

### I. Denominación Distintiva

SIVEXTRO®

### II. Denominación Genérica

Fosfato de tedizolid

### III. Forma Farmacéutica y Formulación

Forma Farmacéutica:  
Solución

Formulación:

El frasco ampola con polvo liofilizado contiene:

Fosfato de tedizolid .....	200 mg
Excipiente .....	CS

Diluyente recomendado: Agua estéril para inyectables, 4 mL.

### 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, por sus siglas en inglés para *Acute Bacterial Skin and Skin Structure Infections*) causadas por cepas aisladas 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

Clase Terapéutica: SIVEXTRO (fosfato de tedizolid) es el profármaco de tedizolid, un agente antibacteriano del grupo de las oxazolidinonas.

Grupo farmacoterapéutico: Antibacterianos para uso sistémico, Otros antibacterianos.

Código ATC: J01XX11.

#### **Farmacocinética**

El fosfato de tedizolid es un profármaco que es convertido por fosfatasas a tedizolid, la porción de la molécula microbiológicamente activa, después de la administración oral e intravenosa. Solamente se analiza el perfil farmacocinético de tedizolid debido a la exposición sistémica insignificante del fosfato de tedizolid después de la administración oral e intravenosa. Después de la administración múltiple, una vez al día, por vía oral o intravenosa, se alcanzan concentraciones en estado en equilibrio dentro de aproximadamente tres días con una acumulación de tedizolid de aproximadamente 30% (la vida media plasmática de tedizolid es de aproximadamente 12 horas). Los parámetros farmacocinéticos (PK, por las siglas en inglés para Pharmacokinetics) de tedizolid después de la administración por vía oral e intravenosa de 200 mg una vez al día de fosfato de tedizolid se muestran en la Tabla 1.

**Tabla 1 Parámetros Farmacocinéticos Promedio (Desviación Estándar) 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 o Intravenoso**

Parámetros Farmacocinéticos de Tedizolid*	Tableta por vía Oral		IV	
	Dosis Única N=16	Estado de equilibrio N=18	Dosis Única N=9	Estado de equilibrio 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) <sup>†</sup>	2.5 (1.0 a 8.0)	3.5 (1.0 a 6.0)	1.1 (0.9 – 1.5)	1.2 (0.9 - 1.5)
AUC ( $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ ) <sup>‡</sup>	23.8 (6.8)	25.6 (8.5)	26.6 (5.2)	29.2 (6.2)
CL o CL/F (L/hr)	7.5 (2.3)	6.9 (1.7)	6.4 (1.2)	5.9 (1.4)

\*  $C_{m\acute{a}x}$ , concentración máxima;  $T_{m\acute{a}x}$ , tiempo de la  $C_{m\acute{a}x}$ ; AUC, (por las siglas en inglés para area under the curve) área bajo la curva de concentración-tiempo; CL, depuración sistémica (systemic clearance); CL/F, depuración oral aparente; IV, intravenoso

<sup>†</sup> Mediana (rango)

<sup>‡</sup> AUC es  $AUC_{0-\infty}$  (AUC desde el tiempo 0 al infinito) para la administración de dosis única y  $AUC_{0-24}$  (AUC desde el tiempo 0 a 24 horas) para la administración múltiple

No se observaron diferencias farmacocinéticas mayores en Latinos y Asiáticos.

### Absorción

Las concentraciones plasmáticas pico de tedizolid se alcanzan en aproximadamente 3 horas después de la administración oral bajo condiciones de ayuno o al final del periodo de la infusión intravenosa de 1 hora de fosfato de tedizolid. La biodisponibilidad absoluta es aproximadamente 91% y no es necesario ajustar la dosis entre la administración intravenosa y oral.

El fosfato de tedizolid (oral) puede administrarse con o sin alimentos, dado que la exposición sistémica total ( $AUC_{0-\infty}$ ) permanece sin cambio entre las condiciones en ayuno y con alimento (alto en grasa, alto en calorías).

### Distribución

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

### **Metabolismo**

Además de tedizolid, el cual representa aproximadamente 95% del AUC plasmática total marcada con radiocarbono, no hay otros metabolitos circulantes significativos en humanos después de una dosis oral única de tedizolid marcado con  $^{14}\text{C}$ .

No hubo degradación de tedizolid en microsomas hepáticos humanos, lo que indica que no es probable que tedizolid sea un sustrato para las enzimas hepáticas de citocromo CYP450.

El fosfato de tedizolid es convertido por fosfatasa endógena plasmática y tisular en la porción de la molécula microbiológicamente activa, tedizolid. Además de tedizolid, el cual representa aproximadamente el 95% del AUC plasmática total marcada con radiocarbono, no existe otros metabolitos circulantes significativos. Cuando se incubó con microsomas hepáticos humanos agrupados, tedizolid fue estable, lo que sugiere que tedizolid no es un sustrato para las enzimas hepáticas del CYP450. Múltiples enzimas sulfotransferasas (SULT) (SULT1A1, SULT1A2 y SULT2A1) están involucradas en la biotransformación de tedizolid, para formar un conjugado sulfato inactivo y no circulante que se encuentra en las excretas.

### **Eliminación**

Tedizolid es eliminado en las excretas, principalmente como un conjugado sulfato no circulante y microbiológicamente inactivo.

Después de la administración oral única de SIVEXTRO marcado con  $^{14}\text{C}$  bajo condiciones de ayuno, la mayoría de la eliminación ocurrió vía hepática con 81.5% de la dosis radiactiva recuperada en heces y 18% en orina, ocurriendo la mayoría de la eliminación (>85%) dentro de 96 horas. Menos de 3% de la dosis administrada de SIVEXTRO se excreta como tedizolid activo. La vida media plasmática de eliminación de tedizolid es de aproximadamente 12 horas y la depuración intravenosa es de 6 -7 L/h.

### **Poblaciones Especiales**

Con base en el análisis de farmacocinética en población, no existe un factor clínico o demográfico clínicamente relevante del paciente (que incluyó edad, género, raza, etnicidad, peso, índice de masa corporal y mediciones de función renal o hepática) que afecte la farmacocinética de tedizolid.

#### Insuficiencia Renal

Después de la administración de una dosis única IV de 200 mg de SIVEXTRO a 8 sujetos con insuficiencia renal grave definida como tasa de filtración glomerular estimada (eGFR, por las siglas en inglés para estimated glomerular filtration rate) <30 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>, la  $C_{\text{máx}}$  permaneció básicamente sin cambio y el  $\text{AUC}_{0-\infty}$  disminuyó en menos de 10% en comparación con 8 sujetos sanos de control pareados.

La hemodiálisis no resulta en una remoción significativa de tedizolid de la circulación sistémica, según lo evaluado en sujetos con enfermedad renal en etapa terminal (eGFR <15 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>). No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal grave o en pacientes bajo hemodiálisis.

#### Insuficiencia Hepática

Después de la administración de una dosis oral única de 200 mg de SIVEXTRO, no se observaron cambios clínicamente significativos en los promedios de  $C_{\text{máx}}$  y  $\text{AUC}_{0-\infty}$  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 control pareados. No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática.

## Información para Prescribir Amplia

---

### Adolescentes

Se evaluó la farmacocinética de tedizolid en sujetos adolescentes (edades de 12 a 17 años; n=20) después de la administración de una dosis única oral o IV de 200 mg de SIVEXTRO. La  $C_{m\acute{a}x}$  y el  $AUC_{0-\infty}$  promedio para la administración oral o IV de 200 mg de tedizolid fueron similares en adolescentes y en sujetos adultos sanos. No es necesario ajustar la dosis con base en la edad.

### Pacientes geriátricos

Se evaluó la farmacocinética de tedizolid en un estudio Fase I realizado en voluntarios sanos de edad avanzada ( $\geq 65$  años, con al menos 5 sujetos de al menos 75 años, n=14), en comparación con sujetos control más jóvenes (25 a 45 años; n=14) después de la administración de una dosis oral única de 200 mg de SIVEXTRO. No es necesario ajustar la dosis de SIVEXTRO en pacientes de edad avanzada.

### Género

Se evaluó el impacto del género sobre la farmacocinética de SIVEXTRO en estudios clínicos en voluntarios sanos masculinos y femeninos y en un análisis de farmacocinética en población. La farmacocinética de tedizolid es comparable en hombres y en mujeres. No es necesario ajustar la dosis de SIVEXTRO con base en el género.

### Obesidad

Se evaluó el impacto de la obesidad, medida por el índice de masa corporal (IMC, también conocido como BMI por las siglas en inglés para body mass index  $\geq 30$ ) sobre la farmacocinética de SIVEXTRO en un análisis de farmacocinética en población de información de estudios clínicos. Las exposiciones en sujetos con valores de IMC  $< 30$ , 30-35 o  $> 35$  fueron similares. No es necesario ajustar la dosis de SIVEXTRO con base 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 inhibieron o indujeron de forma detectable el metabolismo de sustratos enzimáticos CYP seleccionados. No se identificaron posibles interacciones farmacológicas con tedizolid en estudios de inhibición o inducción *in vitro* del CYP. Estos resultados sugieren que son improbables las interacciones farmacológicas (fármaco-fármaco) basadas en metabolismo oxidativo.

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 una vez al día de 200 mg durante 10 días), no demostró una diferencia clínicamente significativa en la  $C_{m\acute{a}x}$  o el AUC de midazolam.

### **Transportadores de Membrana**

Se probó *in vitro* el potencial de tedizolid o fosfato de tedizolid para inhibir el transporte de captación del fármaco (OAT1, OAT3, OATP1B1, OATP1B3, OCT1 y OCT2) y transportadores de eflujo (salida) (glucoproteína-P [P-gp, por las siglas en inglés para P-glycoprotein] y Proteína de Resistencia al Cáncer de Mama [BCRP, por las siglas en inglés para Breast Cancer Resistance Protein]) importantes. No se espera que ocurran interacciones clínicamente relevantes con estos transportadores, con la excepción de la BCRP.

## Información para Prescribir Amplia

---

Un estudio clínico que comparó la farmacocinética de dosis únicas (10 mg) de rosuvastatina (sustrato de BCRP) sola o en combinación con SIVEXTRO se incrementó el AUC y la  $C_{m\acute{a}x}$  de rosuvastatina en aproximadamente 70% y 55%, respectivamente, cuando se administró concomitantemente con SIVEXTRO. SIVEXTRO administrado por vía oral puede resultar en la inhibición de la BCRP a nivel intestinal, incrementando las concentraciones plasmáticas de los sustratos de BCRP y el potencial de reacciones adversas. Si es posible, debe considerarse la interrupción del tratamiento de los medicamentos administrados concomitantemente que son sustratos de la BCRP durante los seis días de tratamiento con SIVEXTRO, especialmente para sustratos de BCRP con un índice terapéutico estrecho (p. ej., metotrexato o topotecan) o rosuvastatina.

### **Inhibición de la Monoamino Oxidasa**

Tedizolid es un inhibidor reversible de la monoamino oxidasa (MAO) *in vitro*. No pudo evaluarse la interacción con inhibidores de MAO en estudios Fases II y III, porque se excluyó de los estudios a sujetos que tomaban tales medicamentos.

No se anticipan interacciones cuando se compara la  $IC_{50}$  (concentración inhibitoria) para inhibición de la MAO-A y las exposiciones plasmáticas anticipadas en el humano.

### **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 la relación AUC/MIC (Área Bajo la Curva/Concentración Mínima Inhibitoria, por las siglas en inglés para minimum inhibitory concentration) se correlaciona mejor con la actividad de tedizolid en modelos de infección animal.

### **Mecanismo de Acción**

SIVEXTRO es un profármaco (fosfato de tedizolid) perteneciente a la clase de las oxazolidinonas que es convertido en el cuerpo a la molécula biológicamente activa, tedizolid. SIVEXTRO es principalmente activo contra bacterias Gram-positivas.

La actividad antibacteriana de tedizolid está mediada a través de la unión a la subunidad 50S del ribosoma bacteriano, lo que resulta en la inhibición de la síntesis de proteínas. Tedizolid tiene una estructura molecular y propiedades de unión al sitio diana únicos, lo que resulta en un incremento en la potencia de 4 veces y hasta 32 veces comparado con linezolid contra estafilococos y enterococos.

### **Microbiología**

Los resultados de los estudios *in vitro* de tiempo-eliminación muestran que tedizolid es bacteriostático contra enterococos, estafilococos y estreptococos.

### **Mecanismos de Resistencia**

El mecanismo de acción de las oxazolidinonas, incluyendo a tedizolid, es diferente del de otros agentes antibacterianos, incluyendo penicilinas, cefalosporinas, aminoglucósidos, glicopéptidos, lipopéptidos,

estreptograminas, quinolonas, macrólidos y tetraciclinas. Por lo tanto, tedizolid es activo contra patógenos que son resistentes a estos antibióticos.

Las mutaciones observadas más comúnmente en estafilococos y enterococos que resultan en resistencia a oxazolidinonas están en una o más copias de los genes rRNA 23S (G2576T y T2500A). Los microorganismos resistentes a oxazolidinonas vía mutaciones en genes cromosómicos que codifican a rRNA 23S o a proteínas ribosomales (L3 y L4) tienen generalmente resistencia cruzada a tedizolid.

Un segundo mecanismo de resistencia está codificado por gen de resistencia a cloranfenicol-florfenicol (*cfr*, por las siglas en inglés para *cloramphenicol-florfenicol resistance*) transmitido por plásmidos y asociado a transposones que confiere resistencia en estafilococos y enterococos a oxazolidinonas, fenicoles, lincosamidas, pleuromutilinas, estreptogramina A y macrólidos de 16 miembros. Debido a un grupo hidroximetilo en la posición C5, tedizolid tiene actividad significativa contra cepas de *Staphylococcus aureus* que expresan al gen *cfr* en ausencia de mutaciones cromosómicas.

### Desarrollo de Resistencia

Mutaciones espontáneas que confieren una reducción en la susceptibilidad a tedizolid ocurren *in vitro* a una tasa de frecuencia de, aproximadamente  $10^{-10}$ .

En experimentos para evaluar el desarrollo de resistencia durante pases seriados, el potencial para desarrollar resistencia a tedizolid parece ser equivalente a o menor que el de linezolid. En una comparación directa de *S. aureus* ATCC 29213 (MSSA) y de *S. aureus* ATCC 33591 (MRSA), tedizolid mostró un incremento en la MIC de cero y 8 veces mientras que linezolid mostró un incremento en la MIC de 64 y 32 veces, respectivamente.

Los resultados de una gran encuesta global de 36,573 cepas clínicas de *S. aureus* analizadas durante un periodo de 5 años de 2015-2019 mostraron que sólo una única cepa clínica aislada de MRSA fue no susceptible a oxazolidinonas. Esta cepa de *S. aureus* mostró la alteración G2576T en los 6 alelos rRNA 23S, lo cual afecta la unión de las oxazolidinonas y explica los elevados valores de MIC observados para tedizolid (8 mg/L) y linezolid (32 mg/L). No se observaron mecanismos de resistencia nuevos en esta encuesta global. Todas las otras cepas de *S. aureus* fueron inhibidas por tedizolid a valores MIC  $\leq 0.5$  mg/L.

### Espectro de Actividad antimicrobiana

Se ha demostrado eficacia en estudios clínicos contra la mayoría de las cepas aisladas de las siguientes bacterias, tanto *in vitro* como en infecciones clínicas, según se describe en la sección de *Indicaciones Terapéuticas*.

#### Microorganismos Gram positivos Aeróbicos y Facultativos

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

## Información para Prescribir Amplia

---

### Actividad Antibacteriana contra Otros Patógenos Relevantes

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

#### **Microorganismos Gram positivos Aeróbicos y Anaeróbicos Facultativos**

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

Información *in vitro* indica que las siguientes especies de Gram-negativos no son susceptibles a tedizolid:

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

#### **Relación PK/Farmacodinamia (PD)**

En el modelo de infección en el muslo de ratón de *S. aureus*, la actividad de eliminación antiestafilocócica fue impactada por la presencia de granulocitos. En ratones granulocitopénicos (recuento de neutrófilos <100 células/mL), se alcanzó estasis bacteriana a una dosis equivalente en humanos de aproximadamente 2,000 mg/día; mientras que en animales no granulocitopénicos se alcanzó estasis a una dosis equivalente en humanos de aproximadamente 100 mg/día. No se ha evaluado la seguridad y eficacia de SIVEXTRO para el tratamiento de pacientes neutropénicos (recuentos de neutrófilos <1,000 células/mm<sup>3</sup>).

#### **Electrofisiología Cardíaca**

En un estudio aleatorizado, con control positivo y con placebo, se investigó el efecto en el intervalo QTc. Los 48 sujetos inscritos recibieron una dosis oral única de SIVEXTRO a la dosis terapéutica de 200 mg, SIVEXTRO a dosis supraterapéutica de 1,200 mg, placebo y un control positivo; no se detectaron efectos significativos de SIVEXTRO sobre la frecuencia cardíaca, morfología en el electrocardiograma, intervalo PR, complejo QRS o el intervalo QTc. Por lo tanto, SIVEXTRO no afecta la repolarización cardíaca.

## **VI. Contraindicaciones**

SIVEXTRO está contraindicado en:

- Pacientes con hipersensibilidad conocida a los componentes de la fórmula
- Embarazo y lactancia

## **VII. Precauciones Generales**

### Neutropenia

No se han evaluado adecuadamente la seguridad y eficacia de SIVEXTRO en pacientes con neutropenia (recuento de neutrófilos  $<1,000$  células/mm<sup>3</sup>). En un modelo animal de infección, la actividad antibacteriana de SIVEXTRO se redujo en ausencia de granulocitos (ver sección de Farmacocinética y 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, por las siglas en inglés para *Clostridium difficile-associated diarrhea*) para casi todos los agentes antibacterianos sistémicos, incluyendo fosfato de tedizolid. La CDAD puede variar en severidad desde diarrea leve a colitis fatal. El tratamiento con agentes antibacterianos altera la microbiota normal del colon y puede permitir el sobrecrecimiento 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. Deberá considerarse CDAD en todos los pacientes que presenten diarrea después del uso de antibióticos. Es necesaria una historia clínica detallada puesto que se ha reportado ocurrencia de CDAD más de dos meses después de la administración de agentes antibacterianos.

Si se sospecha o confirma CDAD, debe discontinuarse, de ser posible el uso de antibacterianos no dirigidos 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 Microorganismos No Susceptibles

Es improbable que la prescripción de fosfato de tedizolid en ausencia de una infección bacteriana comprobada o con una fuerte sospecha de este tipo de infección o de una indicación profiláctica brinde beneficio al paciente y además, incrementa el riesgo de desarrollar resistencia bacteriana.

### Limitaciones de la Información Clínica

Existe experiencia limitada con el fosfato de tedizolid en el tratamiento de pacientes con infección complicada concomitante de piel y tejidos blandos y bacteriemia secundaria y no se tiene experiencia en el tratamiento de ABSSSI sepsis grave o choque séptico.

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

## VIII. Restricciones de Uso Durante el Embarazo y la Lactancia

### Embarazo Categoría C

No se han realizado estudios adecuados y bien controlados de fosfato de tedizolid en mujeres embarazadas. SIVEXTRO debe usarse durante el embarazo solo si el posible beneficio justifica el posible riesgo para el feto.



En estudios embriofetales, el fosfato de tedizolid demostró producir toxicidad en el desarrollo fetal en ratones, ratas y conejos. Los efectos en el desarrollo fetal que ocurrieron en ratones en ausencia de toxicidad materna incluyeron reducción de peso del feto y aumento de la incidencia de fusión en el cartílago costal al administrar una dosis alta de 25 mg/kg/día (4 veces la exposición estimada en seres humanos en función del área bajo la curva [AUC]). En ratas, se observó disminución del peso fetal y aumento de la variación ósea, incluyendo la 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 AUC), dichos cambios estuvieron asociados con toxicidad materna (reducción del peso corporal materno). En conejos, se observaron pesos fetales reducidos, pero no malformaciones o variaciones, a dosis asociadas con toxicidad materna. El nivel de efecto adverso no observado (NOAEL) de toxicidad fetal en ratones (5 mg/kg/día), así como 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 (AUC) equivalentes a (ratones y ratas) o 0.04 veces (conejos) al valor del AUC de tedizolid asociado con la dosis terapéutica oral en seres humanos.

En un estudio pre y posnatal no se reportaron efectos adversos maternos o en la descendencia cuando las ratas hembra fueron tratadas durante la gestación y la lactancia con fosfato de tedizolid a la dosis más alta evaluada de 3.75 mg/kg/día, con una exposición plasmática (AUC) de tedizolid aproximadamente equivalente al AUC de exposición plasmática humana a la dosis clínica de 200 mg/día.

SIVEXTRO está contraindicado durante el embarazo.

### **Madres en periodo de lactancia**

Se desconoce si el fosfato de tedizolid o sus metabolitos se excretan en la leche humana. Tedizolid se excreta en la leche materna de ratas (ver Precauciones en Relación con Efectos de Carcinogénesis, Mutagénesis, Teratogénesis y Sobre la Fertilidad). No puede excluirse 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.

### **Experiencia de Estudios Clínico**

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

## Información para Prescribir Amplia

Se evaluó adicionalmente la seguridad en dos estudios posteriores a la comercialización para ABSSSI: un estudio aleatorizado, doble ciego, multicéntrico y realizado en China, las Filipinas, Taiwán y los Estados Unidos (EUA), que incluyó un total de 292 pacientes adultos tratados con 200 mg de tedizolid administrados IV y/o vía oral una vez al día durante 6 días, y 297 pacientes tratados con 600 mg de linezolid administrados IV y/o vía oral cada 12 horas durante 10 días, y también en un estudio aleatorizado, abierto, controlado con activo, realizado en Japón, que incluyó 83 pacientes adultos tratados con 200 mg de tedizolid administrados IV y/o vía oral una vez al día durante 7-21 días. El perfil de seguridad en estos estudios fue similar a los estudios clínicos Fase III; sin embargo, se reportaron más frecuentemente (2.1%) reacciones en el sitio de infusión (flebitis) en los sujetos tratados con tedizolid en comparación con el grupo control de linezolid (0%), particularmente entre los pacientes asiáticos. Estos hallazgos sugieren una mayor frecuencia de reacciones relacionadas con la infusión (flebitis) que lo observado en estudios clínicos previos con fosfato de tedizolid.

Las reacciones adversas más comunes que se produjeron en pacientes que recibieron SIVEXTRO en los estudios Fase III agrupados fueron náusea, cefalea, diarrea y vómito. Ocurrió discontinuación del tratamiento debida a eventos adversos en 12/1,037 (1.2%) de los pacientes que recibieron SIVEXTRO y en 13/1,000 (1.3%) de los que recibieron linezolid, siendo los eventos adversos más comunes que llevaron a la discontinuación en ambos tratamientos trastornos gastrointestinales a una tasa de 0.2% en el grupo de SIVEXTRO y de 0.3% en el grupo de linezolid. Un total de 30 (2.9%) pacientes que recibieron SIVEXTRO 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 clasificación por órganos y sistemas 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:  $\geq 1/1,000$  y  $< 1/100$  ( $\geq 0.1\%$  y  $< 1\%$ )
- Rara:  $\geq 1/10,000$  y  $< 1/1,000$  ( $\geq 0.01\%$  y  $< 0.1\%$ )
- Muy rara:  $< 1/10,000$  ( $< 0.01\%$ )

**Tabla 2: Reacciones Adversas que Ocurrieron en Pacientes que Recibieron SIVEXTRO en los Estudios Fase III Agrupados de ABSSSI**

Clasificación por órganos y sistemas	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
	Poco frecuente	Infección del tracto respiratorio
Trastornos hemáticos y del Sistema Linfático	Poco frecuente	Linfadenopatía
	Poco frecuente	Anemia
Trastornos del sistema inmunológico	Poco frecuente	Hipersensibilidad al medicamento

## Información para Prescribir Amplia

Clasificación por órganos y sistemas	Frecuencia	Reacción adversa (Término preferido)
Trastornos del metabolismo y nutrición	Poco frecuente	Deshidratación
	Poco frecuente	Control inadecuado de Diabetes Mellitus
	Poco frecuente	Hiperkalemia
Trastornos psiquiátricos	Poco frecuente	Insomnio
	Poco frecuente	Trastorno 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 (Células Flotantes en el vítreo)
Trastornos cardíacos	Poco frecuente	Bradicardia
Trastornos vasculares	Poco frecuente	Rubefacción
	Poco frecuente	Bochornos
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	Xerostomía
	Poco frecuente	Dispepsia
	Poco frecuente	Dolor en la Zona Superior del Abdomen
	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

## Información para Prescribir Amplia

Clasificación por órganos y sistemas	Frecuencia	Reacción adversa (Término preferido)
	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
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Poco frecuente	Artralgia
	Poco frecuente	Espasmos musculares
	Poco frecuente	Dolor de espalda
	Poco frecuente	Malestar en extremidades
Trastornos renales y urinarios	Poco frecuente	Dolor en el cuello
	Poco frecuente	Olor anormal de la orina
Trastornos del sistema reproductivo y de la mama	Poco frecuente	Prurito vulvovaginal
Trastornos Generales y Condiciones del sitio de Administración	Frecuente	Fatiga
	Poco frecuente	Escalofríos
	Poco frecuente	Dolor en el sitio de infusión
	Frecuente	Reacciones en el sitio de infusión (flebitis)
	Poco frecuente	Irritabilidad
	Poco frecuente	Pirexia
	Poco frecuente	Reacción relacionada a la infusión
Exploraciones Complementarias	Poco frecuente	Edema periférico
	Poco frecuente	Fuerza de prensión de la mano disminuida
	Poco frecuente	Transaminasas elevadas (ALT elevada, AST elevada)
	Poco frecuente	Gamma-glutamil transferasa elevada (GGT)
	Poco frecuente	Disminución del recuento de leucocitos

### Mielosupresión

Estudios Fase I realizados en adultos sanos expuestos a SIVEXTRO durante 21 días, demostraron un efecto debido posiblemente a la dosis y duración sobre los parámetros hematológicos posterior a los 6 días de tratamiento. En los estudios Fase 3, los cambios clínicamente significativos en neutrófilos y hemoglobina fueron generalmente similares para ambos brazos de tratamiento, pero menos pacientes presentaron valores plaquetarios sustancialmente anormales en el brazo de tedizolid que en comparación con el brazo de linezolid (ver Tabla 3). Se ha reportado trombocitopenia en pacientes tratados con fosfato de tedizolid en la experiencia posterior a la comercialización. La mayoría de los casos de trombocitopenia ocurrieron con tratamientos con duración mayor a la recomendada.

### Neuropatía Periférica y Óptica

Se han descrito neuropatía periférica y óptica en pacientes tratados con otro miembro de la clase de las oxazolidinonas durante más de 28 días. En estudios Fase III las reacciones adversas reportadas para 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 hay información disponible para pacientes expuestos a SIVEXTRO durante más de 6 días. Un estudio de 9 meses de neurotoxicidad en ratas, no mostró evidencia de toxicidad del nervio óptico o periférico a exposiciones aproximadamente 8 veces mayores que la exposición clínica anticipada en humanos por vía oral a la dosis recomendada de tedizolid (ver sección de *Precauciones en Relación con Efectos de Carcinogénesis, Mutagénesis, Teratogénesis y Sobre la Fertilidad*).

### Experiencia Posterior a la comercialización

Durante la experiencia mundial posterior a la comercialización se ha reportado la siguiente reacción adversa al medicamento, no listada arriba:

### Trastornos Hematológicos y del Tejido Linfático

Trombocitopenia

### Efectos sobre la Capacidad para Conducir Vehículos y Operar Maquinaria

No se han realizado estudios de los efectos sobre la capacidad para conducir vehículos y utilizar máquinas. SIVEXTRO puede causar mareo, fatiga o, poco frecuente, somnolencia que podrían influir en la capacidad para conducir u operar máquinas.

## X. Interacciones Medicamentosas y de otro Género

Sivextro para inyección es incompatible con cualquier solución que contenga cationes divalentes (por ejemplo,  $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{Mg}^{2+}$ ), incluida la solución de lactato sódico compuesta y la solución de Hartmann.

Hay datos limitados disponibles sobre la compatibilidad de Sivextro para inyección con otras sustancias intravenosas, aditivos u otros medicamentos, y no deben añadirse a frascos ampola de uso único de Sivextro ni deben infundirse de forma simultánea. Si se usa la misma vía intravenosa para la infusión secuencial de varios fármacos diferentes, debe lavarse la vía antes y después de la infusión de Sivextro con una inyección de cloruro de sodio al 0.9%.

### Efectos de Otros Medicamentos sobre SIVEXTRO

Estudios *in vitro* han mostrado que no se anticipan interacciones medicamentosas entre tedizolid y sustratos o inhibidores o inductores de isoenzimas del citocromo (CYP) P450. La transformación vía metabolismo oxidativo hepático Fase 1 no es una vía significativa de eliminación de SIVEXTRO.

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

### Interacciones con Otros antimicrobianos

## Información para Prescribir Amplia

---

Estudios *in vitro* de combinaciones de medicamentos con tedizolid y anfotericina B, aztreonam, ceftazidima, ceftriaxona, ciprofloxacino, clindamicina, colistina, daptomicina, gentamicina, imipenem, ketoconazol, minociclina, piperacilina, rifampicina, terbinafina, trimetoprima/sulfametoxazol, y vancomicina no demuestran ni sinergia ni antagonismo.

### Efectos de SIVEXTRO sobre Otros Fármacos

#### Agentes adrenérgicos

Se realizaron dos estudios controlados con placebo cruzados para evaluar el potencial de 200 mg de SIVEXTRO por vía 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 sanguínea o la frecuencia cardíaca con pseudoefedrina. La dosis mediana de tiramina requerida para causar un incremento en la presión sistólica  $\geq 30$  mmHg desde el nivel basal previo a 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.

#### Interacciones Serotoninérgicas Potenciales

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) (triptanos), meperidina o buspirona.

#### Uso con Alimentos Ricos en Tiramina

No hay restricciones en alimentos ricos en tiramina.

## XI. Alteraciones en los resultados de Pruebas de Laboratorio

En el monitoreo hematológico de los estudios controlados comparativos, la frecuencia de valores por debajo del límite inferior normal en pacientes tratados con fosfato de tedizolid y linezolid, respectivamente fueron: hemoglobina (40.0% vs. 43.4%); recuento plaquetario (6.8% vs. 10.3%); y recuento plaquetario absoluto de neutrófilos (ANC, por las siglas en inglés para absolute neutrophil count) (2.8% vs. 6.6%). En la Tabla 3 se resumen la frecuencia de valores para estos parámetros de los que se determinó que tenían potencial clínicamente significativo (<75% (<50% para el recuento absoluto de neutrófilos) del límite inferior normal (LLN, por las siglas en inglés para lower limit of normal) para valores normales a nivel basal).

**Tabla 3 Valores de Laboratorio Mínimos con potencial clínicamente significativos en los Estudios Fase III Agrupados de en ABSSSI**

Prueba de Laboratorio	Valores con Potencial Clínicamente significativo*†	
	SIVEXTRO (200 mg vía oral/intravenosa una vez al día durante 6 días) (N)‡	Linezolid (600 mg vía oral/intravenosa dos veces al día durante 10 días) (N)
Hemoglobina (<10.1 g/dL [M]) (<9 g/dL [F])	(994) 3.4%	(957) 3.4%3.7%
Recuento plaquetario (<112 × 10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup> )	(989) 2.1%	(950) 3.8%
Recuento absoluto de neutrófilos (<0.8 × 10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup> )	(980) 0.4%	(941) 0.6%

M= masculino, F= femenino

\* <75% (<50% para recuento absoluto de neutrófilos) del límite inferior normal (LLN) para mediciones post-basales.

† Representa valores de laboratorio dentro de los dos días posteriores a la última dosis del medicamento activo.

‡ Número de sujetos con al menos un resultado de una prueba post-basal dentro de los dos días posteriores a la última dosis del medicamento activo.

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

### **Carcinogénesis**

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

### **Mutagénesis**

El fosfato de tedizolid fue negativo para genotoxicidad en todos los ensayos *in vitro* (mutación bacteriana reversa [Ames], aberración cromosómica en células de pulmón de hámster Chino [CHL]) y en todas las pruebas *in vivo* (micronúcleo de médula ósea de ratón, síntesis no programada de DNA en hígado de rata). También se evaluó a tedizolid, generado desde fosfato de tedizolid después de activación metabólica (*in vitro* e *in vivo*), para genotoxicidad. Tedizolid fue positivo en un ensayo *in vitro* de aberración cromosómica en células CHL, pero negativo para genotoxicidad en otros ensayos *in vitro* (Ames, mutagenicidad en linfoma de 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 vía oral no tuvo efectos adversos sobre la fertilidad o el desempeño reproductivo, incluyendo espermatogénesis de ratas macho a la dosis máxima evaluada (50 mg/kg/día) con un AUC plasmática de tedizolid, aproximadamente, 5 veces mayor que el valor del AUC plasmática en humanos a la dosis terapéutica oral. El fosfato de tedizolid tampoco tuvo efectos adversos sobre la fertilidad o el desempeño reproductivo de ratas hembra adultas a dosis hasta la máxima evaluada (15 mg/kg/día). La exposición plasmática de tedizolid (AUC) a este NOAEL en ratas hembra fue aproximadamente 4 veces mayor que la de humanos a la dosis terapéutica oral.

### **Toxicidad y/o farmacología en animales**

La dosificación repetida oral e intravenosa de fosfato de tedizolid en ratas en estudios de toxicología de 1 mes y 3 meses produjo hipocelularidad de la médula ósea (mieloide, eritroide y megacariocítica) dependiente de la dosis y del tiempo, con una disminución asociada en eritrocitos (RBC, por las siglas en inglés para red blood cells), leucocitos (WBC, por las siglas en inglés para white blood cells) y plaquetas. Estos efectos mostraron evidencia de reversibilidad y ocurrieron a niveles de exposición plasmática de tedizolid (AUC)  $\geq 6$  veces mayores que la exposición plasmática asociada con la dosis terapéutica en humanos. En un estudio de inmunotoxicología de 1 mes en ratas, se demostró que la dosificación oral repetida de fosfato de tedizolid reduce significativamente los linfocitos B y T esplénicos y reduce los títulos plasmáticos de inmunoglobulina G (IgG). Estos efectos ocurrieron a niveles de exposición plasmática de tedizolid (AUC)  $\geq 3$  veces que la exposición plasmática esperada en humanos asociada con la dosis terapéutica.

Se realizó un estudio especial de neuropatología en ratas pigmentadas Long Evans a las que se administró fosfato de tedizolid diariamente hasta por 9 meses. Este estudio utilizó una evaluación morfológica sensible de tejido del sistema nervioso central y periférico fijado por perfusión. No hubo evidencia de neurotoxicidad, incluyendo cambios neuroconductuales o neuropatía óptica o periférica asociada con tedizolid después de 1, 3, 6 o 9 meses de administración oral con dosis de hasta niveles plasmáticos de exposición (AUC) aproximadamente 8 veces mayores que la exposición plasmática humana esperada a la dosis terapéutica oral.

### **Deterioro de la Fertilidad**

No se han estudiado los efectos de fosfato de tedizolid sobre la fertilidad en humanos. Los estudios en animales con fosfato de tedizolid no indican efectos nocivos con respecto a la fertilidad (ver arriba).

## **XIII. Dosis y Vía de Administración**

### **Uso**

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 infecciones bacterianas agudas de la piel y estructuras cutáneas (ABSSSI, por sus siglas en inglés para *Acute Bacterial Skin and Skin Structure Infections*) causadas por bacterias susceptibles, comprobadas o con fuerte sospecha. Cuando el resultado del cultivo y el patrón de susceptibilidad 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 susceptibilidad 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.

### **Puntos de corte de las pruebas de susceptibilidad**

Abajo se presentan los puntos de corte del *European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing* (EUCAST, Comité Europeo de Pruebas de Sensibilidad a los Antimicrobianos) para las pruebas de



## Información para Prescribir Amplia

susceptibilidad.

Organismos	Concentraciones Inhibitorias Mínimas (µg/mL)	
	Susceptible (≤S)	Resistente (R>)
<i>Staphylococcus</i> spp.	0.5	0.5
Estreptococos A, B, C, G	0.5	0.5
Estreptococos del grupo Viridans (solamente el grupo de <i>Streptococcus anginosus</i> )	0.5	0.5
Anaerobios, Gram positivos	-	-

### 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 describan 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 mínimas inhibitorias (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	16-18	≤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 la medición de los diámetros de zona también proporcionan estimaciones reproducibles de la susceptibilidad de las bacterias a los compuestos antimicrobianos. El procedimiento estandarizado requiere el uso de concentraciones de inóculo estandarizadas. Este procedimiento utiliza discos de papel impregnados con 20 µg de tedizolid para analizar la susceptibilidad de los microorganismos a tedizolid. Los reportes del laboratorio que proporcionan los resultados de la prueba de susceptibilidad de disco único estándar con un disco de 20 µg de tedizolid deben interpretarse de acuerdo con según los criterios de la Tabla 4.

### Control de Calidad

Los procedimientos estandarizados de pruebas de susceptibilidad requieren del uso de microorganismos de laboratorio de control para monitorear y asegurar la exactitud y precisión de los suministros y reactivos utilizados en el análisis y las técnicas de los individuos que realizan la prueba. El polvo de tedizolid estandarizado brinda el siguiente rango de valores de MIC indicados en la Tabla 6. Para la técnica de difusión que utiliza el disco de 20 µg de tedizolid, deben observarse los resultados dentro de los rangos especificados en la Tabla 5.

**Tabla 5: Rangos de Control de Calidad Aceptables para Pruebas de Susceptibilidad**

Organismo de Control de Calidad	Concentraciones Inhibitorias Mínimas (µg/mL)	Difusión en Disco (diámetro de zona en mm)
<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 29213	0.12 - 1	No Aplica
<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 25923*	0.12-0.5	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

\* El rango de QC (control de calidad, por las siglas en inglés, *Quality Control*) para *S. aureus* ATCC 25923 con tedizolid es de 0.12-0.5 µg/mL que exhibe menos rastro y es más fácil de leer. Esta cepa es considerada complementaria y no se requiere para QC del usuario de rutina.

### Dosis recomendada

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

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

**Tabla 6: Dosis de SIVEXTRO**

Infección	Vía de Administración	Dosis	Frecuencia	Tiempo de infusión	Duración del Tratamiento
Infecciones Bacterianas Agudas de la Piel y	Parenteral (Intravenosa)	200 mg	Una vez al día	1 hora	6 días*

## Información para Prescribir Amplia

---

Infección	Vía de Administración	Dosis	Frecuencia	Tiempo de infusión	Duración del Tratamiento
Estructuras Cutáneas (ABSSSI)					

\* No se requiere duración de tratamiento mayor de 6 días en pacientes con ABSSSI.

La infusión del medicamento deberá realizarse bajo estrecha vigilancia médica.

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

### Preparación de SIVEXTRO para Administración por INFUSIÓN IV

SIVEXTRO se presenta como un polvo estéril liofilizado inyectable en frascos ampula de uso único, de 200 mg. Cada frasco ampula de 200 mg debe reconstituirse con Agua Estéril Inyectable (**Diluyente no incluido**) y diluirse subsecuentemente solo con Cloruro de Sodio Inyectable al 0.9%.

#### Preparación

Nota: para minimizar la formación de espuma, EVITE agitar o sacudir vigorosamente el frasco ampula durante o después de su reconstitución. El contenido del frasco ampula debe reconstituirse utilizando una técnica aséptica de la siguiente manera:

1. Reconstituya el frasco ampula de SIVEXTRO con 4 mL de Agua Estéril Inyectable.
2. Gire suavemente el contenido y permita que el frasco ampula repose hasta que el contenido se haya disuelto por completo y se disperse toda la espuma.
3. Inspeccione el frasco ampula para asegurar que la solución no contiene partículas y que no quede parte del contenido ni polvo adherido a las paredes del frasco ampula. Si es necesario, invierta el frasco ampula para disolver cualquier polvo restante y gire suavemente para evitar la formación de espuma. La solución reconstituida es clara y de incolora a amarillo pálido. El tiempo total de almacenamiento no debe exceder 24 horas a temperatura ambiente o en refrigeración entre 2 °C a 8 °C.
4. Incline el frasco ampula vertical e inserte una jeringa con una aguja de tamaño apropiado dentro de la esquina inferior del frasco ampula y retire 4 ml de la solución reconstituida. No invierta el frasco ampula durante la extracción.
5. Para administrar, la solución reconstituida debe diluirse adicionalmente en 250 mL de Cloruro de Sodio Inyectable al 0.9%. Inyecte lentamente los 4 mL de la solución reconstituida dentro de una bolsa de 250 mL de Cloruro de Sodio Inyectable al 0.9%. Invierta la bolsa suavemente para mezclar. NO agite la bolsa porque esto puede ocasionar la formación de espuma.

Los frascos ampula de Sivextro no contienen conservadores antimicrobianos y fueron diseñados solo para uso único.

#### Administración

Administre solamente como infusión intravenosa.

No administre como pulso o bolo intravenoso. No mezcle SIVEXTRO con otros fármacos al administrar. No

## Información para Prescribir Amplia

---

está destinado para administración por vías intraarterial, intramuscular, intratecal, intraperitoneal o subcutánea.

La bolsa intravenosa que contiene la solución intravenosa reconstituida y diluida debe inspeccionarse visualmente buscando partículas antes de la administración. Deseche si se observan partículas visibles. La solución resultante es clara y de incolora a amarillo pálido.

Después de la reconstitución y dilución, se debe administrar SIVEXTRO por infusión intravenosa utilizando un tiempo total de 1 hora.

Hecha la mezcla de la solución reconstituida, el producto se conserva durante máximo 24 horas a temperatura ambiente o en refrigeración de 2 °C a 8 °C.

### **Incompatibilidades**

NO UTILICE SIVEXTRO para inyección es incompatible con cualquier solución que contenga cationes divalentes (p. ej.,  $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{Mg}^{2+}$ ). SIVEXTRO no es compatible con dichas soluciones, incluyendo la solución de lactato sódico compuesta y la solución de Hartmann.

No mezcle o administre concomitantemente SIVEXTRO con otros medicamentos, porque hay información limitada sobre la compatibilidad con otras sustancias, aditivos o medicamentos intravenosos. Si se utiliza la misma línea IV para una infusión secuencial de varios fármacos diferentes, debe lavarse la línea con Cloruro de Sodio Inyectable al 0.9% antes y después de la infusión de SIVEXTRO .

### **Soluciones intravenosas compatibles**

SIVEXTRO es compatible con Cloruro de Sodio Inyectable al 0.9%.

### **Uso Pediátrico**

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

### **Uso Geriátrico**

No es necesario ajustar la dosis de SIVEXTRO en pacientes de edad avanzada (*ver Poblaciones Específicas, en Farmacocinética y Farmacodinamia*). La experiencia clínica en pacientes  $\geq 75$  años es limitada.

### **Insuficiencia Renal**

No se requiere ajustar la dosis de SIVEXTRO.

### **Insuficiencia Hepática**

No se requiere ajustar la dosis de SIVEXTRO.

### **Género**

No se requiere ajustar la dosis de SIVEXTRO.

### **Obesidad/IMC**

No se requiere ajustar la dosis de SIVEXTRO con base en el Índice de Masa Corporal (IMC).

### **Raza**

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

### **XIV. Manifestaciones y Manejo de la Sobredosificación o Ingesta Accidental**

En el caso de una sobredosis, SIVEXTRO deberá ser discontinuado y administrarse tratamiento de soporte general. La hemodiálisis no resulta en una eliminación importante de tedizolid de la circulación sistémica. La dosis única máxima administrada en los estudios clínicos fue de 1,200 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 1 o 10 frascos ampula de dosis única con polvo liofilizado con 200 mg e instructivo anexo.

### **XVI. Recomendaciones Sobre Almacenamiento**

Consérvese a no más de 25°C.  
Consérvese la caja bien cerrada.

### **XVII. Leyendas de Protección**

Literatura exclusiva para el Profesionales de la Salud.  
Su venta requiere receta médica.  
No se deje a alcance de los niños.  
No se use durante el embarazo y lactancia.

**ANTIBIÓTICO:** El uso incorrecto de este producto puede causar resistencia bacteriana.

Reporte las sospechas de reacción adversa al correo: [farmacovigilancia@cofepris.gob.mx](mailto:farmacovigilancia@cofepris.gob.mx) y [dpoc.mexico@msd.com](mailto:dpoc.mexico@msd.com)

### **XVIII. Nombre y Domicilio del Laboratorio**

Representante Legal en México:  
Merck Sharp & Dohme Comercializadora, S. de R.L. de C.V.  
Av. San Jerónimo No. 369, Piso 8, Col. La Otra Banda, C.P. 01090, Álvaro Obregón, Ciudad de México, México.

### **XIX. Número de Registro del Medicamento ante la Secretaría**

Reg. No. 149M2016 SSA IV

## Información para Prescribir Amplia

---

RCN: 000014355-MX; 000019590-MX