

I. Denominación Distintiva

Sivextro®

II. Denominación Genérica

Fosfato de tedizolid

III. Forma Farmacéutica y Formulación

Tableta

Cada tableta contiene

Fosfato de tedizolid.....200 mg

Excipiente cbp.....1 tableta

IV. Indicaciones Terapéuticas

Infecciones Bacterianas Agudas de la Piel y sus Estructuras

Sivextro es un antibacteriano de la clase de las oxazolidinonas indicado para el tratamiento de Infecciones bacterianas agudas de la piel y estructuras cutáneas (ABSSSI) causadas por cepas susceptibles de los siguientes microorganismos Gram-positivos: *Staphylococcus aureus* (incluidas las cepas resistentes a meticilina [Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, MRSA] y las susceptibles a meticilina [Methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus*, MSSA]), *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus agalactiae*, Grupo de *Streptococcus anginosus* (incluidos *Streptococcus anginosus*, *Streptococcus intermedius* y *Streptococcus constellatus*) y *Enterococcus faecalis*.

V. Farmacocinética y Farmacodinamia

Grupo farmacoterapéutico: Antibacteriano para uso sistémico, otros antibacterianos.

Código ATC: J01XX11.

Fosfato de tedizolid es el profármaco de tedizolid, un agente antibacteriano perteneciente a las oxazolidinonas.

Farmacocinética

Fosfato de tedizolid es un profármaco que por acción de fosfatasas endógenas se convierte a tedizolid, porción microbiológicamente activa. Únicamente el perfil farmacocinético de tedizolid se analiza con más detalle debido a la exposición sistémica insignificante del fosfato de tedizolid después de la administración por vía oral e intravenosa. Después de la administración

múltiple por vía oral e intravenosa una vez al día, el estado en equilibrio se alcanza a los tres días, con acumulación de tedizolid alrededor de 30% (la vida media plasmática de tedizolid es de 12 horas). Los parámetros farmacocinéticos (FC) de tedizolid después de la administración por vía oral de 200 mg una vez al día de fosfato de tedizolid se muestran en la Tabla 1.

Tabla 1 Media (desviación estándar) de los parámetros farmacocinéticos en estado de equilibrio de Tedizolid después de la administración de dosis única y múltiple (una vez al día) de 200 mg de fosfato de tedizolid oral

Parámetros farmacocinéticos de Tedizolid	Por vía oral	
	Dosis única N=16	Estado de equilibrio N=18
$C_{m\acute{a}x}$ ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	2.0 (0.7)	2.2 (0.6)
$T_{m\acute{a}x}$ (h) [†]	2.5 (1.0 a 8.0)	3.5 (1.0 a 6.0)
ABC ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$) [‡]	23.8 (6.8)	25.6 (8.4)
CL o CL/F (L/hr)	6.9 (1.7)	8.4 (2.1)

^{*} $C_{m\acute{a}x}$, concentración máxima; $T_{m\acute{a}x}$, tiempo en que se alcanza la $C_{m\acute{a}x}$; ABC, área bajo la curva tiempo-concentración; CL, depuración sistémica (systemic clearance); CL/F, depuración oral aparente

[†] Mediana (rango)

[‡]ABC es $ABC_{0-\infty}$ (ABC desde 0 hasta el infinito) para la administración de una dosis única y ABC_{0-24} (ABC desde 0 hasta las 24 horas) para la administración de dosis múltiples

Absorción

La concentración plasmática máxima de tedizolid se alcanza en aproximadamente 3 horas después de la administración oral en ayunas o al final de la infusión intravenosa durante 1 hora de fosfato de tedizolid. La biodisponibilidad absoluta es de aproximadamente 91% y no es necesario realizar un ajuste de la dosis entre la administración intravenosa y la oral.

Fosfato de tedizolid oral puede administrarse con o sin alimentos, dado que la exposición sistémica total ($ABC_{0-\infty}$) se mantiene sin cambio tanto en ayuno como con alimentos (alto contenido graso, alto contenido calórico).

Distribución

La unión de tedizolid a proteínas plasmáticas humanas es de aproximadamente 70% a 90%. El volumen de distribución en equilibrio de tedizolid en adultos sanos después de administrar una dosis única intravenosa de fosfato de tedizolid de 200 mg osciló entre 67 y 80 L (aproximadamente dos veces el agua corporal total). Tedizolid penetra en el líquido del espacio intersticial de tejido adiposo y tejido musculoesquelético y tiene una exposición parecida a la exposición del fármaco libre en plasma.

Metabolismo

Además de tedizolid, que representa aproximadamente 95% del ABC total de radiocarbono en plasma, no hay otros metabolitos circulantes significativos en los seres humanos después de una dosis oral única de tedizolid marcada con ^{14}C . No hubo degradación de tedizolid en los microsomas hepáticos humanos, lo que indica que es poco probable que tedizolid sea un sustrato de las enzimas hepáticas de citocromo P450 (CYP450).

Fosfato de tedizolid es convertido por fosfatasas plasmáticas al componente microbiológicamente activo, tedizolid. Además de tedizolid, que representa aproximadamente 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.

Eliminación

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

Después de la administración oral única de Sivextro marcado con ¹⁴C 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 vida media plasmática de tedizolid es de aproximadamente 12 horas y la depuración intravenosa es de 6 -7 L/h.

Poblaciones específicas

En función del análisis farmacocinético de la población, no existen factores demográficos clínicamente relevantes ni factores clínicos del paciente (incluidos edad, sexo, raza, origen étnico, peso, índice de masa corporal y cuantificación de la función renal o hepática) que afecten la farmacocinética de tedizolid.

Insuficiencia hepática

Después de la administración de una dosis única oral de 200 mg de Sivextro, no se observaron cambios clínicamente significativos en la $C_{m\acute{a}x}$ ni el $ABC_{0-\infty}$ de tedizolid en pacientes con insuficiencia hepática moderada (n=8) o grave (n=8) (Clases B y C de la clasificación de Child-Pugh) en comparación con 8 sujetos sanos en paralelo con el grupo control. No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática.

Insuficiencia renal

Después de la administración de una dosis única intravenosa de 200 mg de Sivextro a 8 sujetos con insuficiencia renal grave definida como tasa de filtración glomerular estimada (eGFR) <30 ml/min/1.73 m², la $C_{m\acute{a}x}$ se mantuvo básicamente sin cambios y el $ABC_{0-\infty}$ disminuyó en menos del 10% en comparación con 8 sujetos sanos en paralelo del grupo control.

La hemodiálisis no produce una eliminación significativa de tedizolid de la circulación sistémica, según lo evaluado en sujetos con enfermedad renal en etapa terminal (eGFR <15 ml/min/1.73 m²). No es necesario realizar ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal ni en pacientes que se someten a hemodiálisis.

Adolescentes

La farmacocinética de tedizolid se evaluó en sujetos adolescentes (edades entre 12 a 17 años; n = 20) después de la administración de una dosis oral o IV única de 200 mg de Sivextro. La $C_{m\acute{a}x}$ media y el $ABC_{0-\infty}$ para la administración oral o IV de 200 mg de tedizolid

fueron similares en adolescentes y sujetos adultos sanos. No se requiere ajuste de la dosis basada en la edad.

Pacientes geriátricos

Se evaluó la farmacocinética de tedizolid en un estudio Fase I realizado en voluntarios sanos adultos mayores (≥ 65 años, 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 dosis de Sivextro en pacientes adultos mayores.

Género

El impacto del género en la farmacocinética de Sivextro se evaluó en estudios clínicos de hombres y mujeres sanos así como en un análisis de farmacocinética poblacional. La farmacocinética de tedizolid fue parecida en hombres y mujeres. No es necesario realizar un ajuste de dosis de Sivextro en función del género.

Obesidad

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

Enzimas metabolizadoras de fármacos

La transformación hepática a través del metabolismo oxidativo de fase I no es una vía de eliminación significativa de Sivextro.

Ni Sivextro ni tedizolid inhiben ni inducen de forma detectable el metabolismo de los sustratos de enzimas de CYP seleccionadas. No se identificaron posibles interacciones farmacológicas con tedizolid en estudios de inhibición o inducción *in vitro* del CYP. Estos resultados sugieren que las interacciones farmacológicas basadas en el metabolismo oxidativo son poco probables.

Un estudio clínico que comparó la farmacocinética de dosis únicas (2 mg) de midazolam (sustrato de CYP3A4) solo o en combinación con Sivextro (dosis oral de 200 mg una vez al día durante 10 días) no demostró diferencia clínicamente significativa en la $C_{m\acute{a}x}$ o el ABC de midazolam.

Transportadores de membrana

La capacidad de tedizolid o de fosfato de tedizolid para inhibir los transportadores de captación del fármaco (OAT1, OAT3, OATP1B1, OATP1B3, OCT1 y OCT2) y de eflujo ([gp-P] y ABCG2 [también conocida como proteína de resistencia al cáncer de mama {BCRP}]) se evaluó *in vitro*. No se espera que ocurran interacciones clínicamente relevantes con estos transportadores, con excepción de la BCRP.

Un estudio clínico que comparó la farmacocinética de dosis únicas (10 mg) de rosuvastatina (sustrato de BCRP) sola o en combinación con Sivextro incrementó el ABC y la $C_{m\acute{a}x}$ de rosuvastatina en aproximadamente 70% y 55%, respectivamente, al coadministrarse con

Sivextro. La administración oral de Sivextro puede dar como resultado la inhibición de BCRP a nivel intestinal, incrementando las concentraciones plasmáticas de los sustratos de BCRP y el potencial para reacciones adversas. De ser posible, debe considerarse la interrupción del tratamiento del producto medicinal sustrato de BCRP coadministrado durante los seis días de tratamiento con Sivextro, especialmente para los sustratos de BCRP con un índice terapéutico estrecho (por ejemplo, metotrexato o topotecán) o rosuvastatina.

Inhibición de la monoaminoxidasa

Tedizolid es un inhibidor reversible de la monoaminoxidasa (MAO) *in vitro*. No se pudo evaluar la interacción con los inhibidores de la MAO en estudios de fases II y III, ya que los sujetos que tomaban dichos medicamentos fueron excluidos de los estudios.

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

Farmacodinamia

La actividad antibacteriana de tedizolid está mediada por la unión a la subunidad 50S del ribosoma bacteriano, lo cual provoca la inhibición de la síntesis de proteínas. Tedizolid inhibe la síntesis de proteínas bacterianas a través de un mecanismo de acción diferente a la de otros antimicrobianos no oxazolidinonas; por lo tanto, es poco probable la resistencia cruzada entre tedizolid y otras clases de fármacos antibacterianos. Los resultados de los estudios *in vitro* de muerte bacteriana, muestran que tedizolid es bacteriostático contra enterococo, estafilococo y estreptococo.

Se demostró que el área bajo la curva tiempo concentración (ABC)/la concentración inhibitoria mínima (CIM) [ABC/CIM] correlaciona mejor con la actividad de tedizolid en modelos de infección animal.

En el modelo de infección por *S. aureus* en muslo de ratón, la eliminación antiestafilocócica se amplificó sustancialmente en presencia de granulocitos. En ratones granulocitopénicos (recuento de neutrófilos <100 células/ml) la estasis bacteriana se alcanzó a una dosis equivalente a la de los seres humanos de aproximadamente 2,000 mg/día; mientras que en animales no granulocitopénicos la estasis bacteriana se alcanzó a una dosis equivalente a la de los seres humanos de aproximadamente 100 mg/día. No se ha evaluado la seguridad ni la eficacia de Sivextro en el tratamiento de pacientes neutropénicos (recuentos de neutrófilos <1,000 células/mm³).

Electrofisiología cardíaca

En un estudio aleatorio, con control positivo y controlado con placebo, se investigó el efecto en el intervalo QTc. Los 48 sujetos incluidos recibieron una dosis terapéutica de 200 mg, una dosis supraterapéutica de 1,200 mg de Sivextro, así como placebo y un control positivo.; No se detectaron efectos significativos de Sivextro en la frecuencia cardíaca, morfología del electrocardiograma, intervalo PR, complejo QRS o el intervalo QTc. Por lo tanto, Sivextro no afecta la repolarización cardíaca.

Microbiología

Sivextro es un profármaco (fosfato de tedizolid) perteneciente a la clase de las oxazolidinonas el cual se convierte al 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 inhibición de la síntesis de proteínas. Tedizolid tiene una estructura molecular única y propiedades de unión al sitio de acción, que resulta en 4 y hasta 32 veces más potencia comparado con linezolid contra estafilococos y enterococos.

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

Mecanismo de resistencia

El mecanismo de acción de las oxazolidinonas, incluyendo tedizolid, es diferente al de otros 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 estafilococo y enterococo que resultan en la resistencia a oxazolidinonas son en una o más copias de los genes ARNr 23S (G2576U y T2500A). Los microorganismos resistentes a oxazolidinonas a través de mutaciones en los genes cromosómicos que codifican para 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 (*cfrr*), 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 *cfrr* en ausencia de mutaciones cromosómicas.

Frecuencia 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 es menor con tedizolid vs linezolid. En una comparación directa de *S. aureus* ATCC 29213 (SASM) y *S. aureus* ATCC 33591 (SARM), tedizolid mostró un incremento de la concentración inhibitoria mínima entre cero y 8 veces mayor mientras que linezolid mostró un aumento en la concentración mínima inhibitoria 64 y 32 veces mayor, respectivamente.

Espectro de actividad antimicrobiana

Tedizolid ha demostrado ser activo contra la mayoría de las cepas aisladas de las siguientes bacterias, tanto *in vitro* como en infecciones clínicas, según se describe en la *sección Indicación(es) Terapéutica(s)*.

Bacterias Gram positivas aerobias y facultativas

- *Staphylococcus aureus* (incluidas cepas aisladas resistentes a la meticilina [MRSA] y sensibles a meticilina [MSSA])
- *Staphylococcus haemolyticus*
- *Staphylococcus lugdunensis*
- *Streptococcus pyogenes*
- *Streptococcus agalactiae*
- Grupo de *Streptococcus anginosus* (incluidos *S. anginosus*, *S. intermedius*, y *S. constellatus*)
- *Enterococcus faecalis* (sólo aislamientos susceptibles a vancomicina)

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:

Bacterias Gram positivas aerobias y anaerobias facultativas

- *Staphylococcus epidermidis* (incluidas cepas aisladas sensible y resistentes a meticilina)
- *Enterococcus faecalis* (cepas resistentes a vancomicina)
- *Enterococcus faecium* (incluyendo cepas susceptibles a vancomicina y resistentes a vancomicina)
- *Staphylococcus haemolyticus*
- *Staphylococcus lugdunensis*

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*

VI. Contraindicaciones

- Hipersensibilidad a los componentes de la fórmula
- Pacientes pediátricos
- Embarazo y lactancia

VII. Precauciones Generales

Pacientes con neutropenia

La seguridad y eficacia de Sivextro en pacientes con neutropenia (recuentos de neutrófilos <1,000 células/mm³) no han sido evaluados adecuadamente. En el modelo animal de infección, la actividad antibacteriana de Sivextro se redujo en ausencia de granulocitos (Ver sección Farmacodinamia). Un tratamiento antimicrobiano alterno deberá ser considerado al tratar pacientes con neutropenia e infecciones bacterianas agudas de la piel y estructuras cutáneas.

Diarrea asociada a *Clostridium difficile*

Se ha reportado diarrea asociada a *Clostridium difficile* (CDAD) con casi todos los antimicrobianos sistémicos, incluido Sivextro, cuya severidad oscila entre diarrea leve y colitis mortal. El tratamiento con antimicrobianos puede alterar la microbiota normal del colon, permitiendo un crecimiento excesivo de *C. difficile*.

C. difficile produce toxinas A y B que contribuyen al desarrollo de CDAD. Las cepas de *C. difficile* que producen hipertoxinas, causan aumento en la morbimortalidad, ya que estas infecciones pueden ser resistentes al tratamiento antibacteriano y es posible que requieran colectomía. La CDAD debe considerarse en todos los pacientes que presentaron diarrea después de usar un antibiótico. Es necesaria una historia clínica detallada ya que se han reportado casos de CDAD que se presentan más de dos meses después de la administración de antimicrobianos.

Si se sospecha o confirma la presencia de CDAD, de ser posible debe interrumpirse el uso del antimicrobiano no dirigido contra *C. difficile*. Deben tomarse medidas adecuadas como manejo de líquidos y electrolitos, suplementación proteica, tratamiento antibacteriano de *C. difficile* y evaluación quirúrgica, según lo indicado clínicamente.

Desarrollo de bacterias resistentes al antimicrobiano

Es poco probable que la prescripción de Sivextro proporcione algún beneficio al paciente en ausencia de una infección bacteriana confirmada, de una fuerte sospecha de este tipo de infección o de una indicación profiláctica. Dicha prescripción aumenta el riesgo del desarrollo de resistencia bacteriana. .

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 alguna experiencia en el tratamiento de ABSSSI con sepsis severa o choque séptico.

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

VIII. Restricciones de Uso Durante el Embarazo y la Lactancia

Embarazo Categoría C

No se han realizado estudios clínicos adecuados y bien controlados con Sivextro en mujeres embarazadas. Sivextro debe usarse durante el embarazo solo si el posible beneficio justifica el posible riesgo para el feto.

En estudios embrionofetales fosfato de tedizolid demostró producir toxicidad en el desarrollo fetal en ratones y ratas. Los efectos en el desarrollo fetal ocurridos en ratones en ausencia de toxicidad materna incluyeron reducción de peso del feto y aumento en la incidencia de anomalías en el cartílago costal al administrar dosis alta de 25 mg/kg/día (4 veces la exposición estimada en seres humanos en función del área bajo la curva [ABC]). En ratas se observó disminución del peso fetal y aumento de la variación ósea, incluyendo reducción en la osificación de esternón, vértebras y cráneo con dosis alta de 15 mg/kg/día (6 veces la exposición estimada en seres humanos en función del ABC), dichos cambios estuvieron asociados con toxicidad materna (reducción del peso corporal materno). El nivel de efecto adverso no observado (NOAEL) de toxicidad fetal en ratones (5 mg/kg/día), toxicidad materna y fetal en ratas (2.5 mg/kg/día) y conejos (1 mg/kg/día) estuvieron asociados con un valor del área bajo la curva (ABC) equivalentes a (ratones y ratas) o 0.04 veces (conejos) al valor del ABC de tedizolid asociado con la dosis terapéutica oral en seres humanos.

En un estudio pre y posnatal no se reportaron efectos adversos en las madres ni en las crías cuando las ratas hembra fueron tratadas durante la preñez y la lactancia con la dosis estudiada más alta de 3.75 mg/kg/día de fosfato de tedizolid, la exposición plasmática a tedizolid (ABC) fue equivalente a la exposición del ABC en plasma registrada en seres humanos con la dosis clínica de 200 mg/día.

Sivextro está contraindicado durante el embarazo.

Deterioro 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.

Madres en periodo de lactancia

Tedizolid se elimina en la leche materna de ratas. Se desconoce si tedizolid se elimina en la leche humana. No es posible excluir un riesgo para el lactante. Es necesario decidir si se debe discontinuar la lactancia materna o discontinuar/ abstenerse del tratamiento con Sivextro, tomando en cuenta el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la mujer.

Sivextro está contraindicado durante la lactancia.

IX. Reacciones Secundarias y Adversas

Reacciones adversas en estudios clínicos

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

Sivextro fue evaluado en ABSSSI en dos estudios clínicos controlados con comparador, 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 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 interrupción 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 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 2 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 2: Reacciones adversas que ocurrieron en pacientes que recibieron Sivextro en los estudios Fase III combinados de ABSSSI (cSSTI)

Clase de órgano/sistema	Frecuencia (fuente ISS Tabla 1.4.3.2.1)	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
	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

Información para Prescribir Amplia

SIVEXTRO®

[Fosfato de tedizolid]

Clase de órgano/sistema	Frecuencia (fuente ISS Tabla 1.4.3.2.1)	Reacción adversa (Término preferido)
	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
	Poco frecuente	Hipoestesia
Trastornos oculares	Poco frecuente	Visión borrosa
	Poco frecuente	Miodesopsias
Trastornos cardíacos	Poco frecuente	Bradicardia
Trastornos vasculares	Poco frecuente	Rubefacción
	Poco frecuente	Sofoco
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Poco frecuente	Tos
	Poco frecuente	Sequedad nasal
	Poco frecuente	Congestión pulmonar
Trastornos gastrointestinales	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	Arqueo
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 cutánea eritematosa
	Poco frecuente	Erupción cutánea generalizada
	Poco frecuente	Acné
	Poco frecuente	Prurito alérgico
	Poco frecuente	Erupción cutánea maculopapular
	Poco frecuente	Erupción cutánea papular

Clase de órgano/sistema	Frecuencia (fuente ISS Tabla 1.4.3.2.1)	Reacción adversa (Término preferido)
	Poco frecuente	Erupción cutánea pruriginosa
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
Investigaciones	Poco frecuente	Fuerza de presión disminuida
	Poco frecuente	Transaminasas elevadas
	Poco frecuente	Disminución de glóbulos blancos

Efectos sobre la capacidad para conducir vehículos y operar maquinaria

No se han realizado estudios sobre los efectos en la capacidad para conducir vehículos 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.

X. Interacciones Medicamentosas y de otro Género

Efectos de otros medicamentos sobre Sivextro

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 (CYP). La transformación a través del metabolismo oxidativo hepático de Fase 1 no es una vía importante de eliminación de Sivextro.

Se identificaron isoformas de sulfotransferasa (SULT) múltiples (SULT1A1, SULT1A2 y SULT2A1) *in vitro* capaces de conjugar tedizolid, lo cual sugiere que ninguna isoenzima única es crítica para la depuración de tedizolid.

Interacción con otros fármacos antimicrobianos

Los estudios *in vitro* de la combinación de tedizolid con aztreonam, ceftriaxona, ceftazidima, imipenem, rifampicina, trimetoprim/sulfametoxazol, minociclina, clindamicina, ciprofloxacino, daptomicina, vancomicina, gentamicina, anfotericina B, ketoconazol y terbinafina, no demuestran sinergia ni antagonismo.

Medicamentos adrenérgicos

Se realizaron dos estudios cruzados controlados con placebo para evaluar la capacidad de 200 mg de Sivextro vía oral en equilibrio para mejorar las respuestas vasomotoras a la pseudoefedrina y la tiramina en personas sanas. No se observaron cambios significativos en la presión arterial ni en la frecuencia cardíaca con la pseudoefedrina. La mediana de la dosis de tiramina requerida para provocar un aumento en la presión arterial sistólica ≥ 30 mmHg con respecto al inicio antes de la dosis 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%) expuestos a placebo en el estudio de exposición a tiramina.

Potenciales interacciones serotoninérgicas

Los efectos serotoninérgicos a dosis de fosfato de tedizolid de hasta 30 veces por encima de la dosis equivalente en seres humanos no difirieron del control con vehículo en un modelo de ratón que predice la actividad serotoninérgica. En estudios de fase III, se excluyó a los sujetos que tomaban agentes serotoninérgicos, entre los que se incluyen antidepresivos como inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), antidepresivos tricíclicos y agonistas del receptor de serotonina 5-hidroxitriptamina (5-HT1) (triptanes), meperidina o buspirona.

Uso con alimentos ricos en tiramina

No se requieren restricciones en alimentos ricos en tiramina.

XI. Alteraciones en los resultados de Pruebas de Laboratorio

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%); conteo de plaquetas (6.4% vs. 12.6%); y conteo absoluto de neutrófilos (ANC) (1.9% vs. 4.7%). La frecuencia de los valores determinados que podrían ser potencialmente clínicamente significativos para estos parámetros (<75% (<50% para el conteo absoluto de neutrófilos) del límite inferior de lo normal (LLN) para los valores normales desde la basal) se proporcionan en la Tabla 3.

Tabla 3 Valores anormales de laboratorio potencialmente clínicamente significativos en los estudios clínicos fase III en ABSSSI

Análisis de laboratorio	Valores potencialmente significativos de forma clínica*†	
	Sivextro (200 mg vía oral/intravenoso una vez al día durante 6 días) (N=618)‡	Linezolid (600 mg vía oral/intravenoso dos veces al día durante 10 días) (N=617)
Hemoglobina (<10.1 g/dl [H]) (<9 g/dl [M])	3.1%	3.7%
Recuento de plaquetas (<112 × 10 ³ /mm ³)	2.3%	4.9%
Recuento absoluto de neutrófilos (<0.8 × 10 ³ /mm ³)	0.5%	0.6%

H=hombre; M=mujer.

* <75% (<50% en el caso del recuento absoluto de neutrófilos) del límite inferior normal (LLN) para los valores basales normales.

† Representa el valor anormal más bajo postbasal hasta la última dosis del fármaco activo.

‡ Número de pacientes sin valores de laboratorio faltantes.

Mielosupresión

Los estudios clínicos de fase I conducidos en adultos sanos expuestos a Sivextro durante 21 días, mostraron un posible efecto de la dosis y la duración en los parámetros hematológicos posterior a los 6 días de tratamiento. En los estudios clínicos fase 3 los cambios clínicamente significativos en estos parámetros fueron en general, parecidos para ambos grupos de tratamiento, pero un menor número de pacientes presentaron valores de plaquetas sustancialmente anormales en el brazo de tedizolid en comparación con el brazo de linezolid (consultar la Tabla 3).

Neuropatía periférica y óptica

La neuropatía periférica y óptica ha sido descrita en pacientes tratados con otro miembro de la clase de oxazolidinonas durante más de 28 días. En los estudios clínicos fase III las reacciones adversas reportadas para neuropatía periférica óptica fueron parecidas entre ambos grupos de tratamiento (neuropatía periférica 1.2% y 0.6% para fosfato de tedizolid y linezolid respectivamente; neuropatía óptica 0.3% y 0.2%, respectivamente). No hay datos disponibles para los pacientes expuestos a Sivextro durante más de 6 días. En un estudio de neurotoxicidad de 9 meses en ratas, 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 [ver *Toxicidad y/o Farmacología en animales*].

XII. Precauciones en Relación con Efectos de Carcinogénesis, Mutagénesis, Teratogénesis y Sobre la Fertilidad

Carcinogénesis, mutagénesis, deterioro de la fertilidad

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

Fosfato de tedizolid fue negativo para genotoxicidad en todos los ensayos *in vitro* (mutación bacteriana inversa [Ames], aberración cromosómica de células de pulmón de hámster chino [CHL]) y en todas las pruebas *in vivo* (micronúcleo de médula ósea de ratón, síntesis de ADN no programada en hígado de rata). También se evaluó tedizolid generado de fosfato de tedizolid después de activación metabólica (*in vitro* e *in vivo*) para detectar su genotoxicidad. Tedizolid fue positivo en un ensayo *in vitro* de aberración cromosómica de células de CHL, pero fue negativo para genotoxicidad en otros ensayos *in vitro* (Ames, mutagenicidad en linfoma de ratón) e *in vivo* en un ensayo de micronúcleo de médula ósea de ratón.

En un estudio de fertilidad fosfato de tedizolid vía oral no tuvo efectos adversos en la fertilidad ni en la función reproductiva, incluida la espermatogénesis de ratas machos al administrar la dosis máxima evaluada (50 mg/kg/día), con un ABC de tedizolid aproximadamente 5 veces mayor que el valor del ABC en seres humanos al administrar la dosis oral terapéutica. Fosfato de tedizolid tampoco tuvo efectos adversos en la fertilidad ni en la función reproductiva de ratas hembras adultas con la dosis máxima evaluada (15 mg/kg/día). La exposición plasmática a tedizolid en ratas hembras fue aproximadamente 4 veces mayor que la registrada en seres humanos a la dosis oral terapéutica.

Toxicidad y/o farmacología en animales

La administración de dosis repetidas oral e intravenosa de fosfato de tedizolid en ratas en estudios toxicológicos de 1 y 3 meses, produjo hipocelularidad en la médula ósea dependiente de la dosis y del tiempo (mieloide, eritroide y megacariocitos), con una disminución de eritrocitos (RBC), leucocitos (WBC) y plaquetas circulantes. . Estos efectos mostraron evidencia de reversibilidad y se produjeron a una exposición plasmática de tedizolid (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, la administración de dosis orales repetidas de fosfato de tedizolid demostró reducir significativamente los linfocitos B y T esplénicos y reducir los títulos de inmunoglobulina G (IgG) en plasma. Estos efectos se produjeron a una exposición plasmática de tedizolid ≥ 3 veces la exposición en plasma asociada con la dosis terapéutica en humanos.

XIII. Dosis y Vía de Administración

Para reducir el desarrollo de bacterias resistentes a los antimicrobianos y mantener la eficacia de Sivextro y otros antibacterianos, Sivextro debe usarse solo para tratar ABSSSI causada por bacterias sensibles. Cuando el resultado del cultivo y el patrón de sensibilidad estén disponibles, se deberán considerar al momento de seleccionar o modificar el tratamiento antibacteriano. En ausencia de tales datos, la información epidemiológica y el patrón de sensibilidad local, sustentarán la selección empírica del antimicrobiano.

Sivextro no es activo contra bacterias Gram-negativas comúnmente asociadas con ABSSSI, por lo tanto, se puede indicar clínicamente terapia combinada si la infección se debe a patógenos Gram-negativos que se sospechan o son documentados.

Métodos de prueba de susceptibilidad

Cuando esté disponible, el laboratorio de microbiología clínica debe proporcionar resultados de pruebas de susceptibilidad *in vitro* de antimicrobianos utilizados en hospitales locales y áreas de práctica médica 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 antibacteriano eficaz para el tratamiento.

Técnicas de dilución

Se emplean métodos cuantitativos para determinar las concentraciones mínimas inhibitorias (MIC) de antimicrobianos. Estos valores de MIC proporcionan estimaciones de la susceptibilidad bacteriana frente a los antimicrobianos. Los valores de MIC 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 MIC deben ser interpretados según los criterios proporcionados en la Tabla 4.

Tabla 4 Criterios de interpretación de la susceptibilidad de Sivextro

Patógeno	Concentraciones inhibitorias mínimas (µg/mL)			Área de difusión en diámetro discal (mm)		
	S	I	R	S	I	R
<i>Staphylococcus aureus</i> (cepas aisladas resistentes a meticilina y susceptibles a meticilina)	≤0.5	1	≥2	≥19	16 a 18	≤15
<i>Streptococcus pyogenes</i>	≤0.5	-	-	≥18	-	-
<i>Streptococcus agalactiae</i>	≤0.5	-	-	≥18	-	-
Grupo de <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 antimicrobianos. El procedimiento estandarizado requiere el uso de concentraciones estandarizadas de inóculo. Este procedimiento utiliza discos de papel impregnados con 20 µg de tedizolid para analizar la 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 µg de tedizolid deben ser interpretados según los criterios indicados en la Tabla 4.

Control de Calidad

Los procedimientos de pruebas de susceptibilidad estandarizadas requieren el uso de microorganismos control 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 6. Para la técnica de difusión usando el disco con 20 µg de tedizolid, se deben observar los resultados dentro de los intervalos especificados en la Tabla 5.

Tabla 5 Intervalos aceptables de control de calidad para pruebas de susceptibilidad

Organismos de control de calidad	Concentraciones inhibitorias mínimas (µg/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

Dosis recomendada

La dosis recomendada de Sivextro es 200 mg una vez al día durante seis (6) días en pacientes mayores de 18 años de edad.

La dosis y administración recomendadas se describen en la Tabla 6.

Tabla 6 Dosis de Sivextro

Infección	Vía	Dosis	Frecuencia	Duración del tratamiento
Infecciones bacterianas agudas de la piel y estructuras cutáneas (ABSSSI)	Oral	200 mg	Una vez al día	6 días*

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

Puede administrarse con o sin alimentos y/ o bebidas.

No se necesita ajustar la dosis cuando se cambia Sivextro por vía intravenosa a vía oral.

Si el paciente omite una dosis, deberá administrarla lo más pronto posible hasta 8 horas antes de la siguiente dosis programada. Si son menos de 8 horas antes de la siguiente dosis, deberá esperar hasta la siguiente dosis programada.

Uso pediátrico

No se ha establecido la seguridad y eficacia en pacientes menores de 18 años.

Uso geriátrico

No se requiere algún ajuste de la dosificación de Sivextro para pacientes de edad avanzada. La experiencia clínica en pacientes ≥ 75 años es limitada.

XIV. Manifestaciones y Manejo de la Sobredosificación o Ingesta Accidental

En caso de sobredosis, debe interrumpirse la administración de Sivextro y proporcionar tratamiento de soporte 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 (tales como náusea, cefalea y/o diarrea) en este nivel de dosis fueron leves o moderadas en severidad.

XV. Presentación

Caja de cartón con blíster conteniendo 6 tabletas e instructivo anexo.

XVI. Recomendaciones Sobre Almacenamiento

Consérvese a no más de 30°C.
Consérvese la caja bien cerrada.

XVII. Leyendas de Protección

Su venta requiere receta médica.
No se deje a alcance de los niños.
No se use en pacientes menores de 18 años de edad.

ANTIBIÓTICO: El uso incorrecto de este medicamento puede causar resistencia bacteriana.
Reporte las sospechas de reacción adversa al correo: farmacovigilancia@cofepris.gob.mx y dpocmx@merck.com

Literatura exclusiva para el médico.

XVIII. Nombre y Domicilio del Laboratorio

Schering-Plough, S.A. DE C.V.
Av. 16 de Septiembre No. 301,
Col. Xaltocan,
C.P. 16090, Xochimilco,
Ciudad de México, México

XIX. Número de Registro del Medicamento ante la Secretaría

Reg. No. 144M2016 SSA IV

Número de Tracer: NA