

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Sivextro 200 mg comprimidos revestidos por película

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada comprimido revestido por película contém 200 mg de fosfato de tedizolida.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido revestido por película (comprimido).

Comprimido revestido por película amarelo, oval (13,8 mm de comprimento por 7,4 mm de largura) com a impressão “TZD” na face anversa e ‘200’ na face reversa.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Sivextro é indicado para o tratamento de infeções bacterianas agudas da pele e estruturas cutâneas (ABSSSIs) em adultos e adolescentes com 12 ou mais anos de idade (ver secções 4.4 e 5.1).

Deve ter-se em consideração as normas orientadoras acerca da utilização adequada de agentes antibacterianos.

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

Os comprimidos revestidos por película ou o pó para concentrado para solução para perfusão de fosfato de tedizolida podem ser utilizados como terapêutica inicial. Os doentes que iniciem o tratamento com a forma farmacêutica parentérica podem mudar para a apresentação oral mediante indicação médica.

Dose recomendada e duração

A dose recomendada para adultos e adolescentes com 12 ou mais anos de idade é de 200 mg, uma vez ao dia, durante 6 dias.

A segurança e eficácia de fosfato de tedizolida quando administrado por períodos superiores a 6 dias não foram ainda estabelecidas (ver secção 4.4).

Dose esquecida

Em caso de esquecimento de uma dose, esta deve ser tomada o mais rápido possível até 8 horas antes da próxima dose agendada. Se faltarem menos de 8 horas para a dose seguinte, o doente deve aguardar até à hora da dose seguinte agendada. Os doentes nunca devem tomar uma dose a dobrar para compensar uma dose esquecida.

Idosos (≥ 65 anos)

Não é necessário qualquer ajuste posológico (ver secção 5.2). A experiência clínica em doentes ≥ 75 anos é limitada.

Compromisso hepático

Não é necessário qualquer ajuste posológico (ver secção 5.2).

Compromisso renal

Não é necessário qualquer ajuste posológico (ver secção 5.2).

População pediátrica

A segurança e eficácia de fosfato de tedizolida em crianças com idade inferior a 12 anos ainda não foram estabelecidas. Os dados atualmente disponíveis encontram-se descritos na secção 5.2, mas não pode ser feita qualquer recomendação posológica para crianças com idade inferior a 12 anos.

Modo de administração

Via oral. Os comprimidos revestidos por película podem ser tomados com ou sem alimentos. O tempo até à concentração máxima de tedizolida com a administração oral em condições de jejum é 6 horas mais rápido do que quando administrada com uma refeição rica em calorias e gorduras (ver secção 5.2). Se for preciso um efeito antibiótico rápido, a administração intravenosa deve ser considerada.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Doentes com neutropenia

A segurança e eficácia de fosfato de tedizolida em doentes com neutropenia (contagem de neutrófilos <1.000 células/mm³) não foram investigadas. Num modelo animal de infeção, a atividade antibacteriana de tedizolida foi reduzida na ausência de granulócitos. Desconhece-se a relevância clínica deste resultado. Devem ser consideradas terapêuticas alternativas quando se tratar doentes com neutropenia e ABSSSI (ver secção 5.1).

Disfunção mitocondrial

A tedizolida inibe a síntese das proteínas mitocondriais. Reações adversas, como acidose láctica, anemia e neuropatia (ótica e periférica), podem ocorrer como resultado desta inibição. Estes acontecimentos foram observados com outro membro da classe das oxazolidinonas quando administrado durante um período que exceda o recomendado para fosfato de tedizolida.

Mielossupressão

Foi observada trombocitopenia, uma redução de hemoglobina e uma redução de neutrófilos durante o tratamento com fosfato de tedizolida. Foi notificada anemia, leucopenia e pancitopenia em doentes tratados com outro membro da classe das oxazolidinonas, e o risco destes efeitos parece estar relacionado com a duração do tratamento.

A maior parte dos casos de trombocitopenia ocorreram quando o tratamento foi mais longo do que o recomendado. Pode haver uma associação entre trombocitopenia e doentes com insuficiência renal. Doentes que desenvolvam mielossupressão devem ser monitorizados e o perfil de benefício-risco deve ser reavaliado. Se o tratamento continuar, deve ser feita a monitorização rigorosa do hemograma e devem ser implementadas estratégias de gestão apropriadas.

Neuropatia periférica e distúrbios do nervo ótico

Foi notificada neuropatia periférica, assim como neuropatia ótica, por vezes, progredindo para perda de visão, em doentes tratados com outro membro da classe das oxazolidinonas com períodos de tratamento superiores aos recomendados para fosfato de tedizolida. Não foi notificada neuropatia

(ótica e periférica) em doentes tratados com fosfato de tedizolida durante o período de tratamento recomendado de 6 dias. Todos os doentes devem ser aconselhados a notificar sintomas de compromisso visual, tais como alterações na acuidade visual, alterações na visão das cores, visão enevoada ou problemas no campo visual. Em tais casos, recomenda-se uma avaliação imediata e a consulta de um oftalmologista, se necessário.

Acidose láctica

Foi notificada acidose láctica com a utilização de outro membro da classe das oxazolidinonas. Não foi notificada acidose láctica em doentes tratados com fosfato de tedizolida durante o período de tratamento recomendado de 6 dias.

Reações de hipersensibilidade

O fosfato de tedizolida deve ser administrado com precaução em doentes com conhecida hipersensibilidade a outras oxazolidinonas, uma vez que pode ocorrer hipersensibilidade cruzada.

Diarreia associada a *Clostridioides difficile*

Foi notificada diarreia associada a *Clostridioides difficile* (CDAD) com o fosfato de tedizolida (ver secção 4.8). A CDAD pode variar em gravidade, desde diarreia ligeira a colite fatal. O tratamento com antibacterianos altera a flora normal do cólon o que pode permitir o desenvolvimento excessivo de *C. difficile*.

A CDAD deve ser considerada em todos os doentes que apresentem diarreia grave após utilização de antibióticos. É necessária uma história clínica cuidadosa, visto que foi notificado que a CDAD pode ocorrer mais de dois meses após a administração de agentes antibacterianos.

Em caso de suspeita ou confirmação de CDAD, o fosfato de tedizolida e, se possível, outros agentes antibacterianos não direcionados contra *C. difficile* devem ser descontinuados e devem ser iniciadas de imediato medidas terapêuticas adequadas. Devem ser consideradas medidas de suporte adequadas, um tratamento antibiótico para *C. difficile* e uma avaliação cirúrgica. Os medicamentos que inibam o peristaltismo estão contraindicados nesta situação.

Inibição da monoamina oxidase

A tedizolida é um inibidor da monoamina oxidase (MAO) reversível e não seletivo *in vitro* (ver secção 4.5).

Síndrome da serotonina

Foram notificadas comunicações espontâneas de síndrome da serotonina associado à coadministração de outro membro da classe das oxazolidinonas juntamente com agentes serotoninérgicos (ver secção 4.5).

Não existe experiência clínica de Fase 3 em doentes com a administração concomitante de fosfato de tedizolida com agentes serotoninérgicos, como os inibidores seletivos da recaptção da serotonina (ISRS), inibidores da recaptção da serotonina norepinefrina (IRSN), antidepressivos tricíclicos, inibidores da MAO, triptanos e outros medicamentos com potencial adrenérgico ou atividade serotoninérgica.

Microrganismos não-sensíveis

Prescrever fosfato de tedizolida na ausência de uma infeção bacteriana comprovada ou fortemente suspeita aumenta o risco de desenvolvimento de bactérias resistentes ao fármaco.

A tedizolida geralmente não é ativa contra bactérias Gram-negativo.

Limitações dos dados clínicos

A segurança e eficácia de fosfato de tedizolida, quando administrado por períodos superiores a 6 dias, não foram estabelecidas.

Nas ABSSSIs, os tipos de infecções tratados ficaram limitados apenas a celulite/erisipelas, grandes abscessos cutâneos, e infecções de feridas. Não foram estudados outros tipos de infecções cutâneas.

Há uma experiência limitada com fosfato de tedizolida, no tratamento de doentes com infecções bacterianas agudas concomitantes da pele e estruturas cutâneas e bacterémia secundária, e não há experiência no tratamento de ABSSSIs com sépsis grave ou choque séptico.

Os estudos clínicos controlados não incluíram doentes com neutropenia (contagem de neutrófilos <1.000 células/mm³) ou doentes gravemente imunocomprometidos.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Interações farmacocinéticas

Num ensaio clínico que comparou a farmacocinética de rosuvastatina (substrato da Proteína de Resistência do Cancro da Mama [BCRP]) em dose única (10 mg) isoladamente ou em combinação com fosfato de tedizolida (dose oral de 200 mg uma vez por dia), a AUC e a C_{max} de rosuvastatina aumentaram em aproximadamente 70% e 55%, respetivamente, quando coadministrada com fosfato de tedizolida. Desta forma, fosfato de tedizolida administrado por via oral pode resultar na inibição da BCRP a nível intestinal. Se possível, deve considerar-se a interrupção do medicamento substrato da BCRP (como imatinib, lapatinib, metotrexato, pitavastatina, rosuvastatina, sulfassalazina e topotecano) durante os 6 dias de tratamento com fosfato de tedizolida por via oral.

Num ensaio clínico que comparou a farmacocinética de midazolam (substrato do CYP3A4) em dose única (2 mg) isoladamente ou em combinação com fosfato de tedizolida (dose oral de 200 mg uma vez por dia durante 10 dias), a AUC e C_{max} de midazolam administrado concomitantemente com fosfato de tedizolida foram respetivamente 81% e 83% da AUC e C_{max} de midazolam quando administrado isoladamente. Este efeito não é clinicamente significativo, e não é necessário ajuste posológico quando um substrato do CYP3A4 é coadministrado durante o tratamento com fosfato de tedizolida.

Interações farmacodinâmicas

Inibição da monoamina oxidase

A tedizolida é um inibidor reversível da monoamina oxidase (MAO) *in vitro*. No entanto, não são esperadas interações ao comparar a IC₅₀ da inibição da MAO-A e as esperadas exposições plasmáticas no homem. Foram realizados estudos de interação medicamentosa para determinar os efeitos de 200 mg de fosfato de tedizolida, administrados por via oral, em estado estacionário sobre os efeitos de pressão da pseudoefedrina e tiramina em voluntários saudáveis. Não foram observadas quaisquer alterações relevantes na tensão arterial ou ritmo cardíaco com pseudoefedrina em voluntários saudáveis, e não foi observado qualquer aumento clinicamente relevante na sensibilidade da tiramina.

Potenciais interações serotoninérgicas

O potencial de interações serotoninérgicas não foi estudado nem em doentes nem em voluntários saudáveis (ver secção 5.2).

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

Não existem dados sobre a utilização de fosfato de tedizolida em mulheres grávidas. Estudos realizados em ratinhos e ratos demonstraram efeitos a nível de desenvolvimento fetal (ver secção 5.3).

Como medida de precaução, é preferível evitar a utilização de fosfato de tedizolida durante a gravidez.

Amamentação

Desconhece-se se fosfato de tedizolida ou os seus metabolitos são excretados no leite humano. A tedizolida é excretada no leite materno dos ratos (ver secção 5.3). Não pode ser excluído qualquer risco para o lactente. Tem que ser tomada uma decisão sobre a descontinuação da amamentação ou a descontinuação/abstenção da terapêutica com fosfato de tedizolida tendo em conta o benefício da amamentação para a criança e o benefício da terapêutica para a mulher.

Fertilidade

Não foram estudados os efeitos de fosfato de tedizolida sobre a fertilidade humana. Os estudos em animais realizados com fosfato de tedizolida não revelam efeitos nocivos no que diz respeito à fertilidade (ver secção 5.3).

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Sivextro pode ter uma pequena influência na capacidade de conduzir e utilizar máquinas, uma vez que pode causar tonturas, fadiga ou, pouco frequentemente, sonolência (ver secção 4.8).

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

Adultos

As reações adversas notificadas mais frequentemente, que ocorreram em doentes que receberam fosfato de tedizolida numa análise de estudos clínicos controlados de Fase 3 (200 mg de fosfato de tedizolida, uma vez ao dia, durante 6 dias) foram náuseas (6,9%), cefaleia (3,5%), diarreia (3,2%) e vômitos (2,3%), e foram geralmente ligeiros a moderados em gravidade.

O perfil de segurança foi semelhante quando se comparou os doentes que receberam fosfato de tedizolida intravenoso em monoterapia com doentes que receberam fosfato de tedizolida oral em monoterapia, à exceção de uma taxa de distúrbios gastrointestinais mais elevada associada à administração oral.

População pediátrica

A segurança do fosfato de tedizolida foi avaliada num ensaio clínico de Fase 3, que incluiu 91 doentes pediátricos (12 a <18 anos de idade) com ABSSSI tratados com Sivextro 200 mg IV e/ou oral durante 6 dias e 29 doentes tratados com agentes comparadores durante 10 dias.

Lista tabular de reações adversas

As seguintes reações adversas foram identificadas em dois estudos principais comparativos de Fase 3 em adultos tratados com Sivextro (Tabela 1). As únicas reações adversas medicamentosas notificadas num estudo comparativo de Fase 3 em doentes com 12 a <18 anos de idade foram ALT aumentada, AST aumentada e provas funcionais do fígado anormais. As reações adversas são classificadas por termo preferencial e classes de sistemas de órgãos e pela frequência. As classes de frequência são definidas como: muito frequentes ($\geq 1/10$); frequentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$); pouco frequentes ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); raros ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); muito raros ($< 1/10.000$), desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis).

Tabela 1 Reações adversas por classes de sistemas de órgãos e frequência notificadas em estudos clínicos ou durante o uso pós-comercialização

Classes de Sistemas de Órgãos	Frequência	Reações adversas
Infeções e infestações	<i>Pouco frequentes:</i>	Infeção micótica vulvovaginal, infecção fúngica, candidíase vulvovaginal, abscesso, colite por <i>Clostridioides difficile</i> , dermatofitose, candidíase oral, infecção das vias respiratórias
Doenças do sangue e do sistema linfático	<i>Pouco frequentes:</i> <i>Desconhecido*:</i>	Linfadenopatia Trombocitopenia*
Doenças do sistema imunitário	<i>Pouco frequentes:</i>	Hipersensibilidade a fármacos
Doenças do metabolismo e da nutrição	<i>Pouco frequentes:</i>	Desidratação, diabetes <i>mellitus</i> com controlo inadequado, hipercaliemia
Perturbações do foro psiquiátrico	<i>Pouco frequentes:</i>	Insónia, perturbação do sono, ansiedade, pesadelo
Doenças do sistema nervoso	<i>Frequentes:</i> <i>Pouco frequentes:</i>	Cefaleia, tonturas Sonolência, disgeusia, tremor, parestesia, hipoestesia
Afeções oculares	<i>Pouco frequentes:</i>	Visão turva, moscas volantes
Cardiopatias	<i>Pouco frequentes:</i>	Bradycardia
Vasculopatias	<i>Pouco frequentes:</i>	Rubor, afrontamento
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	<i>Pouco frequentes:</i>	Tosse, secreção nasal, congestão pulmonar
Doenças gastrointestinais	<i>Frequentes:</i> <i>Pouco frequentes:</i>	Náuseas, diarreia, vômitos Dor abdominal, obstipação, desconforto abdominal, boca seca, dispepsia, dor abdominal superior, flatulência, afeção de refluxo gastroesofágico, hematoquezia, esforços para vomitar
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	<i>Frequentes:</i> <i>Pouco frequentes:</i>	Prurido generalizado Hiperidrose, prurido, erupção cutânea, urticária, alopecia, erupção eritematosa, erupção cutânea generalizada, acne, prurido alérgico, erupção máculopapulosa, erupção papulosa, exantema prurítico
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	<i>Pouco frequentes:</i>	Artralgia, espasmos musculares, dorsalgia, mal-estar dos membros, dor cervical
Doenças renais e urinárias	<i>Pouco frequentes:</i>	Odor anormal da urina
Doenças dos órgãos genitais e da mama	<i>Pouco frequentes:</i>	Prurido vulvovaginal
Perturbações gerais e alterações no local de administração	<i>Frequentes:</i> <i>Pouco frequentes:</i>	Fadiga Calafrios, irritabilidade, pirexia, edema periférico
Exames complementares de diagnóstico	<i>Pouco frequentes:</i>	Força muscular do aperto com as mãos diminuída, aumento das transaminases, redução do número de glóbulos brancos

* Com base em notificações pós-comercialização. Como estas reações foram notificadas

voluntariamente a partir de uma população de tamanho incerto, não é possível estimar de forma fiável a frequência sendo, desta forma, classificada como desconhecida.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através **do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#)**.

4.9 Sobredosagem

Em caso de sobredosagem, Sivextro deve ser descontinuado e deve ser administrado um tratamento de suporte geral. A hemodiálise não permite uma remoção significativa de tedizolida da circulação sistémica. A dose única mais elevada administrada em estudos clínicos foi de 1.200 mg. Todas as reações adversas neste nível posológico foram ligeiras ou moderadas em termos de gravidade.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Antibacterianos para uso sistémico, outros antibacterianos, código ATC: J01XX11

Mecanismo de ação

O fosfato de tedizolida é um pró-fármaco de fosfato da classe das oxazolidinonas. A atividade antibacteriana de tedizolida é mediada pela ligação à subunidade 50S do ribossoma bacteriano, resultando em inibição da síntese das proteínas.

A tedizolida é principalmente ativa contra as bactérias Gram-positivo.

A tedizolida é bacteriostática contra enterococos, estafilococos e estreptococos *in vitro*.

Resistência

As mutações observadas mais frequentemente nos estafilococos e enterococos, que resultaram em resistência às oxazolidinonas, são numa ou mais cópias dos genes 23S rRNA (G2576U e T2500A). Os organismos resistentes às oxazolidinonas, através de mutações nos genes cromossomais codificadores de 23S rRNA ou proteínas ribossómicas (L3 e L4), apresentam geralmente uma resistência cruzada à tedizolida.

Um segundo mecanismo de resistência é codificado por um gene transmitido por plasmídeo e transposição associado à resistência ao cloranfenicol-florfenicol (*cfi*), conferindo resistência nos estafilococos e enterococos às oxazolidinonas, fenicóis, lincosamidas, pleuromutilinas, estreptogramina A e macrólidos com um anel de 16-membros. Devido a um grupo de hidroximetilo na posição C5, a tedizolida mantém atividade contra estirpes de *Staphylococcus aureus* que expressam o gene *cfi* na ausência de mutações cromossómicas.

O mecanismo de ação é diferente do de outros fármacos antibacterianos que não sejam da classe da oxazolidinonas. Por conseguinte, a resistência cruzada entre a tedizolida e outras classes de fármacos antibacterianos é improvável.

Atividade antibacteriana em associação com outros fármacos antibacterianos e antifúngicos

Estudos de combinação farmacológica realizados *in vitro* com tedizolida e anfotericina B, aztreonam,

ceftazidima, ceftriaxona, ciprofloxacina, clindamicina, colistina, daptomicina, gentamicina, imipenem, cetoconazol, minociclina, piperacilina, rifampicina, terbinafina, trimetoprim/sulfametoxazol e vancomicina indicam que não foi demonstrada sinergia nem antagonismo.

Breakpoints nos testes de sensibilidade

Os breakpoints na concentração inibitória mínima (CIM) determinados pelo *European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing* (EUCAST) são:

Organismos	Concentrações Inibitórias Mínimas (mg/l)	
	Sensível ($\leq S$)	Resistente ($R >$)
<i>Staphylococcus</i> spp.	0,5	0,5
Estreptococos beta-hemolíticos dos grupos A,B,C,G	0,5	0,5
Estreptococos do grupo <i>viridans</i> (apenas do <i>Streptococcus</i> do grupo <i>anginosus</i>)	0,25	0,25

Relação farmacocinética/farmacodinâmica

A relação AUC/MIC foi o parâmetro farmacodinâmico que demonstrou a melhor correlação com eficácia em modelos de infecção por *S. aureus* no pulmão e coxa do ratinho.

Num modelo de infecção por *S. aureus* na coxa do ratinho, a atividade antibacteriana de tedizolida foi reduzida na ausência de granulócitos. A relação AUC/MIC para atingir bacteriostase em ratos neutropénicos foi, pelo menos, 16 vezes a registada em animais imunocompetentes (ver secção 4.4).

Eficácia clínica contra agentes patogénicos específicos

A eficácia foi demonstrada em estudos clínicos contra os agentes patogénicos indicados sob cada indicação que foram sensíveis a tedizolida *in vitro*.

Infeções bacterianas agudas da pele e estruturas cutâneas

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

Atividade antibacteriana contra outros agentes patogénicos relevantes

A eficácia clínica não foi estabelecida contra os seguintes agentes patogénicos, apesar de os estudos *in vitro* sugerirem que seriam sensíveis à tedizolida na ausência de mecanismos de resistência adquirida:

- *Staphylococcus lugdunensis*

População pediátrica

A Agência Europeia de Medicamentos diferiu a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com Sivextro em um ou mais subgrupos da população pediátrica no tratamento de infeções bacterianas agudas da pele e estruturas cutâneas (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

5.2 Propriedades farmacocinéticas

O fosfato de tedizolida oral e intravenoso é um pró-fármaco que é convertido rapidamente por fosfatases em tedizolida, a molécula microbiologicamente ativa. Nesta secção, só será discutido o perfil farmacocinético da tedizolida. Foram realizados estudos farmacocinéticos em voluntários saudáveis, e as análises farmacocinéticas à população foram realizadas em doentes de estudos de Fase 3.

Absorção

Em estado estacionário, os valores médios (SD) da C_{max} de tedizolida de 2,2 (0,6) e 3,0 (0,7) mcg/ml e os valores da AUC de 25,6 (8,5) e 29,2 (6,2) mcg·h/ml foram similares com a administração oral e intravenosa de fosfato de tedizolida, respetivamente. A biodisponibilidade absoluta de tedizolida é superior a 90%. As concentrações plasmáticas máximas de tedizolida são atingidas em aproximadamente 3 horas após a administração oral de fosfato de tedizolida, em condições de jejum.

As concentrações máximas (C_{max}) de tedizolida são reduzidas em aproximadamente 26% e retardadas em 6 horas, quando o fosfato de tedizolida é administrado depois de uma refeição com um elevado teor de gordura, comparativamente ao jejum, enquanto a exposição total ($AUC_{0-\infty}$) permanece inalterada entre condições de jejum e de ingestão de alimentos.

Distribuição

A ligação média de tedizolida às proteínas plasmáticas humanas é aproximadamente de 70-90%. O volume de distribuição médio em estado estacionário de tedizolida em adultos saudáveis (n=8), após uma dose única intravenosa de 200 mg de fosfato de tedizolida variou entre 67 a 80 l.

Biotransformação

O fosfato de tedizolida é convertido por fosfatases endógenas no plasma e tecidos na molécula microbiologicamente ativa: tedizolida. Além de tedizolida, que é responsável por aproximadamente 95% da AUC total de radiocarbono no plasma, não há outros metabolitos importantes a circular. Quando incubada com microssomas de fígado humano numa análise, a tedizolida foi estável, sugerindo que a tedizolida não é um substrato para as enzimas hepáticas do CYP450. Múltiplas enzimas de sulfotransferase (SULT) (SULT1A1, SULT1A2 e SULT2A1) estão envolvidas na biotransformação de tedizolida, para formar um conjugado de sulfato inativo e não circulante que se encontra nas excreções.

Eliminação

A tedizolida é eliminada nas excreções, principalmente como um conjugado de sulfato não circulante. Após a administração oral única de fosfato de tedizolida marcado com ^{14}C em condições de jejum, a eliminação ocorreu maioritariamente através do fígado com 81,5% da dose radioativa a ser recuperada nas fezes e 18% na urina, e com a maioria da eliminação (>85%) a ocorrer no espaço de 96 horas. Menos de 3% da dose administrada de fosfato de tedizolida é excretada como tedizolida ativa. A semivida de eliminação da tedizolida é aproximadamente de 12 horas, e a depuração intravenosa é de 6-7 l/h.

Linearidade/não linearidade

A tedizolida demonstrou uma farmacocinética linear em relação à dose e ao tempo. A C_{max} e a AUC da tedizolida aumentaram aproximadamente em proporção à dose, no intervalo de dose oral única de 200 mg a 1.200 mg e no intervalo de dose intravenosa de 100 mg a 400 mg. As concentrações em estado estacionário são atingidas em 3 dias e indicam uma acumulação moderada de substância ativa de aproximadamente 30%, após múltiplas administrações intravenosas ou orais uma vez ao dia, como previsível para uma semivida de aproximadamente 12 horas.

Populações especiais

Compromisso renal

Após a administração de uma dose única IV de 200 mg de fosfato de tedizolida a 8 indivíduos com compromisso renal grave definido como eTFG <30 ml/min/, a C_{max} permaneceu praticamente inalterada e a $AUC_{0-\infty}$ foi alterada em menos de 10%, comparativamente ao controlo com 8 indivíduos saudáveis. A hemodiálise não resulta numa remoção significativa de tedizolida da circulação sistémica, como avaliada em indivíduos com uma doença renal em fase terminal (eTFG <15 ml/min/). A eTFG foi calculada com a equação MDRD4.

Compromisso hepático

Após a administração de uma dose oral única de 200 mg de fosfato de tedizolida, a farmacocinética da tedizolida não é alterada em doentes com compromisso hepático moderado (n=8) ou grave (n=8) (Escala Child-Pugh, classes B e C).

População idosa (≥ 65 anos)

A farmacocinética de tedizolida em voluntários saudáveis idosos (com idade igual ou superior a 65 anos, com pelo menos 5 indivíduos com 75 anos ou mais; n=14) foi comparável com a de indivíduos de controlo mais jovens (25 a 45 anos de idade; n=14) após administração de uma dose oral única de 200 mg de fosfato de tedizolida.

População pediátrica

A farmacocinética de tedizolida foi avaliada em adolescentes (12 a 17 anos; n=20), após administração de uma dose oral única ou IV de 200 mg de fosfato de tedizolida e em adolescentes (12 a <18 anos; n=91) aos quais foi administrado fosfato de tedizolida 200 mg IV ou oral a cada 24 horas durante 6 dias. C_{max} e AUC_{0-24h} médias estimadas no estado estacionário para tedizolida em adolescentes foram 3,37 µg/ml e 30,8 µg·h/ml, que foram similares em adultos.

Género

O impacto do género sobre a farmacocinética de fosfato de tedizolida foi avaliado em homens e mulheres saudáveis em estudos clínicos e numa análise farmacocinética da população. A farmacocinética de tedizolida foi similar nos homens e nas mulheres.

Estudos de interação medicamentosa

Efeitos de outros medicamentos em Sivextro

Estudos *in vitro* demonstraram que não são expectáveis interações medicamentosas entre a tedizolida e inibidores ou indutores das isoenzimas do citocromo P450 (CYP).

Foram identificadas *in vitro* múltiplas isoformas (SULT1A1, SULT1A2 e SULT2A1) da sulfotransferase (SULT) que são capazes de conjugar a tedizolida, o que sugere que nenhuma isoenzima é crítica para a depuração de tedizolida.

Efeitos de Sivextro noutros medicamentos

Enzimas metabolizadoras de fármacos

Estudos realizados *in vitro* em microsomas hepáticos humanos indicam que o fosfato de tedizolida e a tedizolida não inibem significativamente o metabolismo mediado por nenhuma das seguintes isoenzimas do CYP (CYP1A2, CYP2C19, CYP2A6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6 e CYP3A4). Tedizolida não alterou a atividade de isoenzimas do CYP selecionadas, mas foi observada a indução de CYP3A4 mRNA *in vitro* em hepatócitos.

Um ensaio clínico que comparou a farmacocinética de midazolam (substrato do CYP3A4) em dose única (2 mg) isoladamente ou em combinação com fosfato de tedizolida (dose oral de 200 mg uma vez por dia durante 10 dias), demonstrou não existir diferença clinicamente significativa na C_{max} ou AUC de midazolam. Não é necessário ajuste posológico para substratos do CYP3A4 coadministrados

durante o tratamento com Sivextro.

Transportadores de membrana

O potencial de tedizolida ou de fosfato de tedizolida de inibir o transporte dos substratos de teste dos importantes transportadores de absorção medicamentosa (OAT1, OAT3, OATP1B1, OATP1B3, OCT1 e OCT2) e de efluxo (P-gp e BCRP) foi testado *in vitro*. Não é expectável que ocorram interações clinicamente relevantes com estes transportadores, à exceção da BCRP.

Num ensaio clínico que comparou a farmacocinética de rosuvastatina (substrato da BCRP) em dose única (10 mg) isoladamente ou em combinação com a administração oral de 200 mg de fosfato de tedizolida, AUC e C_{max} de rosuvastatina aumentaram em aproximadamente 70% e 55% respetivamente, quando coadministrada com Sivextro. Assim, Sivextro administrado por via oral pode resultar na inibição da BCRP a nível intestinal.

Inibição da monoamina oxidase

A tedizolida é um inibidor reversível da MAO *in vitro*. No entanto, não é esperada qualquer interação ao comparar a IC_{50} e as esperadas exposições plasmáticas no homem. Não foi observado qualquer evidência da inibição da MAO-A nos estudos de Fase 1, concebidos especificamente para investigar o potencial desta interação.

Agentes adrenérgicos

Foram realizados dois estudos cruzados controlados por placebo para avaliar o potencial de 200 mg de fosfato de tedizolida oral em estado estacionário, para potenciar as respostas vasopressoras à pseudoefedrina e tiramina em indivíduos saudáveis. Não foram observadas quaisquer alterações significativas na tensão arterial ou ritmo cardíaco com a pseudoefedrina. A dose média de tiramina necessária para provocar uma subida na tensão sistólica de ≥ 30 mmHg desde o ponto basal pré-dose foi de 325 mg com fosfato de tedizolida, comparativamente à dose de 425 mg com placebo. Não se espera que a administração de Sivextro com alimentos ricos em tiramina (isto é, contendo níveis de tiramina de aproximadamente 100 mg) obtenha uma resposta pressora.

Agentes serotoninérgicos

Os efeitos serotoninérgicos com doses de fosfato de tedizolida até 30 vezes superiores à dose humana equivalente não diferiram do controlo do veículo num modelo com ratinhos, que previu a atividade serotoninérgica do cérebro. Há dados limitados nos doentes sobre a interação entre agentes serotoninérgicos e fosfato de tedizolida. Em estudos de Fase 3, foram excluídos os indivíduos que estavam a tomar agentes serotoninérgicos, incluindo antidepressivos, como os inibidores seletivos da recaptção da serotonina (ISRS), antidepressivos tricíclicos e agonistas do recetor da 5-hidroxitriptamina (5-HT₁) (triptanos), meperidina ou buspirona.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Não foram realizados estudos de carcinogenicidade a longo prazo com fosfato de tedizolida.

A administração oral e intravenosa repetida de fosfato de tedizolida em ratos, em estudos toxicológicos de 1 mês e 3 meses, produziu uma hipocelularidade (mieloide, eritroide e megacariocítica) da medula óssea dependente da dose e do tempo, com uma redução no número de glóbulos vermelhos, glóbulos brancos e plaquetas em circulação associada. Estes efeitos mostraram sinais de reversibilidade e ocorreram com níveis de exposição plasmática a tedizolida (AUC) ≥ 6 vezes superior à exposição plasmática associada à dose terapêutica humana. Num estudo de imunotoxicologia de 1 mês realizado em ratos, a administração oral repetida de fosfato de tedizolida demonstrou redução significativa das células B esplénicas e das células T, assim como redução dos títulos plasmáticos de IgG. Estes efeitos ocorreram com níveis de exposição plasmática a tedizolida (AUC) ≥ 3 vezes superior à esperada exposição plasmática humana associada à dose terapêutica.

Foi realizado um estudo especial de neuropatologia em ratos Long Evans pigmentados, aos quais foi administrado fosfato de tedizolida diariamente até 9 meses. Este estudo utilizou avaliação morfológica sensível de tecido do sistema nervoso central e periférico submetido a fixação por perfusão. Nenhum

sinal de neurotoxicidade, incluindo alterações neurocomportamentais ou neuropatia ótica ou periférica, esteve associado a tedizolida após 1, 3, 6 ou 9 meses de administração oral, até doses com níveis de exposição plasmática (AUC) até 8 vezes superior à esperada exposição plasmática humana com a dose terapêutica oral.

O fosfato de tedizolida teve resultados negativos no que diz respeito à genotoxicidade em todos os ensaios *in vitro* (mutação inversa bacteriana [Ames], aberração cromossômica das células do pulmão do hamster chinês [CHL]) e em todos os testes *in vivo* (micronúcleo em medula óssea dos ratos, síntese espontânea do ADN do fígado do rato). A tedizolida, gerada a partir de fosfato de tedizolida após ativação metabólica (*in vitro* e *in vivo*), também foi testada em termos de genotoxicidade. A tedizolida obteve resultados positivos num teste de aberração cromossômica de células de CHL *in vitro*, mas teve resultados negativos noutros ensaios *in vitro* (Ames, mutagenicidade do linfoma do ratinho) e num ensaio *in vivo* de micronúcleo em medula óssea do ratinho.

O fosfato de tedizolida não teve quaisquer efeitos adversos sobre a fertilidade ou desempenho reprodutivo dos ratos machos, incluindo na espermatogénese com doses orais até à dose máxima testada de 50 mg/kg/dia, ou nos ratos fêmeas adultos com doses orais até dose máxima testada de 15 mg/kg/dia. Estes níveis posológicos equivalem a margens de exposição de $\geq 5,3$ vezes para os machos e $\geq 4,2$ vezes para as fêmeas, relativamente aos níveis plasmáticos da tedizolida AUC₀₋₂₄ com doses terapêuticas orais para o ser humano.

Os estudos de desenvolvimento embriofetal nos ratinhos e ratos não demonstraram sinais de um efeito teratogénico com níveis de exposição 4 e 6 vezes superiores, respetivamente, ao esperado nos humanos. Em estudos embriofetais, fosfato de tedizolida demonstrou produzir toxicidades no desenvolvimento fetal em ratinhos e ratos. Os efeitos do desenvolvimento fetal que ocorreram nos ratinhos, na ausência de toxicidade materna, incluíram pesos fetais reduzidos e um aumento da incidência de fusão da cartilagem costal (uma exacerbação da predisposição genética normal para as variações esternais na estirpe CD-1 dos ratinhos) com a dose elevada de 25 mg/kg/dia (quatro vezes o nível de exposição humana calculado com base na AUC). Nos ratos, foram observados pesos fetais reduzidos e um aumento das variações esqueléticas, incluindo ossificação reduzida das estérnebras, vértebras e crânio, com a dose elevada de 15 mg/kg/dia (6 vezes a exposição humana calculada com base nas AUCs), e foram associados a toxicidade materna (redução do peso maternal). Os níveis de efeitos adversos não observados (NOAELs) para a toxicidade fetal nos ratinhos (5 mg/kg/dia), assim como a toxicidade materna e fetal nos ratos (2,5 mg/kg/dia) foram associados aos valores da área sob a curva (AUC) de tedizolida no plasma, aproximadamente equivalentes ao valor de AUC de tedizolida associado à dose terapêutica humana administrada por via oral.

A tedizolida é excretada para o leite de ratos lactentes, e as concentrações observadas são similares às concentrações no plasma materno.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Núcleo do comprimido

Celulose microcristalina
Manitol
Povidona
Crospovidona
Estearato de magnésio

Revestimento

Álcool polivinílico
Dióxido de titânio (E171)

Macrogol
Talco
Óxido de ferro amarelo (E172)

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

3 anos.

6.4 Precauções especiais de conservação

Este medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

6 x 1 comprimidos em blisters unidose perfurados com proteção para crianças, constituídos por folha de alumínio/tereftalato de polietileno (PET)/papel e película transparente de cloreto de polivinilo (PVC)/cloreto de polivinilideno (PVdC).

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Não existem requisitos especiais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Países Baixos

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/15/991/001

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 23 de março de 2015
Data da última renovação: 09 de janeiro de 2020

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu/>.

1. NOME DO MEDICAMENTO

Sivextro 200 mg pó para concentrado para solução para perfusão

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada frasco para injetáveis contém fosfato dissódico de tedizolida correspondente a 200 mg de fosfato de tedizolida.

Após a reconstituição, cada ml contém 50 mg de fosfato de tedizolida.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Pó para concentrado para solução para perfusão (pó para concentrado).

Pó branco a esbranquiçado.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Sivextro é indicado para o tratamento de infeções bacterianas agudas da pele e estruturas cutâneas (ABSSSIs) em adultos e adolescentes com 12 ou mais anos de idade (ver secções 4.4 e 5.1).

Deve ter-se em consideração as normas orientadoras acerca da utilização adequada de agentes antibacterianos.

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

Os comprimidos revestidos por película ou o pó para concentrado para solução para perfusão de fosfato de tedizolida podem ser utilizados como terapêutica inicial. Os doentes que iniciem o tratamento com a forma farmacêutica parentérica podem mudar para a apresentação oral mediante indicação médica.

Dose recomendada e duração

A dose recomendada para adultos e adolescentes com 12 ou mais anos de idade é de 200 mg, uma vez ao dia, durante 6 dias.

A segurança e eficácia de fosfato de tedizolida, quando administrado por períodos superiores a 6 dias, não foram ainda estabelecidas (ver secção 4.4).

Dose esquecida

Em caso de esquecimento de uma dose, esta deve ser administrada ao doente o mais rápido possível até 8 horas antes da próxima dose agendada. Se faltarem menos de 8 horas para a dose seguinte, o médico deve aguardar até à hora da dose seguinte agendada. Nunca deve ser administrada uma dose a dobrar para compensar uma dose esquecida.

Idosos (≥ 65 anos)

Não é necessário qualquer ajuste posológico (ver secção 5.2). A experiência clínica em doentes ≥ 75 anos é limitada.

Compromisso hepático

Não é necessário qualquer ajuste posológico (ver secção 5.2).

Compromisso renal

Não é necessário qualquer ajuste posológico (ver secção 5.2).

População pediátrica

A segurança e eficácia de fosfato de tedizolida em crianças com idade inferior a 12 anos ainda não foram estabelecidas. Os dados atualmente disponíveis encontram-se descritos na secção 5.2, mas não pode ser feita qualquer recomendação posológica para crianças com idade inferior a 12 anos.

Modo de administração

Sivextro tem de ser administrado por perfusão intravenosa durante um período de 60 minutos.

Para instruções acerca da reconstituição e diluição do medicamento antes da administração, ver secção 6.6.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Doentes com neutropenia

A segurança e eficácia de fosfato de tedizolida em doentes com neutropenia (contagem de neutrófilos <1.000 células/mm³) não foram investigadas. Num modelo animal de infeção, a atividade antibacteriana de tedizolida foi reduzida na ausência de granulócitos. Desconhece-se a relevância clínica deste resultado. Devem ser consideradas terapêuticas alternativas quando se tratar doentes com neutropenia e ABSSSI (ver secção 5.1).

Disfunção mitocondrial

A tedizolida inibe a síntese das proteínas mitocondriais. Reações adversas, como acidose láctica, anemia e neuropatia (ótica e periférica), podem ocorrer como resultado desta inibição. Estes acontecimentos foram observados com outro membro da classe das oxazolidinonas quando administrado durante um período que exceda o recomendado para fosfato de tedizolida.

Mielossupressão

Foi observada trombocitopenia, uma redução de hemoglobina e uma redução de neutrófilos durante o tratamento com fosfato de tedizolida. Foi notificada anemia, leucopenia e pancitopenia em doentes tratados com outro membro da classe das oxazolidinonas, e o risco destes efeitos parece estar relacionado com a duração do tratamento.

A maior parte dos casos de trombocitopenia ocorreram quando o tratamento foi mais longo do que o recomendado. Pode haver uma associação entre trombocitopenia e doentes com insuficiência renal. Doentes que desenvolvam mielossupressão devem ser monitorizados e o perfil de benefício-risco deve ser reavaliado. Se o tratamento continuar, deve ser feita a monitorização rigorosa do hemograma e devem ser implementadas estratégias de gestão apropriadas.

Neuropatia periférica e distúrbios do nervo ótico

Foi notificada neuropatia periférica, assim como neuropatia ótica, por vezes, progredindo para perda de visão, em doentes tratados com outro membro da classe das oxazolidinonas com períodos de tratamento superiores aos recomendados para fosfato de tedizolida. Não foi notificada neuropatia

(ótica e periférica) em doentes tratados com fosfato de tedizolida durante o período de tratamento recomendado de 6 dias. Todos os doentes devem ser aconselhados a notificar sintomas de compromisso visual, tais como alterações na acuidade visual, alterações na visão das cores, visão enevoada ou problemas no campo visual. Em tais casos, recomenda-se uma avaliação imediata e a consulta de um oftalmologista, se necessário.

Acidose láctica

Foi notificada acidose láctica com a utilização de outro membro da classe das oxazolidinonas. Não foi notificada acidose láctica em doentes tratados com fosfato de tedizolida durante o período de tratamento recomendado de 6 dias.

Reações de hipersensibilidade

O fosfato de tedizolida deve ser administrado com precaução em doentes com conhecida hipersensibilidade a outras oxazolidinonas, uma vez que pode ocorrer hipersensibilidade cruzada.

Diarreia associada a *Clostridioides difficile*

Foi notificada diarreia associada a *Clostridioides difficile* (CDAD) com o fosfato de tedizolida (ver secção 4.8). A CDAD pode variar em gravidade, desde diarreia ligeira a colite fatal. O tratamento com antibacterianos altera a flora normal do cólon o que pode permitir o desenvolvimento excessivo de *C. difficile*.

A CDAD deve ser considerada em todos os doentes que apresentem diarreia grave após utilização de antibióticos. É necessária uma história clínica cuidadosa, visto que foi notificado que a CDAD pode ocorrer mais de dois meses após a administração de agentes antibacterianos.

Em caso de suspeita ou confirmação de CDAD, o fosfato de tedizolida e, se possível, outros agentes antibacterianos não direcionados contra *C. difficile* devem ser descontinuados e devem ser iniciadas de imediato medidas terapêuticas adequadas. Devem ser consideradas medidas de suporte adequadas, um tratamento antibiótico para *C. difficile* e uma avaliação cirúrgica. Os medicamentos que inibam o peristaltismo estão contraindicados nesta situação.

Inibição da monoamina oxidase

A tedizolida é um inibidor da monoamina oxidase (MAO) reversível e não seletivo *in vitro* (ver secção 4.5).

Síndrome da serotonina

Foram notificadas comunicações espontâneas de síndrome da serotonina associado à coadministração de outro membro da classe das oxazolidinonas juntamente com agentes serotoninérgicos (ver secção 4.5).

Não existe experiência clínica de Fase 3 em doentes com a administração concomitante de fosfato de tedizolida com agentes serotoninérgicos, como os inibidores seletivos da recaptção da serotonina (ISRS), inibidores da recaptção da serotonina norepinefrina (IRSN), antidepressivos tricíclicos, inibidores da MAO, triptanos e outros medicamentos com potencial adrenérgico ou atividade serotoninérgica.

Microrganismos não-sensíveis

Prescrever fosfato de tedizolida na ausência de uma infeção bacteriana comprovada ou fortemente suspeita aumenta o risco de desenvolvimento de bactérias resistentes ao fármaco.

A tedizolida geralmente não é ativa contra bactérias Gram-negativo.

Limitações dos dados clínicos

A segurança e eficácia de fosfato de tedizolida, quando administrado por períodos superiores a 6 dias, não foram estabelecidas.

Nas ABSSSIs, os tipos de infeções tratados ficaram limitados apenas a celulite/erisipelas, grandes abscessos cutâneos, e infeções de feridas. Não foram estudados outros tipos de infeções cutâneas.

Há uma experiência limitada com fosfato de tedizolida, no tratamento de doentes com infeções bacterianas agudas concomitantes da pele e estruturas cutâneas e bacterémia secundária, e não há experiência no tratamento de ABSSSIs com sépsis grave ou choque séptico.

Os estudos clínicos controlados não incluíram doentes com neutropenia (contagem de neutrófilos <1.000 células/mm³) ou doentes gravemente imunocomprometidos.

Sódio

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por frasco para injetáveis ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Interações farmacocinéticas

Num ensaio clínico que comparou a farmacocinética de rosuvastatina (substrato da Proteína de Resistência do Cancro da Mama [BCRP]) em dose única (10 mg) isoladamente ou em combinação com fosfato de tedizolida (dose oral de 200 mg uma vez por dia), AUC e C_{max} de rosuvastatina aumentaram em aproximadamente 70% e 55%, respetivamente, quando coadministrada com fosfato de tedizolida. Desta forma, fosfato de tedizolida administrado por via oral pode resultar na inibição da BCRP a nível intestinal. Se possível, deve considerar-se a interrupção do medicamento substrato da BCRP (como imatinib, lapatinib, metotrexato, pitavastatina, rosuvastatina, sulfassalazina e topotecano) durante os 6 dias de tratamento com fosfato de tedizolida por via oral.

Interações farmacodinâmicas

Inibição da monoamina oxidase

A tedizolida é um inibidor reversível da monoamina oxidase (MAO) *in vitro*. No entanto, não são esperadas interações ao comparar a IC₅₀ da inibição da MAO-A e as esperadas exposições plasmáticas no homem. Foram realizados estudos de interação medicamentosa para determinar os efeitos de 200 mg de fosfato de tedizolida, administrados por via oral, em estado estacionário sobre os efeitos de pressão da pseudoefedrina e tiramina em voluntários saudáveis. Não foram observadas quaisquer alterações relevantes na tensão arterial ou ritmo cardíaco com a pseudoefedrina em voluntários saudáveis, e não foi observado qualquer aumento clinicamente relevante na sensibilidade da tiramina.

Potenciais interações serotoninérgicas

O potencial de interações serotoninérgicas não foi estudado nem em doentes nem em voluntários saudáveis (ver secção 5.2).

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

Não existem dados sobre a utilização de fosfato de tedizolida em mulheres grávidas. Estudos realizados em ratinhos e ratos demonstraram efeitos a nível de desenvolvimento fetal (ver secção 5.3). Como medida de precaução, é preferível evitar a utilização de fosfato de tedizolida durante a gravidez.

Amamentação

Desconhece-se se fosfato de tedizolida ou os seus metabolitos são excretados no leite humano. A tedizolida é excretada no leite materno dos ratos (ver secção 5.3). Não pode ser excluído qualquer risco para o lactente. Tem que ser tomada uma decisão sobre a descontinuação da amamentação ou a descontinuação/abstenção da terapêutica com fosfato de tedizolida tendo em conta o benefício da amamentação para a criança e o benefício da terapêutica para a mulher.

Fertilidade

Não foram estudados os efeitos de fosfato de tedizolida sobre a fertilidade humana. Os estudos em animais realizados com fosfato de tedizolida não revelam efeitos nocivos no que diz respeito à fertilidade (ver secção 5.3).

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Sivextro pode ter uma pequena influência na capacidade de conduzir e utilizar máquinas, uma vez que pode causar tonturas, fadiga ou, pouco frequentemente, sonolência (ver secção 4.8).

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

Adultos

As reações adversas notificadas mais frequentemente, que ocorreram em doentes que receberam fosfato de tedizolida numa análise de estudos clínicos controlados de Fase 3 (200 mg de fosfato de tedizolida, uma vez ao dia, durante 6 dias) foram náuseas (6,9%), cefaleia (3,5%), diarreia (3,2%) e vómitos (2,3%), e foram geralmente ligeiros a moderados em gravidade.

O perfil de segurança foi semelhante quando se comparou os doentes que receberam fosfato de tedizolida intravenoso em monoterapia com doentes que receberam fosfato de tedizolida oral em monoterapia, à exceção de uma taxa de distúrbios gastrointestinais mais elevada associada à administração oral.

A segurança foi avaliada adicionalmente num estudo multicêntrico, aleatorizado e em dupla ocultação conduzido na China, Filipinas, Tailândia e EUA, que incluiu um total de 292 doentes adultos tratados com fosfato de tedizolida 200 mg administrada por via intravenosa e/ou oral, uma vez por dia, durante 6 dias, e 297 doentes tratados com linezolida 600 mg administrada por via intravenosa e/ou oral a cada 12 horas durante 10 dias para ABSSSI. O perfil de segurança neste estudo foi semelhante aos estudos clínicos de Fase 3; contudo, as reações no local da perfusão (flebite) foram notificadas mais frequentemente (2,7%) nos indivíduos tratados com fosfato de tedizolida do que no grupo controlo com linezolida (0%), especialmente nos doentes asiáticos. Estes dados sugerem uma maior frequência de reações no local da perfusão (flebite) do que as observadas em estudos clínicos anteriores com o fosfato de tedizolida.

População pediátrica

A segurança do fosfato de tedizolida foi avaliada num ensaio clínico de Fase 3, que incluiu 91 doentes pediátricos (12 a <18 anos de idade) com ABSSSI tratados com Sivextro 200 mg IV e/ou oral durante 6 dias e 29 doentes tratados com agentes comparadores durante 10 dias.

Lista tabular de reações adversas

As seguintes reações adversas foram identificadas em dois estudos principais comparativos de Fase 3 e num estudo pós-comercialização em adultos tratados com Sivextro (Tabela 1). As únicas reações adversas medicamentosas notificadas num estudo comparativo de Fase 3 em doentes com 12 a <18 anos de idade foram ALT aumentada, AST aumentada e provas funcionais do fígado anormais. As reações adversas são classificadas por termo preferencial e classes de sistemas de órgãos, e pela

frequência. As classes de frequência são definidas como: muito frequentes ($\geq 1/10$); frequentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$); pouco frequentes ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); raros ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); muito raros ($< 1/10.000$), desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis).

Tabela 1 Reações adversas por classes de sistemas de órgãos e frequência notificadas em estudos clínicos ou durante o uso pós-comercialização

Classes de Sistemas de Órgãos	Frequência	Reações adversas
Infeções e infestações	<i>Pouco frequentes:</i>	Infeção micótica vulvovaginal, infecção fúngica, candidíase vulvovaginal, abscesso, colite por <i>Clostridioides difficile</i> , dermatofitose, candidíase oral, infecção das vias respiratórias
Doenças do sangue e do sistema linfático	<i>Pouco frequentes:</i> <i>Desconhecido*:</i>	Linfadenopatia Trombocitopenia*
Doenças do sistema imunitário	<i>Pouco frequentes:</i>	Hipersensibilidade a fármacos
Doenças do metabolismo e da nutrição	<i>Pouco frequentes:</i>	Desidratação, diabetes <i>mellitus</i> com controlo inadequado, hipercaliemia
Perturbações do foro psiquiátrico	<i>Pouco frequentes:</i>	Insónia, perturbação do sono, ansiedade, pesadelo
Doenças do sistema nervoso	<i>Frequentes:</i> <i>Pouco frequentes:</i>	Cefaleia, tonturas Sonolência, disgeusia, tremor, parestesia, hipoestesia
Afeções oculares	<i>Pouco frequentes:</i>	Visão turva, moscas volantes
Cardiopatias	<i>Pouco frequentes:</i>	Bradycardia
Vasculopatias	<i>Pouco frequentes:</i>	Rubor, afrontamento
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	<i>Pouco frequentes:</i>	Tosse, secreção nasal, congestão pulmonar
Doenças gastrointestinais	<i>Frequentes:</i> <i>Pouco frequentes:</i>	Náuseas, diarreia, vômitos Dor abdominal, obstipação, desconforto abdominal, boca seca, dispepsia, dor abdominal superior, flatulência, afeção de refluxo gastroesofágico, hematoquezia, esforços para vomitar
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	<i>Frequentes:</i> <i>Pouco frequentes:</i>	Prurido generalizado Hiperidrose, prurido, erupção cutânea, urticária, alopecia, erupção eritematosa, erupção cutânea generalizada, acne, prurido alérgico, erupção máculopapulosa, erupção papulosa, exantema prurítico
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	<i>Pouco frequentes:</i>	Artralgia, espasmos musculares, dorsalgia, mal-estar dos membros, dor cervical
Doenças renais e urinárias	<i>Pouco frequentes:</i>	Odor anormal da urina
Doenças dos órgãos genitais e da mama	<i>Pouco frequentes:</i>	Prurido vulvovaginal
Perturbações gerais e alterações no local de administração	<i>Frequentes:</i> <i>Pouco frequentes:</i>	Fadiga, reações no local da perfusão (flebite) Calafrios, dor no local da perfusão, irritabilidade, pirexia,

Classes de Sistemas de Órgãos	Frequência	Reações adversas
		reação relacionada com a perfusão, edema periférico
Exames complementares de diagnóstico	<i>Pouco frequentes:</i>	Força muscular do aperto com as mãos diminuída, aumento das transaminases, redução do número de glóbulos brancos

* Com base em notificações pós-comercialização. Como estas reações foram notificadas voluntariamente a partir de uma população de tamanho incerto, não é possível estimar de forma fiável a frequência sendo, desta forma, classificada como desconhecida.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#).

4.9 Sobredosagem

Em caso de sobredosagem, Sivextro deve ser descontinuado e deve ser administrado um tratamento de suporte geral. A hemodiálise não permite uma remoção significativa de tedizolida da circulação sistémica. A dose única mais elevada administrada em estudos clínicos foi de 1.200 mg. Todas as reações adversas neste nível posológico foram ligeiras ou moderadas em termos de gravidade.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Antibacterianos para uso sistémico, outros antibacterianos, código ATC: J01XX11

Mecanismo de ação

O fosfato de tedizolida é um pró-fármaco de fosfato da classe das oxazolidinonas. A atividade antibacteriana de tedizolida é mediada pela ligação à subunidade 50S do ribossoma bacteriano, resultando em inibição da síntese das proteínas.

A tedizolida é principalmente ativa contra as bactérias Gram-positivo.

A tedizolida é bacteriostática contra enterococos, estafilococos e estreptococos *in vitro*.

Resistência

As mutações observadas mais frequentemente nos estafilococos e enterococos, que resultaram em resistência às oxazolidinonas, são numa ou mais cópias dos genes 23S rRNA (G2576U e T2500A). Os organismos resistentes às oxazolidinonas, através de mutações nos genes cromossomais codificadores de 23S rRNA ou proteínas ribossómicas (L3 e L4), apresentam geralmente uma resistência cruzada a tedizolida.

Um segundo mecanismo de resistência é codificado por um gene transmitido por plasmídeo e transposição associado à resistência ao cloranfenicol-florfenicol (*cfi*), conferindo resistência nos estafilococos e enterococos às oxazolidinonas, fenicóis, lincosamidas, pleuromutilinas, estreptogramina A e macrólidos com um anel de 16 membros. Devido a um grupo de hidroximetilo na posição C5, a tedizolida mantém atividade contra estirpes de *Staphylococcus aureus* que expressam o gene *cfi* na ausência de mutações cromossómicas.

O mecanismo de ação é diferente do de outros fármacos antibacterianos que não sejam da classe da oxazolidinonas. Por conseguinte, a resistência cruzada entre a tedizolida e outras classes de fármacos antibacterianos é improvável.

Atividade antibacteriana em associação com outros fármacos antibacterianos e antifúngicos

Estudos de combinação farmacológica realizados *in vitro* com tedizolida e anfotericina B, aztreonam, ceftazidima, ceftriaxona, ciprofloxacina, clindamicina, colistina, daptomicina, gentamicina, imipenem, cetoconazol, minociclina, piperacilina, rifampicina, terbinafina, trimetoprim/sulfametoxazol e vancomicina indicam que não foi demonstrada sinergia nem antagonismo.

Breakpoints nos testes de sensibilidade

Os *Breakpoints* na concentração inibitória mínima (MIC) determinados pelo *European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing* (EUCAST) são:

Organismos	Concentrações Inibitórias Mínimas (mg/l)	
	Sensível ($\leq S$)	Resistente ($R >$)
<i>Staphylococcus</i> spp.	0,5	0,5
Estreptococos beta-hemolíticos dos grupos A,B,C,G	0,5	0,5
Estreptococos do grupo <i>viridans</i> (apenas <i>Streptococcus</i> do grupo <i>anginosus</i>)	0,25	0,25

Relação farmacocinética/farmacodinâmica

A relação AUC/MIC foi o parâmetro farmacodinâmico que demonstrou a melhor correlação com eficácia em modelos de infecção por *S. aureus* no pulmão e coxa do ratinho.

Num modelo de infecção por *S. aureus* na coxa do ratinho, a atividade antibacteriana de tedizolida foi reduzida na ausência de granulócitos. A relação AUC/MIC para atingir bacteriostase em ratos neutropênicos foi, pelo menos, 16 vezes a registada em animais imunocompetentes (ver secção 4.4).

Eficácia clínica contra agentes patogénicos específicos

A eficácia foi demonstrada em estudos clínicos contra os agentes patogénicos indicados sob cada indicação que foram sensíveis a tedizolida *in vitro*.

Infeções bacterianas agudas da pele e estruturas cutâneas

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

Atividade antibacteriana contra outros agentes patogénicos relevantes

A eficácia clínica não foi estabelecida contra os seguintes agentes patogénicos, apesar de os estudos *in vitro* sugerirem que seriam sensíveis a tedizolida na ausência de mecanismos de resistência adquirida:

- *Staphylococcus lugdunensis*

População pediátrica

A Agência Europeia de Medicamentos diferiu a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com Sivextro em um ou mais subgrupos da população pediátrica no tratamento de infeções bacterianas agudas da pele e estruturas cutâneas (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

5.2 Propriedades farmacocinéticas

O fosfato de tedizolida oral e intravenoso é um pró-fármaco que é convertido rapidamente por fosfatases em tedizolida, a molécula microbiologicamente ativa. Nesta secção, só será discutido o perfil farmacocinético de tedizolida. Foram realizados estudos farmacocinéticos em voluntários saudáveis, e as análises farmacocinéticas à população foram realizadas em doentes de estudos de Fase 3.

Absorção

Em estado estacionário, os valores médios (SD) da C_{max} de tedizolida de 2,2 (0,6) e 3,0 (0,7) mcg/ml e os valores da AUC de 25,6 (8,5) e 29,2 (6,2) mcg·h/ml foram similares com a administração oral e intravenosa de fosfato de tedizolida, respetivamente. A biodisponibilidade absoluta de tedizolida é superior a 90%. As concentrações plasmáticas máximas de tedizolida são atingidas em aproximadamente 3 horas após a administração oral de fosfato de tedizolida, em condições de jejum.

As concentrações máximas (C_{max}) de tedizolida são reduzidas em aproximadamente 26% e retardadas em 6 horas, quando o fosfato de tedizolida é administrado depois de uma refeição com um elevado teor de gordura, comparativamente ao jejum, enquanto a exposição total ($AUC_{0-\infty}$) permanece inalterada entre condições de jejum e de ingestão de alimentos.

Distribuição

A ligação média de tedizolida às proteínas plasmáticas humanas é aproximadamente de 70-90%. O volume de distribuição médio em estado estacionário da tedizolida em adultos saudáveis (n=8), após uma dose única intravenosa de 200 mg de fosfato de tedizolida variou entre 67 a 80 l.

Biotransformação

O fosfato de tedizolida é convertido por fosfatases endógenas no plasma e tecidos na molécula microbiologicamente ativa: tedizolida. Além de tedizolida, que é responsável por aproximadamente 95% da AUC total de radiocarbono no plasma, não há outros metabolitos importantes a circular. Quando incubada com microsomas de fígado humano numa análise, a tedizolida foi estável, sugerindo que a tedizolida não é um substrato para as enzimas hepáticas do CYP450. Múltiplas enzimas de sulfotransferase (SULT) (SULT1A1, SULT1A2 e SULT2A1) estão envolvidas na biotransformação de tedizolida, para formar um conjugado de sulfato inativo e não circulante que se encontra nas excreções.

Eliminação

A tedizolida é eliminada nas excreções, principalmente como um conjugado de sulfato não circulante. Após a administração oral única de fosfato de tedizolida marcado com ^{14}C em condições de jejum, a eliminação ocorreu maioritariamente através do fígado com 81,5% da dose radioativa a ser recuperada nas fezes e 18% na urina, e com a maioria da eliminação (>85%) a ocorrer no espaço de 96 horas. Menos de 3% da dose administrada de fosfato de tedizolida é excretada como tedizolida ativa. A semivida de eliminação de tedizolida é aproximadamente de 12 horas, e a depuração intravenosa é de 6-7 l/h.

Linearidade/não linearidade

A tedizolida demonstrou uma farmacocinética linear em relação à dose e ao tempo. A C_{max} e a AUC da

tedizolida aumentaram aproximadamente em proporção à dose, no intervalo de dose oral única de 200 mg a 1.200 mg e no intervalo de dose intravenosa de 100 mg a 400 mg. As concentrações em estado estacionário são atingidas em 3 dias e indicam uma acumulação moderada de substância ativa de aproximadamente 30%, após múltiplas administrações intravenosas ou orais uma vez ao dia, como previsível para uma semivida de aproximadamente 12 horas.

Populações especiais

Compromisso renal

Após a administração de uma dose única IV de 200 mg de fosfato de tedizolida a 8 indivíduos com compromisso renal grave definido como eTFG <30 ml/min, a C_{max} permaneceu praticamente inalterada e a $AUC_{0-\infty}$ foi alterada em menos de 10%, comparativamente ao controlo com 8 indivíduos saudáveis. A hemodiálise não resulta numa remoção significativa de tedizolida da circulação sistémica, como avaliada em indivíduos com uma doença renal em fase terminal (eTFG <15 ml/min). A eTFG foi calculada com a equação MDRD4.

Compromisso hepático

Após a administração de uma dose oral única de 200 mg de fosfato de tedizolida, a farmacocinética de tedizolida não é alterada em doentes com compromisso hepático moderado (n=8) ou grave (n=8) (Escala Child-Pugh, classes B e C).

População idosa (≥ 65 anos)

A farmacocinética de tedizolida em voluntários saudáveis idosos (com idade igual ou superior a 65 anos, com pelo menos 5 indivíduos com 75 anos ou mais; n=14) foi comparável com a de indivíduos de controlo mais jovens (25 a 45 anos de idade; n=14) após administração de uma dose oral única de 200 mg de fosfato de tedizolida.

População pediátrica

A farmacocinética de tedizolida foi avaliada em adolescentes (12 a 17 anos; n=20), após administração de uma dose oral única ou IV de 200 mg de fosfato de tedizolida e em adolescentes (12 a <18 anos; n=91) aos quais foi administrado fosfato de tedizolida 200 mg IV ou oral a cada 24 horas durante 6 dias. C_{max} e AUC_{0-24h} médias estimadas no estado estacionário para tedizolida em adolescentes foram 3,37 µg/ml e 30,8 µg·h/ml, que foram similares em adultos.

Género

O impacto do género sobre a farmacocinética de fosfato de tedizolida foi avaliado em homens e mulheres saudáveis em estudos clínicos e numa análise farmacocinética da população. A farmacocinética de tedizolida foi similar nos homens e nas mulheres.

Estudos de interação medicamentosa

Efeitos de outros medicamentos em Sivextro

Estudos *in vitro* demonstraram que não são expectáveis interações medicamentosas entre a tedizolida e inibidores ou indutores das isoenzimas do citocromo P450 (CYP).

Foram identificadas *in vitro* múltiplas isoformas (SULT1A1, SULT1A2 e SULT2A1) da sulfotransferase (SULT) que são capazes de conjugar a tedizolida o que sugere que nenhuma isoenzima é crítica para a depuração de tedizolida.

Efeitos de Sivextro noutros medicamentos

Enzimas metabolizadoras de fármacos

Estudos realizados *in vitro* em microssomas hepáticos humanos indicam que o fosfato de tedizolida e a tedizolida não inibem significativamente o metabolismo mediado por nenhuma das seguintes isoenzimas do CYP (CYP1A2, CYP2C19, CYP2A6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6 e CYP3A4). Tedizolida não alterou a atividade de isoenzimas do CYP selecionadas, mas foi observada a indução

de CYP3A4 mRNA *in vitro* em hepatócitos.

Um ensaio clínico que comparou a farmacocinética de midazolam (substrato do CYP3A4) em dose única (2 mg) isoladamente ou em combinação com fosfato de tedizolida (dose oral de 200 mg uma vez por dia durante 10 dias), demonstrou não existir diferença clinicamente significativa na C_{max} ou AUC de midazolam. Não é necessário ajuste posológico para substratos do CYP3A4 coadministrados durante o tratamento com Sivextro.

Transportadores de membrana

O potencial de tedizolida ou de fosfato de tedizolida de inibir o transporte dos substratos de teste dos importantes transportadores de absorção medicamentosa (OAT1, OAT3, OATP1B1, OATP1B3, OCT1 e OCT2) e de efluxo (P-gp e BCRP) foi testado *in vitro*. Não é expectável que ocorram interações clinicamente relevantes com estes transportadores, com a administração de formulações parentéricas.

Num ensaio clínico que comparou a farmacocinética de rosuvastatina (substrato da BCRP) em dose única (10 mg) isoladamente ou em combinação com a administração oral de 200 mg de fosfato de tedizolida, AUC e C_{max} de rosuvastatina aumentaram em aproximadamente 70% e 55%, respetivamente, quando coadministrada com Sivextro. Assim, Sivextro administrado por via oral pode resultar na inibição da BCRP a nível intestinal.

Inibição da monoamina oxidase

A tedizolida é um inibidor reversível da MAO *in vitro*. No entanto, não é esperada qualquer interação ao comparar a IC_{50} e as esperadas exposições plasmáticas no homem. Não foi observado qualquer evidência da inibição da MAO-A nos estudos de Fase 1, concebidos especificamente para investigar o potencial desta interação.

Agentes adrenérgicos

Foram realizados dois estudos cruzados controlados por placebo para avaliar o potencial de 200 mg de fosfato de tedizolida oral em estado estacionário, para potenciar as respostas vasopressoras à pseudoefedrina e tiramina em indivíduos saudáveis. Não foram observadas quaisquer alterações significativas na tensão arterial ou ritmo cardíaco com a pseudoefedrina. A dose média de tiramina necessária para provocar uma subida na tensão sistólica de ≥ 30 mmHg desde o ponto basal pré-dose foi de 325 mg com fosfato de tedizolida, comparativamente à dose de 425 mg com placebo. Não se espera que a administração de Sivextro com alimentos ricos em tiramina (isto é, contendo níveis de tiramina de aproximadamente 100 mg) obtenha uma resposta pressora.

Agentes serotoninérgicos

Os efeitos serotoninérgicos com doses de fosfato de tedizolida até 30 vezes superiores à dose humana equivalente não diferiram do controlo do veículo num modelo com ratinhos, que previu a atividade serotoninérgica do cérebro. Há dados limitados nos doentes sobre a interação entre agentes serotoninérgicos e o fosfato de tedizolida. Em estudos de Fase 3, foram excluídos os indivíduos que estavam a tomar agentes serotoninérgicos, incluindo antidepressivos, como os inibidores seletivos da recaptção da serotonina (ISRS), antidepressivos tricíclicos e agonistas do recetor da 5-hidroxitriptamina (5-HT₁) (triptanos), meperidina ou buspirona.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Não foram realizados estudos de carcinogenicidade a longo prazo com fosfato de tedizolida.

A administração oral e intravenosa repetida de fosfato de tedizolida em ratos, em estudos toxicológicos de 1 mês e 3 meses, produziu uma hipocelularidade (mieloide, eritroide e megacariocítica) da medula óssea dependente da dose e do tempo, com uma redução no número de glóbulos vermelhos, glóbulos brancos e plaquetas em circulação associada. Estes efeitos mostraram sinais de reversibilidade e ocorreram com níveis de exposição plasmática a tedizolida (AUC) ≥ 6 vezes superior à exposição plasmática associada à dose terapêutica humana. Num estudo de imunotoxicologia de 1 mês realizado em ratos, a administração oral repetida de fosfato de tedizolida

demonstrou redução significativa das células B esplênicas e das células T, assim como redução dos títulos plasmáticos de IgG. Estes efeitos ocorreram com níveis de exposição plasmática a tedizolida (AUC) ≥ 3 vezes superior à esperada exposição plasmática humana associada à dose terapêutica.

Foi realizado um estudo especial de neuropatologia em ratos Long Evans pigmentados, aos quais foi administrado fosfato de tedizolida diariamente até 9 meses. Este estudo utilizou avaliação morfológica sensível de tecido do sistema nervoso central e periférico submetido a fixação por perfusão. Nenhum sinal de neurotoxicidade, incluindo alterações neurocomportamentais ou neuropatia ótica ou periférica, esteve associado a tedizolida após 1, 3, 6 ou 9 meses de administração oral, até doses com níveis de exposição plasmática (AUC) até 8 vezes superior à esperada exposição plasmática humana com a dose terapêutica oral.

O fosfato de tedizolida teve resultados negativos no que diz respeito à genotoxicidade em todos os ensaios *in vitro* (mutação inversa bacteriana [Ames], aberração cromossômica das células do pulmão do hamster chinês [CHL]) e em todos os testes *in vivo* (micronúcleo em medula óssea dos ratos, síntese espontânea do ADN do fígado do rato). A tedizolida, gerada a partir de fosfato de tedizolida após ativação metabólica (*in vitro* e *in vivo*), também foi testada em termos de genotoxicidade. A tedizolida obteve resultados positivos num teste de aberração cromossômica de células de CHL *in vitro*, mas teve resultados negativos noutros ensaios *in vitro* (Ames, mutagenicidade do linfoma do ratinho) e num ensaio *in vivo* de micronúcleo em medula óssea do ratinho.

O fosfato de tedizolida não teve quaisquer efeitos adversos sobre a fertilidade ou desempenho reprodutivo dos ratos machos, incluindo na espermatogénese, com doses orais até à dose máxima testada de 50 mg/kg/dia, ou nos ratos fêmeas adultos com doses orais até dose máxima testada de 15 mg/kg/dia. Estes níveis posológicos equivalem a margens de exposição de $\geq 5,3$ -vezes para os machos e $\geq 4,2$ -vezes para as fêmeas, relativamente aos níveis plasmáticos da tedizolida AUC₀₋₂₄ com doses terapêuticas orais para o ser humano.

Os estudos de desenvolvimento embriofetal nos ratinhos e ratos não demonstraram sinais de um efeito teratogénico com níveis de exposição 4 e 6 vezes superiores, respetivamente, ao esperado nos humanos. Em estudos embriofetais, fosfato de tedizolida demonstrou produzir toxicidades no desenvolvimento fetal em ratinhos e ratos. Os efeitos do desenvolvimento fetal que ocorreram nos ratinhos, na ausência de toxicidade materna, incluíram pesos fetais reduzidos e um aumento da incidência de fusão da cartilagem costal (uma exacerbação da predisposição genética normal para as variações esternais na estirpe CD-1 dos ratinhos) com a dose elevada de 25 mg/kg/dia (quatro vezes o nível de exposição humana calculado com base na AUC). Nos ratos, foram observados pesos fetais reduzidos e um aumento das variações esqueléticas, incluindo ossificação reduzida das estérnebras, vértebras e crânio, com a dose elevada de 15 mg/kg/dia (6 vezes a exposição humana calculada com base nas AUCs), e foram associados a toxicidade materna (redução do peso maternal). Os níveis de efeitos adversos não observados (NOAELs) para a toxicidade fetal nos ratinhos (5 mg/kg/dia), assim como a toxicidade materna e fetal nos ratos (2,5 mg/kg/dia) foram associados aos valores da área sob a curva (AUC) de tedizolida no plasma, aproximadamente equivalentes ao valor de AUC de tedizolida associado à dose terapêutica humana administrada por via oral.

A tedizolida é excretada para o leite de ratos lactentes, e as concentrações observadas são similares às concentrações no plasma materno.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Manitol

Hidróxido de sódio (para ajuste do pH)

Ácido clorídrico (para ajuste do pH)

6.2 Incompatibilidades

Este medicamento não deve ser misturado com outros medicamentos, exceto os mencionados na secção 6.6. Sivextro é incompatível com quaisquer soluções contendo catiões divalentes (por exemplo, Ca^{2+} , Mg^{2+}), incluindo lactato de Ringer e a solução de Hartmann.

6.3 Prazo de validade

3 anos.

O tempo de armazenamento combinado (da reconstituição à diluição e administração) não deve exceder 24 horas seja conservado à temperatura ambiente ou num frigorífico (2°C - 8°C).

6.4 Precauções especiais de conservação

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação. Condições de conservação do medicamento após reconstituição e diluição, ver secção 6.3.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Frasco para injetáveis em vidro borossilicato transparente de Tipo I (10 ml) com uma tampa em borracha de clorobutilo cinzenta siliconizada. Estão disponíveis embalagens de 1 e 6 frascos para injetáveis.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Os frascos para injetáveis de Sivextro destinam-se apenas a utilização única.

Deve ser administrado apenas por perfusão intravenosa. Não pode ser administrado como um bólus intravenoso.

Devem ser respeitadas as técnicas assépticas na preparação da solução para perfusão. O conteúdo dos frascos para injetáveis deve ser reconstituído com 4 ml de água para preparações injetáveis e misturado suavemente até à total dissolução do pó. Devem ser evitados movimentos instáveis ou rápidos, porque estes podem causar espuma.

Para a administração, a solução reconstituída deve ser de novo diluída em 250 ml de solução de cloreto de sódio a 0,9% para injetáveis. O saco não deve ser agitado. A solução resultante é uma solução límpida, incolor ou amarelo claro, e deve ser administrada durante aproximadamente 1 hora.

Só estão disponíveis dados limitados sobre a compatibilidade de Sivextro com outras substâncias intravenosas. Por conseguinte, não devem ser adicionados aditivos ou outros medicamentos aos frascos para injetáveis de utilização única de Sivextro ou administrados simultaneamente em perfusão. Se a mesma via intravenosa for utilizada para a perfusão sequencial de vários medicamentos diferentes, a via deve ser enxaguada antes e depois com uma solução de cloreto de sódio a 0,9%.

A solução reconstituída deve ser inspecionada visualmente para ver se há partículas em suspensão antes da administração. As soluções reconstituídas que contenham partículas visíveis devem ser eliminadas.

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Países Baixos

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 23 de março de 2015
Data da última renovação: 9 de janeiro de 2020

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu/>.

ANEXO II

- A. FABRICANTES RESPONSÁVEIS PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

A. FABRICANTES RESPONSÁVEIS PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço dos fabricantes responsáveis pela libertação do lote

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Países Baixos

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

O folheto informativo que acompanha o medicamento tem de mencionar o nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote em causa.

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento sujeito a receita médica.

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

- **Relatórios periódicos de segurança (RPS)**

Os requisitos para a apresentação de RPS para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

- **Plano de gestão do risco (PGR)**

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da autorização de introdução no mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**EMBALAGEM EXTERIOR****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Sivextro 200 mg comprimidos revestidos por película
fosfato de tedizolida

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido revestido por película contém 200 mg de fosfato de tedizolida.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Comprimido revestido por película
6 x 1 comprimidos revestidos por película

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Via oral

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Países Baixos

12. NÚMERO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/15/991/001

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica.

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Sivextro

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS “BLISTER” OU FITAS
CONTENTORAS**

BLISTERS

1. NOME DO MEDICAMENTO

Sivextro 200 mg comprimidos
fosfato de tedizolida

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

MSD

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. OUTRAS

Retirar a película e empurrar.

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**EMBALAGEM EXTERIOR (FRASCO PARA INJETÁVEIS)****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Sivextro 200 mg pó para concentrado para solução para perfusão
fosfato de tedizolida

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada frasco para injetáveis contém fosfato dissódico de tedizolida correspondente a 200 mg de fosfato de tedizolida.
Após a reconstituição, cada ml contém 50 mg de fosfato de tedizolida.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Excipientes: manitol, hidróxido de sódio, ácido clorídrico

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Pó para concentrado para solução para perfusão
1 frasco para injetáveis
6 frascos para injetáveis

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Utilização intravenosa após reconstituição e diluição

Apenas para utilização única

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Países Baixos

12. NÚMERO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/15/991/002 1 frasco para injetáveis
EU/1/15/991/003 6 frascos para injetáveis

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica.

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Foi aceite a justificação para não incluir a informação em Braille.

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

RÓTULO DO FRASCO PARA INJETÁVEIS

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Sivextro 200 mg pó para concentrado
fosfato de tedizolida
IV

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

200 mg

6. OUTRAS

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o doente

Sivextro 200 mg comprimidos revestidos por película fosfato de tedizolida

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a tomar este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmo sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Ver secção 4.

O que contém este folheto:

1. O que é Sivextro e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de tomar Sivextro
3. Como tomar Sivextro
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Sivextro
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Sivextro e para que é utilizado

Sivextro é um antibiótico que contém a substância ativa fosfato de tedizolida. Pertence a um grupo de medicamentos chamados “oxazolidinonas”.

É utilizado para tratar adultos e adolescentes com 12 ou mais anos de idade com infeções da pele e dos tecidos inferiores da pele.

Funciona ao impedir o crescimento de certas bactérias que podem causar infeções graves.

2. O que precisa de saber antes de tomar Sivextro

Não tome Sivextro

- se tem alergia ao fosfato de tedizolida ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).

Advertências e precauções

O seu médico decidirá se Sivextro é adequado para tratar a sua infeção.

Fale com o seu médico ou farmacêutico antes de tomar Sivextro se alguma das seguintes situações se aplicar a si:

- tem diarreia ou se teve diarreia durante (ou até 2 meses depois) um tratamento com antibióticos no passado.
- tem alergia a outros medicamentos pertencentes ao grupo das “oxazolidinonas” (como por exemplo linezolida, cicloserina).
- tem história de hemorragia ou aparecimento de nódos negros com facilidade (que pode ser sinal de um baixo número de plaquetas, pequenas células envolvidas na coagulação do sangue).
- tem problemas nos rins.
- está a tomar certos medicamentos para tratar a depressão, conhecidos como tricíclicos, ISRSs (inibidores seletivos da recaptção da serotonina) ou IMAOs (inibidores da monoaminoxidase). Ver Outros medicamentos e Sivextro para exemplos.

- está a tomar certos medicamentos para tratar a enxaqueca, conhecidos como “triptanos”. Ver Outros medicamentos e Sivextro para exemplos.

Fale com o seu médico ou farmacêutico, se não tiver a certeza se está a tomar algum destes medicamentos.

Diarreia

Contacte imediatamente o seu médico se tiver diarreia durante ou depois do tratamento. Não tome nenhum medicamento para tratar a diarreia sem falar primeiro com o seu médico.

Resistência a antibióticos

Com o tempo, as bactérias podem tornar-se resistentes ao tratamento com antibióticos. Isto acontece quando os antibióticos não conseguem impedir o desenvolvimento das bactérias e tratar a sua infeção. O seu médico decidirá se lhe deve ser dado Sivextro para tratar a sua infeção.

Efeitos indesejáveis possíveis

Foram observados certos efeitos indesejáveis com Sivextro ou outro membro da classe das oxazolidinonas, quando administrados durante um período que exceda o recomendado para Sivextro. Informe o seu médico de imediato, se sofrer algum dos seguintes durante a toma de Sivextro:

- tem uma baixa contagem de glóbulos brancos
- anemia (nível reduzido de glóbulos vermelhos)
- hemorragia ou aparecimento de nódoas negras com facilidade
- perda de sensibilidade nas mãos ou pés (como por exemplo, dormência, picadas/formigueiro ou dores intensas)
- quaisquer problemas com a sua visão, como visão enevoada, alterações na visão a cores, dificuldade em ver em pormenor ou se o seu campo de visão ficar limitado.

Crianças

Este medicamento não deve ser utilizado em crianças com idade inferior a 12 anos, uma vez que não foi suficientemente estudado nesta população.

Outros medicamentos e Sivextro

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos. É especialmente importante que informe o seu médico se estiver também a tomar:

- amitriptilina, citalopram, clomipramina, dosulepina, doxepina, fluoxetina, fluvoxamina, imipramina, isocarboxazida, lofepramina, moclobemida, paroxetina, fenelzina, selegilina e sertralina (utilizados para tratar a depressão)
- sumatriptano, zolmitriptano (utilizados para tratar a enxaqueca)
- imatinib, lapatinib (utilizados para tratar o cancro)
- metotrexato (utilizado para tratar o cancro, artrite reumatoide ou psoríase)
- sulfasalazina (utilizada para tratar doenças intestinais inflamatórias)
- topotecano (utilizado para tratar o cancro)
- estatinas tais como a pitavastatina, rosuvastatina (utilizadas para baixar o colesterol no sangue)

Sivextro pode interferir com os efeitos destes medicamentos. O seu médico explicar-lhe-á melhor.

Gravidez e amamentação

Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico ou farmacêutico antes de tomar este medicamento.

Desconhece-se se Sivextro passa para o leite materno nos humanos. Aconselhe-se com o seu médico antes de amamentar o seu bebé.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Não conduza nem utilize máquinas, caso se sinta tonto ou cansado depois de tomar este medicamento.

3. Como tomar Sivextro

Tome este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico ou farmacêutico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

A dose recomendada é um comprimido de 200 mg, uma vez ao dia, durante 6 dias. Os comprimidos são engolidos inteiros e podem ser tomados com ou sem alimentos ou bebidas. Consulte o médico, se não se sentir melhor ou estiver pior passados 6 dias.

Se tomar mais Sivextro do que deveria

Contacte o mais rápido possível o seu médico, farmacêutico ou a Urgência do hospital mais próximo, se tiver tomado mais comprimidos do que deveria, e leve a medicação consigo.

Caso se tenha esquecido de tomar Sivextro

Caso se esqueça de tomar o seu medicamento, tome a dose o mais rápido possível até 8 horas antes da próxima dose agendada. Se faltarem menos de 8 horas para a dose seguinte, espere até à próxima dose agendada. Não tome uma dose a dobrar para compensar uma dose que se esqueceu de tomar. Em caso de dúvidas, aconselhe-se com o seu médico.

Deve tomar os 6 comprimidos para completar o ciclo de tratamento, mesmo que se tenha esquecido de uma dose.

Se parar de tomar Sivextro

Se parar de tomar Sivextro sem o conselho do seu médico, os seus sintomas podem agravar-se. Fale com o seu médico ou farmacêutico antes de parar de tomar o seu medicamento.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou farmacêutico.

4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Contacte imediatamente o seu médico, se tiver diarreia durante ou depois do tratamento.

Outros efeitos indesejáveis podem incluir:

Efeitos indesejáveis frequentes (podem afetar até 1 em 10 pessoas)

- Náuseas
- Vômitos
- Dor de cabeça
- Comichão por todo o corpo
- Cansaço
- Tonturas

Efeitos indesejáveis pouco frequentes (podem afetar até 1 em 100 pessoas)

- Infecções fúngicas da pele, boca e vagina (“sapinhos” orais/vaginais)
- Comichão (incluindo comichão devido a reação alérgica), queda de cabelo, acne, erupção na pele com vermelhidão e comichão ou urticária, transpiração excessiva
- Redução ou perda da sensibilidade da pele, sensação de formigueiro/picadas na pele
- Afrontamentos ou rubores/vermelhidão no rosto, pescoço ou zona superior do peito
- Abscesso (nódulo inchado cheio de pus)
- Infecção vaginal, inflamação ou comichão

- Ansiedade, irritabilidade, arrepios ou tremores
- Infecção do trato respiratório (seios nasais, garganta e peito)
- Secura no nariz, congestionamento no peito, tosse
- Insônia, padrão de sono anormal, dificuldade em dormir, pesadelos (sonhos desagradáveis/perturbadores)
- Boca seca, prisão de ventre, indigestão, dor/desconforto na barriga (abdômen), vontade de vomitar, vômitos em seco, sangue vivo nas fezes
- Doença de refluxo (azia, dor ou dificuldade em engolir), flatulência/gases
- Dor na articulação, espasmos musculares, dor nas costas, dor no pescoço, dor/desconforto nos membros, diminuição na força de mãos
- Visão embaçada, “moscas” (pequenas formas que se veem a voar no campo de visão)
- Gânglios linfáticos inchados ou dilatados
- Reação alérgica
- Desidratação
- Fraco controlo da diabetes
- Paladar alterado
- Batimento cardíaco lento
- Febre
- Inchaço nos tornozelos e/ou pés
- Urina com cheiro anormal, análises ao sangue alteradas

Frequência desconhecida (a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis)

- Hemorragia ou aparecimento de nódulos negros com facilidade (devido a um baixo número de plaquetas, pequenas células envolvidas na coagulação do sangue)

Comunicação de efeitos indesejáveis

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, fale com o seu médico ou farmacêutico. Isto inclui possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Sivextro

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem exterior, blister ou rótulo após EXP. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Sivextro

- A substância ativa é fosfato de tedizolida. Cada comprimido revestido por película contém 200 mg de fosfato de tedizolida.
- Os outros componentes são celulose microcristalina, manitol, povidona, crospovidona e estearato de magnésio no núcleo do comprimido. O revestimento do comprimido contém álcool polivinílico, dióxido de titânio (E171), macrogol, talco e óxido de ferro amarelo (E172).

Qual o aspeto de Sivextro e conteúdo da embalagem

Sivextro é um comprimido revestido por película amarelo, oval com “TZD” impresso numa das faces e “200” na outra.

Está disponível em 6 x 1 comprimidos em blisters unidose perfurados.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado e Fabricante

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Países Baixos

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

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 A.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.: +361 888 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

Este folheto foi revisto pela última vez em {MM/AAAA}.

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

Folheto informativo: Informação para o doente

Sivextro 200 mg pó para concentrado para solução para perfusão fosfato de tedizolida

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a receber este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou enfermeiro.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou enfermeiro. Ver secção 4.

O que contém este folheto:

1. O que é Sivextro e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de lhe ser administrado Sivextro
3. Como lhe será administrado Sivextro
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Sivextro
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Sivextro e para que é utilizado

Sivextro é um antibiótico que contém a substância ativa fosfato de tedizolida. Pertence a um grupo de medicamentos chamados “oxazolidinonas”.

É utilizado para tratar adultos e adolescentes com 12 ou mais anos de idade com infeções da pele e dos tecidos inferiores da pele.

Funciona ao impedir o crescimento de certas bactérias que podem causar infeções graves.

2. O que precisa de saber antes de lhe ser administrado Sivextro

Não utilize Sivextro:

- se tem alergia ao fosfato de tedizolida ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).

Advertências e precauções

O seu médico decidirá se Sivextro é adequado para tratar a sua infeção.

Fale com o seu médico ou enfermeiro antes de lhe ser administrado Sivextro, se alguma das seguintes situações se aplicar a si:

- tem diarreia ou se teve diarreia durante (ou até 2 meses depois) um tratamento com antibióticos no passado.
- tem alergia a outros medicamentos pertencentes ao grupo das “oxazolidinonas” (como por exemplo linezolida, cicloserina).
- tem história de hemorragia ou aparecimento de nódos negros com facilidade (que pode ser sinal de um baixo número de plaquetas, pequenas células envolvidas na coagulação do sangue).
- tem problemas nos rins.
- está a tomar certos medicamentos para tratar a depressão, conhecidos como tricíclicos, ISRSs (inibidores seletivos da recaptção da serotonina) ou IMAOs (inibidores da monoaminoxidase). Ver Outros medicamentos e Sivextro para exemplos.
- está a tomar certos medicamentos para tratar a enxaqueca, conhecidos como “triptanos”. Ver Outros medicamentos e Sivextro para exemplos.

Fale com o seu médico ou farmacêutico, se não tiver a certeza se está a tomar algum destes medicamentos.

Diarreia

Contacte imediatamente o seu médico se tiver diarreia durante ou depois do tratamento. Não tome nenhum medicamento para tratar a diarreia sem falar primeiro com o seu médico.

Resistência a antibióticos

Com o tempo, as bactérias podem tornar-se resistentes ao tratamento com antibióticos. Isto acontece quando os antibióticos não conseguem impedir o desenvolvimento das bactérias e tratar a sua infeção. O seu médico decidirá se lhe deve ser dado Sivextro para tratar a sua infeção.

Efeitos indesejáveis possíveis

Foram observados certos efeitos indesejáveis com Sivextro ou outro membro da classe das oxazolidinonas, quando administrados durante um período que exceda o recomendado para Sivextro. Informe o seu médico de imediato, se sofrer algum dos seguintes durante a toma de Sivextro:

- tem uma baixa contagem de glóbulos brancos
- anemia (nível reduzido de glóbulos vermelhos)
- hemorragia ou aparecimento de nódoas negras com facilidade
- perda de sensibilidade nas mãos ou pés (como por exemplo, dormência, picadas/formigueiro ou dores intensas)
- quaisquer problemas com a sua visão, como visão enevoada, alterações na visão a cores, dificuldade em ver em pormenor ou se o seu campo de visão ficar limitado.

Crianças

Este medicamento não deve ser utilizado em crianças com idade inferior a 12 anos, uma vez que não foi suficientemente estudado nesta população.

Outros medicamentos e Sivextro

Informe o seu médico ou enfermeiro se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos. É especialmente importante que informe o seu médico se estiver também a tomar:

- amitriptilina, citalopram, clomipramina, dosulepina, doxepina, fluoxetina, fluvoxamina, imipramina, isocarboxazida, lofepramina, moclobemida, paroxetina, fenelzina, selegilina e sertralina (utilizados para tratar a depressão)
- sumatriptano, zolmitriptano (utilizados para tratar a enxaqueca)

Gravidez e amamentação

Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico ou enfermeiro antes de utilizar este medicamento.

Desconhece-se se Sivextro passa para o leite materno nos humanos. Aconselhe-se com o seu médico antes de amamentar o seu bebé.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Não conduza nem utilize máquinas, caso se sinta tonto ou cansado depois de tomar este medicamento.

Sivextro contém sódio

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por frasco para injetáveis ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

3. Como lhe será administrado Sivextro

Sivextro ser-lhe-á administrado por um enfermeiro ou médico.

Ser-lhe-á administrado gota a gota, diretamente numa veia (via intravenosa), durante

aproximadamente 1 hora.

Ser-lhe-á administrada uma dose de 200 mg de Sivextro por perfusão, uma vez por dia, durante 6 dias. Consulte o médico, se não se sentir melhor ou se estiver pior passados 6 dias.

Se lhe for administrado mais Sivextro do que deveria

Informe imediatamente o seu médico ou enfermeiro, se reçar que lhe tenha sido administrado demasiado Sivextro.

Caso tenha falhado uma dose de Sivextro

Informe imediatamente o seu médico ou enfermeiro, se reçar que tenha falhado uma dose.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou enfermeiro.

4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Contacte imediatamente o seu médico, se tiver diarreia durante ou depois do tratamento.

Outros efeitos indesejáveis podem incluir:

Efeitos indesejáveis frequentes (podem afetar até 1 em 10 pessoas)

- Náuseas
- Vômitos
- Dor de cabeça
- Comichão por todo o corpo
- Cansaço
- Tonturas
- Dor no local da perfusão ou inchaço.

Efeitos indesejáveis pouco frequentes (podem afetar até 1 em 100 pessoas)

- Infecções fúngicas da pele, boca e vagina (“sapinhos” orais/vaginais)
- Comichão (incluindo comichão devido a reação alérgica), queda de cabelo, acne, erupção na pele com vermelhidão e comichão ou urticária, transpiração excessiva
- Redução ou perda da sensibilidade da pele, sensação de formigueiro/picadas na pele
- Afrontamentos ou rubores/vermelhidão no rosto, pescoço ou zona superior do peito
- Abscesso (nódulo inchado cheio de pus)
- Infecção vaginal, inflamação ou comichão
- Ansiedade, irritabilidade, arrepios ou tremores
- Infecção do trato respiratório (seios nasais, garganta e peito)
- Secura no nariz, congestionamento no peito, tosse
- Insónia, padrão de sono anormal, dificuldade em dormir, pesadelos (sonhos desagradáveis/perturbadores)
- Boca seca, prisão de ventre, indigestão, dor/desconforto na barriga (abdómen), vontade de vomitar, vômitos em seco, sangue vivo nas fezes
- Doença de refluxo (azia, dor ou dificuldade em engolir), flatulência/gases
- Dor na articulação, espasmos musculares, dor nas costas, dor no pescoço, dor/desconforto nos membros, diminuição na força de mãos
- Visão enevoada, “moscas” (pequenas formas que se veem a voar no campo de visão)
- Gânglios linfáticos inchados ou dilatados
- Reação alérgica
- Desidratação
- Fraco controlo da diabetes
- Paladar alterado

- Batimento cardíaco lento
- Febre
- Inchaço nos tornozelos e/ou pés
- Urina com cheiro anormal, análises ao sangue alteradas
- Reações à perfusão (arrepios, tremores ou calafrios com febre, dor muscular, inchaço do rosto, fraqueza, desmaio, falta de ar, aperto no peito e angina de peito).

Frequência desconhecida (a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis)

- Hemorragia ou aparecimento de nódulos negros com facilidade (devido a um baixo número de plaquetas, pequenas células envolvidas na coagulação do sangue)

Comunicação de efeitos indesejáveis

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, fale com o seu médico ou enfermeiro. Isto inclui possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Sivextro

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso no rótulo do frasco para injetáveis após EXP. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

Não utilize este medicamento, se detetar quaisquer partículas visíveis em suspensão ou se a solução estiver turva.

Uma vez aberto, este medicamento tem de ser utilizado de imediato. Se não for, a solução reconstituída e diluída deve ser conservada à temperatura ambiente ou no frigorífico entre 2°C e 8°C, e administrada até 24 horas após a reconstituição.

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos, incluindo materiais utilizados para reconstituição, diluição e administração, devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Sivextro

- A substância ativa é fosfato de tedizolida. Cada frasco para injetáveis de pó contém fosfato dissódico de tedizolida correspondente a 200 mg de fosfato de tedizolida.
- Os outros componentes são manitol, hidróxido de sódio (para ajuste de pH) e ácido clorídrico (para ajuste de pH).

Qual o aspeto de Sivextro e conteúdo da embalagem

Sivextro é um pó branco a esbranquiçado para concentrado para solução para perfusão, acondicionado num frasco para injetáveis de vidro. O pó será reconstituído no frasco para injetáveis com 4 ml de água para preparações injetáveis. A solução reconstituída será retirada do frasco e adicionada a um saco de cloreto de sódio a 0,9% para perfusão no hospital.

Está disponível em embalagens contendo 1 ou 6 frascos para injetáveis.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Países Baixos

Fabricante

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

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

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 A.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

Este folheto foi revisto pela última vez em {MM/AAAA}.

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

A informação que se segue destina-se apenas aos profissionais de saúde:

Importante: Consulte o Resumo das Características do Medicamento (RCM) antes de prescrever.

Os doentes que iniciem o tratamento com a forma farmacêutica parentérica podem mudar para a apresentação oral por indicação médica.

Sivextro deve ser reconstituído com água para injetáveis e, subsequentemente, diluído em 250 ml de 0,9% de cloreto de sódio para perfusão.

Só estão disponíveis dados limitados sobre a compatibilidade de Sivextro com outras substâncias intravenosas; por conseguinte, não devem ser adicionados aditivos ou outros medicamentos aos frascos de utilização única de Sivextro ou administrados simultaneamente em perfusão. Se a mesma via intravenosa for utilizada para a perfusão sequencial de vários medicamentos diferentes, a via deve

ser enxaguada antes e depois com uma solução de cloreto de sódio a 0,9%. Não utilize lactato de Ringer para perfusão nem solução de Hartmann.

Reconstituição

Devem ser respeitadas as técnicas assépticas na preparação da solução para perfusão. Reconstitua o conteúdo do frasco para injetáveis com 4 ml de água para preparações injetáveis e misture suavemente até à total dissolução do pó. Devem ser evitados movimentos instáveis ou rápidos, porque podem causar espuma.

Diluição

Para a administração, a solução reconstituída deve ser diluída de novo em 250 ml de solução de cloreto de sódio a 0,9%. Não agite o saco. A solução resultante é uma solução límpida incolor ou amarelo-clara.

Perfusão

A solução reconstituída deve ser inspecionada visualmente para ver se há partículas em suspensão antes da administração. As soluções reconstituídas que contenham partículas visíveis devem ser eliminadas.

Sivextro é administrado por via intravenosa durante aproximadamente 1 hora.

A solução reconstituída deve ser administrada apenas como perfusão intravenosa. Não pode ser administrado como um bólus intravenoso. Sivextro não pode ser misturado com outros medicamentos.

Cada frasco para injetáveis destina-se a uma única utilização.