 días), cuando se administró de forma conjunta con fosfato de tedizolid, el AUC y C_{max} de midazolam fueron un 81 % y 83 % del AUC y C_{max} de midazolam, cuando se administró solo, respectivamente. Este efecto no es clínicamente significativo, y no es necesario un ajuste de dosis para la administración de forma conjunta de sustratos CYP3A4 durante el tratamiento con fosfato de tedizolid.

Población pediátrica

Los estudios de interacciones se han realizado sólo en adultos.

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

Sivextro puede tener una pequeña influencia sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas, 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

Las reacciones adversas notificadas más frecuentemente que se produjeron 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.

Tabla de reacciones adversas

Se han identificado las siguientes reacciones adversas en dos estudios comparativos pivotaes de fase 3 en adultos tratados con Sivextro (Tabla 1). 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 1. Reacciones adversas

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, anemia 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
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

Clasificación por órganos y sistemas	Frecuencia	Reacciones adversas
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	<i>Frecuentes:</i> <i>Poco frecuentes:</i>	Fatiga Escalofríos, irritabilidad, pirexia, 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

Se evaluó la seguridad de fosfato de tedizolid en adolescentes en un ensayo clínico de fase 3 (ver sección 5.1), que incluyó 91 pacientes pediátricos (de 12 a < 18 años de edad) con ABSSSI tratados con fosfato de tedizolid 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 estudios clínicos que incluyeron la administración de tratamientos múltiples a 83 niños < 12 años. Estos incluyeron 44 niños de 6 a < 12 años que recibieron una mediana de 9 días de tratamiento (intervalo 1-12 días), 16 niños de 2 a < 6 años que recibieron una mediana de 9 días de tratamiento (intervalo 2-14 días), 15 niños de 28 días a < 2 años que recibieron una mediana de 10 días de tratamiento (intervalo 6-11 días), y 8 neonatos < 28 días (4 a término y 4 prematuros) que recibieron una mediana de 3 días de tratamiento (intervalo 3 días).

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 %). Tres adolescentes (3,3 %) en el grupo de tedizolid experimentaron ALT elevada, AST elevada o pruebas de función hepática anormales.

En base a los datos disponibles, el perfil de seguridad de fosfato de tedizolid fue en general similar al perfil observado en adultos.

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 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 está codificado por un gen de resistencia a cloranfenicol-florfenicol (*cfr*) transportado por plásmidos 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 *cfr* 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 amfotericina B, aztreonam, ceftazidima, ceftriaxona, ciprofloxacino, clindamicina, colistina, daptomicina, gentamicina, imipenem, ketoconazol, minociclina, piperacilina, rifampicina, terbinafina, trimetoprima/sulfametoxazol y vancomicina indican que no se ha demostrado ni sinergia ni antagonismo.

Puntos de corte de las pruebas de sensibilidad

Los criterios interpretativos de la CMI (concentración mínima inhibitoria) para las pruebas de sensibilidad han sido establecidos por el *European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing* (EUCAST) para tedizolid y se enumeran en el siguiente enlace:

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

Relación farmacocinética/farmacodinámica

La relación AUC/CMI 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 por *S. aureus* en muslo en ratones, la actividad antibacteriana de tedizolid se redujo en ausencia de granulocitos. La relación AUC/CMI 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* (que incluye a *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

Un estudio aleatorizado, enmascarado para el investigador, en 120 pacientes pediátricos de 12 a < 18 años de edad con ABSSSI evaluó la seguridad y eficacia de fosfato de tedizolid intravenoso y/u oral administrado a 200 mg una vez al día durante 6 días, frente a un comparador por vía intravenosa y/u oral, seleccionado por el investigador durante 10 días. Noventa y un (91) pacientes fueron aleatorizados a fosfato de tedizolid y 29 al comparador. La eficacia fue una variable secundaria analizada de forma descriptiva en la población por intención de tratar (ITT). El éxito clínico en los días 18 a 25 tras el tratamiento fue del 96,7 % en el grupo de tedizolid y del 93,1 % en el grupo del comparador (diferencia de 3,6 %, IC del 95 %: - 6,3; 13,5). La respuesta clínica temprana (definida como al menos una reducción del 20 % en el tamaño de la lesión a las 48-72 horas tras el inicio del tratamiento fue del 92,3 % en el grupo de tedizolid y del 96,6 % en el grupo del comparador (diferencia de - 4,2 %, IC del 95 %: - 12,9; 4,4).

Adicionalmente, se investigaron la seguridad y eficacia de fosfato de tedizolid en pacientes pediátricos de 28 días a < 12 años de edad en un ensayo aleatorizado, enmascarado para el investigador, comparativo con tratamiento activo, en 100 pacientes con ABSSSI clínicamente documentada (75 tratados con tedizolid y 25 con el comparador seleccionado por el investigador). Los pacientes fueron aleatorizados en una proporción 3:1 para recibir fosfato de tedizolid durante 6 a 10 días o un comparador durante 10 a 14 días. Fosfato de tedizolid (por vía intravenosa y/u oral) se administró como una dosis basada en el peso de 2-2,5 mg/kg cada 12 horas o como 200 mg administrados una vez al día. La eficacia fue una variable secundaria analizada de forma descriptiva. El éxito clínico en los días 22 a 29 tras el tratamiento en la población ITT fue del 93,3 % en el grupo de tedizolid y del 92,0 % en el grupo del comparador (diferencia de 1,3 %, IC del 95 %: - 10,7; 13,4).

No se planificaron ni realizaron pruebas de hipótesis en ninguno de los estudios. La eficacia en pacientes pediátricos se ha establecido sobre la base de lograr exposiciones similares a las de los adultos (ver sección 5.2).

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Fosfato de tedizolid por vía oral e intravenosa es un profármaco que es convertido rápidamente por fosfatasa 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) $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ 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 ($\text{AUC}_{0-\infty}$) 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 fosfatasa de tejidos y plasma endógeno en la fracción microbiológicamente activa, tedizolid. Aparte de tedizolid, que representa aproximadamente el 95 % del AUC total de carbono radioactivo 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 intervalo de dosis única oral de 200 mg a 1 200 mg y a través del intervalo 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 $\text{TFGe} < 30 \text{ ml/min}$, la $C_{\max}$ básicamente no se modificó y el $\text{AUC}_{0-\infty}$ 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).

Pacientes de edad avanzada

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 < 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 (%CV) de C_{max} y AUC_{0-24h} en estado estacionario para tedizolid en adolescentes fueron 3,37 (42,2 %) $\mu\text{g/ml}$ y 30,8 (50,2 %) $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$, los cuales fueron similares a los de los adultos.

En la Tabla 2 se muestran los parámetros farmacocinéticos medios de tedizolid después de tratamientos múltiples de fosfato de tedizolid como perfusión intravenosa y como formulación 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 2. Media geométrica (%CV) de estimaciones previstas de parámetros farmacocinéticos poblacionales en estado estacionario para tedizolid, en pacientes pediátricos^a menores de 12 años de edad y que pesen al menos 35 kg

Pauta posológica	Dosis diaria total	Vía	Estado estacionario AUC_{0-24h} ($\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$)	Estado estacionario C_{max} ($\mu\text{g/ml}$)
200 mg Una vez al día	200 mg	Intravenosa	38,70 (32,00)	5,02 (15,73)
		Oral (comprimido)	36,96 (32,00)	3,21 (21,16)
		Oral (suspensión)	24,62 (25,41)	2,91 (21,14)

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

^a N=16

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 fosfato de tedizolid

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 fosfato de tedizolid 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*.

Transportadores de membrana

La posibilidad de tedizolid o fosfato de tedizolid de 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, a excepción de BCRP.

Inhibición de la monoaminoxidasa

Tedizolid es un inhibidor reversible de la MAO *in vitro*; sin embargo, no se prevé ninguna interacción cuando se compara la CI_{50} y las exposiciones plasmáticas previstas en el ser humano.

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.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

No se han realizado estudios de carcinogenicidad 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 ($AUC \geq 6$ 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 ($AUC \geq 3$ veces superiores a la exposición plasmática esperada en humanos 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 esternales 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 esterneras, 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

Núcleo del comprimido

Celulosa microcristalina
Manitol
Povidona
Crospovidona
Estearato de magnesio

Cubierta pelicular

Alcohol polivinílico
Dióxido de titanio (E171)
Macrogol
Talco

Óxido de hierro amarillo (E172)

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

3 años.

6.4 Precauciones especiales de conservación

No requiere condiciones especiales de conservación.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Blísteres de 6 × 1 comprimidos, de lámina de aluminio/tereftalato de polietileno (PET)/papel y lámina transparente de cloruro de polivinilo (PVC)/cloruro de polivinilideno (PVdC) perforados en dosis unitarias a prueba de niños.

6.6 Precauciones especiales de eliminación

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.

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/1/15/991/001

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

08/2026

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