

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Sivextro 200 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa rivestita con film contiene 200 mg di tedizolid fosfato.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film (compressa).

Compressa rivestita con film, di colore giallo e di forma ovale (lunga 13,8 mm e larga 7,4 mm), con "TZD" impresso sul davanti e '200' sul rovescio.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Sivextro è indicato per il trattamento di infezioni batteriche acute della pelle e della struttura cutanea (ABSSSI) negli adulti e negli adolescenti di età pari o superiore a 12 anni (vedere paragrafi 4.4 e 5.1).

Occorre tenere in considerazione le linee guida ufficiali sull'uso corretto degli agenti antibatterici.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Tedizolid fosfato compresse rivestite con film o polvere per concentrato per soluzione per infusione può essere usato come terapia iniziale. I pazienti che iniziano il trattamento con la formulazione parenterale possono passare alla formulazione orale se clinicamente indicato.

Dose e durata raccomandate

Il dosaggio raccomandato per adulti e adolescenti di età pari o superiore a 12 anni è 200 mg una volta al giorno per 6 giorni.

La sicurezza e l'efficacia di tedizolid fosfato quando somministrato per periodi superiori a 6 giorni non sono state stabilite (vedere paragrafo 4.4).

Dose saltata

Qualora venga saltata una dose, questa deve essere assunta prima possibile fino a 8 ore prima della successiva dose programmata. Se l'intervallo di tempo fino alla dose successiva è inferiore a 8 ore, il paziente deve attendere fino alla successiva dose programmata. I pazienti non devono assumere una dose doppia per compensare la dose saltata.

Pazienti anziani (≥65 anni)

Non sono necessari aggiustamenti della dose (vedere paragrafo 5.2). L'esperienza clinica nei pazienti di età ≥75 anni è limitata.

Compromissione epatica

Non sono necessari aggiustamenti della dose (vedere paragrafo 5.2).

Compromissione renale

Non sono necessari aggiustamenti della dose (vedere paragrafo 5.2).

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di tedizolid fosfato nei bambini al di sotto dei 12 anni non sono state ancora stabilite. I dati al momento disponibili sono riportati nel paragrafo 5.2, ma non può essere fatta alcuna raccomandazione riguardante la posologia per i bambini al di sotto dei 12 anni.

Modo di somministrazione

Uso orale. Le compresse rivestite con film possono essere assunte con o senza cibo. Il tempo alla concentrazione massima di tedizolid somministrato per via orale a digiuno è 6 ore più rapido di quello osservato con tedizolid assunto con un pasto calorico ad alto tenore di lipidi (vedere paragrafo 5.2). Se è necessario un rapido effetto antibiotico, prendere in considerazione la somministrazione endovenosa.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Pazienti con neutropenia

La sicurezza e l'efficacia di tedizolid fosfato nei pazienti con neutropenia (conta dei neutrofili <1.000 cellule/mm³) non sono state indagate. In un modello animale di infezione, l'attività antibatterica di tedizolid è risultata ridotta in assenza di granulociti. La rilevanza clinica di questo dato non è nota. Nei pazienti con neutropenia e ABSSSI occorre prendere in considerazione opzioni terapeutiche alternative (vedere paragrafo 5.1).

Disfunzione dei mitocondri

Tedizolid inibisce la sintesi proteica nei mitocondri. Per effetto di questa inibizione possono verificarsi reazioni avverse quali acidosi lattica, anemia e neuropatia (ottica e periferica). Questi eventi sono stati osservati con un altro agente appartenente alla classe degli ossazolidinoni a seguito di somministrazione di durata superiore a quella raccomandata per tedizolid fosfato.

Mielosoppressione

Durante il trattamento con tedizolid fosfato, sono state osservate trombocitopenia, riduzioni della conta dei neutrofili e dei livelli di emoglobina. In pazienti trattati con un altro agente appartenente alla classe degli ossazolidinoni, sono state osservate anemia, leucopenia e pancitopenia e il rischio di insorgenza di questi effetti sembra essere correlato alla durata del trattamento.

La maggior parte dei casi di trombocitopenia si è verificata con trattamento di durata superiore a quella raccomandata. Vi può essere un'associazione con trombocitopenia in pazienti con insufficienza renale. I pazienti che sviluppano mielosoppressione devono essere monitorati e deve essere rivalutato il rapporto beneficio/rischio. Se si prosegue il trattamento, devono essere attuati un attento monitoraggio della conta ematica ed appropriate strategie di gestione.

Neuropatia periferica e disturbi del nervo ottico

In pazienti trattati con un altro agente appartenente alla classe degli ossazolidinoni con durata del trattamento superiore a quella raccomandata per tedizolid fosfato sono state segnalate neuropatia periferica e neuropatia ottica che talvolta è progredita fino a perdita della vista. Casi di neuropatia (ottica e periferica) non sono stati segnalati in pazienti trattati con tedizolid fosfato per la durata del trattamento raccomandata di 6 giorni. Tutti i pazienti devono essere informati della necessità di riferire sintomi di disturbi visivi quali variazioni nell'acuità visiva, alterazioni della percezione dei colori, offuscamento della vista o difetti del campo visivo. In questi casi si raccomanda una valutazione

tempestiva indirizzando, se necessario, il paziente a un oftalmologo.

Acidosi lattica

Casi di acidosi lattica sono stati segnalati in associazione all'uso di un altro agente appartenente alla classe degli ossazolidinoni. Questo fenomeno non è stato osservato in pazienti trattati con tedizolid fosfato per la durata del trattamento raccomandata di 6 giorni.

Reazioni di ipersensibilità

Tedizolid fosfato deve essere somministrato con cautela a pazienti che presentano nota ipersensibilità ad altri ossazolidinoni poiché può manifestarsi ipersensibilità crociata.

Diarrea da *Clostridioides difficile*

Casi di diarrea da *Clostridioides difficile* (*Clostridioides difficile* associated diarrhoea CDAD) sono stati segnalati in associazione all'uso di tedizolid fosfato (vedere paragrafo 4.8). La gravità della CDAD può variare da una diarrea lieve a una colite fatale. Il trattamento con agenti antibatterici altera la normale flora intestinale e può favorire la proliferazione di *C. difficile*.

La CDAD deve essere presa in considerazione in tutti i pazienti che presentano diarrea grave in seguito all'uso di antibiotici. Occorre un'attenta raccolta anamnestica in quanto è stato osservato che la CDAD può manifestarsi anche a distanza di oltre due mesi dalla somministrazione di agenti antibatterici.

In caso di sospetto o conferma di CDAD, l'assunzione di tedizolid fosfato e, se possibile, di altri agenti antibatterici non diretti contro *C. difficile* deve essere interrotta istituendo immediatamente opportune misure terapeutiche. Occorre prendere in considerazione idonee misure di supporto, un trattamento antibiotico per *C. difficile* e una valutazione chirurgica. In questa situazione l'uso di medicinali che inibiscono la peristalsi è controindicato.

Inibizione delle monoamino-ossidasi

Tedizolid è un inibitore reversibile non selettivo delle monoamino-ossidasi (MAO) *in vitro* (vedere paragrafo 4.5).

Sindrome serotoninergica

Vi sono state segnalazioni spontanee di casi di sindrome serotoninergica associata alla somministrazione concomitante di ossazolidinoni, compreso tedizolid fosfato, con agenti serotoninergici (come antidepressivi e oppioidi) (vedere paragrafo 4.5).

Si deve prestare cautela quando tedizolid viene utilizzato con questi medicinali. I pazienti devono essere tenuti sotto attenta osservazione per rilevare eventuali segni e sintomi di sindrome serotoninergica come disfunzione cognitiva, iperpiressia, iperreflessia e incoordinazione. Se si manifestano segni o sintomi, i medici devono prendere in considerazione l'interruzione di uno o entrambi gli agenti.

Microrganismi non sensibili

La prescrizione di tedizolid fosfato in assenza di conferma o forte sospetto di infezione batterica aumenta il rischio di sviluppare batteri farmaco-resistenti.

Tedizolid non è generalmente attivo contro i batteri Gram-negativi.

Limitazioni dei dati clinici

La sicurezza e l'efficacia di tedizolid fosfato quando somministrato per periodi superiori a 6 giorni non sono state stabilite.

Nelle ABSSSI, i tipi di infezione trattati erano limitati esclusivamente a cellulite/erisipela o ascessi cutanei maggiori e infezioni di ferite. Non sono stati studiati altri tipi di infezioni cutanee.

L'esperienza con tedizolid fosfato nel trattamento di pazienti con concomitanti infezioni batteriche acute della pelle e della struttura cutanea e batteriemia secondaria è limitata mentre è nulla nel trattamento delle ABSSSI con sepsi o shock settico grave.

Negli studi clinici controllati non sono stati inclusi pazienti con neutropenia (conta dei neutrofilii <1.000 cellule/mm³) o pazienti gravemente immunocompromessi.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Interazioni farmacocinetiche

In uno studio clinico di confronto della farmacocinetica di una dose singola (10 mg) di rosuvastatina (substrato della proteina di resistenza del cancro al seno [BCRP]) somministrata da sola o in associazione con tedizolid fosfato (dose orale di 200 mg una volta al giorno), l'AUC e la C_{max} della rosuvastatina sono aumentate, rispettivamente di circa il 70% e il 55%, quando questa è stata co-somministrata con tedizolid fosfato. Pertanto, tedizolid fosfato somministrato per via orale può dar luogo ad un'inibizione della BCRP a livello intestinale. Se possibile, durante i 6 giorni di trattamento con tedizolid fosfato per via orale, si deve prendere in considerazione un'interruzione del medicinale substrato della BCRP somministrato in concomitanza (come imatinib, lapatinib, metotrexato, pitavastatina, rosuvastatina, sulfasalazina e topotecan).

In uno studio clinico di confronto della farmacocinetica di una dose singola (2 mg) di midazolam (substrato del CYP3A4) somministrata da sola o in associazione con tedizolid fosfato (dose orale di 200 mg una volta al giorno per 10 giorni) l'AUC e la C_{max} di midazolam, quando era co-somministrato con tedizolid fosfato, erano rispettivamente l'81% e l'83%, dell'AUC e della C_{max} di midazolam somministrato da solo. Questo effetto non è clinicamente significativo e non è necessario alcun aggiustamento della dose per i substrati del CYP3A4 co-somministrati durante il trattamento con tedizolid fosfato.

Interazioni farmacodinamiche

Inibizione delle monoamino-ossidasi

Tedizolid è un inibitore reversibile delle monoamino-ossidasi (MAO) *in vitro*; tuttavia, non si prevedono interazioni sulla base del confronto dei valori di IC₅₀ per l'inibizione delle MAO-A e le esposizioni plasmatiche previste nell'uomo. Sono stati condotti studi di interazione farmacologica su volontari sani per stabilire gli effetti di 200 mg di tedizolid fosfato per via orale allo stato stazionario sugli effetti pressori indotti dalla pseudoefedrina e dalla tiramina. Nei volontari sani non sono emerse variazioni significative della pressione arteriosa o della frequenza cardiaca con la pseudoefedrina e non è stato osservato alcun aumento clinicamente rilevante della sensibilità alla tiramina.

Potenziati interazioni serotoninergiche

Il potenziale di interazione serotoninergica non è stato studiato né in pazienti né in volontari sani (vedere paragrafo 5.2).

Esperienza post-marketing: sono stati segnalati casi di pazienti che hanno manifestato sindrome serotoninergica durante l'assunzione di tedizolid e agenti serotoninergici (antidepressivi, oppioidi) che si è risolta con l'interruzione di uno o entrambi i medicinali.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

I dati relativi all'uso di tedizolid fosfato in donne in gravidanza non esistono. Studi su ratti e topi hanno mostrato effetti sullo sviluppo (vedere paragrafo 5.3). A scopo precauzionale, è preferibile evitare l'uso di tedizolid fosfato durante la gravidanza.

Allattamento

Non è noto se tedizolid fosfato o i suoi metaboliti siano escreti nel latte materno. Tedizolid è escreti nel latte di femmine di ratto (vedere paragrafo 5.3). Il rischio per i lattanti non può essere escluso. Deve essere presa la decisione se interrompere l'allattamento o interrompere la terapia/astenersi dalla terapia con tedizolid fosfato tenendo in considerazione il beneficio dell'allattamento per il bambino e il beneficio della terapia per la donna.

Fertilità

Gli effetti di tedizolid fosfato sulla fertilità nell'uomo non sono stati studiati. Studi sugli animali con tedizolid fosfato non hanno indicato effetti dannosi sulla fertilità (vedere paragrafo 5.3).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Sivextro può alterare lievemente la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari poiché può provocare capogiri, affaticamento o, meno comunemente, sonnolenza (vedere paragrafo 4.8).

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Adulti

Le reazioni avverse segnalate con maggiore frequenza in pazienti trattati con tedizolid fosfato nell'ambito di tutti gli studi clinici controllati di fase 3 (tedizolid fosfato 200 mg una volta al giorno per 6 giorni) sono state nausea (6,9%), cefalea (3,5%), diarrea (3,2%) e vomito (2,3%) con intensità generalmente da lieve a moderata.

Il profilo di sicurezza emerso dal confronto tra pazienti trattati con tedizolid fosfato solo per via endovenosa rispetto alla sola somministrazione orale è risultato simile tranne che per una maggiore frequenza di disturbi gastrointestinali associati alla somministrazione orale.

Popolazione pediatrica

La sicurezza di tedizolid fosfato è stata valutata in uno studio clinico di fase 3, che includeva 91 pazienti pediatrici (da 12 a < 18 anni di età) con ABSSSI trattati con Sivextro 200 mg somministrato per via e.v. e/o per via orale per 6 giorni e 29 pazienti trattati con agenti di confronto per 10 giorni.

Tabella delle reazioni avverse

Di seguito sono riportate le reazioni avverse osservate in due studi cardine comparativi di fase 3 sugli adulti trattati con Sivextro (Tabella 1). Le uniche reazioni avverse riportate in uno studio comparativo di fase 3 in pazienti di età compresa tra 12 e < 18 anni sono state ALT aumentata, AST aumentata e prove di funzionalità epatica anormali. Le reazioni avverse sono classificate in accordo al termine preferito ed alla Classificazione per Sistemi ed Organi, e per frequenza. La frequenza è definita come: molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100$, < 1/10); non comune ($\geq 1/1.000$, < 1/100); raro ($\geq 1/10.000$, < 1/1.000); molto raro (< 1/10.000); non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Tabella 1 Reazioni avverse per sistemi e frequenza riportate negli studi clinici e/o nell'uso post-marketing

Classificazione per sistemi e organi	Frequenza	Reazioni avverse
Infezioni ed infestazioni	<i>Non comune:</i>	Infezione micotica vulvovaginale, infezione micotica, candidiasi vulvovaginale, ascesso, colite da <i>Clostridioides difficile</i> , dermatofitosi, candidiasi orale, infezione delle vie respiratorie
Patologie del sistema emolinfopoietico	<i>Non comune:</i> <i>Non nota*:</i>	Linfoadenopatia Trombocitopenia*
Disturbi del sistema immunitario	<i>Non comune:</i>	Ipersensibilità a farmaci
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	<i>Non comune:</i>	Disidratazione, controllo inadeguato di diabete mellito, iperkaliemia
Disturbi psichiatrici	<i>Non comune:</i>	Insonnia, disturbo del sonno, ansia, incubi
Patologie del sistema nervoso	<i>Comune:</i> <i>Non comune:</i>	Cefalea, capogiro Sonnolenza, disgeusia, tremore, parestesia, ipoestesia
Patologie dell'occhio	<i>Non comune:</i>	Visione offuscata, mosche volanti nel vitreo
Patologie cardiache	<i>Non comune:</i>	Bradicardia
Patologie vascolari	<i>Non comune:</i>	Rossore, vampata di calore
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	<i>Non comune:</i>	Tosse, secchezza nasale, congestione del polmone
Patologie gastrointestinali	<i>Comune:</i> <i>Non comune:</i>	Nausea, diarrea, vomito Dolore addominale, stipsi, fastidio addominale, bocca secca, dispepsia, dolore addominale superiore, flatulenza, malattia da reflusso gastroesofageo, ematochezia, conati di vomito
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	<i>Comune:</i> <i>Non comune:</i>	Prurito generalizzato Iperidrosi, prurito, eruzione cutanea, orticaria, alopecia, esantema eritematoso, eruzione cutanea generalizzata, acne, prurito allergico, eruzione cutanea maculo-papulare, eruzione cutanea papulare, eruzione cutanea pruriginosa
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	<i>Non comune:</i>	Artralgia, spasmi muscolari, dolore dorsale, fastidio agli arti, dolore al collo
Patologie renali e urinarie	<i>Non comune:</i>	Odore urinario anormale
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	<i>Non comune:</i>	Prurito vulvovaginale
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione	<i>Comune:</i> <i>Non comune:</i>	Stanchezza Brividi, irritabilità, piressia, edema periferico
Esami diagnostici	<i>Non comune:</i>	Forza di prensione ridotta, transaminasi aumentate, conta dei leucociti ridotta

* Sulla base delle segnalazioni post-marketing. Poiché queste reazioni vengono segnalate volontariamente da una popolazione di numero non definito, non è possibile stimarne in modo affidabile la frequenza che viene, quindi, classificata come non nota.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite **il**

sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#).

4.9 Sovradosaggio

In caso di sovradosaggio, Sivextro deve essere interrotto e deve essere somministrata una terapia di supporto generale. L'emodialisi non elimina in misura significativa tedizolid dalla circolazione sistemica. La massima dose singola somministrata negli studi clinici è stata di 1.200 mg. Tutte le reazioni avverse osservate a questo dosaggio sono state di gravità lieve o moderata.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Antibatterici per uso sistemico, altri antibatterici, codice ATC: J01XX11

Meccanismo d'azione

Tedizolid fosfato è un profarmaco di ossazolidinone fosfato. L'attività antibatterica di tedizolid è mediata dal legame con la subunità 50S del ribosoma batterico che determina un'inibizione della sintesi proteica.

Tedizolid è attivo principalmente contro i batteri Gram-positivi.

Tedizolid presenta attività batteriostatica contro enterococchi, stafilococchi e streptococchi *in vitro*.

Resistenza

Le mutazioni più comunemente osservate che provocano resistenza agli ossazolidinoni negli stafilococchi e negli enterococchi interessano una o più copie dei geni 23S rRNA (G2576U e T2500A). Gli organismi resistenti agli ossazolidinoni per via di mutazioni nei geni cromosomici che codificano per il 23S rRNA o per le proteine ribosomiali (L3 e L4) presentano generalmente resistenza crociata a tedizolid.

Un secondo meccanismo di resistenza è codificato da un gene *cfi* (cloramfenicolo-florfenicolo resistenza) trasmesso da plasmide e associato a transposone, che negli stafilococchi e negli enterococchi conferisce resistenza a ossazolidinoni, fenicoli, lincosamidi, pleuromutiline, streptogramina A e macrolidi a 16 membri. A causa del gruppo idrossimetil in posizione C5, tedizolid resta attivo contro ceppi di *Staphylococcus aureus* che esprimono il gene *cfi* in assenza di mutazioni cromosomiche.

Il meccanismo d'azione è differente da quello dei medicinali antibatterici non appartenenti alla classe degli ossazolidinoni, pertanto è improbabile che si verifichi resistenza crociata tra tedizolid e altre classi di medicinali antibatterici.

Attività antibatterica in combinazione con altri agenti antibatterici e antifungini

Studi *in vitro* sull'associazione di tedizolid con amfotericina B, aztreonam, ceftazidime, ceftriaxone, ciprofloxacina, clindamicina, colistina, daptomicina, gentamicina, imipenem, ketoconazolo, minociclina, piperacillina, rifampicina, terbinafina, trimetoprim/sulfametossazolo e vancomicina indicano che non è stata dimostrata né attività sinergica né attività antagonista.

Breakpoint dei test di sensibilità

Di seguito sono indicati i breakpoint di concentrazione minima inibente (MIC) stabiliti da EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing):

Organismi	Concentrazioni inibitorie minime (mg/L)	
	Sensibile (\leq S)	Resistente (R $>$)
<i>Staphylococcus</i> spp.	0,5	0,5
Streptococchi beta-emolitici di gruppo A, B, C, G	0,5	0,5
Streptococchi del gruppo <i>Viridans</i> (solo il gruppo <i>Streptococcus anginosus</i>)	0,25	0,25

Relazione farmacocinetica/farmacodinamica

Il rapporto AUC/MIC è il parametro farmacodinamico che ha dimostrato la migliore correlazione con l'efficacia in modelli di infezione da *S. aureus* nella coscia e nel polmone di topo.

In un modello di infezione da *S. aureus* nella coscia di topo, l'attività antibatterica di tedizolid è risultata ridotta in assenza di granulociti. Il rapporto AUC/MIC per ottenere l'attività batteriostatica in topi neutropenici è risultato almeno 16 volte superiore a quello osservato in animali immunocompetenti (vedere paragrafo 4.4).

Efficacia clinica contro patogeni specifici

Studi clinici hanno dimostrato l'efficacia contro i patogeni sensibili a tedizolid *in vitro* elencati sotto ciascuna indicazione.

Infezioni batteriche acute della pelle e della struttura cutanea

- *Staphylococcus aureus*
- *Streptococcus pyogenes*
- *Streptococcus agalactiae*
- *Streptococcus anginosus* (inclusi *S. anginosus*, *S. intermedius* e *S. constellatus*)

Attività antibatterica contro altri patogeni rilevanti

L'efficacia clinica contro i seguenti patogeni non è stata stabilita sebbene studi *in vitro* indicano che, in assenza di meccanismi acquisiti di resistenza, questi patogeni sarebbero sensibili a tedizolid:

- *Staphylococcus lugdunensis*

Popolazione pediatrica

L'Agenzia europea per i medicinali ha rinviato l'obbligo di presentare i risultati degli studi con Sivextro in uno o più sottogruppi della popolazione pediatrica per il trattamento delle infezioni batteriche acute della pelle e della struttura cutanea (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Tedizolid fosfato per via orale ed endovenosa è un profarmaco che viene rapidamente convertito dalle fosfatasi in tedizolid, la porzione microbiologicamente attiva. In questo paragrafo viene discusso solo il profilo farmacocinetico di tedizolid. Studi di farmacocinetica sono stati condotti su volontari sani e analisi di farmacocinetica di popolazione sono state condotte su pazienti arruolati negli studi di fase 3.

Assorbimento

Allo stato stazionario, i valori medi (DS) della C_{max} di tedizolid nella somministrazione orale ed endovenosa di tedizolid fosfato sono risultati simili, rispettivamente pari a 2,2 (0,6) e 3,0 (0,7) mcg/mL, e quelli dell'AUC sono risultati rispettivamente pari a 25,6 (8,5) e 29,2 (6,2) mcg·h/mL. La biodisponibilità assoluta di tedizolid è superiore al 90%. Tedizolid raggiunge le concentrazioni plasmatiche di picco entro circa 3 ore dalla somministrazione orale di tedizolid fosfato a digiuno.

Le concentrazioni di picco (C_{max}) di tedizolid sono ridotte del 26% circa e ritardate di 6 ore se tedizolid fosfato viene somministrato dopo un pasto ad alto tenore di lipidi rispetto a condizioni di digiuno, mentre l'esposizione totale ($AUC_{0-\infty}$) resta invariata a digiuno e a stomaco pieno.

Distribuzione

La capacità di legame medio di tedizolid alle proteine plasmatiche nell'uomo è del 70-90% circa. Il volume medio di distribuzione allo stato stazionario di tedizolid in adulti sani (n=8) in seguito alla somministrazione endovenosa di una dose singola di tedizolid fosfato 200 mg varia da 67 a 80 L.

Biotrasformazione

Tedizolid fosfato è convertito dalle fosfatasi endogene presenti nel plasma e nei tessuti nella porzione microbiologicamente attiva, tedizolid. A parte tedizolid, che rappresenta il 95% circa dell'AUC totale del radiocarbonio nel plasma, non vi sono altri significativi metaboliti circolanti. Quando incubato con pool di microsomi epatici umani, tedizolid è risultato stabile, il che suggerisce che non è un substrato per gli enzimi epatici del CYP450. Molteplici enzimi sulfotransferasi (SULT) (SULT1A1, SULT1A2 e SULT2A1) sono implicati nella biotrasformazione di tedizolid per formare un sulfocongiugato inattivo e non circolante presente negli escreti.

Eliminazione

Tedizolid è eliminato negli escreti, principalmente sotto forma di sulfocongiugato non circolante. In seguito a una singola somministrazione orale a digiuno di tedizolid fosfato marcato con C^{14} , l'eliminazione è avvenuta prevalentemente per via epatica, con l'81,5% della dose radioattiva recuperato nelle feci e il 18% nelle urine e per la maggior parte (>85%) entro 96 ore. Meno del 3% della dose somministrata di tedizolid fosfato è escreto sotto forma di tedizolid attivo. L'emivita di eliminazione di tedizolid è di circa 12 ore e la clearance endovenosa è di 6-7 L/h.

Linearità/Non linearità

Tedizolid ha mostrato una farmacocinetica lineare in relazione a dose e tempo. La C_{max} e l'AUC di tedizolid sono aumentate approssimativamente in misura proporzionale alla dose nell'intervallo di 200-1.200 mg per una singola dose orale e nell'intervallo di 100-400 mg per la somministrazione endovenosa. Le concentrazioni allo stato stazionario vengono raggiunte entro 3 giorni e indicano un modesto accumulo di principio attivo, pari all'incirca al 30%, in seguito a somministrazione orale o endovenosa di più dosi giornaliere, come previsto da un'emivita di circa 12 ore.

Popolazioni particolari

Compromissione renale

In seguito alla somministrazione di una singola dose endovenosa (e.v.) di 200 mg di tedizolid fosfato a 8 soggetti con compromissione renale grave, definita come eGFR <30 mL/min, la C_{max} è rimasta sostanzialmente immutata e l' $AUC_{0-\infty}$ ha subito una variazione inferiore al 10% rispetto a 8 controlli sani appaiati. L'emodialisi non determina un'eliminazione significativa di tedizolid dalla circolazione sistemica, come valutato in soggetti con malattia renale in stadio terminale (eGFR <15 mL/min). La eGFR è stata calcolata tramite l'equazione MDRD4.

Compromissione epatica

In seguito alla somministrazione di una singola dose orale di 200 mg di tedizolid fosfato, la farmacocinetica di tedizolid non è risultata alterata in pazienti con compromissione epatica moderata (n=8) o grave (n=8) (classi B e C di Child-Pugh).

Popolazione anziana (≥65 anni)

In seguito alla somministrazione di una singola dose orale di 200 mg di tedizolid fosfato, la farmacocinetica di tedizolid in volontari anziani sani (età pari o superiore a 65 anni, con almeno 5 soggetti di almeno 75 anni; n=14) è risultata sovrapponibile a quella di soggetti di controllo più giovani (età 25-45 anni; n=14).

Popolazione pediatrica

La farmacocinetica di tedizolid è stata valutata negli adolescenti (di età compresa tra 12 e 17 anni; n=20) in seguito alla somministrazione di una singola dose di tedizolid fosfato 200 mg per via orale o per via e.v. e negli adolescenti (di età compresa tra 12 e < 18 anni; n=91) in trattamento con tedizolid fosfato 200 mg somministrato per via e.v. o per via orale ogni 24 ore per 6 giorni. La C_{max} media e l'AUC_{0-24h} stimate allo stato stazionario per tedizolid negli adolescenti erano 3,37 µg/mL e 30,8µg·h/mL, sono risultate simili a quelle negli adulti.

Sesso

L'impatto del sesso sulla farmacocinetica di tedizolid fosfato è stato valutato in soggetti maschili e femminili sani nell'ambito di studi clinici e in un'analisi di farmacocinetica di popolazione. La farmacocinetica di tedizolid è risultata simile nei due sessi.

Studi di interazione farmacologica

Effetti di altri medicinali su Sivextro

Studi *in vitro* hanno mostrato che non si prevedono interazioni farmacologiche tra tedizolid e inibitori o induttori degli isoenzimi del citocromo P450 (CYP).

In vitro sono state identificate molteplici isoforme (SULT1A1, SULT1A2 e SULT2A1) delle sulfotransferasi (SULT) che sono in grado di coniugare tedizolid, il che indica che non esiste un singolo isoenzima necessario per la clearance di tedizolid.

Effetti di Sivextro su altri medicinali

Enzimi metabolizzanti il farmaco

Studi *in vitro* nei microsomi epatici umani indicano che tedizolid fosfato e tedizolid non inibiscono in misura significativa il metabolismo mediato da nessuno dei seguenti isoenzimi del CYP (CYP1A2, CYP2C19, CYP2A6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6 e CYP3A4). Tedizolid non altera l'attività di specifici isoenzimi del CYP, ma *in vitro* negli epatociti è stata osservata l'induzione dell'mRNA del CYP3A4.

Uno studio clinico di confronto della farmacocinetica di una dose singola (2 mg) di midazolam (substrato del CYP3A4) somministrata da sola o in associazione con tedizolid fosfato (dose orale di 200 mg una volta al giorno per 10 giorni), non ha evidenziato alcuna differenza clinicamente significativa della C_{max} o dell'AUC di midazolam. Durante il trattamento con Sivextro non è necessario alcun aggiustamento della dose per i substrati co-somministrati del CYP3A4.

Trasportatori di membrana

Il potenziale di tedizolid o di tedizolid fosfato di inibire il trasporto di substrati sonda di importanti trasportatori per la captazione del farmaco (OAT1, OAT3, OATP1B1, OATP1B3, OCT1 e OCT2) e di efflusso (P-gp e BCRP) è stato verificato *in vitro*. Non sono attese interazioni di rilievo clinico con questi trasportatori, ad eccezione della BCRP.

In uno studio clinico di confronto della farmacocinetica di una dose singola (10 mg) di rosuvastatina

(substrato della BCRP) somministrata da sola o in associazione con la somministrazione orale di tedizolid fosfato 200 mg, l'AUC e la C_{max} della rosuvastatina sono aumentate, rispettivamente di circa il 70% e il 55%, quando questa era co-somministrata con Sivextro. Pertanto, Sivextro somministrato per via orale può dar luogo ad un'inibizione della BCRP a livello intestinale.

Inibizione delle monoamino-ossidasi

Tedizolid è un inibitore reversibile delle MAO *in vitro*; tuttavia, non si prevedono interazioni sulla base del confronto dei valori di IC_{50} e delle esposizioni plasmatiche attese nell'uomo. Non sono emerse evidenze di inibizione delle MAO-A negli studi di fase 1 specificamente progettati per indagare il potenziale di questa interazione.

Agenti adrenergici

Sono stati condotti due studi crossover controllati con placebo per valutare il potenziale allo stato stazionario di 200 mg di tedizolid fosfato per via orale per migliorare le risposte pressorie alla pseudoefedrina e alla tiramina in individui sani. Non sono emerse variazioni significative della pressione arteriosa o della frequenza cardiaca con pseudoefedrina. La dose mediana di tiramina necessaria a provocare un aumento della pressione arteriosa sistolica ≥ 30 mmHg rispetto al basale pre-dose è stata di 325 mg con tedizolid fosfato rispetto a 425 mg con placebo. Non si ritiene che la somministrazione di Sivextro con alimenti ricchi in tiramina (ovvero contenenti livelli di tiramina di circa 100 mg) possa indurre una risposta pressoria.

Agenti serotoninergici

In un modello di topo predittivo dell'attività serotoninergica nel cervello non sono state rilevate differenze negli effetti serotoninergici osservati con dosi di tedizolid fosfato fino a 30 volte superiori alla dose equivalente nell'uomo rispetto al controllo con veicolo. I dati sull'interazione tra agenti serotoninergici e tedizolid fosfato nei pazienti sono limitati. Negli studi di fase 3 i soggetti trattati con agenti serotoninergici inclusi antidepressivi quali gli inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRI), gli antidepressivi triciclici e gli agonisti del recettore della serotonina 5-idrossitriptamina (5-HT₁) (triptani), meperidina o buspirone sono stati esclusi.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Non sono stati condotti studi sulla cancerogenicità a lungo termine di tedizolid fosfato.

La ripetuta somministrazione orale ed e.v. di tedizolid fosfato a ratti in studi di tossicologia della durata di 1 mese e di 3 mesi, ha prodotto ipocellularità (mieloide, eritroide e megacariocitaria) del midollo osseo dose- e tempo-dipendente, con associata riduzione dei globuli rossi, dei globuli bianchi e delle piastrine circolanti. Questi effetti hanno mostrato segni di reversibilità e si sono verificati a livelli di esposizione plasmatica di tedizolid (AUC) ≥ 6 volte superiori all'esposizione plasmatica associata alla dose terapeutica per l'uomo. In uno studio di immunotossicologia sui ratti della durata di 1 mese, la somministrazione orale ripetuta di tedizolid fosfato ha ridotto in misura significativa i linfociti B e T splenici e ha ridotto i titoli di IgG nel plasma. Questi effetti si sono verificati a livelli di esposizione plasmatica (AUC) di tedizolid ≥ 3 volte superiori all'esposizione plasmatica attesa nell'uomo associata alla dose terapeutica.

Uno speciale studio di neuropatologia è stato condotto su ratti pigmentati Long Evans cui è stato somministrato tedizolid fosfato su base giornaliera per un massimo di 9 mesi. In questo studio è stata condotta una valutazione morfologica sensibile del tessuto del sistema nervoso centrale e periferico fissato per perfusione. Non sono emerse evidenze di neurotossicità, incluse modificazioni neurocomportamentali o neuropatia ottica o periferica, associate a tedizolid dopo 1, 3, 6 o 9 mesi di somministrazione orale fino a dosi con livelli di esposizione plasmatica (AUC) fino a 8 volte maggiori all'esposizione plasmatica attesa nell'uomo alla dose terapeutica orale.

Tedizolid fosfato è risultato negativo per la genotossicità in tutti i test *in vitro* (mutazione inversa batterica [Ames], aberrazione cromosomica in cellule polmonari di criceto cinese [CHL]) e in tutti i test *in vivo* (micronucleo del midollo osseo nel topo, sintesi del DNA non programmata nel fegato di ratto). È stata inoltre valutata la genotossicità di tedizolid, generata da tedizolid fosfato in seguito ad

attivazione metabolica (*in vitro* e *in vivo*). Tedizolid è risultato positivo in un test di aberrazione cromosomica in cellule CHL *in vitro* ma negativo per la genotossicità in altri test *in vitro* (test di Ames, test di mutagenicità del linfoma di topo) e *in vivo* in un test del micronucleo del midollo osseo nel topo.

Tedizolid fosfato non ha effetti avversi sulla fertilità o sulla capacità riproduttiva di ratti maschio, inclusa la spermatogenesi, a dosi orali fino alla dose massima testata di 50 mg/kg/die o di ratti femmina adulti a dosi orali fino alla dose massima testata di 15 mg/kg/die. Queste dosi equivalgono a margini di esposizione $\geq 5,3$ volte per gli esemplari maschio e $\geq 4,2$ volte per gli esemplari femmina rispetto ai livelli plasmatici di AUC₀₋₂₄ di tedizolid alla dose terapeutica orale per l'uomo.

Studi sullo sviluppo embriofetale nei topi e nei ratti non hanno mostrato evidenze di teratogenicità a livelli di esposizione rispettivamente 4 e 6 volte superiori a quelli attesi nell'uomo. In questi studi tedizolid fosfato ha dimostrato effetti di tossicità sullo sviluppo fetale nei topi e nei ratti. Effetti sullo sviluppo fetale nei topi in assenza di tossicità materna hanno incluso una riduzione del peso fetale e un aumento dell'incidenza di fusione della cartilagine costale (un'esacerbazione della normale predisposizione genetica a variazioni sternali nel ceppo CD-1 di topo) alla dose elevata di 25 mg/kg/die (4 volte il livello di esposizione stimato nell'uomo in base all'AUC). Nei ratti una riduzione del peso fetale e un aumento delle variazioni scheletriche comprese una ridotta ossificazione di sternebre, vertebre e cranio sono stati osservati alla dose elevata di 15 mg/kg/die (6 volte l'esposizione stimata nell'uomo in base all'AUC) e sono stati associati a tossicità materna (riduzione del peso corporeo materno). I livelli NOAEL (*No Observed Adverse Effect Level*) per la tossicità fetale nei topi (5 mg/kg/die) e la tossicità materna e fetale nei ratti (2,5 mg/kg/die) sono risultati associati ai valori dell'area sotto la curva (AUC) plasmatici di tedizolid approssimativamente equivalenti al valore di AUC di tedizolid associato alla dose terapeutica orale per l'uomo.

Tedizolid è escreto nel latte di femmine di ratto e le concentrazioni osservate sono risultate simili a quelle misurate nel plasma materno.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa

Cellulosa microcristallina
Mannitolo
Povidone
Crospovidone
Magnesio stearato

Rivestimento con film

Alcool polivinilico
Biossido di titanio (E171)
Macrogol
Talco
Ossido di ferro giallo (E172)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

6 × 1 compresse in blister con pellicola trasparente, divisibile per dose unitaria a prova di bambino, in foglio di alluminio/polietilene tereftalato (PET)/carta e polivinilcloruro (PVC)/polivinilidene cloruro (PVdC).

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Paesi Bassi

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/15/991/001

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 23 marzo 2015
Data del rinnovo più recente: 09 gennaio 2020

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali, <http://www.ema.europa.eu>.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Sivextro 200 mg polvere per concentrato per soluzione per infusione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni flaconcino contiene tedizolid fosfato disodico corrispondente a 200 mg di tedizolid fosfato.

Dopo la ricostituzione ogni mL contiene 50 mg di tedizolid fosfato.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere per concentrato per soluzione per infusione (polvere per concentrato).

Polvere di colore da bianco a biancastro.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Sivextro è indicato per il trattamento di infezioni batteriche acute della pelle e della struttura cutanea (ABSSSI) negli adulti e negli adolescenti di età pari o superiore a 12 anni (vedere paragrafi 4.4 e 5.1).

Occorre tenere in considerazione le linee guida ufficiali sull'uso corretto degli agenti antibatterici.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Tedizolid fosfato compresse rivestite con film o polvere per concentrato per soluzione per infusione può essere usato come terapia iniziale. I pazienti che iniziano il trattamento con la formulazione parenterale possono passare alla formulazione orale se clinicamente indicato.

Dose e durata raccomandate

Il dosaggio raccomandato per adulti e adolescenti di età pari o superiore a 12 anni è 200 mg una volta al giorno per 6 giorni.

La sicurezza e l'efficacia di tedizolid fosfato quando somministrato per periodi superiori a 6 giorni non sono state stabilite (vedere paragrafo 4.4).

Dose saltata

Qualora venga saltata una dose, questa deve essere somministrata al paziente quanto prima fino a 8 ore prima della successiva dose programmata. Se l'intervallo di tempo fino alla dose successiva è inferiore a 8 ore, il medico deve attendere fino alla successiva dose programmata. Non deve essere somministrata una dose doppia per compensare la dose saltata.

Pazienti anziani (≥65 anni)

Non sono necessari aggiustamenti della dose (vedere paragrafo 5.2). L'esperienza clinica nei pazienti di età ≥75 anni è limitata.

Compromissione epatica

Non sono necessari aggiustamenti della dose (vedere paragrafo 5.2).

Compromissione renale

Non sono necessari aggiustamenti della dose (vedere paragrafo 5.2).

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di tedizolid fosfato nei bambini al di sotto dei 12 anni non sono state ancora stabilite. I dati al momento disponibili sono riportati nel paragrafo 5.2, ma non può essere fatta alcuna raccomandazione riguardante la posologia per i bambini al di sotto dei 12 anni.

Modo di somministrazione

Sivextro deve essere somministrato mediante infusione endovenosa nell'arco di 60 minuti.

Per le istruzioni sulla ricostituzione e sulla diluizione del medicinale prima della somministrazione, vedere paragrafo 6.6.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Pazienti con neutropenia

La sicurezza e l'efficacia di tedizolid fosfato nei pazienti con neutropenia (conta dei neutrofili <1.000 cellule/mm³) non sono state indagate. In un modello animale di infezione, l'attività antibatterica di tedizolid è risultata ridotta in assenza di granulociti. La rilevanza clinica di questo dato non è nota. Nei pazienti con neutropenia e ABSSSI occorre prendere in considerazione opzioni terapeutiche alternative (vedere paragrafo 5.1).

Disfunzione dei mitocondri

Tedizolid inibisce la sintesi proteica nei mitocondri. Per effetto di questa inibizione possono verificarsi reazioni avverse quali acidosi lattica, anemia e neuropatia (ottica e periferica). Questi eventi sono stati osservati con un altro agente appartenente alla classe degli ossazolidinoni a seguito di somministrazione di durata superiore a quella raccomandata per tedizolid fosfato.

Mielosoppressione

Durante il trattamento con tedizolid fosfato, sono state osservate trombocitopenia, riduzioni della conta dei neutrofili e dei livelli di emoglobina. In pazienti trattati con un altro agente appartenente alla classe degli ossazolidinoni sono state osservate anemia, leucopenia e pancitopenia e il rischio di insorgenza di questi effetti sembra essere correlato alla durata del trattamento.

La maggior parte dei casi di trombocitopenia si è verificata con trattamento di durata superiore a quella raccomandata. Vi può essere un'associazione con trombocitopenia in pazienti con insufficienza renale. I pazienti che sviluppano mielosoppressione devono essere monitorati e deve essere rivalutato il rapporto beneficio/rischio. Se si prosegue il trattamento, devono essere attuati un attento monitoraggio della conta ematica ed appropriate strategie di gestione.

Neuropatia periferica e disturbi del nervo ottico

In pazienti trattati con un altro agente appartenente alla classe degli ossazolidinoni con durata del trattamento superiore a quella raccomandata per tedizolid fosfato sono state segnalate neuropatia periferica e neuropatia ottica che talvolta è progredita fino a perdita della vista. Casi di neuropatia (ottica e periferica) non sono stati segnalati in pazienti trattati con tedizolid fosfato per la durata del trattamento raccomandata di 6 giorni. Tutti i pazienti devono essere informati della necessità di riferire sintomi di disturbi visivi quali variazioni nell'acuità visiva, alterazioni della percezione dei colori,

offuscamento della vista o difetti del campo visivo. In questi casi si raccomanda una valutazione tempestiva indirizzando, se necessario, il paziente a un oftalmologo.

Acidosi lattica

Casi di acidosi lattica sono stati segnalati in associazione all'uso di un altro agente appartenente alla classe degli ossazolidinoni. Questo fenomeno non è stato osservato in pazienti trattati con tedizolid fosfato per la durata del trattamento raccomandata di 6 giorni.

Reazioni di ipersensibilità

Tedizolid fosfato deve essere somministrato con cautela a pazienti che presentano nota ipersensibilità ad altri ossazolidinoni poiché può manifestarsi ipersensibilità crociata.

Diarrea da *Clostridioides difficile*

Casi di diarrea da *Clostridioides difficile* (*Clostridioides difficile associated diarrhoea* CDAD) sono stati segnalati in associazione all'uso di tedizolid fosfato (vedere paragrafo 4.8). La gravità della CDAD può variare da una diarrea lieve a una colite fatale. Il trattamento con agenti antibatterici altera la normale flora intestinale e può favorire la proliferazione di *C. difficile*.

La CDAD deve essere presa in considerazione in tutti i pazienti che presentano diarrea grave in seguito all'uso di antibiotici. Occorre un'attenta raccolta anamnestica in quanto è stato osservato che la CDAD può manifestarsi anche a distanza di oltre due mesi dalla somministrazione di agenti antibatterici.

In caso di sospetto o conferma di CDAD, l'assunzione di tedizolid fosfato e, se possibile, di altri agenti antibatterici non diretti contro *C. difficile* deve essere interrotta istituendo immediatamente opportune misure terapeutiche. Occorre prendere in considerazione idonee misure di supporto, un trattamento antibiotico per *C. difficile* e una valutazione chirurgica. In questa situazione l'uso di medicinali che inibiscono la peristalsi è controindicato.

Inibizione delle monoamino-ossidasi

Tedizolid è un inibitore reversibile non selettivo delle monoamino-ossidasi (MAO) *in vitro* (vedere paragrafo 4.5).

Sindrome serotoninergica

Vi sono state segnalazioni spontanee di casi di sindrome serotoninergica associata alla somministrazione concomitante di ossazolidinoni, compreso tedizolid fosfato, con agenti serotoninergici (come antidepressivi e oppioidi) (vedere paragrafo 4.5).

Si deve prestare cautela quando tedizolid viene utilizzato con questi medicinali. I pazienti devono essere tenuti sotto attenta osservazione per rilevare eventuali segni e sintomi di sindrome serotoninergica come disfunzione cognitiva, iperpiressia, iperreflessia e incoordinazione. Se si manifestano segni o sintomi, i medici devono prendere in considerazione l'interruzione di uno o entrambi gli agenti.

Microrganismi non sensibili

La prescrizione di tedizolid fosfato in assenza di conferma o forte sospetto di infezione batterica aumenta il rischio di sviluppare batteri farmaco-resistenti.

Tedizolid non è generalmente attivo contro i batteri Gram-negativi.

Limitazioni dei dati clinici

La sicurezza e l'efficacia di tedizolid fosfato quando somministrato per periodi superiori a 6 giorni non sono state stabilite.

Nelle ABSSSI, i tipi di infezione trattati erano limitati esclusivamente a cellulite/erisipela o ascessi cutanei maggiori e infezioni di ferite. Non sono stati studiati altri tipi di infezioni cutanee.

L'esperienza con tedizolid fosfato nel trattamento di pazienti con concomitanti infezioni batteriche acute della pelle e della struttura cutanea e batteriemia secondaria è limitata mentre è nulla nel trattamento delle ABSSSI con sepsi o shock settico grave.

Negli studi clinici controllati non sono stati inclusi pazienti con neutropenia (conta dei neutrofilari <1.000 cellule/mm³) o pazienti gravemente immunocompromessi.

Sodio

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per flaconcino, cioè essenzialmente "senza sodio".

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Interazioni farmacocinetiche

In uno studio clinico di confronto della farmacocinetica di una dose singola (10 mg) di rosuvastatina (substrato della proteina di resistenza del cancro al seno [BCRP]) somministrata da sola o in associazione con tedizolid fosfato (dose orale di 200 mg una volta al giorno), l'AUC e la C_{max} della rosuvastatina sono aumentate, rispettivamente di circa il 70% e il 55%, quando questa è stata co-somministrata con tedizolid fosfato. Pertanto, tedizolid fosfato somministrato per via orale può dar luogo ad un'inibizione della BCRP a livello intestinale. Se possibile, durante i 6 giorni di trattamento con tedizolid fosfato per via orale, si deve prendere in considerazione un'interruzione del medicinale substrato della BCRP somministrato in concomitanza (come imatinib, lapatinib, metotrexato, pitavastatina, rosuvastatina, sulfasalazina e topotecan).

Interazioni farmacodinamiche

Inibitori delle monoamino-ossidasi

Tedizolid è un inibitore reversibile delle monoamino-ossidasi (MAO) *in vitro*; tuttavia, non si prevedono interazioni sulla base del confronto dei valori di IC₅₀ per l'inibizione delle MAO-A e le esposizioni plasmatiche previste nell'uomo. Sono stati condotti studi di interazione farmacologica su volontari sani per stabilire gli effetti di 200 mg di tedizolid fosfato per via orale allo stato stazionario sugli effetti pressori indotti dalla pseudoefedrina e dalla tiramina. Nei volontari sani non sono emerse variazioni significative della pressione arteriosa o della frequenza cardiaca con la pseudoefedrina e non è stato osservato alcun aumento clinicamente rilevante della sensibilità alla tiramina.

Potenziali interazioni serotoninergiche

Il potenziale di interazione serotoninergica non è stato studiato né in pazienti né in volontari sani (vedere paragrafo 5.2).

Esperienza post-marketing: sono stati segnalati casi di pazienti che hanno manifestato sindrome serotoninergica durante l'assunzione di tedizolid e agenti serotoninergici (antidepressivi, oppioidi) che si è risolta con l'interruzione di uno o entrambi i medicinali.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

I dati relativi all'uso di tedizolid fosfato in donne in gravidanza non esistono. Studi su ratti e topi hanno mostrato effetti sullo sviluppo (vedere paragrafo 5.3). A scopo precauzionale, è preferibile evitare l'uso di tedizolid fosfato durante la gravidanza.

Allattamento

Non è noto se tedizolid fosfato o i suoi metaboliti siano escreti nel latte materno. Tedizolid è escreti nel latte di femmine di ratto (vedere paragrafo 5.3). Il rischio per i lattanti non può essere escluso. Deve essere presa la decisione se interrompere l'allattamento o interrompere la terapia/astenersi dalla terapia con tedizolid fosfato tenendo in considerazione il beneficio dell'allattamento per il bambino e il beneficio della terapia per la donna.

Fertilità

Gli effetti di tedizolid fosfato sulla fertilità nell'uomo non sono stati studiati. Studi sugli animali con tedizolid fosfato non hanno indicato effetti dannosi sulla fertilità (vedere paragrafo 5.3).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Sivextro può alterare lievemente la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari poiché può provocare capogiri, affaticamento o, meno comunemente, sonnolenza (vedere paragrafo 4.8).

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Adulti

Le reazioni avverse segnalate con maggiore frequenza in pazienti trattati con tedizolid fosfato nell'ambito di tutti gli studi clinici controllati di fase 3 (tedizolid fosfato 200 mg una volta al giorno per 6 giorni) sono state nausea (6,9%), cefalea (3,5%), diarrea (3,2%) e vomito (2,3%) con intensità generalmente da lieve a moderata.

Il profilo di sicurezza emerso dal confronto tra pazienti trattati con tedizolid fosfato solo per via endovenosa rispetto alla sola somministrazione orale è risultato simile tranne che per una maggiore frequenza di disturbi gastrointestinali associati alla somministrazione orale.

La sicurezza è stata ulteriormente valutata in uno studio multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, condotto in Cina, nelle Filippine, a Taiwan e negli USA, che includeva un totale di 292 pazienti adulti trattati con tedizolid fosfato 200 mg somministrato per via endovenosa e/o per via orale una volta al giorno per 6 giorni, e 297 pazienti trattati con linezolid 600 mg somministrato per via endovenosa e/o per via orale ogni 12 ore per 10 giorni per ABSSSI. Il profilo di sicurezza in questo studio era simile alle sperimentazioni cliniche di fase 3; tuttavia, le reazioni in sede d'infusione (flebite) sono state riportate più frequentemente (2,7%) nei soggetti trattati con tedizolid fosfato rispetto al gruppo di controllo trattato con linezolid (0%), in particolare tra i pazienti asiatici. Questi risultati indicano una maggiore frequenza di reazioni da infusione (flebite) rispetto a quanto era stato osservato nei precedenti studi clinici con tedizolid fosfato.

Popolazione pediatrica

La sicurezza di tedizolid fosfato è stata valutata in uno studio clinico di fase 3, che includeva 91 pazienti pediatrici (da 12 a < 18 anni di età) con ABSSSI trattati con Sivextro 200 mg somministrato per via e.v. e/o per via orale per 6 giorni e 29 pazienti trattati con agenti di confronto per 10 giorni.

Tabella delle reazioni avverse

Di seguito sono riportate le reazioni avverse osservate in due studi cardine comparativi di fase 3 e in uno studio post-autorizzativo sugli adulti trattati con Sivextro (Tabella 1). Le uniche reazioni avverse riportate in uno studio comparativo di fase 3 in pazienti di età compresa tra 12 e < 18 anni sono state ALT aumentata, AST aumentata e prove di funzionalità epatica anormali. Le reazioni avverse sono classificate in accordo al termine preferito ed alla Classificazione per Sistemi ed Organi, e per frequenza. La frequenza è definita come: molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100$, < 1/10); non comune ($\geq 1/1.000$, < 1/100); raro ($\geq 1/10.000$, < 1/1.000); molto raro (< 1/10.000); non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Tabella 1 Reazioni avverse per sistemi e frequenza riportate negli studi clinici e/o nell'uso post-marketing

Classificazione per sistemi e organi	Frequenza	Reazioni avverse
Infezioni ed infestazioni	<i>Non comune:</i>	Infezione micotica vulvovaginale, infezione micotica, candidiasi vulvovaginale, ascesso, colite da <i>Clostridioides difficile</i> , dermatofitosi, candidiasi orale, infezione delle vie respiratorie
Patologie del sistema emolinfopoietico	<i>Non comune:</i> <i>Non nota*:</i>	Linfoadenopatia Trombocitopenia*
Disturbi del sistema immunitario	<i>Non comune:</i>	Ipersensibilità a farmaci
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	<i>Non comune:</i>	Disidratazione, controllo inadeguato di diabete mellito, iperkaliemia
Disturbi psichiatrici	<i>Non comune:</i>	Insonnia, disturbo del sonno, ansia, incubi
Patologie del sistema nervoso	<i>Comune:</i> <i>Non comune:</i>	Cefalea, capogiro Sonnolenza, disgeusia, tremore, parestesia, ipoestesia
Patologie dell'occhio	<i>Non comune:</i>	Visione offuscata, mosche volanti nel vitreo
Patologie cardiache	<i>Non comune:</i>	Bradicardia
Patologie vascolari	<i>Non comune:</i>	Rossore, vampata di calore
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	<i>Non comune:</i>	Tosse, secchezza nasale, congestione del polmone
Patologie gastrointestinali	<i>Comune:</i> <i>Non comune:</i>	Nausea, diarrea, vomito Dolore addominale, stipsi, fastidio addominale, bocca secca, dispepsia, dolore addominale superiore, flatulenza, malattia da reflusso gastroesofageo, ematochezia, conati di vomito
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	<i>Comune:</i> <i>Non comune:</i>	Prurito generalizzato Iperidrosi, prurito, eruzione cutanea, orticaria, alopecia, esantema eritematoso, eruzione cutanea generalizzata, acne, prurito allergico, eruzione cutanea maculo-papulare, eruzione cutanea papulare, eruzione cutanea pruriginosa
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	<i>Non comune:</i>	Artralgia, spasmi muscolari, dolore dorsale, fastidio agli arti, dolore al collo
Patologie renali e urinarie	<i>Non comune:</i>	Odore urinario anormale
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	<i>Non comune:</i>	Prurito vulvovaginale

Classificazione per sistemi e organi	Frequenza	Reazioni avverse
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione	<i>Comune:</i> <i>Non comune:</i>	Stanchezza, reazioni in sede di infusione (flebite) Brividi, dolore in sede di infusione, irritabilità, piressia, reazione correlata a infusione, edema periferico
Esami diagnostici	<i>Non comune:</i>	Forza di prensione ridotta, transaminasi aumentate, conta dei leucociti ridotta

* Sulla base delle segnalazioni post-marketing. Poiché queste reazioni vengono segnalate volontariamente da una popolazione di numero non definito, non è possibile stimarne in modo affidabile la frequenza che viene, quindi, classificata come non nota.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#).

4.9 Sovradosaggio

In caso di sovradosaggio, Sivextro deve essere interrotto e deve essere somministrata una terapia di supporto generale. L'emodialisi non elimina in misura significativa tedizolid dalla circolazione sistemica. La massima dose singola somministrata negli studi clinici è stata di 1.200 mg. Tutte le reazioni avverse osservate a questo dosaggio sono state di gravità lieve o moderata.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Antibatterici per uso sistemico, altri antibatterici, codice ATC: J01XX11

Meccanismo d'azione

Tedizolid fosfato è un profarmaco di ossazolidinone fosfato. L'attività antibatterica di tedizolid è mediata dal legame con la subunità 50S del ribosoma batterico che determina un'inibizione della sintesi proteica.

Tedizolid è attivo principalmente contro i batteri Gram-positivi.

Tedizolid presenta attività batteriostatica contro enterococchi, stafilococchi e streptococchi *in vitro*.

Resistenza

Le mutazioni più comunemente osservate che provocano resistenza agli ossazolidinoni negli stafilococchi e negli enterococchi interessano una o più copie dei geni 23S rRNA (G2576U e T2500A). Gli organismi resistenti agli ossazolidinoni per via di mutazioni nei geni cromosomici che codificano per il 23S rRNA o per le proteine ribosomiali (L3 e L4) presentano generalmente resistenza crociata a tedizolid.

Un secondo meccanismo di resistenza è codificato da un gene *cfi* (cloramfenicolo-florfenicolo resistenza) trasmesso da plasmide e associato a transposone, che negli stafilococchi e negli enterococchi conferisce resistenza a ossazolidinoni, fenicoli, lincosamidi, pleuromutiline, streptogramina A e macrolidi a 16 membri. A causa del gruppo idrossimetil in posizione C5, tedizolid resta attivo contro ceppi di *Staphylococcus aureus* che esprimono il gene *cfi* in assenza di mutazioni cromosomiche.

Il meccanismo d'azione è differente da quello dei medicinali antibatterici non appartenenti alla classe degli ossazolidinoni, pertanto è improbabile che si verifichi resistenza crociata tra tedizolid e altre classi di medicinali antibatterici.

Attività antibatterica in combinazione con altri agenti antibatterici e antifungini

Studi *in vitro* sull'associazione di tedizolid con amfotericina B, aztreonam, ceftazidime, ceftriaxone, ciprofloxacina, clindamicina, colistina, daptomicina, gentamicina, imipenem, ketoconazolo, minociclina, piperacillina, rifampicina, terbinafina, trimetoprim/sulfametossazolo e vancomicina indicano che non è stata dimostrata né attività sinergica né attività antagonista.

Breakpoint dei test di sensibilità

Di seguito sono indicati i breakpoint di concentrazione minima inibente (MIC) stabiliti da EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing):

Organismi	Concentrazioni inibitorie minime (mg/L)	
	Sensibile ($\leq S$)	Resistente ($R >$)
<i>Staphylococcus</i> spp.	0,5	0,5
Streptococchi beta-emolitici di gruppo A, B, C, G	0,5	0,5
Streptococchi del gruppo <i>Viridans</i> (solo il gruppo <i>Streptococcus anginosus</i>)	0,25	0,25

Relazione farmacocinetica/farmacodinamica

Il rapporto AUC/MIC è il parametro farmacodinamico che ha dimostrato la migliore correlazione con l'efficacia in modelli di infezione da *S. aureus* nella coscia e nel polmone di topo.

In un modello di infezione da *S. aureus* nella coscia di topo, l'attività antibatterica di tedizolid è risultata ridotta in assenza di granulociti. Il rapporto AUC/MIC per ottenere l'attività batteriostatica in topi neutropenici è risultato almeno 16 volte superiore a quello osservato in animali immunocompetenti (vedere paragrafo 4.4).

Efficacia clinica contro patogeni specifici

Studi clinici hanno dimostrato l'efficacia contro i patogeni sensibili a tedizolid *in vitro* elencati sotto ciascuna indicazione.

Infezioni batteriche acute della pelle e della struttura cutanea

- *Staphylococcus aureus*
- *Streptococcus pyogenes*
- *Streptococcus agalactiae*
- *Streptococcus anginosus* (inclusi *S. anginosus*, *S. intermedius* e *S. constellatus*)

Attività antibatterica contro altri patogeni rilevanti

L'efficacia clinica contro i seguenti patogeni non è stata stabilita sebbene studi *in vitro* indicano che, in assenza di meccanismi acquisiti di resistenza, questi patogeni sarebbero sensibili a tedizolid:

- *Staphylococcus lugdunensis*

Popolazione pediatrica

L'Agenzia europea per i medicinali ha rinviato l'obbligo di presentare i risultati degli studi con Sivextro in uno o più sottogruppi della popolazione pediatrica per il trattamento delle infezioni batteriche acute della pelle e della struttura cutanea (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Tedizolid fosfato per via orale ed endovenosa è un profarmaco che viene rapidamente convertito dalle fosfatasi in tedizolid, la porzione microbiologicamente attiva. In questo paragrafo viene discusso solo il profilo farmacocinetico di tedizolid. Studi di farmacocinetica sono stati condotti su volontari sani e analisi di farmacocinetica di popolazione sono state condotte su pazienti arruolati negli studi di fase 3.

Assorbimento

Allo stato stazionario, i valori medi (DS) della C_{max} di tedizolid nella somministrazione orale ed endovenosa di tedizolid fosfato sono risultati simili, rispettivamente pari a 2,2 (0,6) e 3,0 (0,7) mcg/mL, e quelli dell'AUC sono risultati rispettivamente pari a 25,6 (8,5) e 29,2 (6,2) mcg·h/mL. La biodisponibilità assoluta di tedizolid è superiore al 90%. Tedizolid raggiunge le concentrazioni plasmatiche di picco entro circa 3 ore dalla somministrazione orale di tedizolid fosfato a digiuno.

Le concentrazioni di picco (C_{max}) di tedizolid sono ridotte del 26% circa e ritardate di 6 ore se tedizolid fosfato viene somministrato dopo un pasto ad alto tenore di lipidi rispetto a condizioni di digiuno, mentre l'esposizione totale ($AUC_{0-\infty}$) resta invariata a digiuno e a stomaco pieno.

Distribuzione

La capacità di legame medio di tedizolid alle proteine plasmatiche nell'uomo è del 70-90% circa. Il volume medio di distribuzione allo stato stazionario di tedizolid in adulti sani (n=8) in seguito alla somministrazione endovenosa di una dose singola di tedizolid fosfato 200 mg varia da 67 a 80 L.

Biotrasformazione

Tedizolid fosfato è convertito dalle fosfatasi endogene presenti nel plasma e nei tessuti nella porzione microbiologicamente attiva, tedizolid. A parte tedizolid, che rappresenta il 95% circa dell'AUC totale del radiocarbonio nel plasma, non vi sono altri significativi metaboliti circolanti. Quando incubato con pool di microsomi epatici umani, tedizolid è risultato stabile, il che suggerisce che non è un substrato per gli enzimi epatici del CYP450. Molteplici enzimi sulfotransferasi (SULT) (SULT1A1, SULT1A2 e SULT2A1) sono implicati nella biotrasformazione di tedizolid per formare un sulfocongiugato inattivo e non circolante presente negli escreti.

Eliminazione

Tedizolid è eliminato negli escreti, principalmente sotto forma di sulfocongiugato non circolante. In seguito a una singola somministrazione orale a digiuno di tedizolid fosfato marcato con C^{14} , l'eliminazione è avvenuta prevalentemente per via epatica, con l'81,5% della dose radioattiva recuperato nelle feci e il 18% nelle urine e per la maggior parte (>85%) entro 96 ore. Meno del 3% della dose somministrata di tedizolid fosfato è escreto sotto forma di tedizolid attivo. L'emivita di eliminazione di tedizolid è di circa 12 ore e la clearance endovenosa è di 6-7 L/h.

Linearità/Non linearità

Tedizolid ha mostrato una farmacocinetica lineare in relazione a dose e tempo. La C_{max} e l'AUC di tedizolid sono aumentate approssimativamente in misura proporzionale alla dose nell'intervallo di

200-1.200 mg per una singola dose orale e nell'intervallo di 100-400 mg per la somministrazione endovenosa. Le concentrazioni allo stato stazionario vengono raggiunte entro 3 giorni e indicano un modesto accumulo di principio attivo, pari all'incirca al 30%, in seguito a somministrazione orale o endovenosa di più dosi giornaliere, come previsto da un'emivita di circa 12 ore.

Popolazioni particolari

Compromissione renale

In seguito alla somministrazione di una singola dose endovenosa (e.v.) di 200 mg di tedizolid fosfato a 8 soggetti con compromissione renale grave, definita come eGFR <30 mL/min, la C_{max} è rimasta sostanzialmente immutata e l' $AUC_{0-\infty}$ ha subito una variazione inferiore al 10% rispetto a 8 controlli sani appaiati. L'emodialisi non determina un'eliminazione significativa di tedizolid dalla circolazione sistemica, come valutato in soggetti con malattia renale in stadio terminale (eGFR <15 mL/min). La eGFR è stata calcolata tramite l'equazione MDRD4.

Compromissione epatica

In seguito alla somministrazione di una singola dose orale di 200 mg di tedizolid fosfato, la farmacocinetica di tedizolid non è risultata alterata in pazienti con compromissione epatica moderata (n=8) o grave (n=8) (classi B e C di Child-Pugh).

Popolazione anziana (≥ 65 anni)

In seguito alla somministrazione di una singola dose orale di 200 mg di tedizolid fosfato, la farmacocinetica di tedizolid in volontari anziani sani (età pari o superiore a 65 anni, con almeno 5 soggetti di almeno 75 anni; n=14) è risultata sovrapponibile a quella di soggetti di controllo più giovani (età 25-45 anni; n=14).

Popolazione pediatrica

La farmacocinetica di tedizolid è stata valutata negli adolescenti (di età compresa tra 12 e 17 anni; n=20) in seguito alla somministrazione di una singola dose di tedizolid fosfato 200 mg per via orale o per via e.v. e negli adolescenti (di età compresa tra 12 e < 18 anni; n=91) in trattamento con tedizolid fosfato 200 mg somministrato per via e.v. o per via orale ogni 24 ore per 6 giorni. La C_{max} media e l' AUC_{0-24h} stimate allo stato stazionario per tedizolid negli adolescenti erano 3,37 $\mu\text{g/mL}$ e 30,8 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$, sono risultate simili a quelle negli adulti.

Sesso

L'impatto del sesso sulla farmacocinetica di tedizolid fosfato è stato valutato in soggetti maschili e femminili sani nell'ambito di studi clinici e in un'analisi di farmacocinetica di popolazione. La farmacocinetica di tedizolid è risultata simile nei due sessi.

Studi di interazione farmacologica

Effetti di altri medicinali su Sivextro

Studi *in vitro* hanno mostrato che non si prevedono interazioni farmacologiche tra tedizolid e inibitori o induttori degli isoenzimi del citocromo P450 (CYP).

In vitro sono state identificate molteplici isoforme (SULT1A1, SULT1A2 e SULT2A1) delle sulfotransferasi (SULT) che sono in grado di coniugare tedizolid, il che indica che non esiste un singolo isoenzima necessario per la clearance di tedizolid.

Effetti di Sivextro su altri medicinali

Enzimi metabolizzanti il farmaco

Studi *in vitro* nei microsomi epatici umani indicano che tedizolid fosfato e tedizolid non inibiscono in misura significativa il metabolismo mediato da nessuno dei seguenti isoenzimi del CYP (CYP1A2, CYP2C19, CYP2A6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6 e CYP3A4). Tedizolid non altera l'attività di specifici isoenzimi del CYP, ma *in vitro* negli epatociti è stata osservata l'induzione dell'mRNA del CYP3A4.

Uno studio clinico di confronto della farmacocinetica di una dose singola (2 mg) di midazolam (substrato del CYP3A4) somministrata da sola o in associazione con tedizolid fosfato (dose orale di 200 mg una volta al giorno per 10 giorni), non ha evidenziato alcuna differenza clinicamente significativa della C_{max} o dell'AUC di midazolam. Durante il trattamento con Sivextro non è necessario alcun aggiustamento della dose per i substrati co-somministrati del CYP3A4.

Trasportatori di membrana

Il potenziale di tedizolid o di tedizolid fosfato di inibire il trasporto di substrati sonda di importanti trasportatori per la captazione del farmaco (OAT1, OAT3, OATP1B1, OATP1B3, OCT1 e OCT2) e di efflusso (P-gp e BCRP) è stato verificato *in vitro*. Non sono attese interazioni di rilievo clinico con questi trasportatori con la somministrazione della formulazione parenterale.

In uno studio clinico di confronto della farmacocinetica di una dose singola (10 mg) di rosuvastatina (substrato della BCRP) somministrata da sola o in associazione con la somministrazione orale di tedizolid fosfato 200 mg, l'AUC e la C_{max} della rosuvastatina sono aumentate, rispettivamente di circa il 70% e il 55%, quando questa era co-somministrata con Sivextro. Pertanto, Sivextro somministrato per via orale può dar luogo ad un'inibizione della BCRP a livello intestinale.

Inibizione delle monoamino-ossidasi

Tedizolid è un inibitore reversibile delle MAO *in vitro*; tuttavia, non si prevedono interazioni sulla base del confronto dei valori di IC_{50} e delle esposizioni plasmatiche attese nell'uomo. Non sono emerse evidenze di inibizione delle MAO-A negli studi di fase 1 specificamente progettati per indagare il potenziale di questa interazione.

Agenti adrenergici

Sono stati condotti due studi crossover controllati con placebo per valutare il potenziale allo stato stazionario di 200 mg di tedizolid fosfato per via orale per migliorare le risposte pressorie alla pseudoefedrina e alla tiramina in individui sani. Non sono emerse variazioni significative della pressione arteriosa o della frequenza cardiaca con pseudoefedrina. La dose mediana di tiramina necessaria a provocare un aumento della pressione arteriosa sistolica ≥ 30 mmHg rispetto al basale pre-dose è stata di 325 mg con tedizolid fosfato rispetto a 425 mg con placebo. Non si ritiene che la somministrazione di Sivextro con alimenti ricchi in tiramina (ovvero contenenti livelli di tiramina di circa 100 mg) possa indurre una risposta pressoria.

Agenti serotoninergici

In un modello di topo predittivo dell'attività serotoninergica nel cervello non sono state rilevate differenze negli effetti serotoninergici osservati con dosi di tedizolid fosfato fino a 30 volte superiori alla dose equivalente nell'uomo rispetto al controllo con veicolo. I dati sull'interazione tra agenti serotoninergici e tedizolid fosfato nei pazienti sono limitati. Negli studi di fase 3 i soggetti trattati con agenti serotoninergici inclusi antidepressivi quali gli inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRI), gli antidepressivi triciclici e gli agonisti del recettore della serotonina 5-idrossitriptamina (5-HT₁) (triptani), meperidina o buspirone sono stati esclusi.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Non sono stati condotti studi sulla cancerogenicità a lungo termine di tedizolid fosfato.

La ripetuta somministrazione orale ed e.v. di tedizolid fosfato a ratti in studi di tossicologia della

durata di 1 mese e di 3 mesi, ha prodotto ipocellularità (mieloide, eritroide e megacariocitaria) del midollo osseo dose- e tempo-dipendente, con associata riduzione dei globuli rossi, dei globuli bianchi e delle piastrine circolanti. Questi effetti hanno mostrato segni di reversibilità e si sono verificati a livelli di esposizione plasmatica di tedizolid (AUC) ≥ 6 volte superiori all'esposizione plasmatica associata alla dose terapeutica per l'uomo. In uno studio di immunotossicologia sui ratti della durata di 1 mese, la somministrazione orale ripetuta di tedizolid fosfato ha ridotto in misura significativa i linfociti B e T splenici e ha ridotto i titoli di IgG nel plasma. Questi effetti si sono verificati a livelli di esposizione plasmatica (AUC) di tedizolid ≥ 3 volte superiori all'esposizione plasmatica attesa nell'uomo associata alla dose terapeutica.

Uno speciale studio di neuropatologia è stato condotto su ratti pigmentati Long Evans cui è stato somministrato tedizolid fosfato su base giornaliera per un massimo di 9 mesi. In questo studio è stata condotta una valutazione morfologica sensibile del tessuto del sistema nervoso centrale e periferico fissato per perfusione. Non sono emerse evidenze di neurotossicità, incluse modificazioni neurocomportamentali o neuropatia ottica o periferica, associate a tedizolid dopo 1, 3, 6 o 9 mesi di somministrazione orale fino a dosi con livelli di esposizione plasmatica (AUC) fino a 8 volte maggiori all'esposizione plasmatica attesa nell'uomo alla dose terapeutica orale.

Tedizolid fosfato è risultato negativo per la genotossicità in tutti i test *in vitro* (mutazione inversa batterica [Ames], aberrazione cromosomica in cellule polmonari di criceto cinese [CHL]) e in tutti i test *in vivo* (micronucleo del midollo osseo nel topo, sintesi del DNA non programmata nel fegato di ratto). È stata inoltre valutata la genotossicità di tedizolid, generato da tedizolid fosfato in seguito ad attivazione metabolica (*in vitro* e *in vivo*). Tedizolid è risultato positivo in un test di aberrazione cromosomica in cellule CHL *in vitro* ma negativo per la genotossicità in altri test *in vitro* (test di Ames, test di mutagenicità del linfoma di topo) e *in vivo* in un test del micronucleo del midollo osseo nel topo.

Tedizolid fosfato non ha effetti avversi sulla fertilità o sulla capacità riproduttiva di ratti maschio, inclusa la spermatogenesi, a dosi orali fino alla dose massima testata di 50 mg/kg/die o di ratti femmina adulti a dosi orali fino alla dose massima testata di 15 mg/kg/die. Queste dosi equivalgono a margini di esposizione $\geq 5,3$ volte per gli esemplari maschio e $\geq 4,2$ volte per gli esemplari femmina rispetto ai livelli plasmatici di AUC₀₋₂₄ di tedizolid alla dose terapeutica orale per l'uomo.

Studi sullo sviluppo embriofetale nei topi e nei ratti non hanno mostrato evidenze di teratogenicità a livelli di esposizione rispettivamente 4 e 6 volte superiori a quelli attesi nell'uomo. In questi studi tedizolid fosfato ha dimostrato effetti di tossicità sullo sviluppo fetale nei topi e nei ratti. Effetti sullo sviluppo fetale nei topi in assenza di tossicità materna hanno incluso una riduzione del peso fetale e un aumento dell'incidenza di fusione della cartilagine costale (un'esacerbazione della normale predisposizione genetica a variazioni sternali nel ceppo CD-1 di topo) alla dose elevata di 25 mg/kg/die (4 volte il livello di esposizione stimato nell'uomo in base all'AUC). Nei ratti una riduzione del peso fetale e un aumento delle variazioni scheletriche comprese una ridotta ossificazione di sternebre, vertebre e cranio sono stati osservati alla dose elevata di 15 mg/kg/die (6 volte l'esposizione stimata nell'uomo in base all'AUC) e sono stati associati a tossicità materna (riduzione del peso corporeo materno). I livelli NOAEL (*No Observed Adverse Effect Level*) per la tossicità fetale nei topi (5 mg/kg/die) e la tossicità materna e fetale nei ratti (2,5 mg/kg/die) sono risultati associati ai valori dell'area sotto la curva (AUC) plasmatici di tedizolid approssimativamente equivalenti al valore di AUC di tedizolid associato alla dose terapeutica orale per l'uomo.

Tedizolid è escreto nel latte di femmine di ratto e le concentrazioni osservate sono risultate simili a quelle misurate nel plasma materno.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Mannitolo

Idrossido di sodio (per la correzione del pH)
Acido cloridrico (per la correzione del pH)

6.2 Incompatibilità

Questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali ad eccezione di quelli menzionati nel paragrafo 6.6. Sivextro è incompatibile con soluzioni contenenti cationi bivalenti (per es. Ca^{2+} , Mg^{2+}), incluse l'iniezione di Ringer lattato e la soluzione di Hartmann.

6.3 Periodo di validità

3 anni.

Il tempo di conservazione del prodotto ricostituito (dalla ricostituzione alla diluizione alla somministrazione) non deve superare le 24 ore se conservato a temperatura ambiente o in frigorifero (2°C - 8°C).

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione. Per le condizioni di conservazione dopo la ricostituzione e la diluizione del medicinale vedere paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flaconcino tubolare in vetro borosilicato trasparente di tipo I (10 mL) con tappo in gomma clorobutilica siliconata di colore grigio.
Disponibile in confezioni da 1 e 6 flaconcini.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

I flaconcini di Sivextro sono solo monouso.

Sivextro deve essere somministrato solo mediante infusione endovenosa. Non deve essere somministrato in bolo endovenoso.

Preparare la soluzione per infusione in asepsi. Il contenuto del flaconcino deve essere ricostituito con 4 mL di acqua per preparazioni iniettabili e fatto roteare delicatamente fino al completo scioglimento della polvere. Evitare di agitare il flaconcino o di muoverlo rapidamente perché può formarsi schiuma.

Per la somministrazione, la soluzione ricostituita deve essere ulteriormente diluita in 250 mL di soluzione di sodio cloruro allo 0,9% per iniezione. La sacca non deve essere agitata. La soluzione risultante è una soluzione limpida incolore o di colore giallo chiaro che deve essere somministrata nell'arco di circa 1 ora.

Essendo disponibili solo dati limitati sulla compatibilità di Sivextro con altri agenti per via endovenosa, additivi o altri medicinali non devono essere aggiunti ai flaconcini monouso di Sivextro né infusi in concomitanza. Se si utilizza la stessa linea endovenosa per l'infusione sequenziale di medicinali diversi, la linea deve essere irrigata con sodio cloruro allo 0,9% prima e dopo l'infusione.

Prima della somministrazione la soluzione ricostituita deve essere controllata visivamente per verificare l'assenza di particelle. Le soluzioni ricostituite contenenti particelle visibili devono essere eliminate.

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Paesi Bassi

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/15/991/002
EU/1/15/991/003

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 23 marzo 2015
Data del rinnovo più recente: 09 gennaio 2020

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali, <http://www.ema.europa.eu>.

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome ed indirizzo del(dei) produttore(i) responsabile(i) del rilascio dei lotti

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Paesi Bassi

Patheon Italia S.p.A.
2° Trav. SX Via Morolense, 5
03013 Ferentino
Italia

Il foglio illustrativo del medicinale deve riportare il nome e l'indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti in questione.

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

• Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della Direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

• Piano di gestione del rischio (RMP)

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea dei medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

SCATOLA IN CARTONE ESTERNA

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Sivextro 200 mg compresse rivestite con film
tedizolid fosfato

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I)
ATTIVO(I)**

Ogni compressa rivestita con film contiene 200 mg di tedizolid fosfato.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Compressa rivestita con film
6 x 1 compresse rivestite con film

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

Uso orale

**6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE
FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Paesi Bassi

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/15/991/001

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Sivextro

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP

BLISTER

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Sivextro 200 mg compresse
tedizolid fosfato

2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

MSD

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. ALTRO

Sollevare, quindi premere

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

SCATOLA IN CARTONE ESTERNA (FLACONCINO)

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Sivextro 200 mg polvere per concentrato per soluzione per infusione
tedizolid fosfato

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I)
ATTIVO(I)**

Ogni flaconcino contiene tedizolid fosfato disodico corrispondente a 200 mg di tedizolid fosfato.
Dopo la ricostituzione ogni mL contiene 50 mg di tedizolid fosfato.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Eccipienti: mannitolo, idrossido di sodio, acido cloridrico

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Polvere per concentrato per soluzione per infusione
1 flaconcino
6 flaconcini

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

Uso endovenoso dopo la ricostituzione e la diluizione

Solo monouso

**6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE
FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Paesi Bassi

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/15/991/002 1 flaconcino
EU/1/15/991/003 6 flaconcini

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Giustificazione per non apporre il Braille accettata

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI
PICCOLE DIMENSIONI**

ETICHETTA DEL FLACONCINO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Sivextro 200 mg polvere per concentrato
tedizolid fosfato
e.v.

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

3. DATA DI SCADENZA

EXP

4. NUMERO DI LOTTO

Lot

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

200 mg

6. ALTRO

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Foglio illustrativo: informazioni per il paziente

Sivextro 200 mg compresse rivestite con film tedizolid fosfato

Legga attentamente questo foglio prima di prendere questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio

1. Cos'è Sivextro e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di prendere Sivextro
3. Come prendere Sivextro
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Sivextro
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos'è Sivextro e a cosa serve

Sivextro è un antibiotico contenente il principio attivo tedizolid fosfato. È un medicinale appartenente alla classe dei cosiddetti "ossazolidinoni".

Viene utilizzato nel trattamento delle infezioni della pelle e dei tessuti sottocutanei negli adulti e negli adolescenti di età pari o superiore a 12 anni.

Agisce arrestando la crescita di determinati batteri che possono causare infezioni gravi.

2. Cosa deve sapere prima di prendere Sivextro

Non prenda Sivextro

- se è allergico a tedizolid fosfato o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).

Avvertenze e precauzioni

Il medico avrà deciso se Sivextro è indicato nel trattamento della sua infezione.

Si rivolga al medico o all'infermiere prima di prendere Sivextro se presenta una delle seguenti condizioni:

- soffre di diarrea o ha sofferto di diarrea durante (o fino a 2 mesi dopo) l'assunzione di antibiotici in passato.
- è allergico ad altri medicinali appartenenti alla classe degli "ossazolidinoni" (per es. linezolid, cicloserina).
- ha una storia di sanguinamento o facile formazione di lividi (che può essere un segno di un numero basso di piastrine, le piccole cellule coinvolte nella coagulazione del sangue).
- ha problemi ai reni.
- assume determinati medicinali per il trattamento della depressione, noti come triciclici, SSRI (inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina), oppioidi o inibitori MAO (inibitori delle monoamino-ossidasi). L'uso di questi medicinali insieme a tedizolid fosfato può portare alla sindrome serotoninergica, una condizione potenzialmente pericolosa per la vita (con sintomi

come sensazione di disorientamento, difficoltà di concentrazione, febbre alta, aumento dei riflessi, difficoltà a coordinare i movimenti muscolari). Per gli esempi vedere “Altri medicinali e Sivextro”.

- assume determinati medicinali per il trattamento dell’emicrania noti come “triptani”. Per gli esempi vedere “Altri medicinali e Sivextro”.

Si rivolga al medico o al farmacista se non è sicuro di assumere uno di questi medicinali.

Diarrea

Informi immediatamente il medico in caso di diarrea durante o dopo il trattamento. Non assuma alcun medicinale per trattare la diarrea senza prima consultare il medico.

Resistenza agli antibiotici

I batteri possono sviluppare resistenza al trattamento con antibiotici nel tempo. Ciò significa che gli antibiotici non sono in grado di arrestare la crescita dei batteri e trattare la sua infezione. Il medico deciderà se lei debba ricevere Sivextro per trattare la sua infezione.

Possibili effetti indesiderati

Con Sivextro o un altro agente appartenente alla classe degli ossazolidinoni con durata del trattamento superiore a quella raccomandata per Sivextro sono stati osservati determinati effetti indesiderati. Informi immediatamente il medico se durante il trattamento con Sivextro manifesta una delle condizioni seguenti:

- bassa conta dei globuli bianchi
- anemia (bassa conta dei globuli rossi)
- sanguinamento o facile formazione di lividi
- perdita di sensibilità nelle mani o nei piedi (come intorpidimento, sensazione di formicolio o pizzicore, dolore pungente)
- problemi alla vista come vista offuscata, alterazioni della percezione dei colori, difficoltà a distinguere i dettagli o riduzione del campo visivo.

Bambini

Questo medicinale non deve essere usato nei bambini al di sotto dei 12 anni di età poiché non sono stati effettuati sufficienti studi su questa popolazione.

Altri medicinali e Sivextro

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale. È molto importante che lei informi il medico se assume anche:

- amitriptilina, citalopram, clomipramina, dosulepina, doxepina, fluoxetina, fluvoxamina, imipramina, isocarbossazide, lofepramina, moclobemide, paroxetina, fenelzina, selegilina, sertralina, duloxetina e venlafaxina (usati nel trattamento della depressione). Esiste il rischio che tedizolid fosfato possa interagire con alcuni medicinali, compresi quelli menzionati, causando effetti indesiderati come modifiche della pressione del sangue o della temperatura.
- sumatriptan, zolmitriptan (usati nel trattamento dell’emicrania)
- oppioidi (come fentanil)
- imatinib, lapatinib (usati nel trattamento del cancro)
- metotrexato (usato nel trattamento del cancro, dell’artrite reumatoide o della psoriasi)
- sulfasalazina (usata nel trattamento delle malattie intestinali infiammatorie)
- topotecan (usato nel trattamento del cancro)
- statine come pitavastatina, rosuvastatina (usate per abbassare il colesterolo nel sangue)

Sivextro può interferire con gli effetti di questi medicinali. Il medico le fornirà maggiori informazioni.

Gravidanza e allattamento

Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza, o se sta allattando con latte materno chiedi consiglio al medico o al farmacista prima di prendere questo medicinale.

Non è noto se Sivextro sia escreto nel latte materno umano. Chieda consiglio al medico prima di allattare il suo bambino.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Non si metta alla guida di veicoli né utilizzi macchinari se avverte capogiri o stanchezza dopo l'assunzione di questo medicinale.

3. Come prendere Sivextro

Prenda questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico o del farmacista. Se ha dubbi consulti il medico o il farmacista.

La dose raccomandata è una compressa da 200 mg una volta al giorno per 6 giorni. Le compresse devono essere ingerite intere e possono essere assunte con o senza cibo o bevande.

Si rivolga al medico se non nota miglioramenti o se nota un peggioramento dei sintomi dopo 6 giorni.

Se prende più Sivextro di quanto deve

Contatti quanto prima il medico, il farmacista o il Pronto soccorso del più vicino ospedale se ha assunto più compresse del dovuto e porti con sé il medicinale.

Se dimentica di prendere Sivextro

Se dimentica di prendere il medicinale, assuma la dose quanto prima fino a 8 ore prima della successiva dose programmata. Se il tempo alla dose successiva è inferiore a 8 ore, attenda fino alla successiva dose programmata. Non prenda una dose doppia per compensare la dimenticanza della dose. Se ha qualsiasi dubbio chiedi consiglio al farmacista.

Per completare il ciclo di trattamento deve assumere tutte le 6 compresse, anche se ha saltato una dose.

Se interrompe il trattamento con Sivextro

Se interrompe il trattamento con Sivextro senza consultare il medico, i suoi sintomi possono peggiorare. Si rivolga al medico o al farmacista prima di interrompere il trattamento con Sivextro.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico o al farmacista.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Informi immediatamente il medico in caso di diarrea durante o dopo il trattamento.

Altri effetti indesiderati possono includere:

Effetti indesiderati comuni (possono interessare fino a 1 persona su 10)

- Nausea
- Vomito
- Mal di testa
- Prurito in tutto il corpo
- Stanchezza
- Capogiri

Effetti indesiderati non comuni (possono interessare fino a 1 persona su 100)

- Infezioni fungine di pelle, bocca e vagina (mughetto orale/vaginale)
- Prurito (incluso il prurito da reazione allergica), caduta dei capelli, acne, eruzione cutanea con arrossamento e/o prurito o orticaria, sudorazione eccessiva
- Riduzione o perdita della sensibilità cutanea, sensazione di formicolio o pizzicore sulla pelle

- Vampate o arrossamento/rossore del volto, del collo o della parte superiore del torace
- Ascenso (gonfiore con raccolta di pus)
- Infezione, infiammazione o prurito vaginale
- Ansia, irritabilità, brividi o tremori
- Infezione del tratto respiratorio (seni paranasali, gola e torace)
- Secchezza nasale, congestione toracica, tosse
- Sonnolenza, anomalie del ciclo del sonno, disturbi del sonno, incubi (sogni spiacevoli/inquietanti)
- Bocca secca, stipsi, indigestione, dolore/disagio addominale, conati di vomito, stimolo del vomito, presenza di sangue di colore rosso vivo nelle feci
- Malattia da reflusso gastroesofageo (bruciore di stomaco, dolore o difficoltà di deglutizione), flatulenza/meteorismo
- Dolore articolare, spasmi muscolari, mal di schiena, dolore al collo, dolore/disagio agli arti, riduzione della forza di presa
- Offuscamento della vista, “mosche volanti” (piccole forme fluttuanti nel campo visivo)
- Gonfiore o ingrossamento dei linfonodi
- Reazione allergica
- Disidratazione
- Diabete scarsamente controllato
- Alterazione del senso del gusto
- Battito cardiaco rallentato
- Febbre
- Gonfiore di caviglie e/o piedi
- Urine di odore anomalo, anomalie agli esami del sangue

Frequenza non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)

- Sanguinamento o facile formazione di lividi (a causa del basso numero di piastrine, le piccole cellule coinvolte nella coagulazione del sangue)

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite [il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V](#). Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Sivextro

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sulla scatola o sull'etichetta del blister dopo Scad. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chiedi al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Sivextro

- Il principio attivo è tedizolid fosfato. Ogni compressa rivestita con film contiene 200 mg di tedizolid fosfato.
- Gli altri componenti sono: cellulosa microcristallina, mannitolo, povidone, crospovidone e magnesio stearato nel nucleo della compressa. Il rivestimento con film della compressa contiene

alcol polivinilico, biossido di titanio (E171), macrogol, talco e ossido di ferro giallo (E172).

Descrizione dell'aspetto di Sivextro e contenuto della confezione

Sivextro è una compressa rivestita con film, di colore giallo e di forma ovale, con 'TZD' impresso su un lato e '200' sull'altro.

È disponibile in 6 × 1 compresse in blister divisibili per dose unitaria.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e Produttore

Merck Sharp & Dohme B.V.

Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Paesi Bassi

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

België/Belgique/Belgien

MSD Belgium
Tél/Tel: +32(0)27766211
dpoc_belux@merck.com

България

Мерк Шарп и Доум България ЕООД
Тел.: +359 2 819 3737
info-msdbg@merck.com

Česká republika

Merck Sharp & Dohme s.r.o.
Tel.: +420 233 010 111
dpoc_czechslovak@merck.com

Danmark

MSD Danmark ApS
Tlf: +45 4482 4000
dkmail@merck.com

Deutschland

MSD Sharp & Dohme GmbH
Tel: 0800 673 673 673 (+49 (0) 89 4561 0)
e-mail@msd.de

Eesti

Merck Sharp & Dohme OÜ
Tel.: +372 6144 200
msdeesti@merck.com

Ελλάδα

MSD Α.Φ.Β.Ε.Ε.
Τηλ: +30 210 98 97 300
dpoc_greece@merck.com

España

Merck Sharp & Dohme de España, S.A.
Tel: +34 91 321 06 00
msd_info@merck.com

Lietuva

UAB Merck Sharp & Dohme
Tel.: +370 5 278 02 47
msd_lietuva@merck.com

Luxembourg/Luxemburg

MSD Belgium
Tél/Tel: +32(0)27766211
dpoc_belux@merck.com

Magyarország

MSD Pharma Hungary Kft.
Tel.: +36 1 888 5300
hungary_msd@merck.com

Malta

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Tel: 8007 4433 (+356 99917558)
malta_info@merck.com

Nederland

Merck Sharp & Dohme B.V.
Tel: 0800 9999000 (+31 23 5153153)
medicalinfo.nl@merck.com

Norge

MSD (Norge) AS
Tlf: +47 32 20 73 00
msdnorge@msd.no

Österreich

Merck Sharp & Dohme Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0) 1 26 044
dpoc_austria@merck.com

Polska

MSD Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 549 51 00
msdpolska@merck.com

France

MSD France
Tél: + 33 (0) 1 80 46 40 40

Hrvatska

Merck Sharp & Dohme d.o.o.
Tel: + 385 1 6611 333
croatia_info@merck.com

Ireland

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health)
Limited
Tel: +353 (0)1 2998700
medinfo_ireland@merck.com

Ísland

Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

Italia

MSD Italia S.r.l.
Tel: 800 23 99 89 (+39 06 361911)
medicalinformation.it@msd.com

Κύπρος

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Τηλ.: 800 00 673 (+357 22866700)
cyprus_info@merck.com

Latvija

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija
Tel: +371 67364224
msd_lv@merck.com

Portugal

Merck Sharp & Dohme, Lda
Tel: +351 21 4465700
inform_pt@merck.com

România

Merck Sharp & Dohme Romania S.R.L.
Tel: +40 21 529 29 00
msdromania@merck.com

Slovenija

Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila d.o.o.
Tel: +386 1 5204 201
msd.slovenia@merck.com

Slovenská republika

Merck Sharp & Dohme, s. r. o.
Tel.: +421 2 58282010
dpoc_czechslovak@merck.com

Suomi/Finland

MSD Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0)9 804 650
info@msd.fi

Sverige

Merck Sharp & Dohme (Sweden) AB
Tel: +46 77 5700488
medicinskinfo@merck.com

United Kingdom (Northern Ireland)

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health)
Limited
Tel: +353 (0)1 2998700
medinfoNI@msd.com

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il {MM/AAAA}.

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali, <http://www.ema.europa.eu>.

Foglio illustrativo: informazioni per il paziente

Sivextro 200 mg polvere per concentrato per soluzione per infusione tedizolid fosfato

Legga attentamente questo foglio prima di ricevere questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o all'infermiere.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o all'infermiere. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio

1. Cos'è Sivextro e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di ricevere Sivextro
3. Come le sarà somministrato Sivextro
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Sivextro
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos'è Sivextro e a cosa serve

Sivextro è un antibiotico contenente il principio attivo tedizolid fosfato. È un medicinale appartenente alla classe dei cosiddetti "ossazolidinoni".

Viene utilizzato nel trattamento delle infezioni della pelle e dei tessuti sottocutanei negli adulti e negli adolescenti di età pari o superiore a 12 anni.

Agisce arrestando la crescita di determinati batteri che possono causare infezioni gravi.

2. Cosa deve sapere prima di ricevere Sivextro

Non usi Sivextro:

- se è allergico a tedizolid fosfato o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).

Avvertenze e precauzioni

Il medico avrà deciso se Sivextro è indicato nel trattamento della sua infezione.

Si rivolga al medico o all'infermiere prima di ricevere Sivextro se presenta una delle seguenti condizioni:

- soffre di diarrea o ha sofferto di diarrea durante (o fino a 2 mesi dopo) l'assunzione di antibiotici in passato.
- è allergico ad altri medicinali appartenenti alla classe degli "ossazolidinoni" (per es. linezolid, cicloserina).
- ha una storia di sanguinamento o facile formazione di lividi (che può essere un segno di un numero basso di piastrine, le piccole cellule coinvolte nella coagulazione del sangue).
- ha problemi ai reni.
- assume determinati medicinali per il trattamento della depressione, noti come triciclici, SSRI (inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina), oppioidi o inibitori MAO (inibitori delle monoamino-ossidasi). L'uso di questi medicinali insieme a tedizolid fosfato può portare alla sindrome serotoninergica, una condizione potenzialmente pericolosa per la vita (con sintomi come sensazione di disorientamento, difficoltà di concentrazione, febbre alta, aumento dei riflessi, difficoltà a coordinare i movimenti muscolari). Per gli esempi vedere "Altri medicinali e

Sivextro”.

- assume determinati medicinali per il trattamento dell’emicrania noti come “triptani”. Per gli esempi vedere “Altri medicinali e Sivextro”.

Si rivolga al medico o al farmacista se non è sicuro di assumere uno di questi medicinali.

Diarrea

Informi immediatamente il medico in caso di diarrea durante o dopo il trattamento. Non assuma alcun medicinale per trattare la diarrea senza prima consultare il medico.

Resistenza agli antibiotici

I batteri possono sviluppare resistenza al trattamento con antibiotici nel tempo. Ciò significa che gli antibiotici non sono in grado di arrestare la crescita dei batteri e trattare la sua infezione. Il medico deciderà se lei debba ricevere Sivextro per trattare la sua infezione.

Possibili effetti indesiderati

Con Sivextro o un altro agente appartenente alla classe degli ossazolidinoni con durata del trattamento superiore a quella raccomandata per Sivextro sono stati osservati determinati effetti indesiderati. Informi immediatamente il medico se durante il trattamento con Sivextro manifesta una delle condizioni seguenti:

- bassa conta dei globuli bianchi
- anemia (bassa conta dei globuli rossi)
- sanguinamento o facile formazione di lividi
- perdita di sensibilità nelle mani o nei piedi (come intorpidimento, sensazione di formicolio o pizzicore, dolore pungente)
- problemi alla vista come vista offuscata, alterazioni della percezione dei colori, difficoltà a distinguere i dettagli o riduzione del campo visivo.

Bambini

Questo medicinale non deve essere usato nei bambini al di sotto dei 12 anni di età poiché non sono stati effettuati sufficienti studi su questa popolazione.

Altri medicinali e Sivextro

Informi il medico o l’infermiere se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale. È molto importante che lei informi il medico se assume anche:

- amitriptilina, citalopram, clomipramina, dosulepina, doxepina, fluoxetina, fluvoxamina, imipramina, isocarbossazide, lofepramina, moclobemide, paroxetina, fenelzina, selegilina, sertralina, duloxetina e venlafaxina (usati nel trattamento della depressione). Esiste il rischio che tedizolid fosfato possa interagire con alcuni medicinali, compresi quelli menzionati, causando effetti indesiderati come modifiche della pressione del sangue o della temperatura.
- sumatriptan, zolmitriptan (usati nel trattamento dell’emicrania)
- oppioidi (come fentanil)

Gravidanza e allattamento

Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza, o se sta allattando con latte materno chiedi consiglio al medico o all’infermiere prima di usare questo medicinale.

Non è noto se Sivextro sia escreto nel latte materno umano. Chiedi consiglio al medico prima di allattare il suo bambino.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Non si metta alla guida di veicoli né utilizzi macchinari se avverte capogiri o stanchezza dopo l’assunzione di questo medicinale.

Sivextro contiene sodio

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per flaconcino, cioè essenzialmente “senza sodio”.

3. Come le sarà somministrato Sivextro

Sivextro le sarà somministrato da un medico o da un infermiere.

Le sarà somministrato mediante un'infusione direttamente in vena (endovenosa) nell'arco di circa 1 ora.

Riceverà un'infusione da 200 mg di Sivextro una volta al giorno per 6 giorni.

Si rivolga al medico se non nota miglioramenti o se nota un peggioramento dei sintomi dopo 6 giorni.

Se riceve più Sivextro di quanto deve

Informi immediatamente il medico o l'infermiere se la preoccupa il fatto di aver ricevuto una quantità eccessiva di Sivextro.

Se salta una dose di Sivextro

Informi immediatamente il medico o l'infermiere se la preoccupa il fatto di potere aver saltato una dose di Sivextro.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico o all'infermiere.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Informi immediatamente il medico in caso di diarrea durante o dopo il trattamento.

Altri effetti indesiderati possono includere:

Effetti indesiderati comuni (possono interessare fino a 1 persona su 10)

- Nausea
- Vomito
- Mal di testa
- Prurito in tutto il corpo
- Stanchezza
- Capogiri
- Gonfiore o dolore nel sito di infusione.

Effetti indesiderati non comuni (possono interessare fino a 1 persona su 100)

- Infezioni fungine di pelle, bocca e vagina (mughetto orale/vaginale)
- Prurito (incluso il prurito da reazione allergica), caduta dei capelli, acne, eruzione cutanea con arrossamento e/o prurito o orticaria, sudorazione eccessiva
- Riduzione o perdita della sensibilità cutanea, sensazione di formicolio o pizzicore sulla pelle
- Vampate o arrossamento/rossore del volto, del collo o della parte superiore del torace
- Ascenso (gonfiore con raccolta di pus)
- Infezione, infiammazione o prurito vaginale
- Ansia, irritabilità, brividi o tremori
- Infezione del tratto respiratorio (seni paranasali, gola e torace)
- Secchezza nasale, congestione toracica, tosse
- Sonnolenza, anomalie del ciclo del sonno, disturbi del sonno, incubi (sogni spiacevoli/inquietanti)
- Bocca secca, stipsi, indigestione, dolore/disagio addominale, conati di vomito, stimolo del vomito, presenza di sangue di colore rosso vivo nelle feci
- Malattia da reflusso gastroesofageo (bruciore di stomaco, dolore o difficoltà di deglutizione),

flatulenza/meteorismo

- Dolore articolare, spasmi muscolari, mal di schiena, dolore al collo, dolore/disagio agli arti, riduzione della forza di presa
- Offuscamento della vista, “mosche volanti” (piccole forme fluttuanti nel campo visivo)
- Gonfiore o ingrossamento dei linfonodi
- Reazione allergica
- Disidratazione
- Diabete scarsamente controllato
- Alterazione del senso del gusto
- Battito cardiaco rallentato
- Febbre
- Gonfiore di caviglie e/o piedi
- Urine di odore anomalo, anomalie agli esami del sangue
- Reazioni da infusione (brividi di freddo, fremiti o tremori con febbre, dolore muscolare, gonfiore del volto, debolezza, svenimento, respiro corto, costrizione toracica e angina pectoris).

Frequenza non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)

- Sanguinamento o facile formazione di lividi (a causa del basso numero di piastrine, le piccole cellule coinvolte nella coagulazione del sangue)

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o all’infermiere. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite [il sistema nazionale di segnalazione riportato nell’allegato V](#). Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Sivextro

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sull’etichetta del flaconcino dopo EXP. La data di scadenza si riferisce all’ultimo giorno di quel mese.

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

Non usi questo medicinale se nota la presenza di particelle o se la soluzione è opaca.

Una volta aperto, il medicinale deve essere utilizzato immediatamente. In caso contrario, la soluzione ricostituita e diluita deve essere conservata a temperatura ambiente o in frigorifero tra 2°C e 8°C e somministrata entro 24 ore dopo la ricostituzione.

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale, inclusi i materiali utilizzati per la ricostituzione, la diluizione e la somministrazione, devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Sivextro

- Il principio attivo è tedizolid fosfato. Ogni flaconcino di polvere contiene tedizolid fosfato disodico pari a 200 mg di tedizolid fosfato.
- Gli altri componenti sono mannitolo, idrossido di sodio (per la correzione del pH) e acido cloridrico (per la correzione del pH).

Descrizione dell'aspetto di Sivextro e contenuto della confezione

Sivextro è una polvere per concentrato per soluzione per infusione di colore bianco-biancastro contenuta in un flaconcino di vetro. La polvere deve essere ricostituita nel flaconcino con 4 mL di acqua per preparazioni iniettabili. La soluzione ricostituita deve essere prelevata dal flaconcino e aggiunta a una sacca per infusione contenente cloruro di sodio allo 0,9% in ospedale.

È disponibile in confezioni da 1 o 6 flaconcini.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Paesi Bassi

Produttore

Patheon Italia S.p.A.
2° Trav. SX Via Morolense, 5
03013 Ferentino
Italia

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

België/Belgique/Belgien

MSD Belgium
Tél/Tel: +32(0)27766211
dpoc_belux@merck.com

България

Мерк Шарп и Доум България ЕООД
Тел.: +359 2 819 3737
info-msdbg@merck.com

Česká republika

Merck Sharp & Dohme s.r.o.
Tel.: +420 233 010 111
dpoc_czechslovak@merck.com

Danmark

MSD Danmark ApS
Tlf: +45 4482 4000
dkmail@merck.com

Deutschland

MSD Sharp & Dohme GmbH
Tel: 0800 673 673 673 (+49 (0) 89 4561 0)
e-mail@msd.de

Eesti

Merck Sharp & Dohme OÜ
Tel.: +372 6144 200
msdeesti@merck.com

Lietuva

UAB Merck Sharp & Dohme
Tel.: +370 5 278 02 47
msd_lietuva@merck.com

Luxembourg/Luxemburg

MSD Belgium
Tél/Tel: +32(0)27766211
dpoc_belux@merck.com

Magyarország

MSD Pharma Hungary Kft.
Tel.: +36 1 888 5300
hungary_msd@merck.com

Malta

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Tel: 8007 4433 (+356 99917558)
malta_info@merck.com

Nederland

Merck Sharp & Dohme B.V.
Tel: 0800 9999000 (+31 23 5153153)
medicalinfo.nl@merck.com

Norge

MSD (Norge) AS
Tlf: +47 32 20 73 00
msdnorge@msd.no

Ελλάδα

MSD A.Φ.B.E.E.
Τηλ: +30 210 98 97 300
dpoc_greece@merck.com

España

Merck Sharp & Dohme de España, S.A.
Tel: +34 91 321 06 00
msd_info@merck.com

France

MSD France
Tél: + 33 (0) 1 80 46 40 40

Hrvatska

Merck Sharp & Dohme d.o.o.
Tel: + 385 1 6611 333
croatia_info@merck.com

Ireland

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health)
Limited
Tel: +353 (0)1 2998700
medinfo_ireland@merck.com

Ísland

Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

Italia

MSD Italia S.r.l.
Tel: 800 23 99 89 (+39 06 361911)
medicalinformation.it@msd.com

Κύπρος

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Τηλ.: 800 00 673 (+357 22866700)
cyprus_info@merck.com

Latvija

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija
Tel: +371 67364224
msd_lv@merck.com

Österreich

Merck Sharp & Dohme Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0) 1 26 044
dpoc_austria@merck.com

Polska

MSD Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 549 51 00
msdpolska@merck.com

Portugal

Merck Sharp & Dohme, Lda
Tel: +351 21 4465700
inform_pt@merck.com

România

Merck Sharp & Dohme Romania S.R.L.
Tel: +40 21 529 29 00
msdromania@merck.com

Slovenija

Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila d.o.o.
Tel: +386 1 5204 201
msd.slovenia@merck.com

Slovenská republika

Merck Sharp & Dohme, s. r. o.
Tel.: +421 2 58282010
dpoc_czechslovak@merck.com

Suomi/Finland

MSD Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0)9 804 650
info@msd.fi

Sverige

Merck Sharp & Dohme (Sweden) AB
Tel: +46 77 5700488
medicinskinfo@merck.com

United Kingdom (Northern Ireland)

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health)
Limited
Tel: +353 (0)1 2998700
medinfoNI@msd.com

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il {MM/AAAA}.

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali, <http://www.ema.europa.eu>.

Le informazioni seguenti sono destinate esclusivamente agli operatori sanitari:

Importante: prima di prescrivere il medicinale, consultare il Riassunto delle caratteristiche del prodotto (RCP).

I pazienti che iniziano il trattamento con la formulazione parenterale possono passare alla formulazione orale se clinicamente indicato.

Sivextro deve essere ricostituito con acqua per preparazioni iniettabili e successivamente diluito in 250 mL di sodio cloruro allo 0,9% per infusione.

Essendo disponibili solo dati limitati sulla compatibilità di Sivextro con altri agenti per via endovenosa, additivi o altri medicinali non devono essere aggiunti ai flaconcini monouso di Sivextro né infusi in concomitanza. Se si utilizza la stessa linea endovenosa per l'infusione sequenziale di medicinali diversi, la linea deve essere irrigata con sodio cloruro allo 0,9% prima e dopo l'infusione. Non utilizzare l'iniezione di Ringer lattato o soluzione di Hartmann.

Ricostituzione

Preparare la soluzione per infusione in asepsi. Il contenuto del flaconcino deve essere ricostituito con 4 mL di acqua per preparazioni iniettabili e fatto roteare delicatamente fino al completo scioglimento della polvere. Evitare di agitare il flaconcino o di muoverlo rapidamente perché può formarsi schiuma.

Diluizione

Per la somministrazione, la soluzione ricostituita deve essere ulteriormente diluita in 250 mL di sodio cloruro allo 0,9%. Non agitare la sacca. La soluzione risultante è una soluzione limpida incolore o di colore giallo chiaro.

Infusione

Prima della somministrazione la soluzione ricostituita deve essere controllata visivamente per verificare l'assenza di particelle. Le soluzioni ricostituite contenenti particelle visibili devono essere eliminate.

Sivextro deve essere somministrato per via endovenosa nell'arco di circa 1 ora.

La soluzione ricostituita deve essere somministrata solo mediante infusione endovenosa. Non deve essere somministrata in bolo endovenoso. Sivextro non deve essere miscelato con altri medicinali.

Ogni flaconcino è solo monouso.

ALLEGATO IV

**CONCLUSIONI SCIENTIFICHE E MOTIVAZIONI PER LA VARIAZIONE DEI TERMINI
DELLE AUTORIZZAZIONI ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Conclusioni scientifiche

Tenendo conto della valutazione del Comitato per la valutazione dei rischi in farmacovigilanza (*Pharmacovigilance and Risk Assessment Committee*, PRAC) dei Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (*Periodic Safety Update Report*, PSUR) per tedizolid fosfato, le conclusioni scientifiche del PRAC sono le seguenti:

Alla luce dei dati disponibili sulla sindrome serotoninergica provenienti dalla letteratura e dalle segnalazioni spontanee che includono, in alcuni casi, una stretta relazione temporale, un *de-challenge* e/o un *re-challenge* positivo e in considerazione di un meccanismo d'azione plausibile, il PRAC ritiene che una relazione causale tra tedizolid fosfato e sindrome serotoninergica sia almeno una possibilità ragionevole. Il PRAC ha concluso che le informazioni sul prodotto dei prodotti contenenti tedizolid fosfato devono essere modificate di conseguenza.

Avendo esaminato la raccomandazione del PRAC, il Comitato dei medicinali per uso umano (*Committee for Human Medicinal Products*, CHMP) concorda con le relative conclusioni generali e con le motivazioni della raccomandazione.

Motivazioni per la variazione dei termini delle autorizzazioni all'immissione in commercio

Sulla base delle conclusioni scientifiche su tedizolid fosfato il CHMP ritiene che il rapporto beneficio/rischio dei medicinali contenenti tedizolid fosfato sia invariato fatte salve le modifiche proposte alle informazioni del prodotto.

Il CHMP raccomanda la variazione dei termini delle autorizzazioni all'immissione in commercio.