



IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

SIVEXTRO® fosfato de tedizolida

APRESENTAÇÃO

SIVEXTRO®

Pó liofilizado para solução injetável de

- 200 mg de fosfato de tedizolida em embalagem contendo 1 frasco-ampola.

USO INTRAVENOSO

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

SIVEXTRO® 200 mg:

Cada frasco-ampola contém 200 mg de fosfato de tedizolida (correspondente a 164,5 mg de tedizolida).

Excipientes: manitol, hidróxido de sódio, ácido clorídrico.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÃO

SIVEXTRO® (fosfato de tedizolida) é um antibacteriano da classe das oxazolidinonas indicado para o tratamento de infecções bacterianas agudas da pele e de tecidos moles (IPTM) causadas por isolados suscetíveis dos seguintes microrganismos gram-positivos: *Staphylococcus aureus* (incluindo isolados de metilina-resistente [MRSA] e metilina-suscetível [MSSA]), *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus agalactiae*, Grupo *Streptococcus anginosus* (incluindo *Streptococcus anginosus*, *Streptococcus intermedius*, e *Streptococcus constellatus*), e *Enterococcus faecalis*.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Infecções Bacterianas Agudas da Pele e de Tecidos Moles

Um total de 1.333 adultos com infecções bacterianas agudas da pele e de tecidos moles (IPTM) foram randomizados em dois estudos multicêntricos, multinacionais, duplo-cegos e de não inferioridade.

Ambos os estudos compararam SIVEXTRO® (fosfato de tedizolida) 200 mg, uma vez ao dia por 6 dias versus linezolida 600 mg, a cada 12 horas, por 10 dias. No estudo 1, os pacientes foram

tratados com terapia oral, enquanto que no estudo 2, os pacientes poderiam receber terapia oral após terapia intravenosa de, pelo menos, um dia. Foram incluídos pacientes com celulite/erisipela, abscesso cutâneo maior ou ferida infectada. Os pacientes com feridas infectadas poderiam ter recebido aztreonam e/ou metronidazol como terapia complementar para cobertura de bactérias gram-negativas, se necessário. A população de pacientes analisada por intenção de tratar (ITT) incluiu todos os pacientes randomizados.

No estudo 1, 332 pacientes com IPTM foram randomizados para SIVEXTRO[®] (fosfato de tedizolida), e 335 pacientes foram randomizados para linezolida. A maioria (91%) dos pacientes tratados com SIVEXTRO[®] (fosfato de tedizolida) no estudo 1 tinha menos de 65 anos de idade, com uma idade mediana de 43 anos (variação: 18 a 86 anos). Os pacientes tratados com SIVEXTRO[®] (fosfato de tedizolida) eram predominantemente do sexo masculino (61%) e brancos (84%); 13% tinham IMC ≥ 35 kg/m², 8% apresentava diabetes mellitus, 35% estava atualmente ou recentemente utilizando medicamentos intravenosos, e 2% apresentava insuficiência renal moderada a grave. A mediana total da área de superfície da infecção foi de 188 cm². Os tipos de IPTM incluíram celulite/erisipela (41%), ferida infectada (29%) e abscesso cutâneo maior (30%). Além dos sinais e sintomas locais de infecção, os pacientes também precisavam apresentar, pelo menos, um sinal regional ou sistêmico de infecção na linha de base, definido como linfadenopatia (87% dos pacientes), temperatura de 38°C ou mais (16% dos pacientes), contagens de leucócitos acima de 10.000 células/mm³ ou menos de 4.000 células/mm³ (42%) ou 10% ou mais de bastonetes na contagem diferencial de leucócitos (4%).

O desfecho primário do estudo 1 foi a resposta clínica inicial, definida como sem aumento da área da lesão com relação à linha de base em 48 a 72 horas depois da primeira dose e temperatura oral $\leq 37,6^{\circ}\text{C}$, confirmada por uma segunda medição da temperatura em 24 horas, na população ITT.

No estudo 2, 332 pacientes com IPTM foram randomizados para SIVEXTRO[®] (fosfato de tedizolida), e 334 pacientes foram randomizados para linezolida. A maior parte (87%) dos pacientes tratados com SIVEXTRO[®] (fosfato de tedizolida) no estudo 2 tinha menos de 65 anos de idade, sendo a idade mediana de 46 anos (variação: 17 a 86 anos). Os pacientes tratados com SIVEXTRO[®] (fosfato de tedizolida) eram predominantemente do sexo masculino (68%) e brancos (86%); 16% tinham IMC ≥ 35 kg/m², 10% tinha diabetes mellitus, 20% estava atualmente ou recentemente utilizando medicamentos intravenosos, e 4% apresentava insuficiência renal moderada a grave. A mediana total da área de superfície da infecção foi de 231 cm². Os tipos de IPTM incluíram celulite/erisipela (50%), ferida infectada (30%) e grande abscesso cutâneo (20%). Além dos sinais e sintomas locais de infecção, os pacientes também precisavam ter pelo menos um sinal regional ou sistêmico de infecção na linha de base, definido como linfadenopatia (71% dos pacientes), temperatura de 38°C ou mais (31% dos pacientes), contagens de leucócitos acima de 10.000 células/mm³ ou menos de 4.000 células/mm³ (53%) ou 10% ou mais de bastonetes na contagem diferencial de leucócitos (16%).

O desfecho primário do estudo 2 foi a resposta clínica inicial, definida como uma redução de, pelo menos, 20% da área da lesão com relação à linha de base em 48 a 72 horas depois da primeira dose na população ITT (Tabela 1).

Tabela 1 Resposta Clínica Inicial na População ITT de Pacientes

	SIVEXTRO® (fosfato de tedizolida) (200 mg)	linezolida (1.200 mg)	Diferença do Tratamento (IC 95% bilateral)
Sem aumento da área da lesão com relação à linha de base e temperatura oral ≤ 37,6°C, confirmada por uma segunda medição da temperatura em 24 horas após 48-72 horas*			
Estudo 1, N	332	335	
Responsivos, n (%)	264 (79,5)	266 (79,4)	0,1 (-6,1; 6,2)
Estudo 2, N	332	334	
Responsivos, n (%)	286 (86,1)	281 (84,1)	2,0 (-3,5; 7,3)
Redução de, pelo menos, 20% da área da lesão com relação à linha de base em 48-72 horas**			
Estudo 1, N	332	335	
Responsivos, n (%)	259 (78,0)	255 (76,1)	1,9 (-4,5; 8,3)
Estudo 2, N	332	334	
Responsivos, n (%)	283 (85,2)	276 (82,6)	2,6 (-3,0; 8,2)

IC = intervalo de confiança

* Desfecho primário para o Estudo 1; análise de sensibilidade para o Estudo 2.

** Desfecho primário para o Estudo 2; análise de sensibilidade para o Estudo 1.

O investigador realizou uma análise da resposta clínica na avaliação pós-terapia (APT) (7-14 dias depois do final da terapia) nas populações ITT e CA (Clinicamente Avaliáveis). O sucesso clínico foi definido como a resolução ou quase resolução da maioria dos sinais e sintomas específicos da doença, ausência ou quase resolução dos sinais sistêmicos de infecção, se presentes na linha de base (linfadenopatia, febre, > 10% de neutrófilos imaturos, contagem anormal de leucócitos) e ausência de novos sinais, sintomas ou complicações atribuíveis à IPTM que exigissem tratamento adicional da lesão primária (Tabela 2).

Tabela 2 Resposta Clínica Analisada pelo Investigador na Avaliação Pós-Terapia nas Populações de Pacientes ITT e CA de Dois Estudos de Fase 3 para IPTM

	SIVEXTRO® (fosfato de tedizolida) (200 mg) n/N	linezolida (1.200 mg) n/N (%)	Diferença do Tratamento (IC 95% bilateral)
Estudo 1			
ITT	284/332 (85,5)	288/335 (86,0)	-0,5 (-5,8; 4,9)
CA	264/279 (94,6)	267/280 (95,4)	-0,8 (-4,6; 3,0)
Estudo 2			
ITT	292/332 (88,0)	293/334 (87,7)	0,3 (-4,8; 5,3)
CA	268/290 (92,4)	269/280 (96,1)	-3,7 (-7,7; 0,2)

IC = intervalo de confiança; ITT = intenção de tratar; CA = clinicamente avaliáveis

O sucesso clínico por patógenos no local primário de infecção ou hemoculturas, na linha de base, para a população microbiológica de pacientes por intenção de tratar (MITT) para os dois estudos de IPTM, Fase 3, integrados estão apresentados nas Tabelas 3 e 4.

Tabela 3 Resposta Clínica Inicial por Patógeno na Linha de Base em Dois Estudos de Fase 3 sobre IPTM (População MITT)

Patógeno	Sem aumento da área de superfície da lesão com relação à linha de base e temperatura oral $\leq 37,6^{\circ}\text{C}^*$		Redução de, pelo menos, 20% da área da lesão com relação à linha de base**	
	SIVEXTRO [®] (fosfato de tedizolida) (200 mg) n/N (%)	Linezolid (1.200 mg) n/N (%)	SIVEXTRO [®] (fosfato de tedizolida) (200 mg) n/N (%)	Linezolid (1.200 mg) n/N (%)
<i>Staphylococcus aureus</i>	276/329 (83,9)	278/342 (81,3)	280/329 (85,1)	276/342 (80,7)
<i>S. aureus</i> resistente à metilicina	112/141 (79,4)	113/146 (77,4)	114/141 (80,9)	111/146 (76,0)
<i>S. aureus</i> sensível à metilicina	164/188 (87,2)	167/198 (84,3)	166/188 (88,3)	167/198 (84,3)
<i>Streptococcus pyogenes</i>	27/33 (81,8)	18/20 (90,0)	25/33 (75,8)	16/20 (80,0)
Grupo do <i>Streptococcus anginosus</i>	22/30 (73,3)	26/28 (92,9)	22/30 (73,3)	25/28 (89,3)
<i>Streptococcus agalactiae</i>	6/9 (66,7)	8/10 (80,0)	6/9 (66,7)	7/10 (70,0)
<i>Enterococcus faecalis</i>	7/10 (70,0)	3/4 (75,0)	6/10 (60,0)	1/4 (25,0)

Análise agrupada; n=número de pacientes em categoria específica; N=número de pacientes com o patógeno específico isolado da IPTM

* Desfecho primário do Estudo 1

** Desfecho primário do Estudo 2

A bacteremia na linha de base no braço tedizolida com patógenos relevantes incluiu dois pacientes com MRSA, quatro pacientes com MSSA, dois pacientes com *S. pyogenes*, um paciente com *S. agalactiae* e um paciente com *S. constellatus*. Todos esses pacientes foram responsivos na avaliação de 48-72 horas. Na Avaliação Pós-Terapia (APT), oito dos dez pacientes foram considerados sucessos clínicos.

Tabela 4 Resposta Clínica na APT por Patógeno na Linha de Base em Dois Estudos de Fase 3 sobre IPTM (População MITT)

Patógeno	Resposta Clínica na APT	
	SIVEXTRO® (fosfato de tedizolida) (200 mg) n/N (%)	Linezolida (1.200 mg) n/N (%)
<i>Staphylococcus aureus</i>	291/329 (88,5)	303/342 (88,6)
<i>S. aureus</i> resistente à meticilina	118/141 (83,7)	119/146 (81,5)
<i>S. aureus</i> sensível à meticilina	173/188 (92,0)	186/198 (93,9)
<i>Streptococcus pyogenes</i>	30/33 (90,9)	19/20 (95,0)
Grupo do <i>Streptococcus anginosus</i>	21/30 (70,0)	25/28 (89,3)
<i>Streptococcus agalactiae</i>	8/9 (88,9)	8/10 (80,0)
<i>Enterococcus faecalis</i>	7/10 (70,0)	4/4 (100,0)

Análise agrupada; n=número de pacientes em categoria específica; N=número de pacientes com o patógeno específico isolado da IPTM

A bacteremia na linha de base no braço tedizolida com patógenos relevantes incluiu dois pacientes com MRSA, quatro pacientes com MSSA, dois pacientes com *S. pyogenes*, um paciente com *S. agalactiae* e um paciente com *S. constellatus*. Todos esses pacientes foram responsivos na avaliação de 48-72 horas. Na Avaliação Pós-Terapia (APT), oito dos dez pacientes foram considerados sucessos clínicos.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades farmacodinâmicas

Mecanismo de ação

O SIVEXTRO® (fosfato de tedizolida) é um pró-fármaco na forma de fosfato de uma oxazolidinona convertida no corpo à parte biologicamente ativa, a tedizolida. O SIVEXTRO® (fosfato de tedizolida) é primariamente ativo contra bactérias gram-positivas.

A atividade antibacteriana da tedizolida é mediada pela ligação à subunidade 50S do ribossomo bacteriano, resultando em inibição da síntese proteica. A tedizolida tem estrutura molecular e propriedades de ligação ao sítio-alvo diferenciadas, resultando em um aumento de potência de 4 a 32 vezes versus a linezolida contra estafilococos e enterococos.

Microbiologia

Os resultados dos estudos in vitro de tempo para matar mostram que a tedizolida é bacteriostática contra enterococos, estafilococos e estreptococos.

Mecanismos de Resistência

O mecanismo de ação das oxazolidinonas, incluindo a tedizolida, é diferente daquele de outros agentes antibacterianos, incluindo as penicilinas, cefalosporinas, aminoglicosídeos, glicopeptídeos, lipopeptídeos, estreptograminas, quinolonas, macrolídeos e tetraciclina. Portanto, a resistência cruzada entre a tedizolida e outras classes de medicamentos antibacterianos é improvável.

As mutações mais comumente observadas nos estafilococos e enterococos e que resultam em resistência às oxazolidinonas estão em uma ou mais cópias dos genes 23S RNAr (G2576U e T2500A). Os organismos resistentes às oxazolidinonas via mutações nos genes cromossômicos que codificam 23S RNAr ou proteínas ribossômicas (L3 e L4), em geral, apresentam resistência cruzada com a tedizolida.

Um segundo mecanismo de resistência é codificado por um gene originado em plasmídeo de resistência (cfr) e transposons associados ao cloranfenicol-florfenicol, conferindo resistência em estafilococos e enterococos às oxazolidinonas, fenicóis, lincosamidas, pleuromutilinas, estreptogramina A e macrolídeos com 16 membros. Devido ao grupo hidroximetil na posição C5, a tedizolida mantém atividade significativa contra cepas de *Staphylococcus aureus* que expressam o gene cfr na ausência de mutações cromossômicas.

- Desenvolvimento de Resistência

As mutações espontâneas que conferem redução da sensibilidade à tedizolida in vitro ocorrem em uma taxa de frequência de aproximadamente 10^{-10} .

Em experimentos para avaliação do desenvolvimento de resistência durante passagem serial, o potencial para o desenvolvimento de resistência à tedizolida parece ser equivalente ao da linezolida ou inferior a ele. Em uma comparação direta do *S. aureus* ATCC 29213 (MSSA) e o *S. aureus* ATCC 33591 (MRSA), a tedizolida exibiu um aumento da CIM de zero e oito vezes, enquanto que a linezolida exibiu um aumento da CIM de 64 e 32 vezes, respectivamente.

Resultados de uma grande pesquisa global de 36.573 isolados clínicos de *S. aureus* testados durante um período de 5 anos, de 2015-2019, apresentaram que um único isolado clínico de MRSA foi não susceptível a oxazolidinonas. Este isolado de *S. aureus* apresentou a alteração G2576T em todos os 6 alelos 23S RNAr, o que afeta a ligação da oxazolidinona e explica os valores elevados de CIM para tedizolida (8 mg/L) e linezolida (32 mg/L). Nenhum novo mecanismo de resistência foi observado nessa pesquisa global. Todos os outros isolados de *S. aureus* foram inibidos em valores CIM ≤ 0.5 mg/L.

Propriedades farmacocinéticas

- Características Gerais

O fosfato de tedizolida é um pró-fármaco convertido por fosfatases em tedizolida, a parte microbiologicamente ativa, após administração oral e intravenosa. Somente o perfil farmacocinético da tedizolida é discutido a seguir, devido à exposição sistêmica insignificante do fosfato de tedizolida após administração oral e intravenosa. Os parâmetros de

farmacocinética (PK) da tedizolida após administração oral e intravenosa de 200 mg uma vez ao dia de fosfato de tedizolida são apresentados na Tabela 5.

Tabela 5: Média (Desvio Padrão) dos Parâmetros Farmacocinéticos no Estado de Equilíbrio da tedizolida após Administração de Dose Única ou Múltipla (Uma Vez ao Dia) de 200 mg por Via Oral ou Intravenosa de fosfato de tedizolida

Parâmetros de Farmacocinética da tedizolida*	Comprimido Oral		IV	
	Dose Única N=16	Estado de Equilíbrio N=18	Dose Única N=9	Estado de Equilíbrio N=9
$C_{m\acute{a}x}$ ($\mu\text{g/mL}$)	2,0 (0,7)	2,2 (0,6)	2,3 (0,6)	3,0 (0,7)
$T_{m\acute{a}x}$ (h) [†]	2,5 (1,0 – 8,0)	3,5 (1,0 – 6,0)	1,1 (0,9 – 1,5)	1,2 (0,9 - 1,5)
ASC ($\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$) [‡]	23,8 (6,8)	25,6 (8,5)	26,6 (5,2)	29,2 (6,2)
CL ou CL/F (L/h)	7,5 (2,3)	6,9 (1,7)	6,4 (1,2)	5,9 (1,4)

* $C_{m\acute{a}x}$, concentração máxima; $T_{m\acute{a}x}$, tempo de $C_{m\acute{a}x}$; ASC, área sob a curva de concentração-tempo; CL, depuração sistêmica; CL/F, depuração oral aparente; IV, via intravenosa

[†] Mediana (variação)

[‡] ASC é ASC 0- ∞ (ASC desde o tempo 0 até o infinito) para administração única e ASC 0-24 (ASC do tempo 0 até 24 horas) para administração múltipla.

Não foram observadas diferenças farmacocinéticas importantes em latinos e asiáticos.

- Absorção

As concentrações plasmáticas máximas de tedizolida são alcançadas em aproximadamente 3 horas após a administração oral sob condições de jejum ou ao final de 1 hora depois de infusão intravenosa de fosfato de tedizolida. A biodisponibilidade absoluta é de aproximadamente 91%, não sendo necessário ajuste da dose entre a administração intravenosa e oral.

O fosfato de tedizolida (oral) pode ser administrado com ou sem alimento, pois a exposição sistêmica total (ASC_{0- ∞}) não se altera entre condições de jejum ou pós-prandiais (com alto teor de gordura, hipercalóricas).

As concentrações no estado de equilíbrio são alcançadas dentro de 3 dias e o acúmulo do fármaco é mínimo (~30%).

- Distribuição

A ligação da tedizolida às proteínas plasmáticas humanas é de aproximadamente 70% a 90%. O volume de distribuição médio no estado de equilíbrio da tedizolida, em adultos saudáveis depois de uma única dose intravenosa de 200 mg de fosfato de tedizolida, variou de 67 a 80 L (aproximadamente duas vezes a água corporal total). A tedizolida penetra no líquido do espaço intersticial do tecido adiposo e muscular esquelético, tendo exposição semelhante à exposição da substância livre no plasma.

- Metabolismo

Não houve degradação da tedizolida nos microsossomos hepáticos humanos, o que indica ser improvável que a tedizolida seja substrato para enzimas hepáticas do CYP450.

O fosfato de tedizolida é convertido pelas fosfatases endógenas do plasma e dos tecidos à sua parte microbiologicamente ativa, a tedizolida. Diferentemente da tedizolida, que é responsável por aproximadamente 95% da ASC de radiocarbonos totais no plasma, não existem outros metabólitos circulantes significativos nos humanos após uma dose oral única de tedizolida marcada com C¹⁴. Quando incubada com microsossomos hepáticos humanos agrupados, a tedizolida foi estável, sugerindo que a tedizolida não é um substrato para as enzimas hepáticas CYP450. Múltiplas enzimas sulfotransferases (SULT) (SULT1A1, SULT1A2 e SULT2A1) estão envolvidas na biotransformação da tedizolida, para formar um conjugado de sulfato inativo e não circulante encontrado nas excretas.

- Eliminação

A tedizolida é eliminada nas excretas, principalmente na forma de conjugado sulfato não circulante e microbiologicamente inativo.

Após a administração oral única de SIVEXTRO[®] (fosfato de tedizolida) marcado com C¹⁴ sob condições de jejum, a maior parte da eliminação ocorreu por meio do fígado, sendo 81,5% da dose radioativa recuperada nas fezes, e 18%, na urina, ocorrendo a maior parte da eliminação (>85%) em 96 horas. Menos de 3% da dose de SIVEXTRO[®] (fosfato de tedizolida) administrada é excretada como tedizolida ativa. A meia-vida de eliminação da tedizolida é de aproximadamente 12 horas, e a depuração intravenosa é de 6 a 7 L/h.

- Informações adicionais para populações especiais

Com base na análise farmacocinética da população, não existem fatores clinicamente relevantes demográficos ou clínicos dos pacientes (incluindo idade, gênero, raça, etnia, peso, índice de massa corporal e medidas da função renal ou hepática) que afetem a farmacocinética da tedizolida.

Pacientes pediátricos

A segurança e a eficácia do SIVEXTRO[®] (fosfato de tedizolida) em crianças desde o nascimento até antes dos 18 anos ainda não foram estabelecidas.

Pacientes geriátricos

A farmacocinética da tedizolida foi avaliada em estudo de Fase 1 conduzido em voluntários saudáveis idosos (idade de 65 anos ou mais, com pelo menos cinco pacientes com, no mínimo, 75 anos de idade; n=14), em comparação com pacientes controle mais jovens (25 a 45 anos de idade; n=14) após administração de dose oral única de 200 mg de SIVEXTRO[®] (fosfato de tedizolida). Não é necessário ajuste da dose de SIVEXTRO[®] (fosfato de tedizolida) em pacientes idosos.

Pacientes com insuficiência renal

Após a administração de dose única IV de 200 mg de SIVEXTRO[®] (fosfato de tedizolida) à oito pacientes com insuficiência renal grave, definido como TFG_e < 30 mL/min/1,73 m², a C_{máx} ficou basicamente inalterada, e a ASC_{0-∞} foi alterada em menos de 10%, em comparação com oito sujeitos controle saudáveis correspondentes. A hemodiálise não resulta em remoção significativa da tedizolida da circulação sistêmica, conforme avaliado em sujeitos com

nefropatia terminal (TFGe < 15 mL/min/1,73 m²). Não é necessário ajuste de dose em pacientes com insuficiência renal grave ou pacientes em hemodiálise.

Pacientes com insuficiência hepática

Após a administração de dose oral única de 200 mg de SIVEXTRO[®] (fosfato de tedizolida), não se observaram alterações clinicamente significativas da média da C_{máx} e da ASC_{0-∞} da tedizolida em pacientes com insuficiência hepática moderada (n=8) ou grave (n=8) (Classes Child-Pugh B e C), em comparação com oito sujeitos controle saudáveis correspondentes. Não é necessário ajuste de dose para pacientes com insuficiência hepática.

Gênero

O impacto do gênero sobre a farmacocinética do SIVEXTRO[®] (fosfato de tedizolida) foi avaliado em ensaios clínicos com participantes masculinos e femininos saudáveis e em uma população para análise farmacocinética. A farmacocinética da tedizolida é comparável em homens e mulheres. Não é necessário ajuste de dose do SIVEXTRO[®] (fosfato de tedizolida) com base no gênero.

Obesidade

O impacto da obesidade, medida pelo índice de massa corporal (IMC ≥ 30) sobre a farmacocinética do SIVEXTRO[®] (fosfato de tedizolida) foi avaliado em uma análise de farmacocinética de população de dados de ensaios clínicos. As exposições em sujeitos com valores de IMC < 30, 30-35 ou > 35 foram semelhantes. Não é necessário ajuste de dose do SIVEXTRO[®] (fosfato de tedizolida) com base no IMC.

Relação farmacocinética / farmacodinâmica

Em modelo de infecção por *S. aureus* na coxa de rato, a atividade antibacteriana da tedizolida sofreu impacto pela presença de granulócitos. Em camundongos granulocitopênicos (contagem de neutrófilos < 100 células/mL), obteve-se estase bacteriana em uma dose equivalente à humana de 2.000 mg/dia, enquanto que, nos animais não granulocitopênicos, a estase foi alcançada em uma dose equivalente à humana de aproximadamente 100 mg/dia. Não foram avaliadas a segurança e a eficácia do SIVEXTRO[®] (fosfato de tedizolida) para o tratamento de pacientes neutropênicos (contagens de neutrófilos < 1.000 células/mm³).

- Eletrofisiologia Cardíaca

Em um estudo randomizado, controlado positivo e com placebo, cruzado e minucioso sobre QTc, administrou-se dose oral única de SIVEXTRO[®] (fosfato de tedizolida) em nível terapêutico de 200 mg, SIVEXTRO[®] (fosfato de tedizolida) em dose supra terapêutica de 1.200 mg, placebo e um controle positivo a 48 sujeitos recrutados; não foram detectados efeitos significativos do SIVEXTRO[®] (fosfato de tedizolida) sobre a frequência cardíaca, a morfologia do eletrocardiograma, intervalos PR, QRS ou QT. Portanto, o SIVEXTRO[®] (fosfato de tedizolida) não afeta a repolarização cardíaca.

Interações com Outros Antimicrobianos

Estudos in vitro de associações de medicamentos combinando tedizolida e anfotericina B, aztreonam, ceftazidima, ceftriaxona, ciprofloxacino, clindamicina, colistina, daptomicina, gentamicina, imipenem, cetoconazol, minociclina, piperacilina, rifampicina, terbinafina, trimetoprima/sulfametoxazol e vancomicina demonstram não haver sinergia nem antagonismo.

Espectro de Atividade

Estudos clínicos demonstraram eficácia contra os patógenos relacionados a seguir, conforme descrito no item “Indicação”.

- Microrganismos Gram-positivos Aeróbios e Facultativos

- *Staphylococcus aureus* (incluindo isolados resistentes à meticilina [MRSA] e os sensíveis à meticilina [MSSA])
- *Streptococcus pyogenes*
- *Streptococcus agalactiae*
- *Streptococcus anginosus* (incluindo *S. anginosus*, *S. intermedius* e *S. constellatus*)
- *Enterococcus faecalis*

Atividade Antibacteriana contra Outros Patógenos Relevantes

Não foi estabelecida a eficácia clínica contra os patógenos a seguir, embora estudos in vitro sugiram que sejam sensíveis à tedizolida na ausência de mecanismos adquiridos de resistência.

- Microrganismos Gram-positivos Aeróbios e Anaeróbios Facultativos

- *Staphylococcus epidermidis* (incluindo cepas sensíveis à meticilina e resistentes à meticilina)
- *Staphylococcus haemolyticus*
- *Staphylococcus lugdunensis*
- *Enterococcus faecium* (incluindo cepas sensíveis à vancomicina e resistentes à vancomicina)

Dados in vitro indicam que as espécies a seguir de Gram-negativos não são sensíveis à tedizolida:

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

Limiares de interpretação dos antibiogramas

Os limiares de interpretação da Comissão Europeia sobre Testes de Sensibilidade a Antimicrobianos (EUCAST) para os testes de sensibilidade são apresentados a seguir.

Microorganismos	Concentrações Inibitórias Mínimas (µg/mL)	
	Sensível (≤S)	Resistente (R>)
<i>Staphylococcus</i> spp.	0,5	0,5
<i>Enterococcus</i> spp.	0,5	0,5
Estreptococos A,B,C,G	0,5	0,5
Estreptococos do grupo <i>viridans</i> (somente grupo do <i>Streptococcus anginosus</i>)	0,25	0,25
Anaeróbios, Gram-positivos	-	-

*Limiares de interpretação EUCAST são um projeto e estão em discussão (Q92).

Métodos dos Testes de Sensibilidade

Quando possível, o laboratório de microbiologia clínica deve fornecer os resultados cumulativos dos resultados dos testes de sensibilidade in vitro para os antimicrobianos usados em hospitais locais e áreas de serviços médicos, na forma de relatórios periódicos que descrevam o perfil de sensibilidade dos patógenos hospitalares e adquiridos na comunidade. Esses relatórios devem auxiliar o médico a selecionar um antibacteriano eficaz para o tratamento.

Técnicas de Diluição

São usados métodos quantitativos para determinar as concentrações inibitórias mínimas (CIMs) dos antimicrobianos. Esses valores de CIMs fornecem estimativas da sensibilidade das bactérias aos antimicrobianos. Os valores das CIMs devem ser determinados usando um procedimento padronizado com base em métodos de diluição (caldo, ágar ou microdiluição) ou equivalentes, usando inóculo e concentrações de tedizolida padronizados. Os valores das CIMs devem ser interpretados de acordo com os critérios fornecidos na Tabela 6 a seguir.

Tabela 6 Critérios Interpretativos de Sensibilidade para o SIVEXTRO® (fosfato de tedizolida)

Patógeno	Concentrações Inibitórias Mínimas (µg/mL)			Diâmetro da Zona de Difusão do Disco (mm)		
	S	I	R	S	I	R
<i>Staphylococcus aureus</i> (isolados resistentes à meticilina e sensíveis à meticilina)	≤0,5	1	≥2	≥19	16-18	≤15
<i>Streptococcus pyogenes</i>	≤0,5	-	-	≥18	-	-

Patógeno	Concentrações Inibitórias Mínimas (µg/mL)			Diâmetro da Zona de Difusão do Disco (mm)		
	S	I	R	S	I	R
<i>Streptococcus agalactiae</i>	≤0,5	-	-	≥18	-	-
Grupo do <i>Streptococcus anginosus</i> *	≤0,25	-	-	≥17	-	-
<i>Enterococcus faecalis</i>	≤0,5	-	-	≥19	-	-

S=sensível; I=intermediário; R=resistente

*Inclui *S. anginosus*, *S. intermedius*, *S. constellatus*

Técnicas de difusão

Os métodos quantitativos que exigem medida dos diâmetros das zonas também proporcionam estimativas reproduzíveis da sensibilidade das bactérias aos antimicrobianos. O procedimento padronizado exige o uso de concentrações padronizadas de inóculo. Esse procedimento usa discos de papel impregnados com 20 µg de tedizolida para testar a sensibilidade dos microrganismos à tedizolida. Os laudos do laboratório fornecendo os resultados do teste de sensibilidade padrão em disco único com 20 µg de tedizolida devem ser interpretados de acordo com os critérios da Tabela 6.

Um laudo de “Sensível” indica que o antimicrobiano provavelmente inibe o crescimento do patógeno se o antimicrobiano chegar à concentração geralmente alcançável no local da infecção. Um laudo de “Intermediário” indica que os resultados devem ser considerados equivocados e, se o microrganismo não for inteiramente sensível a medicamentos alternativos, o teste deve ser repetido. Essa categoria implica possível eficácia clínica em locais do corpo onde o medicamento fisiologicamente se concentra. Essa categoria também fornece uma zona tampão que previne que pequenos fatores técnicos não controlados possam causar grandes discrepâncias de interpretação. Um laudo de “Resistente” indica que o antimicrobiano provavelmente não inibe o crescimento do patógeno se o antimicrobiano chegar a concentrações geralmente atingíveis no local da infecção; deve ser selecionada outra terapia.

Controle de Qualidade

Os procedimentos padronizados dos testes de sensibilidade exigem o uso de microrganismos de controle do laboratório para monitorar e garantir a exatidão e precisão dos suprimentos e reagentes usados no teste, bem como as técnicas dos indivíduos que realizam o teste. O pó de tedizolida padronizado deve fornecer as seguintes faixas de valores de CIM observada na Tabela 7. Para a técnica de difusão usando o disco de 20 µg de tedizolida, devem ser observados os resultados dentro da faixa especificada na Tabela 7.

Tabela 7 Faixas de Controle de Qualidade Aceitáveis para os Testes de Sensibilidade

Microrganismo para Controle de Qualidade	Concentrações Inibitórias Mínimas (µg/mL)	Difusão no Disco (diâmetro da zona em mm)
<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 29213	0,12 - 1	Não aplicável
<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 25923*	0,12 – 0,5	22 - 29
<i>Enterococcus faecalis</i> ATCC 29212	0,25 - 1	Não aplicável
<i>Streptococcus pneumoniae</i> ATCC 49619	0,12 - 0,5	24 - 30

* a faixa do microorganismo de Controle de Qualidade para *S. aureus* ATCC25923 com tedizolida é 0,12 – 0,5 µg/mL, que exibe menor rastro e é mais fácil para realizar a leitura. Esta cepa é considerada como suplemento e não é requerida na rotina de Controle de Qualidade.

Toxicologia pré-clínica e farmacologia em animais

Doses orais e intravenosas repetidas de fosfato de tedizolida em ratos em estudos de toxicologia de 1 mês e 3 meses produziram hipocelularidade (mieloide, eritroides e megacariocítica) da medula óssea dependente da dose e do tempo, com redução associada das hemácias, leucócitos e plaquetas circulantes. Esses efeitos mostraram evidências de reversibilidade e ocorreram em níveis de exposição plasmática à tedizolida (ASC) ≥ 6 vezes maior do que a exposição plasmática associada à dose terapêutica humana. Em um estudo de imunotoxicologia de 1 mês em ratos, mostrou-se que doses orais repetidas de fosfato de tedizolida reduziram significativamente os linfócitos B e os linfócitos T esplênicos e reduziram os títulos de IgG no plasma. Esses efeitos ocorreram em níveis de exposição plasmática de tedizolida (ASC) ≥ 3 vezes acima da exposição plasmática humana esperada associada à dose terapêutica.

Foi conduzido um estudo especial de neuropatologia em ratos Long Evans pigmentados aos quais se administrou fosfato de tedizolida diariamente por até 9 meses. Esse estudo usou avaliação morfológica sensível da perfusão fixa do tecido do sistema nervoso central e periférico. Nenhuma evidência de neurotoxicidade, incluindo alterações neurocomportamentais ou neuropatia óptica ou periférica foi associada à tedizolida depois de 1, 3, 6 ou 9 meses de administração oral até doses com níveis de exposição plasmática (ASC) aproximadamente 8 vezes maiores do que a exposição plasmática humana esperada na dose terapêutica oral.

Carcinogenicidade

Não foram conduzidos estudos de longo prazo de carcinogenicidade com o fosfato de tedizolida.

Genotoxicidade

O fosfato de tedizolida foi negativo para genotoxicidade em todos os ensaios in vitro (mutação reversa bacteriana [Ames], aberrações cromossômicas em células de pulmão de hamsters chinês [CHL]) e em os todos testes in vivo (micronúcleo da medula óssea de camundongo, síntese não programada de DNA em fígado de rato). Também se testou a genotoxicidade da tedizolida, gerada a partir do fosfato de tedizolida depois de ativação metabólica (in vitro e in vivo). A tedizolida foi positiva em uma prova de aberração cromossômica em células CHL in vitro, mas negativa para genotoxicidade em outros ensaios in vitro (Ames, mutagenicidade de linfoma em camundongo) e in vivo em um ensaio de micronúcleo da medula óssea em camundongo.

Fertilidade e Desempenho Reprodutivo

Em um estudo sobre fertilidade, o fosfato de tedizolida oral não teve efeitos adversos sobre a fertilidade ou o desempenho reprodutivo, incluindo espermatogênese de ratos machos na dose máxima testada (50 mg/kg/dia) com uma ASC de tedizolida no plasma aproximadamente 5 vezes acima do valor da ASC plasmática em humanos na dose terapêutica oral. O fosfato de tedizolida também não teve efeitos adversos sobre a fertilidade ou desempenho reprodutivo de ratas adultas em doses até o máximo testado (15 mg/kg/dia). A exposição plasmática de tedizolida (ASC) em níveis em que não se observa efeitos adversos em ratas foi aproximadamente 4 vezes mais alta do que nos humanos na dose terapêutica oral. A tedizolida é excretada no leite das ratas lactantes, e as concentrações observadas foram mais altas do que no plasma materno.

Outros Estudos de Toxicidade

Fototoxicidade

Não foram identificadas observações oculares, reações de pele ou achados histopatológicos relacionados em doses orais agudas de fosfato de tedizolida até 60 mg/kg em ratas pigmentadas ao se usar um modelo validado para fototoxicidade. A ausência de fototoxicidade observada no estudo de neuropatologia crônica em ratas pigmentadas, particularmente nas estruturas oculares, apoia a ausência de toxicidade para as estruturas pigmentadas.

4. CONTRAINDICAÇÕES

SIVEXTRO® (fosfato de tedizolida) é contraindicado em pacientes com conhecida hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um de seus excipientes.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Neutropenia

A segurança e a eficácia do SIVEXTRO® (fosfato de tedizolida), em pacientes com neutropenia (contagem de neutrófilos < 1.000 células/mm³) não foram adequadamente avaliadas. Em um modelo de infecção em animal, a atividade antibacteriana do SIVEXTRO® (fosfato de tedizolida) foi reduzida na ausência de granulócitos (vide “Propriedades Farmacocinéticas”). Devem ser consideradas terapias alternativas ao tratar pacientes com neutropenia e infecção bacteriana aguda da pele e de tecidos moles.

Diarreia Associada ao *Clostridium difficile*

Diarreia associada ao *Clostridium difficile* (DACD) é relatada para quase todos os antibacterianos sistêmicos, inclusive o fosfato de tedizolida (vide “Reações Adversas”). A DACD tem severidade variável, desde diarreia leve até colite fatal. O tratamento com antibacterianos altera a flora normal do cólon e pode permitir o supercrescimento de *C. difficile*.

O *C. difficile* produz toxinas A e B, que contribuem para o desenvolvimento de DACD. Cepas de *C. difficile* produtoras de hipertoxinas causam aumento da morbidade e da mortalidade, pois essas infecções podem ser refratárias à terapia antimicrobiana e exigir colectomia. A DACD deve ser considerada em todos os pacientes que apresentarem diarreia após uso de antibiótico. É necessário histórico médico detalhado, pois a ocorrência de DACD foi relatada com mais de dois meses após a administração dos agentes antibacterianos.

Se houver suspeita ou diagnóstico de DACD, se possível, deve-se descontinuar o uso do antibacteriano não direcionado contra o *C. difficile*. Medidas apropriadas, como reposição de líquidos e eletrólitos, suplementação proteica, tratamento antibacteriano do *C. difficile* e avaliação cirúrgica devem ser instituídas conforme indicado clinicamente.

Os medicamentos que inibem o peristaltismo estão contraindicados nesta situação.

Microrganismos Não Sensíveis

É improvável que a prescrição de fosfato de tedizolida traga algum benefício ao paciente na ausência de uma infecção comprovada ou forte suspeita, e ainda aumenta o risco do desenvolvimento de bactérias resistentes ao medicamento.

Limitações dos Dados Clínicos

A experiência com o fosfato de tedizolida no tratamento de pacientes com infecção complicada da pele e tecidos moles concomitantes e bacteremia secundária é limitada, e não se tem experiência no tratamento de IPTM com sepse grave ou choque séptico.

As infecções do pé diabético, as úlceras de decúbito ou isquêmicas, infecções ósseas ou articulares, queimaduras graves, infecções necrosantes ou gangrena, não foram investigadas em ensaios clínicos controlados, tendo em vista a natureza crônica e/ou geralmente polimicrobiana.

Os estudos clínicos de SIVEXTRO® (fosfato de tedizolida) não incluíram número suficiente de pacientes com 65 anos ou mais para determinar se respondem diferentemente de pacientes mais jovens. Não se observaram diferenças gerais da farmacocinética entre idosos e pacientes mais jovens.

A segurança e a eficácia do fosfato de tedizolida, quando administrado por períodos superiores a 6 dias, não foi estabelecida.

Gravidez, lactação e fertilidade

- Gravidez

Não existem estudos adequados e bem controlados do fosfato de tedizolida em grávidas. Como medida de precaução, é preferível evitar o uso do SIVEXTRO® (fosfato de tedizolida) durante a gravidez.

Estudos do desenvolvimento embriofetal em camundongos e ratos não mostraram evidências de um efeito teratogênico em níveis de exposição 4 e 6 vezes, respectivamente, acima dos esperados para humanos. Nos estudos embriofetais, mostrou-se que o fosfato de tedizolida produz toxicidades para o desenvolvimento fetal em camundongos e ratos. Os efeitos sobre o desenvolvimento fetal ocorridos em camundongos, na ausência de toxicidade materna, incluíram redução do peso fetal e aumento da incidência de fusão das cartilagens costais com a dose alta de 25 mg/kg/dia (quatro vezes o nível de exposição humana estimado com base nas ASCs). Nos ratos, observou-se diminuição do peso fetal e aumento de variações esqueléticas, inclusive redução da ossificação das esternebras, vértebras e crânio na dose alta de 15 mg/kg/dia (6 vezes a exposição humana estimada com base nas ASCs) e se associaram à toxicidade materna (redução do peso corporal materno). Os níveis em que não foram observados nenhum efeito adverso para toxicidade fetal em camundongos (5 mg/kg/dia), bem como para toxicidade materna e fetal nos ratos (2,5 mg/kg/dia) se associaram a valores da área sob a curva (ASC) plasmática da tedizolida aproximadamente equivalentes ao valor da ASC da tedizolida associado à dose terapêutica humana oral. Em coelhos, observou-se redução do peso fetal, mas malformações ou variações não foram observadas em doses associada à toxicidade materna. Os níveis em que não se observa efeitos adversos para toxicidade fetal em coelhos (1 mg/kg/dia), associou-se a um valor de ASC plasmática da tedizolida de 0,04 vez o valor da ASC da tedizolida na dose terapêutica humana oral.

Em um estudo pré-pós-natal, não houve efeitos adversos maternos ou na prole, quando as ratas foram tratadas durante a gravidez e a lactação com fosfato de tedizolida na dose mais alta testada de 3,75 mg/kg/dia, sendo a exposição plasmática da tedizolida (ASC) aproximadamente equivalente à exposição da ASC plasmática humana na dose clínica de 200 mg/dia.

Categoria C – Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

- Lactação

Não se sabe se o fosfato de tedizolida ou seus metabólitos são excretados no leite humano. A tedizolida é excretada no leite materno das ratas (vide item “Toxicologia pré-clínica e farmacologia em animais”). Não se pode excluir o risco para o lactente que está amamentando. É preciso decidir se a amamentação vai ser descontinuada ou se a terapia com SIVEXTRO® (fosfato de tedizolida) deve ser descontinuada/evitada, considerando o benefício da amamentação para a criança e o benefício da terapia para a mulher.

- Fertilidade

Não foram estudados os efeitos do fosfato de tedizolida sobre a fertilidade em humanos. Estudos do fosfato de tedizolida em animais não indicam efeitos prejudiciais com respeito à fertilidade.

Uso Pediátrico

A segurança e a eficácia do SIVEXTRO[®] (fosfato de tedizolida) não foram estabelecidas em pacientes abaixo de 18 anos (vide item “Toxicologia pré-clínica e farmacologia em animais”).

Uso Geriátrico

Não é necessário ajuste da dose de SIVEXTRO[®] (fosfato de tedizolida) para os pacientes idosos (vide itens “Informações adicionais para populações especiais” e “Pacientes Geriátricos”). A experiência clínica em pacientes ≥ 75 anos é limitada.

Insuficiência Renal

Não é necessário ajuste da dose de SIVEXTRO[®] (fosfato de tedizolida).

Insuficiência Hepática

Não é necessário ajuste da dose de SIVEXTRO[®] (fosfato de tedizolida).

Gênero

Não é necessário ajuste da dose de SIVEXTRO[®] (fosfato de tedizolida).

Obesidade/IMC

Não é necessário ajuste da dose de SIVEXTRO[®] (fosfato de tedizolida) com base no Índice de Massa Corporal (IMC).

Raça

Não é necessário ajuste da dose de SIVEXTRO[®] (fosfato de tedizolida) com base na raça.

Efeitos na habilidade de dirigir veículos ou operar máquinas

Não foram realizados estudos sobre os efeitos na capacidade de dirigir e operar máquinas. SIVEXTRO[®] (fosfato de tedizolida) pode causar tonturas, fadiga ou, incomumente, sonolência, o que poderia influenciar a capacidade de dirigir ou operar máquinas (vide “Reações Adversas”).

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Interações com Outros Medicamentos

- Efeitos de outros medicamentos no SIVEXTRO[®] (fosfato de tedizolida)

Estudos in vitro têm mostrado que não são previstas interações medicamentosas entre a tedizolida e inibidores ou indutores das isoenzimas do citocromo P450 (CYP). A transformação via metabolismo oxidativo hepático de fase 1 não é uma via significativa para eliminação do SIVEXTRO[®] (fosfato de tedizolida).

As isoformas (SULT1A1, SULT1A2, e SULT2A1) das sulfotransferases múltiplas (SULT) foram identificadas in vitro como capazes de conjugar com tedizolida, o que sugere que nenhuma isoenzima isolada é crítica para a depuração de tedizolida.

- Efeitos de SIVEXTRO[®] (fosfato de tedizolida) em outros medicamentos

- **Enzimas que metabolizam o medicamento**

O SIVEXTRO[®] (fosfato de tedizolida) e a tedizolida não inibiram nem induziram o metabolismo de substratos selecionados de enzimas CYP de forma detectável. Esses resultados sugerem serem improváveis as interações medicamentosas com base no metabolismo oxidativo. Um estudo clínico comparando a farmacocinética de uma dose única (2 mg) de midazolam (substrato da CYP3A4) isolado ou em combinação com SIVEXTRO[®] (fosfato de tedizolida) (uma dose oral de 200 mg, uma vez ao dia, por 10 dias), não demonstrou diferença clinicamente significativa na C_{máx} ou ASC de midazolam.

- **Transportadores de Membrana**

Foi testado in vitro o potencial para a tedizolida ou o fosfato de tedizolida inibir o transporte de substratos-sonda da captação de medicamentos importantes (OAT1, OAT3, OATP1B1, OATP1B3, OCT1 e OCT2) e transportadores de efluxo (P-gp e proteína resistente ao câncer de mama [BCRP]). Não é esperado que ocorra nenhuma interação clinicamente relevante com esses transportadores, com exceção da BCRP.

Um estudo clínico que comparou a farmacocinética de uma dose única (10 mg) de rosuvastatina (substrato da BCRP) isolada ou em combinação com SIVEXTRO[®] (fosfato de tedizolida) aumentou a ASC e C_{máx} da rosuvastatina, cerca de aproximadamente 70% e 55%, respectivamente, quando coadministrado com SIVEXTRO[®] (fosfato de tedizolida). A administração de SIVEXTRO[®] (fosfato de tedizolida) via oral pode resultar em inibição da BCRP no nível intestinal, aumentando as concentrações plasmáticas de substratos da BCRP e o potencial para reações adversas. Se possível, deve ser considerada uma interrupção no tratamento do medicamento substrato da BCRP coadministrado, durante os 6 dias de tratamento com SIVEXTRO[®] (fosfato de tedizolida), especialmente para os substratos da BCRP com índices terapêuticos estreitos (ex. metotrexato ou topotecano) ou rosuvastatina.

- **Inibição da Monoamina Oxidase**

A tedizolida é um inibidor reversível da monoamina oxidase (MAO) in vitro. A interação com inibidores da MAO não pôde ser avaliada nos estudos de fases 2 e 3, pois pacientes em uso dessas medicações foram excluídos dos estudos.

Não são esperadas interação ao comparar a CI₅₀ para inibição da MAO-A e as exposições plasmáticas previstas no homem.

- **Agentes Adrenérgicos**

Foram conduzidos dois estudos cruzados, controlados com placebo, para avaliar o potencial de 200 mg de SIVEXTRO[®] (fosfato de tedizolida) por via oral no estado de equilíbrio, para aumentar as respostas pressóricas à pseudoefedrina e tiramina em indivíduos saudáveis. Nenhuma alteração significativa da pressão arterial nem da frequência cardíaca com a pseudoefedrina foi observada. A média da dose de tiramina necessária para causar aumento da pressão arterial sistólica ≥ 30 mmHg com relação à pré-dose na linha de base foi de 325 mg com SIVEXTRO[®] (fosfato de tedizolida), em comparação com 425 mg com placebo. Foram relatadas palpitações em 21/29 (72,4%) dos pacientes expostos ao SIVEXTRO[®] (fosfato de tedizolida), em comparação com 13/28 (46,4%) expostos ao placebo no estudo do desafio com tiramina.

- **Potenciais Interações Serotonérgicas**

O SIVEXTRO[®] (fosfato de tedizolida), em doses até 30 vezes acima do equivalente humano, não aumentou a resposta serotonérgica no modelo de contração da cabeça do camundongo com 5-HTP com relação ao controle com veículo. Devido à escolha do comparador, os pacientes que tomavam agentes serotonérgicos não puderam ser incluídos nos ensaios clínicos.

Uso com Alimentos Ricos em Tiramina

Não são necessárias restrições de alimentos ricos em tiramina.

Interações com Exames Laboratoriais

Não há.

Interações com Álcool e Nicotina

Interações com álcool e nicotina não são conhecidas ou esperadas.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

SIVEXTRO[®] (fosfato de tedizolida) pó liofilizado para solução injetável deve ser conservado em temperatura ambiente (entre 15 e 30°C) e tem validade de 36 meses a partir da data de fabricação.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Após reconstituição, manter em temperatura ambiente ou sob refrigeração por até 24 horas.

SIVEXTRO[®] (fosfato de tedizolida) deve ser administrado pela via intravenosa após reconstituição e diluição.

Características organolépticas

SIVEXTRO[®] (fosfato de tedizolida) pó liofilizado para solução injetável é um pó liofilizado a ser reconstituído com água para injetáveis e é apresentado em frasco-ampola de vidro transparente para uso único. A solução reconstituída e a solução diluída são límpidas e incolores a amarelo pálido.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Para reduzir o desenvolvimento de bactérias resistentes a medicamentos e manter a eficácia do SIVEXTRO[®] (fosfato de tedizolida) e outros antibacterianos, SIVEXTRO[®] (fosfato de tedizolida) deve ser usado somente para tratar IPTM causada, comprovadamente ou com forte

suspeita, por bactérias sensíveis. Quando disponíveis, informações de cultura e antibiograma devem ser consideradas ao selecionar ou modificar a terapia antibacteriana. Na ausência de tais dados, a epidemiologia local e os padrões de sensibilidade podem contribuir para a seleção empírica da terapia.

SIVEXTRO® (fosfato de tedizolida) não é ativo contra bactérias gram-negativas comumente associadas à IPTM; portanto, pode-se indicar clinicamente a terapia combinada se houver suspeita ou confirmação de que a infecção é causada por patógeno gram-negativo.

A dose recomendada e a administração estão descritas na Tabela 8.

Tabela 8 Posologia do SIVEXTRO® (fosfato de tedizolida)

Infecção	Via de Administração	Dose	Frequência	Tempo de Infusão	Duração do Tratamento
Infecções Bacterianas Agudas da Pele e de Tecidos Moles (IPTM)	IV	200 mg	Uma vez ao dia	1 hora	6 dias*
	Oral	200 mg	Uma vez ao dia	Não aplicável	

*Não é necessário tratamento por período maior que 6 dias em pacientes com IPTM.

Pode ser tomado com ou sem alimento ou bebida.

As formulações intravenosa e oral podem ser usadas intercambiavelmente a critério do médico, não sendo necessário ajuste da dose.

Se os pacientes perderem uma dose, deverão tomar o medicamento assim que possível a qualquer momento até 8 horas antes da próxima dose programada. Se restar menos de 8 horas para a próxima dose, aguardar até a dose seguinte programada.

Preparo do SIVEXTRO® (fosfato de tedizolida) para Administração por Infusão IV

SIVEXTRO® (fosfato de tedizolida) é fornecido como pó liofilizado estéril para solução injetável em frascos para uso único que contém 200 mg. Cada frasco-ampola deve ser reconstituído com água para injetáveis estéril, e subsequentemente diluído apenas com solução de cloreto de sódio a 0,9%.

Observação: Para minimizar a formação de espuma, EVITE agitar ou balançar vigorosamente o frasco durante ou após a reconstituição. O conteúdo do frasco deve ser reconstituído usando as técnicas assépticas a seguir:

1. Reconstitua o frasco de SIVEXTRO® (fosfato de tedizolida) com 4 mL de água para injetáveis estéril.
2. Agite cuidadosamente o conteúdo e deixe o frasco-ampola na posição vertical até que a parte sólida esteja completamente dissolvida e toda a espuma se disperse.
3. Inspeccione o frasco-ampola para garantir que a solução não contenha material particulado, sólido ou pó aderidos às paredes do frasco. Se necessário, inverta o frasco para dissolver qualquer pó remanescente e agite delicadamente para não se formar espuma. A solução

reconstituída é límpida e incolor a amarelo pálido. O tempo total de armazenamento não deve exceder 24 horas em temperatura ambiente ou sob refrigeração, entre 2°C e 8°C.

4. Incline o frasco-ampola na vertical e introduza uma seringa com agulha de tamanho apropriado na parte inferior do frasco-ampola e retire a solução reconstituída. Não inverta o frasco durante a extração.

5. Para administração, a solução reconstituída deve ser ainda diluída em 250 mL de solução de cloreto de sódio a 0,9%, USP. Injetar lentamente os 4 mL de solução reconstituída em uma bolsa de 250 mL de solução de cloreto de sódio a 0,9%. Inverta a bolsa delicadamente para misturar. NÃO agite a bolsa, pois isso pode formar espuma.

Nenhum conservante ou agente bacteriostático estão presentes neste produto.

Administração

Administre somente em infusão intravenosa.

Não administre em injeção intravenosa ou em bolus. Não misture SIVEXTRO[®] (fosfato de tedizolida) com outros medicamentos durante a administração. Não é destinado para administração intra-arterial, intramuscular, intratecal, intraperitoneal ou subcutânea.

A bolsa intravenosa contendo a solução intravenosa reconstituída e diluída deve ser inspecionada visualmente para verificar se existe material particulado antes da administração. Descarte se forem observadas partículas visíveis. A solução resultante é límpida e incolor a amarelo pálido.

Após reconstituição e diluição, SIVEXTRO[®] (fosfato de tedizolida) deve ser administrado por infusão intravenosa usando um tempo total de 1 hora.

O tempo total desde a reconstituição até a administração não deve exceder 24 horas em temperatura ambiente ou sob refrigeração, de 2 a 8°C.

Incompatibilidades

NÃO USE SIVEXTRO[®] (fosfato de tedizolida) com qualquer solução que contenha cátions bivalentes (p.ex., Ca²⁺, Mg²⁺). SIVEXTRO[®] (fosfato de tedizolida) não é compatível com tais soluções, incluindo Ringer Lactato e Solução de Hartmann.

Não misture nem infunda SIVEXTRO[®] (fosfato de tedizolida) concomitantemente com outros medicamentos, pois existem dados limitados sobre a compatibilidade com outras substâncias intravenosas, aditivos ou medicamentos. Se for usado o mesmo acesso IV para infusão sequencial de diferentes medicamentos, o acesso deve ser lavado com solução de cloreto de sódio a 0,9% antes e depois da infusão de SIVEXTRO[®] (fosfato de tedizolida).

Soluções Intravenosas Compatíveis e Outros Produtos Medicinais

SIVEXTRO[®] (fosfato de tedizolida) é compatível com solução de cloreto de sódio a 0,9%.

Dose diária máxima

Não aplicável. A posologia para o tratamento com fosfato de tedizolida é de 200 mg 1 vez ao dia. Para doses acima do recomendado, vide o item “Superdose”.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Reações Adversas Identificadas Durante Ensaios Clínicos

Como os estudos são conduzidos sob condições amplamente variáveis, as taxas de reações adversas observadas nos estudos de um medicamento não podem ser comparadas diretamente com as taxas provenientes de estudos de outro medicamento e podem não refletir as taxas observadas na prática.

SIVEXTRO[®] (fosfato de tedizolida) foi avaliado em dois estudos de IPTM (cSSTI) controlados com comparador, que incluíram um total de 662 pacientes tratados com SIVEXTRO[®] (fosfato de tedizolida) [200 mg administrados por via oral e/ou IV uma vez ao dia (331/662 pacientes)] por 6 dias e 662 pacientes tratados com linezolida (600 mg administrados por via oral e/ou IV a cada 12 horas) por 10 dias.

A segurança foi adicionalmente avaliada em dois estudos pós-comercialização de IPTM (cSSTI): um estudo multicêntrico, randomizado, duplo-cego conduzido na China, Filipinas, Taiwan e EUA, o qual incluiu um total de 292 pacientes adultos tratados com 200 mg de tedizolida, administrado por via oral ou intravenosa, uma vez ao dia, por 6 dias, e 297 pacientes tratados com 600 mg de linezolida, administrado por via oral ou intravenosa, a cada 12 horas, por 10 dias e também em um estudo randomizado, aberto, controlado no Japão, o qual incluiu 83 pacientes adultos tratados com 200 mg de tedizolida, administrado por via oral ou intravenosa, uma vez ao dia, por 7 – 21 dias. O perfil de segurança nestes estudos foi similar ao de estudos clínicos de Fase 3. Entretanto, reações no local da infusão (flebite) foram reportadas mais frequentemente (2,1%) em pacientes tratados com tedizolida que no grupo controle de linezolida (0%), particularmente entre os pacientes asiáticos. Estes achados sugerem uma maior frequência de reações relacionada à infusão (flebite), do que a observada em estudos clínicos anteriores com fosfato de tedizolida.

As reações adversas mais comuns ocorridas em pacientes que receberam SIVEXTRO[®] (fosfato de tedizolida) em ensaios clínicos agrupados de Fase 3 foram náuseas, cefaleia, diarreia e vômitos. Ocorreram descontinuações do tratamento em decorrência de eventos adversos em 12/1037 (1,2%) dos pacientes que receberam SIVEXTRO[®] (fosfato de tedizolida) e 13/1000 (1,3%) dos que receberam linezolida, sendo os eventos adversos que mais comumente levaram a descontinuações, para ambos os tratamentos, os distúrbios gastrointestinais, em uma taxa de 0,2% no grupo SIVEXTRO[®] (fosfato de tedizolida) e 0,3% no grupo linezolida. No total, 30 (2,9%) dos pacientes que receberam SIVEXTRO[®] em ensaios clínicos controlados apresentaram um evento adverso grave. Durante os ensaios clínicos do SIVEXTRO[®] (fosfato de tedizolida), as seguintes reações adversas a medicamento foram relatadas na terapia e durante o acompanhamento. As reações adversas são organizadas por classe de sistemas de órgãos, e as categorias de frequência para essas reações adversas a medicamento estão relatadas na Tabela 9:

Muito comum: $\geq 1/10$ ($\geq 10\%$)
Comum: $\geq 1/100$ e $< 1/10$ ($\geq 1\%$ e $< 10\%$)

Incomum: $\geq 1/1.000$ e $< 1/100$ ($\geq 0,1\%$ e $< 1\%$)
 Rara: $\geq 1/10.000$ e $< 1/1.000$ ($\geq 0,01\%$ e $< 0,1\%$)
 Muito rara: $< 1/10.000$ ($< 0,01\%$)

Tabela 9: Reações Adversas Ocorridas em Pacientes que Receberam SIVEXTRO® (fosfato de tedizolida) em Ensaio Clínico Agrupado de IPTM (cSSTI) de Fase 3

Classes de Sistemas de Órgãos	Frequência	Reação Adversa (Termo Preferido)	Severidade
Infecções e Infestações	Incomum	Infecção Micótica Vulvovaginal	Leve
	Incomum	Infecção Fúngica	Leve
	Incomum	Candidíase Vulvovaginal	Leve
	Incomum	Abscesso	Leve
	Incomum	Colite por <i>Clostridium difficile</i>	Moderada
	Incomum	Dermatofitose	Leve
	Incomum	Candidíase Oral	Leve
Distúrbios dos Sistemas Sanguíneo e Linfático	Incomum	Linfadenopatia	Moderada
	Incomum	Anemia	Leve
Distúrbios do sistema imunológico	Incomum	Hipersensibilidade ao medicamento	Leve
Distúrbios do Metabolismo e Nutrição	Incomum	Desidratação	Moderada
	Incomum	Controle inadequado da diabetes mellitus	Moderada
	Incomum	Hipercalemia	Leve
Distúrbios Psiquiátricos	Incomum	Insônia	Grave
	Incomum	Distúrbio do Sono	Moderada
	Incomum	Ansiedade	Moderada
	Incomum	Pesadelo	Moderada
Distúrbios do Sistema Nervoso	Comum	Cefaleia	Moderada
	Comum	Tonturas	Moderada
	Incomum	Sonolência	Leve
	Incomum	Disgeusia	Leve
	Incomum	Tremor	Leve
	Incomum	Parestesias	Moderada
Distúrbios Oculares	Incomum	Hipoestesia	Leve
	Incomum	Visão embaçada	Leve
Distúrbios Cardíacos	Incomum	Moscas volantes	Leve
	Incomum	Bradycardia	Leve

Classes de Sistemas de Órgãos	Frequência	Reação Adversa (Termo Preferido)	Severidade
Distúrbios Vasculares	Incomum	Rubor	Moderada
	Incomum	Fogacho	Leve
Distúrbios Respiratórios, Torácicos e do Mediastino	Incomum	Tosse	Leve
	Incomum	Ressecamento nasal	Leve
	Incomum	Congestão pulmonar	Leve
Distúrbios Gastrointestinais	Comum	Náuseas	Moderada
	Comum	Diarreia	Moderada
	Comum	Vômitos	Moderada
	Incomum	Dor Abdominal	Leve
	Incomum	Constipação	Moderada
	Incomum	Desconforto Abdominal	Moderada
	Incomum	Boca Seca	Leve
	Incomum	Dispepsia	Leve
	Incomum	Dor Abdominal Alta	Leve
	Incomum	Flatulência	Leve
	Incomum	Doença do refluxo gastroesofágico	Leve
	Incomum	Enterorragia	Leve
	Incomum	Esforço para vomitar	Leve
Distúrbios da Pele e Tecido Subcutâneo	Comum	Prurido Generalizado	Grave
	Incomum	Hiperidrose	Leve
	Incomum	Prurido	Leve
	Incomum	Rash	Moderada
	Incomum	Urticária	Moderada
	Incomum	Alopecia	Leve
	Incomum	Rash Eritematoso	Leve
	Incomum	Rash Generalizado	Leve
	Incomum	Acne	Leve
	Incomum	Prurido Alérgico	Leve
	Incomum	Rash Maculopapular	Leve
	Incomum	Rash Papular	Leve
Distúrbios Musculoesqueléticos e do Tecido Conjuntivo	Incomum	Artralgia	Leve
	Incomum	Espasmos Musculares	Leve
	Incomum	Dorsalgia	Leve
	Incomum	Desconforto nas Extremidades	Leve
	Incomum	Cervicalgia	Leve
Distúrbios Renais e	Incomum	Odor anormal da urina	Leve

Classes de Sistemas de Órgãos	Frequência	Reação Adversa (Termo Preferido)	Severidade
Urinários			
Distúrbios da Reprodução e das Mamas	Incomum	Prurido Vulvovaginal	Leve
Distúrbios Gerais e Condições no Local da Administração	Comum	Fadiga	Leve
	Incomum	Calafrios	Leve
	Incomum	Dor no Local da Infusão	Leve
	Comum	Reações no Local da Infusão (flebite)	Leve
	Incomum	Irritabilidade	Leve
	Incomum	Pirexia	Moderada
	Incomum	Reação Relacionada com a Infusão	Leve
	Incomum	Edema Periférico	Moderada
Investigações	Incomum	Diminuição da Força do Aperto de Mão	Leve
	Incomum	Aumento das Transaminases (aumento de ALT, aumento de AST)	Moderada
	Incomum	Aumento de Gama-glutamilttransferase (GGT)	Moderada
	Incomum	Diminuição da contagem de leucócitos	Moderada

No monitoramento hematológico dos estudos controlados com comparador, a frequência dos valores abaixo do limite inferior da normalidade, em pacientes tratados com fosfato de tedizolida e linezolida, respectivamente, foi: hemoglobina (40,2% vs. 44,5%), contagem de plaquetas (6,4% vs. 12,6%); e contagem absoluta de neutrófilos (CAN) (1,9% vs. 4,7%). A frequência dos valores determinados com potencial de significância clínica para esses parâmetros (<75% (<50% para a contagem absoluta de neutrófilos) do limite inferior da normalidade (LIN) para os valores normais na linha de base) estão resumidos na Tabela 10.

Tabela 10: Menores Valores Laboratoriais com Potencial de Significância Clínica nos Ensaio Clínicos Agrupados de IPTM (cSSTI) de Fase 3

Teste Laboratorial	Valores com Potencial de Significância Clínica*†	
	SIVEXTRO® (fosfato de tedizolida) (200 mg oral/intravenoso 1x/dia por 6 dias) (n)‡	linezolida (600 mg oral/intravenosa 2x/dia por 10 dias) (n)‡

Hemoglobina ($< 10,1$ g/dL [M]) (< 9 g/dL [F])	(994) 3,4%	(957) 3,4%
Contagem de plaquetas ($< 112 \times 10^3/\text{mm}^3$)	(989) 2,1%	(950) 3,8%
Contagem absoluta de neutrófilos ($< 0,8 \times 10^3/\text{mm}^3$)	(980) 0,4%	(941) 0,6%

M = masculino; F = feminino

* $< 75\%$ ($< 50\%$ para contagem absoluta de neutrófilos) do limite inferior da normalidade (LIN) para medições pós- linha de base.

† Representam os valores laboratoriais dentro de dois dias após a última dose da medicamento ativo.

‡ Número de indivíduos com pelo menos um resultado de teste pós-linha de base que estão dentro de dois dias após a última dose de medicamento ativo.

Mielossupressão

Estudos de Fase 1 conduzidos em adultos saudáveis expostos ao SIVEXTRO[®] (fosfato de tedizolida) por 21 dias mostraram um efeito possível da dose e duração sobre os parâmetros hematológicos, além de 6 dias de tratamento. Nos ensaios clínicos de Fase 3, as alterações clinicamente significativas dos neutrófilos e da hemoglobina, em geral, foram semelhantes para ambos os braços do tratamento, porém menos pacientes tiveram valores de plaquetas substancialmente anormais no braço tedizolida do que no braço linezolida (Tabela 10). Foi relatada trombocitopenia em pacientes tratados com fosfato de tedizolida na experiência pós-comercialização. A maioria dos casos de trombocitopenia ocorreu em tratamento com duração superior ao tempo recomendado.

Neuropatia Periférica e Óptica

Foi descrita neuropatia periférica e óptica em pacientes tratados com outro membro da classe oxazolidinona por mais de 28 dias. Nos ensaios clínicos de Fase 3, as reações adversas relatadas para neuropatia periférica e distúrbios do nervo óptico foram semelhantes entre ambos os braços de tratamento (neuropatia periférica 1,2% vs. 0,6% para fosfato de tedizolida e linezolida, respectivamente; distúrbios do nervo óptico 0,3% vs. 0,2% respectivamente). Não existem dados disponíveis para pacientes expostos ao SIVEXTRO[®] (fosfato de tedizolida) por mais de 6 dias. Um estudo de 9 meses sobre neurotoxicidade em ratos não mostrou evidências de toxicidade para o nervo óptico ou nervos periféricos em exposições aproximadamente oito vezes maiores do que a exposição oral clínica humana prevista na dose recomendada de tedizolida (vide item “Toxicologia pré-clínica e farmacologia em animais”).

Reações Adversas Relatadas Pós-Comercialização

A seguinte reação adversa, não listada acima, foi relatada durante a experiência global de pós-comercialização:

Distúrbios do Sistema Sanguíneo e Linfático

Trombocitopenia

Atenção: este produto é um medicamento novo e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo SistemaVigiMed, disponível no portal Anvisa.

10. SUPERDOSE

Caso ocorra uma superdose, SIVEXTRO® (fosfato de tedizolida) deve ser descontinuado e tratamento geral de suporte deve ser iniciado. A hemodiálise não resulta em remoção significativa da tedizolida da circulação sistêmica. A dose única mais alta administrada nos ensaios clínicos foi 1.200 mg. Todas as reações adversas, nessa dose, tiveram severidade leve ou moderada.

Em caso de intoxicação, ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

DIZERES LEGAIS

MS 1.0171.0227

Farm. Resp.: Fernando C. Lemos - CRF-SP nº 16.243

Importado por:

Merck Sharp & Dohme Farmacêutica Ltda.

Av. Dr. Chucri Zaidan, 296 - São Paulo/SP

CNPJ: 03.560.974/0001-18 – Brasil

CONECTA MSD 0800-0122232

e-mail: online@merck.com

Site: msd.com.br

Fabricado por:

Patheon Italia S.p.A.

Ferentino, Itália

Embalado por:

Bayer AG

Berlim, Alemanha

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA - SÓ PODE SER VENDIDO COM RETENÇÃO DA RECEITA

SIVEXTRO_BU06_022021_VPS_IV

Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 07/FEV/2022.

