

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
SIVEXTRO LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE 200 mg**

1. DESCRIPCIÓN DEL PRODUCTO

1.1 Nombre del medicamento

1.2 Clase terapéutica/farmacológica

SIVEXTRO (Fosfato de tedizolid) es el profármaco de tedizolid, un agente antibacteriano de oxazolidinona.

1.3 Incluir listado cualitativo de excipientes según la fórmula aprobada en el registro sanitario.

1.4 Forma de dosificación

1.4.1. Tipo

SIVEXTRO, comprimidos recubiertos de 200 mg.

SIVEXTRO, Liofilizado para solución inyectable 200 mg.

2. INDICACIONES TERAPÉUTICAS

SIVEXTRO está indicado para el tratamiento de las infecciones que se indican a continuación.

Infecciones bacterianas agudas de piel y estructuras cutáneas (ABSSSI) también conocidas como infecciones complicadas de piel y tejidos blandos (cSSTI) o infecciones complicadas de piel y estructuras cutáneas (cSSSI), causadas por aislamientos susceptibles de los siguientes microorganismos gram-positivos, en adultos (18 años de edad o mayores):

- *Staphylococcus aureus*, incluyendo
 - aislamientos resistentes a meticilina [SARM] y
 - susceptibles a meticilina [SASM],
 - casos de *Staphylococcus aureus* con bacteriemia concurrente
- *Streptococcus pyogenes* (Estreptococos beta-hemolíticos del Grupo A),
- *Streptococcus agalactiae* (Estreptococos beta-hemolíticos del Grupo B),
- Grupo *Streptococcus anginosus*, incluyendo
 - *Streptococcus anginosus*,
 - *Streptococcus intermedius*, y

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
SIVEXTRO LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE 200 mg

- *Streptococcus constellatus*, y
- *Enterococcus faecalis*

2.1 Uso

Con el fin de reducir el desarrollo de bacterias resistentes a medicamentos y mantener la efectividad de SIVEXTRO y otros medicamentos antibacterianos, SIVEXTRO debe utilizarse sólo para tratar ABSSSI causada por bacterias susceptibles comprobadas o muy probables. Cuando se dispone de cultivos e información de susceptibilidad, se deben considerar en la selección o modificación de la terapia antibacteriana. En ausencia de estos datos, la epidemiología local y los patrones de susceptibilidad pueden contribuir en la selección empírica de la terapia.

3. DOSIS Y ADMINISTRACIÓN

3.1 Infecciones bacterianas agudas de piel y estructuras cutáneas

(Véase también la **Sección 3.2 Preparación de SIVEXTRO para la administración.**)

La dosificación recomendada y la administración se describen en Tabla 3.

Tabla 3 Posología de SIVEXTRO

| Infeción | Vía de administración | Posología | Frecuencia | Tiempo de infusión | Duración del tratamiento |
|--|-----------------------|-----------|----------------|--------------------|--------------------------|
| Infecciones bacterianas agudas de piel y estructuras cutáneas (ABSSSI) | IV | 200 mg | Una vez al día | 1 hora | 6 días* |
| | Oral | 200 mg | Una vez al día | No aplica | |

*No se requieren períodos de tratamiento de más de 6 días en pacientes con ABSSSI.

Puede administrarse con o sin alimentos y/ o bebidas.

Las formas farmacéuticas intravenosas y orales pueden utilizarse indistintamente según el criterio del médico, y no se requiere ningún ajuste de dosis.

Si los pacientes olvidan una dosis, la deben tomar tan pronto como sea posible en cualquier momento hasta 8 horas antes de su próxima dosis programada. Si faltan menos de 8 horas antes de la siguiente dosis, deben esperar hasta su próxima dosis programada.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
SIVEXTRO LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE 200 mg

3.2 Preparación de SIVEXTRO para la administración por INFUSIÓN IV

SIVEXTRO se suministra en forma de polvo liofilizado estéril para inyección en viales de un solo uso, de 200 mg. Cada vial debe ser reconstituido con Agua Estéril para Inyectables y, posteriormente, diluido solamente con cloruro de sodio al 0.9% inyectable. Nota: Para minimizar la formación de espuma, EVITAR la agitación vigorosa del vial durante o después de la reconstitución. El contenido del vial debe ser reconstituido utilizando una técnica aséptica como se indica a continuación:

1. Reconstituir el vial de SIVEXTRO con 4 mL de Agua estéril para inyectables.
2. Agitar suavemente el contenido y dejar reposar el vial hasta que la pasta se haya disuelto completamente y se disperse la espuma.
3. Inspeccionar el vial para garantizar que la solución no contenga ninguna partícula ni residuo adherido o polvo en las paredes del vial. Si es necesario, invertir el vial para disolver cualquier polvo restante y agitar suavemente para evitar la formación de espuma. La solución reconstituida es clara e incolora a color amarillo pálido. El tiempo de almacenamiento total no debe exceder 24 horas a temperatura ambiente o en refrigeración a una temperatura de 2 °C a 8 °C (36 °F a 46 °F).
4. Inclinar el vial verticalmente e insertar una jeringa con una aguja del tamaño apropiado en la esquina inferior del vial y extraer la solución reconstituida. No invertir el vial durante la extracción.
5. Para la administración, la solución reconstituida debe diluirse adicionalmente en 250 mL de cloruro de sodio al 0.9% inyectable, USP. Inyectar lentamente los 4 mL de solución reconstituida en una bolsa de 250 mL de cloruro de sodio al 0.9% inyectable. Invertir la bolsa suavemente para mezclar. NO agitar la bolsa, ya que esto puede provocar la formación de espuma.

El producto no contiene ningún conservador o agente bacteriostático (véase también la sección 12.4 Vida Útil).

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

SIVEXTRO LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE 200 mg

Administración

Administrar sólo como infusión intravenosa.

No administrar en bolo o pulso intravenoso. No mezclar SIVEXTRO con otros medicamentos al administrar. No está previsto para administración intrarterial, intramuscular, intratecal, intraperitoneal o subcutánea.

Antes de la administración, la bolsa intravenosa que contiene la solución intravenosa reconstituida y diluida deberá ser inspeccionada visualmente para detectar partículas. Desechar si se observan partículas visibles. La solución resultante es clara e incolora a color amarillo pálido.

Después de la reconstitución y dilución, SIVEXTRO debe administrarse a través de infusión intravenosa en un tiempo total de 1 hora.

El tiempo total desde la reconstitución a la administración no debe exceder 24 horas a temperatura ambiente o en refrigeración a una temperatura de 2°C a 8°C (36°F a 46°F).

3.3 Incompatibilidades

NO EMPLEAR SIVEXTRO con ninguna solución que contenga cationes divalentes (p. ej., Ca^{2+} , Mg^{2+}). SIVEXTRO no es compatible con dichas soluciones, incluyendo lactato de Ringer inyectable y solución de Hartmann.0

No mezclar ni co-perfundir SIVEXTRO junto con otros medicamentos, ya que se dispone de datos limitados sobre la compatibilidad con otras sustancias, aditivos o medicamentos intravenosos. Si se utiliza la misma línea IV para infusión secuencial de varios medicamentos diferentes, la línea se debe lavar antes y después de la infusión de SIVEXTRO con 0.9% de cloruro de sodio inyectable.

3.4 Soluciones intravenosas compatibles y otros medicamentos

SIVEXTRO es compatible con cloruro de sodio al 0.9% inyectable

4. CONTRAINDICACIONES

SIVEXTRO está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida al principio activo o a cualquiera de los excipientes indicados en la sección 1.3.

5. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE EMPLEO

5.1 Neutropenia

La seguridad y eficacia de SIVEXTRO en pacientes con neutropenia (cuenta de neutrófilos <1000 células/ mm^3) no se ha evaluado adecuadamente. En un modelo de infección en animales, se redujo la actividad antibacteriana de SIVEXTRO en la ausencia de granulocitos [véase Microbiología (10.2.3)].

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

SIVEXTRO LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE 200 mg

Se deben considerar terapias alternativas al tratar pacientes con neutropenia e infecciones bacterianas agudas de piel y estructuras cutáneas.

5.2 Diarrea asociada con *Clostridium difficile*

Se ha reportado diarrea asociada con *Clostridium difficile* (CDAD) para casi todos los agentes antibacterianos sistémicos, incluyendo el fosfato de tedizolid (véase la sección 6.1). La CDAD puede variar en severidad de diarrea leve a colitis fatal. El tratamiento con agentes antibacterianos altera la flora normal del colon y puede permitir la proliferación de *C. difficile*.

C. difficile produce toxinas A y B que contribuyen al desarrollo de CDAD. Las cepas productoras de hipertoxinas de *C. difficile* causan una elevada morbilidad y mortalidad, ya que estas infecciones pueden ser refractarias a la terapia antimicrobiana y pueden requerir colectomía. La CDAD debe considerarse en todos los pacientes que presentan diarrea después del uso de antibióticos. Se requiere una historia clínica minuciosa, ya que se han reportado casos de CDAD hasta dos meses después de la administración de agentes antibacterianos.

Si se sospecha o confirma CDAD, se debe interrumpir el uso de antibacterianos no dirigidos contra *C. difficile*, si es posible. Se deben instituir medidas apropiadas, como administración de líquidos y electrolitos, suplementación proteica, tratamiento antibacteriano de *C. difficile* y evaluación quirúrgica, según se indique clínicamente.

5.3 Microorganismos no susceptibles

Es improbable que la prescripción de fosfato de tedizolid en ausencia de una infección bacteriana probada o altamente posible proporcione un beneficio al paciente e incrementa el riesgo de desarrollar bacterias resistentes al medicamento.

5.4 Limitaciones de los datos clínicos

Se cuenta con una experiencia limitada con el fosfato de tedizolid en el tratamiento de pacientes con infección complicada de piel y tejidos blandos y bacteriemia secundaria concomitantes y no se tiene ninguna experiencia en el tratamiento de ABSSSI con sepsis severa o shock séptico.

Debido a su naturaleza polimicrobiana crónica y/o general, no se investigaron condiciones como infecciones del pie diabético, úlceras de decúbito o isquémicas, infecciones de hueso o articulación, quemaduras graves, infecciones necrotizantes o gangrena en estudios clínicos controlados.

Los estudios clínicos de SIVEXTRO no incluyeron un número suficiente de pacientes de 65 años o mayores para determinar si estos responden de manera distinta que los pacientes más jóvenes. No se observaron diferencias globales en la farmacocinética entre sujetos de edad avanzada y sujetos más jóvenes.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
SIVEXTRO LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE 200 mg

6. EFECTOS NO DESEADOS

6.1 Efectos no deseados identificados durante los estudios clínicos

Debido a que los estudios clínicos se llevaron a cabo en diversas condiciones, no es posible comparar directamente las tasas de reacciones adversas observadas en los estudios clínicos de un medicamento con las tasas de los estudios clínicos de otros medicamentos y no reflejarían las tasas observadas en la práctica.

SIVEXTRO fue evaluado en dos estudios clínicos controlados con comparador en ABSSSI (cSSTI), incluyendo un total de 662 pacientes tratados con SIVEXTRO [200 mg administrados vía oral y/o IV una vez al día (331/662 pacientes)] durante 6 días y 662 pacientes tratados con linezolid (600 mg administrados vía oral y/o IV cada 12 horas) durante 10 días.

Las reacciones adversas más comunes que se produjeron en pacientes que recibieron SIVEXTRO en los estudios clínicos Fase III combinados fueron náusea, cefalea, diarrea y vómito. Ocurrieron interrupciones del tratamiento debidas a eventos adversos en 3/662 (0.5%) de los pacientes que recibieron SIVEXTRO y 6/662 (0.9%) que recibieron linezolid, la mayoría de los eventos adversos más comunes que resultaron en interrupciones en ambos tratamientos fueron trastornos gastrointestinales con una tasa de 0.3% en el grupo de SIVEXTRO y 0.5% en el grupo de linezolid. Un total de 12 (1.8%) de los pacientes en estudios controlados experimentaron un evento adverso grave. Durante los estudios clínicos de SIVEXTRO, se reportaron las siguientes reacciones adversas al medicamento durante el tratamiento y durante el seguimiento. Las reacciones adversas al medicamento están organizadas por la clase de sistemas y órganos, y las categorías de frecuencia de estas reacciones adversas al medicamento se reportan en la Tabla 4 de la siguiente manera:

| | |
|-----------------|--|
| Muy frecuente: | $\geq 1/10$ ($\geq 10\%$) |
| Frecuente: | $\geq 1/100$ y $< 1/10$ ($\geq 1\%$ y $< 10\%$) |
| Poco frecuente: | $\geq 1/1000$ y $< 1/100$ ($\geq 0.1\%$ y $< 1\%$) |
| Raro: | $\geq 1/10,000$ y $< 1/1000$ ($\geq 0.01\%$ y $< 0.1\%$) |
| Muy raro: | $< 1/10,000$ ($< 0.01\%$) |

Tabla 4: Reacciones adversas que ocurrieron en pacientes que recibieron SIVEXTRO en los estudios Fase III combinados de ABSSSI (cSSTI)

| Clase de órganos por sistema | Frecuencia | Reacción adversa (Término preferido) |
|------------------------------|----------------|--|
| Infecciones e infestaciones | Poco frecuente | Infección micótica vulvovaginal |
| | Poco frecuente | Infección micótica |
| | Poco frecuente | Candidiasis vulvovaginal |
| | Poco frecuente | Absceso |
| | Poco frecuente | Colitis por <i>Clostridium difficile</i> |
| | Poco frecuente | Dermatofitosis |
| | Poco frecuente | Candidiasis oral |

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
SIVEXTRO LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE 200 mg

| Clase de órganos por sistema | Frecuencia | Reacción adversa (Término preferido) |
|---|----------------|---|
| | Poco frecuente | Infección del tracto respiratorio |
| Trastornos hemáticos y linfáticos | Poco frecuente | Linfadenopatía |
| Trastornos del sistema inmunológico | Poco frecuente | Hipersensibilidad al medicamento |
| Trastornos del metabolismo y nutrición | Poco frecuente | Deshidratación |
| | Poco frecuente | Control inadecuado de diabetes mellitus |
| | Poco frecuente | Hiperpotasemia |
| Trastornos psiquiátricos | Poco frecuente | Insomnio |
| | Poco frecuente | Trastornos del sueño |
| | Poco frecuente | Ansiedad |
| | Poco frecuente | Pesadillas |
| Trastornos del sistema nervioso | Frecuente | Cefalea |
| | Frecuente | Mareo |
| | Poco frecuente | Somnolencia |
| | Poco frecuente | Disgeusia |
| | Poco frecuente | Temblores |
| | Poco frecuente | Parestesia |
| Trastornos oculares | Poco frecuente | Hipoestesia |
| | Poco frecuente | Visión borrosa |
| Trastornos cardíacos | Poco frecuente | Visión borrosa |
| | Poco frecuente | Cuerpos vítreos flotantes |
| Trastornos vasculares | Poco frecuente | Bradicardia |
| | Poco frecuente | Rubefacción |
| Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos | Poco frecuente | Sofoco |
| | Poco frecuente | Tos |
| | Poco frecuente | Sequedad nasal |
| Trastornos gastrointestinales | Poco frecuente | Congestión pulmonar |
| | Frecuente | Náusea |
| | Frecuente | Diarrea |
| | Frecuente | Vómito |
| | Poco frecuente | Dolor abdominal |
| | Poco frecuente | Estreñimiento |
| | Poco frecuente | Malestar abdominal |
| | Poco frecuente | Sequedad bucal |
| | Poco frecuente | Dispepsia |
| | Poco frecuente | Dolor abdominal superior |
| | Poco frecuente | Flatulencia |
| | Poco frecuente | Enfermedad por reflujo gastroesofágico |
| Poco frecuente | Hematoquecia | |
| Poco frecuente | Arcadas | |

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
SIVEXTRO LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE 200 mg

| Clase de órganos por sistema | Frecuencia | Reacción adversa (Término preferido) |
|---|----------------|---|
| Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo | Frecuente | Prurito generalizado |
| | Poco frecuente | Hiperhidrosis |
| | Poco frecuente | Prurito |
| | Poco frecuente | Erupción cutánea |
| | Poco frecuente | Urticaria |
| | Poco frecuente | Alopecia |
| | Poco frecuente | Erupción eritematosa |
| | Poco frecuente | Erupción generalizada |
| | Poco frecuente | Acné |
| | Poco frecuente | Prurito alérgico |
| | Poco frecuente | Erupción maculopapular |
| | Poco frecuente | Erupción papular |
| Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo | Poco frecuente | Artralgia |
| | Poco frecuente | Espasmos musculares |
| | Poco frecuente | Dolor de espalda |
| | Poco frecuente | Malestar en extremidades |
| | Poco frecuente | Dolor en cuello |
| Trastornos renales y urinarios | Poco frecuente | Olor anormal de la orina |
| Trastornos del sistema reproductivo y de mama | Poco frecuente | Prurito vulvovaginal |
| Trastornos generales y alteraciones en el sitio de administración | Frecuente | Fatiga |
| | Poco frecuente | Escalofrío |
| | Poco frecuente | Dolor en el sitio de infusión |
| | Poco frecuente | Flebitis en el sitio de infusión |
| | Poco frecuente | Irritabilidad |
| | Poco frecuente | Pirexia |
| | Poco frecuente | Reacciones relacionadas con la infusión |
| Investigaciones | Poco frecuente | Edema periférico |
| | Poco frecuente | Fuerza prensil disminuida |
| | Poco frecuente | Transaminasas elevadas |
| | Poco frecuente | Conteo de glóbulos blancos disminuido |

En el monitoreo hematológico de los estudios controlados con comparador, la frecuencia de los valores por debajo del límite inferior de la normalidad en pacientes tratados con fosfato de tedizolid y linezolid respectivamente fueron: hemoglobina (40.2% vs. 44.5%); cuenta de plaquetas (6.4% vs. 12.6%); y cuenta absoluta de neutrófilos (ANC) (1.9% vs. 4.7%). La frecuencia de los valores determinados que podrían ser clínicamente significativos de manera potencial para estos parámetros (< 75% (< 50% para la cuenta absoluta de neutrófilos) del límite inferior de la normalidad (LLN) para los valores normales en la línea basal) se resumen en la Tabla 5.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
SIVEXTRO LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE 200 mg

Tabla 5: Valores de laboratorio más bajos clínicamente significativos de manera potencial en los estudios Fase III combinados de ABSSTI (cSSTI)

| Pruebas de laboratorio | Valores clínicamente significativos de manera potencial*† | |
|--|--|--|
| | SIVEXTRO (200 mg vía oral/intravenosa una vez al día durante 6 días) (N=618) ‡ | Linezolid (600 mg vía oral/intravenosa dos veces al día durante 10 días) (N=617) |
| Hemoglobina (< 10.1 g/dL [H]) (<9 g/dL [M]) | 3.1% | 3.7% |
| Cuenta de plaquetas (< 112 x 10 ³ /mm ³) | 2.3% | 4.9% |
| Cuenta absoluta de neutrófilos (<0.8 x 10 ³ /mm ³) | 0.5% | 0.6% |

H = hombre, M = mujer

* <75% (<50% para la cuenta absoluta de neutrófilos) del límite inferior de la normalidad (LLN) para valores normales en la línea base

† Representa el valor anormal más bajo después de la línea base hasta la última dosis de medicamento activo

‡ Número de pacientes sin valores de laboratorio faltantes

Mielosupresión

En estudios Fase I realizados en adultos jóvenes expuestos a SIVEXTRO durante 21 días se observó un posible efecto de la dosis y duración en los parámetros hematológicos más allá de 6 días de tratamiento. En los estudios Fase III, los cambios clínicamente significativos en neutrófilos y hemoglobina fueron en general similares para ambos brazos de tratamiento, pero un menor número de pacientes presentó valores de plaquetas sustancialmente anormales en el brazo de tedizolid en comparación con el brazo de linezolid (véase la Tabla 5).

Neuropatía periférica y óptica

Se ha descrito neuropatía periférica y óptica en pacientes tratados con otro miembro de la clase de oxazolidinonas durante más de 28 días. En estudios Fase III, las reacciones adversas reportadas de neuropatía periférica y trastornos del nervio óptico fueron similares entre ambos brazos de tratamiento (neuropatía periférica 1.2% vs. 0.6% para fosfato de tedizolid y linezolid, respectivamente; trastornos del nervio óptico 0.3% vs. 0.2%, respectivamente). No se dispone de datos para pacientes expuestos a SIVEXTRO por más de 6 días. En un estudio de neurotoxicidad de 9 meses en rata no se identificó evidencia de toxicidad del nervio óptico o periférico en exposiciones aproximadamente 8 veces mayores a las exposiciones orales clínicas esperadas en seres humanos en la dosis recomendada de tedizolid (véase la sección 11).

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

SIVEXTRO LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE 200 mg

6.2 Efectos no deseados reportados posterior a la comercialización

No aplica.

6.3 Efectos sobre la capacidad para conducir y operar maquinaria

No se han realizados estudios sobre los efectos en la capacidad para conducir y utilizar máquinas. SIVEXTRO puede causar mareo, fatiga o de manera poco frecuente, somnolencia que podrían influir en la capacidad para conducir u operar máquinas (véase la sección 6.1).

7. INTERACCIONES

7.1 Interacciones con otros medicamentos

Enzimas metabolizadoras de medicamento

En estudios *in vitro* se ha demostrado que no se esperan interacciones medicamentosas entre tedizolid y sustratos o inhibidores de las *isoenzimas* del citocromo P450.

La transformación a través del metabolismo oxidativo hepático de Fase 1 no es una vía importante de eliminación de SIVEXTRO.

Ni SIVEXTRO ni tedizolid inhibieron o indujeron perceptiblemente el metabolismo de sustratos seleccionados de la enzima CYP (es decir, CYP1A2, CYP2C19, CYP2A6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6 y CYP3A4). Estos resultados sugieren que no son probables interacciones medicamento-medimento con base en el metabolismo oxidativo.

Transportadores de membrana

Se probó *in vitro* el potencial de tedizolid o del fosfato de tedizolid de inhibir el transporte de sustratos sonda de absorción importante de medicamento (OAT1, OAT3, OATP1B1, OATP1B3, OCT1 y OCT2) y los transportadores de eflujo (P-gp y ABCG2 [también conocidas como BCRP]).

No se observó inhibición significativa de ningún transportador de membrana *in vitro*, excepto por la proteína de resistencia al cáncer de mama (BCRP) con un IC₅₀ de 51.1 µM. La importancia clínica de este hallazgo es incierta.

Inhibición de monoaminoxidasa

Tedizolid es un inhibidor reversible de la monoaminoxidasa (MAO) *in vitro*. No fue posible evaluar la interacción con los inhibidores de la MAO en estudios Fase II y III, debido a que se excluyó a sujetos que tomaban estos medicamentos.

No se anticipa ninguna interacción al comparar el IC₅₀ para la inhibición de la MAO-A y las exposiciones esperadas en plasma en los seres humanos.

Agentes adrenérgicos

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

SIVEXTRO LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE 200 mg

Se realizaron dos estudios cruzados controlados con placebo para evaluar el potencial de la administración de 200 mg de SIVEXTRO oral en estado de equilibrio para mejorar las respuestas presoras a pseudoefedrina y tiramina en individuos sanos. No se observaron cambios significativos en la presión arterial o frecuencia cardíaca con la pseudoefedrina. La mediana de la dosis de tiramina necesaria para provocar un aumento en la presión arterial sistólica ≥ 30 mmHg pre-dosis basal fue de 325 mg con SIVEXTRO en comparación con 425 mg con placebo. Se reportaron palpitaciones en 21/29 (72.4%) sujetos expuestos a SIVEXTRO en comparación con 13/28 (46.4%) sujetos expuestos a placebo en el estudio de desafío de tiramina.

Potenciales interacciones serotoninérgicas

SIVEXTRO en dosis hasta 30 veces superiores al equivalente humano no aumentó la respuesta serotoninérgica en un modelo de espasmos de cabeza en ratón inducidos por 5-HTP con respecto al vehículo control. Debido a la selección del comparador, no fue posible incluir a pacientes que tomaban agentes serotoninérgicos en los estudios clínicos.

Uso con alimentos ricos en tiramina

No se requieren restricciones en alimentos ricos en tiramina.

7.2 Interacciones medicamento-prueba de laboratorio

Ninguna

8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

8.1 Embarazo y lactancia

Efectos teratogénicos: **Embarazo categoría C**

Embarazo

No se dispone de estudios bien controlados y adecuados de fosfato de tedizolid en mujeres embarazadas. Como medida de precaución, es preferible evitar el uso de SIVEXTRO durante el embarazo.

En estudios del desarrollo embriofetal en ratones y ratas no se demostró evidencia de un efecto teratogénico en los niveles de exposición 4 y 6 veces mayores, respectivamente, a aquéllos esperados en seres humanos. En estudios embriofetales, se demostró que el fosfato de tedizolid produce toxicidad en el desarrollo fetal en ratas y ratones. Los efectos en el desarrollo fetal que se produjeron en ratones en ausencia de toxicidad materna incluyeron reducción del peso fetal y un incremento en la incidencia de fusión de cartilago costal en la dosis alta de 25 mg/kg/día (4 veces el nivel de exposición estimado en seres humanos con base en las ABCs). En ratas, se observó disminución del peso fetal y aumento en las variaciones esqueléticas, incluyendo osificación reducida de los segmentos óseos que forman el esternón, vértebras y cráneo en la dosis alta de 15 mg/kg/día (6 veces la exposición humana estimada con base en las ABCs) y se asociaron con toxicidad materna (pesos corporales maternos reducidos). El

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

SIVEXTRO LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE 200 mg

nivel sin efectos adversos observados (NOAEL) para la toxicidad fetal en ratones (5 mg/kg/día), así como la toxicidad materna y fetal en ratas (2.5 mg/kg/día), se asociaron con área bajo la curva tiempo-concentración plasmática (ABC) de tedizolid aproximadamente equivalentes al valor del ABC asociada con la dosis oral terapéutica en seres humanos. En conejos, se observaron pesos fetales reducidos pero sin malformaciones o variaciones en dosis asociadas con toxicidad materna. El NOAEL para la toxicidad fetal en conejos (1 mg/kg/día) se asoció con un valor del ABC en plasma de tedizolid, 0.04 veces el valor del ABC de tedizolid en la dosis oral terapéutica en seres humanos.

En un estudio pre y postnatal, no se identificaron efectos adversos maternos o en las crías cuando se trató a ratas hembras durante la gestación y lactancia con fosfato de tedizolid en la mayor dosis evaluada de 3.75 mg/kg/día, con una exposición en plasma de tedizolid (ABC) aproximadamente equivalente a la exposición del ABC en plasma en seres humanos en la dosis clínica de 200 mg/día.

Lactancia

Se desconoce si el fosfato de tedizolid o sus metabolitos se excretan en la leche materna. Tedizolid se excreta en la leche materna de ratas (véase la sección 11). No es posible excluir un riesgo para el lactante. Es necesario decidir si se debe suspender la lactancia materna o interrumpir/suspender el tratamiento con SIVEXTRO, tomando en cuenta el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la mujer.

Alteración de la fertilidad

No se han estudiado los efectos del fosfato de tedizolid en la fertilidad en seres humanos. Los estudios en animales con fosfato de tedizolid no indican efectos nocivos con respecto a la fertilidad (véase la sección 11).

8.2 Uso pediátrico

No se ha establecido la seguridad y la eficacia de SIVEXTRO en pacientes menores de 18 años de edad. (Véase también la **sección 11, Toxicología y farmacología no clínica en animales**).

8.3 Uso geriátrico

No se requiere ningún ajuste de la dosificación de SIVEXTRO para pacientes de edad avanzada (véase también la sección 10.1.5.2, Poblaciones específicas, Pacientes de edad avanzada). La experiencia clínica en pacientes ≥ 65 años es muy limitada.

8.4 Insuficiencia renal

No se requiere ningún ajuste de la dosis de SIVEXTRO.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
SIVEXTRO LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE 200 mg

8.5 Insuficiencia hepática

No se requiere ningún ajuste de la dosis de SIVEXTRO.

8.6 Género

No se requiere ningún ajuste de la dosis de SIVEXTRO.

8.7 Obesidad/IMC

No se requiere ninguna modificación en la dosis de SIVEXTRO con base en el índice de masa corporal (IMC).

8.8 Raza

No se requiere ningún ajuste de la dosis de SIVEXTRO con base en la raza.

9. SOBREDOSIS

En caso de sobredosis, debe interrumpirse la administración de SIVEXTRO y proporcionar tratamiento general. La hemodiálisis no elimina de manera significativa tedizolid de la circulación sistémica. La dosis única máxima administrada en los estudios clínicos fue de 1200 mg. Todas las reacciones adversas en este nivel de dosis fueron leves o moderadas en severidad.

10 MICROBIOLOGÍA Y FARMACOLOGÍA CLÍNICA**10.1 Propiedades farmacocinéticas**

Grupo farmacoterapéutico: {grupo}, Código ATC: {código} <aún no asignado>

10.1.1. Características generales

El fosfato de tedizolid es un profármaco que es convertido por fosfatasa a tedizolid, el componente microbiológicamente activo, después de la administración oral e intravenosa. Sólo el perfil farmacocinético de tedizolid se discute con más detalle debido a la exposición sistémica insignificante al fosfato de tedizolid después de la administración oral e intravenosa. Después de la administración múltiple oral o intravenosa una vez al día, las concentraciones en el estado de equilibrio se alcanzan en

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

SIVEXTRO LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE 200 mg

aproximadamente tres días con acumulación de tedizolid de aproximadamente el 30% (semivida de tedizolid de aproximadamente 12 horas). Los parámetros farmacocinéticos (FC) de tedizolid después de la administración oral e intravenosa de 200 mg una vez al día de fosfato de tedizolid se muestran en la Tabla 6.

Tabla 6: Media (desviación estándar) de los parámetros farmacocinéticos en estado de equilibrio de Tedizolid después de la administración de dosis únicas y múltiples (una vez al día) de 200 mg de fosfato de tedizolid oral o intravenosa

| Parámetros farmacocinéticos de tedizolid* | Comprimido oral | | IV | |
|---|---------------------|-----------------------------|--------------------|----------------------------|
| | Dosis única N=16 | Estado estacionario N=18 | Dosis única N=9 | Estado estacionario N=9 |
| $C_{m\acute{a}x}$ ($\mu\text{g}/\text{mL}$) | 2.0 (0.7) | 2.2 (0.6) | 2.3 (0.6) | 3.0 (0.7) |
| $T_{m\acute{a}x}$ (h) [†] | 2.5 (1.0 – 8.0) | 3.5 (1.0 – 6.0) | 1.1 (0.9 – 1.5) | 1.2 (0.9 - 1.5) |
| ABC ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$) [‡] | 23.8 (6.8) | 25.6 (8.4) | 26.6 (5.2) | 29.2 (6.2) |
| CL o CL/F (L/hr) | 6.9 (1.7) | 8.4 (2.1) | 6.4 (1.2) | 5.9 (1.4) |

* $C_{m\acute{a}x}$, concentración máxima; $T_{m\acute{a}x}$, tiempo a la $C_{m\acute{a}x}$; ABC, área bajo la curva tiempo-concentración plasmática; CL, depuración sistémica; CL/F, depuración oral aparente; IV, intravenoso

[†]Mediana (intervalo)

[‡] El ABC es $ABC_{0-\infty}$ (ABC desde el tiempo 0 hasta el infinito) para la administración única y ABC_{0-24} (ABC desde el tiempo 0 a 24 horas) para la administración múltiple

No se observaron diferencias farmacocinéticas importantes en latinos y asiáticos.

Absorción

Las concentraciones pico en plasma de tedizolid se consiguen aproximadamente 3 horas después de la administración oral en ayuno o al término de la infusión intravenosa de 1 hora de fosfato de tedizolid. La biodisponibilidad absoluta es de aproximadamente 91% y no se requiere ningún ajuste de dosis entre la administración intravenosa y oral.

El fosfato de tedizolid (oral) puede administrarse con o sin alimentos, ya que la exposición sistémica total ($ABC_{0-\infty}$) no cambia en ayuno o con alimentos (alto en grasa, alto en calorías).

10.1.2. Distribución

La unión de tedizolid a proteínas de plasma humano es de aproximadamente 70 a 90%. El volumen medio en estado de equilibrio de la distribución de tedizolid en adultos sanos después de una dosis intravenosa única de 200 mg de fosfato de tedizolid varió de 67 a 80 L (aproximadamente el doble del

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

SIVEXTRO LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE 200 mg

agua corporal total). Tedizolid penetra en el líquido del espacio intersticial del tejido adiposo y músculo esquelético, con una exposición similar a la exposición al medicamento en plasma.

10.1.3. Metabolismo

Además de tedizolid, que representa aproximadamente el 95% del ABC total de radiocarbono en plasma, no se identificó ningún otro metabolito circulante importante en seres humanos después de una dosis oral única de tedizolid marcada con C¹⁴.

No se observó degradación de tedizolid en microsomas hepáticos humanos, lo que indica que es poco probable que tedizolid sea un sustrato para enzimas CYP450 hepáticas.

El fosfato de tedizolid es convertido por plasma endógeno y fosfatasa plasmáticas en componente microbiológicamente activo, tedizolid. Además de tedizolid, que representa aproximadamente el 95% del ABC total de radiocarbono en plasma, no se identificó ningún otro metabolito circulante importante. Cuando se incubó con microsomas hepáticos humanos combinados, tedizolid fue estable, lo que sugiere que tedizolid no es un sustrato para enzimas CYP450 hepáticas. Múltiples enzimas (SULT1A1, SULT1A2 y SULT2A1) sulfotransferasas (SULT) están implicadas en la biotransformación de tedizolid, para formar un conjugado de sulfato inactivo y no circulante que se encuentra en la excreta.

10.1.4. Eliminación

Tedizolid se elimina en las excreciones, principalmente como conjugado de sulfato microbiológicamente inactivo no circulante.

Después de la administración oral única de Sivextro marcado con C¹⁴ en ayuno, la mayor parte de la eliminación ocurrió a través del hígado con 81.5% de la dosis radiactiva recuperada en heces y 18% en orina, la mayor parte de la eliminación (>85%) se produjo en 96 horas. Menos del 3% de la dosis de SIVEXTRO administrada se excreta en forma de tedizolid activo. La semivida de eliminación de tedizolid es de aproximadamente 12 horas y la depuración intravenosa es de 6 -7 L/h.

10.1.5. Poblaciones específicas

Con base en el análisis farmacocinético poblacional, no existe ningún factor demográfico clínicamente relevante o factor clínico del paciente (que incluye edad, género, raza, origen étnico, peso, índice de masa corporal y mediciones de la función renal o hepática), que afecte la farmacocinética de tedizolid.

10.1.5.1. Pediátrica

La seguridad y eficacia de SIVEXTRO en niños con edades desde el nacimiento hasta <18 años aún no se han establecido.

Adolescentes

La farmacocinética de tedizolid se evaluó en sujetos adolescentes (edades de 12 a 17; n=20) después de la administración de una dosis oral o IV única de 200 mg de SIVEXTRO. La C_{máx} media y el ABC_{0-∞}

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

SIVEXTRO LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE 200 mg

para la administración oral o IV de 200 mg de tedizolid fueron similares en adolescentes y sujetos adultos sanos. No se requiere ningún ajuste de la dosis en base a la edad.

10.1.5.2. *Pacientes de edad avanzada*

Se evaluó la farmacocinética de tedizolid en un estudio Fase I realizado en voluntarios sanos de edad avanzada (de 65 años y mayores, con por lo menos 5 sujetos de al menos 75 años de edad, n=14) en comparación con sujetos control más jóvenes (25 a 45 años de edad; n=14) después de la administración de una dosis oral única de 200 mg de SIVEXTRO. No se requiere ningún ajuste de la dosis de SIVEXTRO en pacientes de edad avanzada.

10.1.5.3. *Insuficiencia renal*

Después de la administración de una dosis IV única de 200 mg de SIVEXTRO a 8 sujetos con insuficiencia renal severa definida como eGFR <30 mL/min/1.73 m², la C_{máx} básicamente no había cambiado y el ABC_{0-∞} cambió en menos del 10% en comparación con 8 controles sanos con características similares. La hemodiálisis no elimina significativamente tedizolid de la circulación sistémica, evaluada en sujetos con enfermedad renal terminal (eGFR <15 mL/min/1.73 m²). No se requiere ningún ajuste en pacientes con insuficiencia renal severa o pacientes en hemodiálisis.

10.1.5.4. *Insuficiencia hepática*

Después de la administración de una dosis oral única de 200 mg de SIVEXTRO, no se observaron cambios clínicamente significativos en la C_{máx} y ABC_{0-∞} medias de tedizolid en pacientes con insuficiencia hepática moderada (n=8) o severa (n=8) (Clase Child-Pugh B y C) en comparación con 8 sujetos control sanos con las mismas características. No se requiere ningún ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática.

10.1.5.5. *Género*

Se evaluó el impacto del género en la farmacocinética de SIVEXTRO en estudios clínicos de hombres y mujeres sanos y en un análisis farmacocinético poblacional. La farmacocinética de tedizolid es comparable en hombres y mujeres. No se requiere ningún ajuste de la dosis de SIVEXTRO en base al género.

10.1.5.6. *Obesidad*

Se evaluó el impacto de la obesidad, medida por el índice de masa corporal (IMC ≥30) en la farmacocinética de SIVEXTRO en un análisis farmacocinético poblacional de los datos de estudios clínicos. Las exposiciones en los sujetos con IMC <30, 30-35 y >35 fueron similares. No se requiere ningún ajuste de la dosis de SIVEXTRO con base en el IMC.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

SIVEXTRO LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE 200 mg

10.2 Microbiología

10.2.1. *Mecanismo de acción*

SIVEXTRO es un profármaco de fosfato de oxazolidinona que se convierte en el cuerpo en el componente biológicamente activo tedizolid. SIVEXTRO es principalmente activo contra bacterias gram-positivas.

La actividad antibacteriana de tedizolid es mediada por la unión a la subunidad 50S del ribosoma bacteriano que resulta en la inhibición de la síntesis de proteínas. Tedizolid tiene una estructura molecular única y propiedades de unión al sitio objetivo, que resulta 4 y hasta 32 veces la potencia de linezolid frente a estafilococos y enterococos.

Los resultados de estudios de letalidad *in vitro* muestran que tedizolid es bacteriostático contra enterococos, estafilococos y estreptococos.

10.2.2. *Mecanismos de resistencia*

El mecanismo de acción de las oxazolidinonas, incluyendo tedizolid, es diferente de otros agentes antibacterianos, incluyendo penicilinas, cefalosporinas, aminoglucósidos, glicopéptidos, lipopéptidos, estreptograminas, quinolonas, macrólidos y tetraciclinas. Por lo tanto, tedizolid es activo contra patógenos resistentes a estos antibióticos.

Las mutaciones más comúnmente observadas en estafilococos y enterococos que resultan en la resistencia a oxazolidinonas son 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 los genes ARNr 23S o proteínas ribosomales (L3 y L4) generalmente tienen resistencia cruzada a tedizolid.

Un segundo mecanismo de resistencia es codificado por un plásmido y transposón asociado a un gen de resistencia a cloranfenicol-florfenicol (*cfr*), que confiere resistencia a estafilococos y enterococos a oxazolidinonas, fenicoles, lincosamidas, pleuromutilinas, estreptogramina A y macrólidos con 16 miembros. Debido a un grupo hidroximetilo en la posición C5, tedizolid conserva actividad significativa contra cepas de *Staphylococcus aureus* que expresan el gen *cfr* en ausencia de mutaciones cromosómicas.

Desarrollo de resistencia

Las mutaciones espontáneas que confieren susceptibilidad reducida a tedizolid ocurren *in vitro* a una tasa de frecuencia de aproximadamente 10^{-10} .

En experimentos para evaluar el desarrollo de resistencia durante el paso serial, el potencial de desarrollar resistencia a tedizolid parece ser equivalente o menor al de linezolid. En una comparación directa de *S. aureus* ATCC 29213 (SASM) y *S. aureus* ATCC 33591 (SARM), tedizolid mostró un incremento de la concentración mínima inhibitoria cero y 8 veces mayor mientras que linezolid mostró un aumento en la concentración mínima inhibitoria 64 y 32 veces mayor, respectivamente.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

SIVEXTRO LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE 200 mg

10.2.3. *Relación FC/FD*

En el modelo de infección del muslo de ratón con *S. aureus*, la actividad de letalidad antiestafilocócica se vio afectada por la presencia de granulocitos. En ratones granulocitopénicos (cuenta de neutrófilos <100 células/mL), la estasis bacteriana se logró con una dosis equivalente en seres humanos de aproximadamente 2,000 mg/día; mientras que, en animales no granulocitopénicos, la estasis se logró con una dosis equivalente en seres humanos de aproximadamente 100 mg/día. No se ha evaluado la seguridad y eficacia de SIVEXTRO para el tratamiento de pacientes neutropénicos (cuenta de neutrófilos <1000 células/mm³).

Electrofisiología cardíaca

En un estudio cruzado, aleatorizado, positivo y controlado con placebo del intervalo QTc, se incluyó a 48 sujetos y se les administró una dosis oral única de SIVEXTRO en dosis terapéutica de 200 mg, SIVEXTRO en dosis supraterapéuticas de 1200 mg, placebo y un control positivo; no se detectaron efectos significativos de SIVEXTRO en los parámetros de frecuencia cardíaca, morfología del electrocardiograma, PR, QRS o intervalo QT. Por lo tanto, SIVEXTRO no afecta la repolarización cardíaca.

10.2.4. *Interacciones con otros antimicrobianos*

En estudios *in vitro* de combinación de medicamentos con tedizolid y anfotericina B, aztreonam, ceftazidima, ceftriaxona, ciprofloxacina, clindamicina, colistina, daptomicina, gentamicina, imipenem, ketoconazol, minociclina, piperacilina, rifampicina, terbinafina, trimetoprima/sulfametoxazol y vancomicina no se detectó ninguna sinergia ni antagonismo.

10.2.5 *Espectro de actividad*

La eficacia se ha demostrado en estudios clínicos contra los patógenos indicados a continuación, como se describe en la sección *Indicaciones terapéuticas (sección 2)*.

Microorganismos aerobios y facultativos gram-positivos

- *Staphylococcus aureus* (Incluyendo aislamientos resistentes a meticilina [SARM] y susceptibles a meticilina [SASM])
- *Streptococcus pyogenes*
- *Streptococcus agalactiae*
- Grupo *Streptococcus anginosus* (Incluyendo *S. anginosus*, *S. intermedius* y *S. constellatus*)
- *Enterococcus faecalis* (sólo aislamientos susceptibles a vancomicina)

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
SIVEXTRO LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE 200 mg

Actividad antibacteriana contra otros patógenos relevantes

No se ha establecido la eficacia clínica contra los siguientes patógenos, aunque en estudios *in vitro* se sugiere que podrían ser susceptibles a tedizolid en ausencia de mecanismos de resistencia adquiridos:

Microorganismos aerobios y facultativos anaeróbicos gram-positivos

- *Staphylococcus epidermidis* (incluyendo cepas susceptible a meticilina y resistentes a meticilina)
- *Enterococcus faecalis* (cepas resistentes a vancomicina)
- *Enterococcus faecium* (incluyendo cepas susceptibles a vancomicina y resistentes a vancomicina)

Datos *in vitro* indican que las siguientes especies gram-negativas no son susceptibles a tedizolid:

- *Acinetobacter baumannii*
- *Enterobacter cloacae*
- *Escherichia coli*
- *Proteus mirabilis*
- *Pseudomonas aeruginosa*
- *Serratia marcescens*

Valores críticos en pruebas de susceptibilidad

Los valores críticos para pruebas de susceptibilidad del Comité Europeo para Pruebas de Susceptibilidad Antimicrobiana (EUCAST) se presentan a continuación*.

| Organismo | Concentraciones mínimas inhibitorias (µg/ml) | |
|---|--|-----------------|
| | Susceptible (≤S) | Resistente (R>) |
| <i>Staphylococcus</i> spp. | 0.5 | 0.5 |
| <i>Enterococcus</i> spp. | 0.5 | 0.5 |
| Streptococcus A,B,C,G | 0.5 | 0.5 |
| Estreptococos del grupo viridans (sólo grupo <i>Streptococcus anginosus</i>) | 0.25 | 0.25 |
| Anaerobios, gram-positivos | - | - |

* Los valores críticos del EUCAST fueron esbozados y se encuentran en discusión (Q92).

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

SIVEXTRO LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE 200 mg

Métodos de pruebas de susceptibilidad

Cuando esté disponible, el laboratorio de microbiología clínica debe proporcionar resultados acumulados de los resultados de pruebas de susceptibilidad *in vitro* de medicamentos antimicrobianos utilizados en hospitales locales y áreas de práctica de médicos en informes periódicos que describen el perfil de susceptibilidad de patógenos nosocomiales y adquiridas en la comunidad. Estos informes deben ayudar al médico en la selección de un medicamento antibacteriano eficaz para el tratamiento.

Técnicas de dilución

Se emplean métodos cuantitativos para determinar las concentraciones mínimas inhibitorias (CIM) de antimicrobianos. Estos valores de CIM proporcionan estimaciones de la susceptibilidad bacteriana frente a los compuestos antimicrobianos. Los valores de CIM deben determinarse mediante un procedimiento estandarizado basado en métodos de dilución (caldo de cultivo, agar o microdilución) o equivalente mediante inóculo estandarizado y concentraciones de tedizolid. Los valores de CIM deben ser interpretados según los criterios proporcionados en la Tabla 7.

Tabla 7 Criterios de interpretación de la susceptibilidad de SIVEXTRO (Tedizolid)

| Patógeno | Concentraciones mínimas inhibitorias (µg/ml) | | | Área de difusión en diámetro discal (mm) | | |
|---|--|---|----|--|-------|-----|
| | S | I | R | S | I | R |
| <i>Staphylococcus aureus</i> (aislamientos resistentes a meticilina y susceptibles a meticilina) | ≤0.5 | 1 | ≥2 | ≥19 | 16-18 | ≤15 |
| <i>Streptococcus pyogenes</i> | ≤0.5 | - | - | ≥18 | - | - |
| <i>Streptococcus agalactiae</i> | ≤0.5 | - | - | ≥18 | - | - |
| Grupo <i>Streptococcus anginosus</i> * | ≤0.25 | - | - | ≥17 | - | - |
| <i>Enterococcus faecalis</i> | ≤0.5 | - | - | ≥19 | - | - |

S = susceptible, I = intermedio, R = resistente

*Incluye *S. anginosus*, *S. intermedius*, *S. constellatus*

Técnicas de difusión

Los métodos cuantitativos que requieren medición del diámetro del área también proporcionan estimaciones reproducibles de la susceptibilidad bacteriana frente a los compuestos antimicrobianos. El procedimiento estandarizado requiere el uso de concentraciones estandarizadas de inóculo. Este procedimiento utiliza discos de papel impregnados con 20 mcg de tedizolid para analizar la

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
SIVEXTRO LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE 200 mg

susceptibilidad de los microorganismos a tedizolid. Los reportes de laboratorio que proporcionan resultados de la prueba de susceptibilidad en disco único estándar con un disco con 20 mcg de tedizolid deben ser interpretados según los criterios indicados en la Tabla 7.

Un reporte con resultado "Susceptible" indica que es probable que el medicamento antimicrobiano inhiba el crecimiento del patógeno si éste alcanza la concentración en el sitio de infección. Un reporte con resultado "Intermedio" indica que el resultado debe considerarse ambiguo y, si el microorganismo no es totalmente susceptible a medicamentos alternativos, la prueba debe repetirse. Esta categoría implica la posible eficacia clínica en partes del cuerpo donde el medicamento se concentra fisiológicamente. Esta categoría también ofrece una zona de amortiguamiento que evita que pequeños factores técnicos no controlados causen discrepancias importantes en la interpretación. Un reporte con resultado "Resistente" indica que no es probable que el medicamento antimicrobiano inhiba el crecimiento del patógeno si éste alcanza las concentraciones comunes en el sitio de infección; se debe seleccionar otra terapia.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
SIVEXTRO LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE 200 mg

Control de Calidad

Los procedimientos de pruebas de susceptibilidad estandarizadas requieren el uso de microorganismos control de laboratorio para monitorear y garantizar la exactitud y precisión de los suministros y reactivos utilizados en el análisis y de las técnicas de los individuos que realizan la prueba. El polvo estandarizado de tedizolid debe proporcionar los siguientes intervalos de valores de CIM indicados en la Tabla 8. Para la técnica de difusión usando el disco con 20 mcg de tedizolid, se deben observar los resultados dentro de los intervalos especificados en la Tabla 8.

Tabla 8 Intervalos aceptables de control de calidad para pruebas de susceptibilidad

| Organismos de control de calidad | Concentraciones mínimas inhibitorias ($\mu\text{g/ml}$) | Difusión en disco (diámetro discal en mm) |
|---|---|---|
| <i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 29213 | 0.25 - 1 | No aplica |
| <i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 25923 | No aplica | 22 - 29 |
| <i>Enterococcus faecalis</i> ATCC 29212 | 0.25 - 1 | No aplica |
| <i>Streptococcus pneumoniae</i> ATCC 49619 | 0.12 - 0.5 | 24 - 30 |

11. TOXICOLOGÍA Y FARMACOLOGÍA CLÍNICA EN ANIMALES

La dosificación oral e intravenosa repetida de fosfato de tedizolid en ratas en estudios de toxicología de 1 mes y 3 meses produjo hipocelularidad en la médula ósea (mieloide, eritroide y megacariocítica) dependiente de la dosis y el tiempo, con reducción asociada de eritrocitos, leucocitos y plaquetas circulantes. Estos efectos mostraron evidencia de reversibilidad y se produjeron en niveles de exposición a tedizolid en plasma (ABC) ≥ 6 veces la exposición en plasma asociada con la dosis terapéutica en seres humanos. En un estudio de inmunotoxicología de 1 mes en ratas, se demostró que la dosificación oral repetida de fosfato de tedizolid reduce significativamente las células esplénicas B y T y reduce los títulos de IgG en plasma. Estos efectos se produjeron en niveles de exposición a tedizolid en plasma (ABC) ≥ 3 veces la exposición plasmática esperada en seres humanos asociada con la dosis terapéutica.

Se realizó un estudio especial de neuropatología en ratas pigmentadas Long-Evans a las que se administró diariamente fosfato de tedizolid hasta por 9 meses. En este estudio se utilizó una evaluación morfológica sensible del tejido del sistema nervioso central y periférico con perfusión fija. No se asoció ninguna evidencia de neurotoxicidad, incluyendo cambios neuroconductuales o neuropatía óptica o periférica, con tedizolid después de 1, 3, 6 o 9 meses de administración oral en dosis de niveles de

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

SIVEXTRO LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE 200 mg

exposición en plasma (ABC) aproximadamente 8 veces mayores a la exposición esperada en plasma en seres humanos en la dosis terapéutica oral.

Carcinogenicidad

No se han efectuado estudios de carcinogenicidad a largo plazo con fosfato de tedizolid.

Genotoxicidad

El fosfato de tedizolid fue negativo para genotoxicidad en todos los estudios *in vitro* (mutación bacteriana inversa (Ames), aberración cromosómica de células de pulmón de hámster chino) y en todas las pruebas *in vivo* (micronúcleo de médula ósea de ratón, síntesis de ADN no programada en hígado de rata). También se analizó la genotoxicidad de tedizolid, generada a partir del fosfato de tedizolid después de la activación metabólica (*in vitro* e *in vivo*). Tedizolid fue positivo en un análisis de aberración cromosómica *in vitro* en células de hámster chino, pero fue negativa para genotoxicidad en otros ensayos *in vitro* (Ames, mutagenicidad de linfoma en ratón) e *in vivo* en un ensayo de micronúcleos de médula ósea de ratón.

Fertilidad y desempeño reproductivo

En un estudio de fertilidad, el fosfato de tedizolid oral no tuvo efectos adversos en la fertilidad o desempeño reproductivo, incluyendo espermatogénesis, en ratas macho en la dosis máxima evaluada (50 mg/kg/día) con un ABC de tedizolid en plasma aproximadamente 5 veces mayor al valor del ABC en plasma en seres humanos en la dosis terapéutica oral. El fosfato de tedizolid tampoco tuvo efectos adversos en la fertilidad o desempeño reproductivo en ratas hembras adultas hasta la dosis máxima evaluada (15 mg/kg/día). La exposición a tedizolid en plasma (ABC) en este NOAEL en ratas hembra fue aproximadamente 4 veces mayor a aquella en seres humanos en la dosis terapéutica oral. Tedizolid se excreta en la leche de ratas lactantes y las concentraciones observadas fueron superiores a aquellas del plasma materno.

Otros estudios de toxicidad

Fototoxicidad

No se identificaron hallazgos oculares, reacciones cutáneas o histopatológicos en dosis orales únicas de fosfato de tedizolid de hasta 60 mg/kg en ratas hembra pigmentadas mediante un modelo validado de fototoxicidad. La ausencia de fototoxicidad observada en el estudio de neuropatología crónica en ratas pigmentadas, particularmente en las estructuras oculares, corrobora la ausencia de toxicidad en las estructuras pigmentadas.

12. FORMA FARMACÉUTICA

12.1 Tamaños comerciales disponibles

Comprimido recubierto

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
SIVEXTRO LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE 200 mg

Los comprimidos de SIVEXTRO son comprimidos recubiertos de forma oval (13.8 mm de largo por 7.4 mm de ancho) de color amarillo que contienen 200 mg de fosfato de tedizolid; cada comprimido está grabado con "TZD" por un lado y "200" del otro lado.

Para infusión intravenosa

SIVEXTRO para infusión intravenosa se suministra en viales de un solo uso que contienen 200 mg de fosfato de tedizolid en forma de polvo liofilizado estéril.

12.2 Naturaleza y contenido del envase

Los comprimidos de SIVEXTRO se suministran de la siguiente forma:

30 comprimidos en frascos de polietileno de alta densidad

Unidad de dosis en blísters de 6 comprimidos

SIVEXTRO inyectable se suministra en forma de viales de vidrio claro con polvo liofilizado estéril para inyección de un solo uso, cada vial contiene 210 mg de fosfato de tedizolid que permite administrar 200 mg después de la reconstitución con 4 mL de Agua estéril para inyección, en un envase de un vial.

12.4 Vida Útil

Comprimidos recubiertos

Según lo aprobado en el registro sanitario.

Polvo para concentrado para solución para infusión.

El tiempo total desde la reconstitución hasta el inicio de la administración no debe exceder las 24 horas a temperatura ambiente o en refrigeración a una temperatura de 2 a 8°C (36 a 46°F) después de añadir 250 mL de solución IV compatible al producto reconstituido.

Versión CCDS 02
