ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Sivextro 200 mg comprimés pelliculés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé pelliculé contient 200 mg de phosphate de tédizolide.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé (comprimé).

Comprimé pelliculé ovale (13,8 mm de longueur sur 7,4 mm de largeur) de couleur jaune portant la mention « TZD » gravée sur une face et « 200 » sur l'autre face.

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Les comprimés de Sivextro sont indiqués dans le traitement des infections bactériennes aiguës de la peau et des tissus mous (IBAPTM) chez :

- les adultes
- les adolescents et les enfants pesant au moins 35 kg.

Voir rubriques 4.4 et 5.1.

Il convient de tenir compte des recommandations officielles concernant l'utilisation appropriée des antibactériens.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Le phosphate de tédizolide comprimés ou poudre pour solution à diluer pour perfusion peut être utilisé en traitement initial. Le traitement des patients initié avec la formulation parentérale peut être poursuivi avec la présentation orale du traitement selon le contexte clinique.

La dose recommandée chez les adultes, ainsi que chez les adolescents et les enfants pesant au moins 35 kg est de 200 mg une fois par jour pendant 6 jours.

En cas d'oubli d'une dose, celle-ci doit être prise le plus tôt possible à tout moment jusqu'à 8 heures avant la prochaine dose prévue. Si le délai jusqu'à la prochaine dose est de moins de 8 heures, le patient doit attendre le moment de la prochaine dose prévue. Les patients ne doivent pas prendre de dose double pour compenser une dose oubliée.

Populations particulières

Sujets âgés (≥ 65 ans)
Aucune adaptation posologique n'est nécessaire (voir rubrique 5.2). L'expérience clinique chez les patients âgés de 75 ans et plus est limitée.

Insuffisance hépatique
Aucune adaptation posologique n'est nécessaire (voir rubrique 5.2).

Insuffisance rénale
Aucune adaptation posologique n'est nécessaire (voir rubrique 5.2).

Population pédiatrique

Les comprimés de phosphate de tédizolide à 200 mg sont destinés aux adolescents et aux enfants pesant au moins 35 kg. Pour les adolescents et les enfants pesant moins de 35 kg, le phosphate de tédizolide existe sous forme de poudre pour solution à diluer pour perfusion.

Mode d'administration

Pour administration orale. Les comprimés pelliculés peuvent être pris au cours ou en dehors des repas. Après administration orale à jeun, le temps jusqu'à la concentration maximale de tédizolide est diminué de 6 heures par rapport à l'administration avec un repas hyperlipidique et hypercalorique (voir rubrique 5.2). Si un effet antibiotique rapide est nécessaire, l'administration par voie intraveineuse doit être envisagée.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Patients présentant une neutropénie

La sécurité et l'efficacité du phosphate de tédizolide chez les patients présentant une neutropénie (taux de neutrophiles < 1 000 cellules/mm^3) n'ont pas été étudiées. Dans un modèle animal d'infection, l'activité antibactérienne du tédizolide a été réduite en l'absence de granulocytes. La pertinence clinique de cette observation n'est pas connue. D'autres traitements doivent être envisagés chez les patients présentant une IBAPTM et une neutropénie (voir rubrique 5.1).

Dysfonctionnement mitochondrial

Le tédizolide inhibe la synthèse des protéines mitochondriales. Des effets indésirables tels qu'une acidose lactique, une anémie et une neuropathie (optique et périphérique) peuvent survenir du fait de cette inhibition. Ces événements ont été observés avec un autre antibiotique de la classe des oxazolidinones lorsqu'il était administré pendant une durée supérieure à celle recommandée pour le phosphate de tédizolide.

Myélosuppression

Une thrombopénie, une diminution de l'hémoglobine et des neutrophiles ont été observées pendant le traitement par le phosphate de tédizolide. Des cas d'anémie, de leucopénie et de pancytopénie ont été rapportés chez des patients traités par un autre antibiotique de la classe des oxazolidinones et le risque de ces effets semblait être lié à la durée du traitement.
La plupart des cas de thrombopénie sont survenus avec un traitement d'une durée supérieure à celle recommandée. Il peut y avoir une association avec la thrombopénie chez les patients présentant une insuffisance rénale. Les patients qui développent une myélosuppression doivent être surveillés et le rapport bénéfice-risque doit être réévalué. Si le traitement est poursuivi, une surveillance étroite de la numération de la formule sanguine et des stratégies de prise en charge appropriées doivent être mises en place.

Neuropathie périphérique et affections du nerf optique

Des cas de neuropathie périphérique, ainsi que de neuropathie optique évoluant parfois vers une perte de vision, ont été rapportés chez des patients traités par un autre antibiotique de la classe des oxazolidinones pendant des durées de traitement supérieures à celle recommandée pour le phosphate de tédizolide. Il n'a pas été rapporté de neuropathie (optique et périphérique) chez les patients traités par le phosphate de tédizolide pendant la durée de traitement recommandée de 6 jours. Tous les patients doivent être informés qu'ils doivent signaler les symptômes à type de troubles visuels tels que des modifications de l'acuité visuelle, des modifications de la vision des couleurs, une vision floue ou une anomalie du champ visuel. Dans ces cas, il est recommandé d'effectuer rapidement un examen en adressant le patient à un ophtalmologiste si nécessaire.

Acidose lactique

Des cas d'acidose lactique ont été rapportés lors du traitement par un autre antibiotique de la classe des oxazolidinones. Il n'a pas été rapporté d'acidose lactique chez les patients traités par le phosphate de tédizolide pendant la durée recommandée de 6 jours.

Réactions d'hypersensibilité

Le phosphate de tédizolide doit être administré avec prudence chez les patients présentant une hypersensibilité connue aux autres oxazolidinones en raison du risque d'hypersensibilité croisée.

Diarrhée associée à *Clostridioides difficile*

Des cas de diarrhées associées à *Clostridioides difficile* (DACD) ont été rapportés avec le phosphate de tédizolide (voir rubrique 4.8). Leur sévérité peut varier d'une diarrhée légère jusqu'à une colite d'issue fatale. Le traitement par antibiotiques altère la flore intestinale normale et peut permettre la prolifération de *C. difficile*.

Une DACD doit être envisagée chez tous les patients présentant une diarrhée sévère après une antibiothérapie. Une anamnèse attentive est nécessaire car la survenue de DACD a été rapportée jusqu'à plus de deux mois après l'administration d'antibiotiques.

En cas de suspicion ou de confirmation d'une DACD, le phosphate de tédizolide et si possible, les autres antibiotiques ne ciblant pas directement *C. difficile,* doivent être arrêtés et des mesures thérapeutiques adéquates doivent être instaurées immédiatement. Des mesures thérapeutiques appropriées, un traitement antibiotique de l'infection à *C. difficile* et un examen chirurgical doivent être envisagés. Les médicaments qui inhibent le péristaltisme sont contre-indiqués dans cette situation.

Inhibition de la monoamine oxydase

Le tédizolide est un inhibiteur non sélectif réversible de la monoamine oxydase (MAO) *in vitro* (voir rubrique 4.5).

Syndrome sérotoninergique

Des cas spontanés de syndrome sérotoninergique associé à l'administration concomitante d'oxazolidinones, y compris le phosphate de tédizolide, et d'agents sérotoninergiques (tels que des antidépresseurs et des opioïdes) ont été rapportés (voir rubrique 4.5).

Des précautions doivent être prises lorsque le tédizolide est utilisé avec ces médicaments. Les patients doivent être étroitement surveillés pour rechercher les signes et symptômes du syndrome sérotoninergique tels qu'un dysfonctionnement cognitif, une hyperpyrexie, une hyperréflexie et une mauvaise coordination. Si ces signes ou ces symptômes apparaissent, les médecins doivent envisager d'arrêter l'un ou les deux agents.

Micro-organismes non sensibles

La prescription de phosphate de tédizolide en l'absence d'infection bactérienne confirmée ou fortement suspectée augmente le risque de développement de bactéries résistantes.

Le tédizolide n'est généralement pas actif contre les bactéries à Gram négatif.

Limites des données cliniques

Dans les études menées dans les IBAPTM, les types d'infections traitées étaient limités aux cellulites et aux érysipèles ou aux abcès cutanés importants et aux infections de plaies seulement. Les autres types d'infections cutanées n'ont pas été étudiés.

Il existe des données limitées sur le phosphate de tédizolide dans le traitement de patients présentant de façon concomitante des infections bactériennes aiguës de la peau et des tissus mous et une bactériémie secondaire et il n'existe pas de données dans le traitement des IBAPTM avec sepsis sévère ou choc septique.

Les études cliniques contrôlées n'ont pas inclus de patients présentant une neutropénie (taux de neutrophiles < 1 000 cellules/mm^3) ou de patients présentant une immunodépression sévère.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Interactions pharmacocinétiques

Dans une étude clinique comparant la pharmacocinétique d'une dose unique (10 mg) de rosuvastatine (substrat de la Protéine de Résistance au Cancer du Sein [*Breast Cancer Resistance Protein* - BCRP]) seule ou associée au phosphate de tédizolide (une dose orale de 200 mg, une fois par jour), l'ASC et la C_{max} de la rosuvastatine ont augmenté respectivement d'environ 70 % et 55 %, en cas de co-administration avec le phosphate de tédizolide. Par conséquent, le phosphate de tédizolide administré par voie orale peut entraîner une inhibition de la BCRP au niveau intestinal. Si possible, une interruption du médicament substrat de la BCRP co-administré (tels que l'imatinib, le lapatinib, le méthotrexate, la pitavastatine, la rosuvastatine, la sulfasalazine et le topotécan) doit être envisagée pendant les 6 jours de traitement par le phosphate de tédizolide administré par voie orale.

Dans une étude clinique comparant la pharmacocinétique d'une dose unique (2 mg) de midazolam (substrat du CYP3A4) seul ou associé au phosphate de tédizolide (une dose orale de 200 mg, une fois par jour pendant 10 jours), l'ASC et la C_{max} du midazolam lors de la co-administration avec le phosphate de tédizolide étaient respectivement 81 % et 83 % de l'ASC et de la C_{max} du midazolam administré seul. Cet effet n'est pas cliniquement significatif et aucune adaptation posologique des substrats du CYP3A4 co-administrés n'est nécessaire pendant le traitement par le phosphate de tédizolide.

Interactions pharmacodynamiques

Inhibition de la monoamine oxydase
Le tédizolide est un inhibiteur réversible de la monoamine oxydase (MAO) *in vitro* ; cependant, aucune interaction n'est attendue lorsque l'on compare la CI_{50} pour l'inhibition de la MAO-A et les expositions plasmatiques attendues chez l'homme. Des études d'interactions médicamenteuses ont été menées chez des volontaires sains pour déterminer les effets d'une dose orale de 200 mg de phosphate de tédizolide à l'état d'équilibre sur les effets vasopresseurs de la pseudoéphédrine et de la tyramine. Il n'a pas été observé de modifications significatives de la pression artérielle ou de la fréquence cardiaque avec la pseudoéphédrine chez les volontaires sains, ni d'augmentation cliniquement pertinente de la sensibilité à la tyramine.

Interactions sérotoninergiques potentielles
Le potentiel d'interactions sérotoninergiques n'a pas été étudié chez des patients ou des volontaires

sains (voir rubriques 4.4 et 5.2).

Expérience depuis la commercialisation : des cas de patients présentant un syndrome sérotoninergique lors de la prise de tédizolide et d'agents sérotoninergiques (antidépresseurs, opioïdes) ont été rapportés, qui se sont résolus à l'arrêt de l'un ou des deux médicaments.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Il n'existe pas de données concernant l'utilisation du phosphate de tédizolide chez les femmes enceintes. Les études effectuées chez la souris et le rat ont mis en évidence des effets sur le développement (voir rubrique 5.3). Par mesure de précaution, il est préférable d'éviter l'utilisation du phosphate de tédizolide pendant la grossesse.

Allaitement.

On ne sait pas si le phosphate de tédizolide ou ses métabolites sont excrétés dans le lait maternel. Le tédizolide est excrété dans le lait chez la rate (voir rubrique 5.3). Un risque pour l'enfant allaité ne peut être exclu. Une décision doit être prise, soit d'interrompre l'allaitement, soit d'interrompre/de s'abstenir du traitement avec le phosphate de tédizolide en prenant en compte le bénéfice de l'allaitement pour l'enfant et le bénéfice du traitement pour la femme.

Fertilité

Les effets du phosphate de tédizolide sur la fertilité humaine n'ont pas été étudiés. Les études du phosphate de tédizolide effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets délétères sur la fertilité (voir rubrique 5.3).

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Sivextro peut avoir une influence mineure sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines car il peut provoquer des vertiges, une fatigue ou, peu fréquemment, une somnolence (voir rubrique 4.8).

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Adultes
Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés chez les patients recevant le phosphate de tédizolide dans les études cliniques de phase III contrôlées poolées (phosphate de tédizolide 200 mg une fois par jour pendant 6 jours) étaient des nausées (6,9 %), des céphalées (3,5 %), une diarrhée (3,2 %) et des vomissements (2,3 %), et ont été généralement de sévérité légère à modérée.

Le profil de sécurité a été similaire lors de la comparaison des patients recevant le phosphate de tédizolide seul par voie intraveineuse et des patients recevant la présentation orale seule, à l'exception d'un taux plus élevé d'affections gastro-intestinales associées à l'administration orale.

Liste tabulée des effets indésirables

Les effets indésirables suivants ont été identifiés dans deux études pivots de phase III comparatives chez des adultes traités par Sivextro (Tableau 1). Une augmentation des ALAT, une augmentation des ASAT et des anomalies dans les tests de la fonction hépatique ont été les seuls effets indésirables rapportés dans une étude de phase III comparative chez des patients âgés de 12 à < 18 ans. Les effets indésirables sont présentés par terme préférentiel et classe de systèmes d'organes et par fréquence. Les fréquences sont définies comme : très fréquent (≥ 1/10) ; fréquent (≥ 1/100 à < 1/10) ; peu fréquent

(≥ 1/1 000 à < 1/100) ; rare (≥ 1/10 000 à < 1/1 000) ; très rare (< 1/10 000) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Tableau 1 : Effets indésirables par classe de systèmes d'organes et fréquence rapportée dans les essais cliniques et/ou depuis la commercialisation

Classe de systèmes d'organes	**Fréquence**	**Effets indésirables**
Infections et infestations	*Peu fréquent :*	Mycose vulvo-vaginale, infection fongique, candidose vulvo-vaginale, abcès, colite à *Clostridioides difficile*, dermatophytose, candidose buccale, infection des voies respiratoires
Affections hématologiques et du système lymphatique	*Peu fréquent :* *Fréquence indéterminée* :*	Lymphadénopathie Thrombopénie*
Affections du système immunitaire	*Peu fréquent :*	Hypersensibilité médicamenteuse
Troubles du métabolisme et de la nutrition	*Peu fréquent :*	Déshydratation, diabète sucré déséquilibré, hyperkaliémie
Affections psychiatriques	*Peu fréquent :*	Insomnie, troubles du sommeil, anxiété, cauchemars
Affections du système nerveux	*Fréquent :* *Peu fréquent :*	Céphalées, sensation vertigineuse Somnolence, dysgueusie, tremblements, paresthésies, hypoesthésies
Affections oculaires	*Peu fréquent :*	Vison floue, myodésopsies
Affections cardiaques	*Peu fréquent :*	Bradycardie
Affections vasculaires	*Peu fréquent :*	Bouffées vasomotrices, bouffées de chaleur
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	*Peu fréquent :*	Toux, sécheresse nasale, congestion pulmonaire
Affections gastro-intestinales	*Fréquent :* *Peu fréquent :*	Nausées, diarrhée, vomissements, Douleurs abdominales, constipation, gêne abdominale, sécheresse buccale, dyspepsie, douleur abdominale haute, flatulence, reflux gastro-œsophagien, hématochézie, haut-le-coeur
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	*Fréquent :* *Peu fréquent :*	Prurit généralisé Hyperhidrose, prurit, éruption cutanée, urticaire, alopécie, éruption érythémateuse, éruption généralisée, acné, prurit allergique, éruption maculo-papuleuse, éruption papuleuse, éruption prurigineuse
Affections musculo-squelettiques et du tissu conjonctif	*Peu fréquent :*	Arthralgie, spasmes musculaires, dorsalgie, gêne dans les membres, cervicalgie
Affections du rein et des voies urinaires	*Peu fréquent :*	Odeur anormale des urines
Affections des organes de reproduction et du sein	*Peu fréquent :*	Prurit vulvo-vaginal

Classe de systèmes d'organes	Fréquence	Effets indésirables
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	*Fréquent :* *Peu fréquent :*	Fatigue Frissons, irritabilité, pyrexie, œdème périphérique
Investigations	*Peu fréquent :*	Diminution de la force de préhension, élévation des transaminases, diminution du taux de leucocytes

* Basé sur des rapports depuis la commercialisation. Comme ces effets sont signalées de manière volontaire à partir d'une population de taille incertaine, il n'est pas possible d'estimer de façon fiable leur fréquence, qui est donc classée comme indéterminée.

Population pédiatrique
Dans les études menées chez des patients pédiatriques de la naissance à < 18 ans, le profil de sécurité du phosphate de tédizolide était généralement similaire au profil observé chez les adultes.

Dans les essais cliniques menés dans les IBAPTM, les effets indésirables les plus fréquents survenus chez les patients pédiatriques âgés de moins de 18 ans recevant du phosphate de tédizolide étaient des nausées (1,1 %), des vomissements (1,1 %), et des phlébites (1,1 %).

La sécurité du phosphate de tédizolide chez les adolescents a été évaluée dans un essai clinique de phase III, ayant inclus 91 patients pédiatriques (âgés de 12 à < 18 ans) présentant une IBAPTM traitée par Sivextro 200 mg par voie IV et/ou orale pendant 6 jours et 29 patients traités par des comparateurs pendant 10 jours.

La sécurité du phosphate de tédizolide (par voie intraveineuse et/ou orale) a également été évaluée dans deux essais cliniques qui comprenaient des administrations multiples chez 83 enfants âgés de < 12 ans. Parmi ceux-ci, 44 enfants âgés de 6 à < 12 ans ont reçu le traitement pendant une durée médiane de 9 jours (intervalle 1-12 jours), 16 enfants âgés de 2 à < 6 ans ont reçu le traitement pendant une durée médiane de 9 jours (intervalle 2-14 jours), 15 enfants âgés de 28 jours à < 2 ans ont reçu le traitement pendant une durée médiane de 10 jours (intervalle 6-11 jours), et 8 nouveau-nés âgés de < 28 jours (4 à terme et 4 prématurés) ont reçu le traitement pendant une durée médiane de 3 jours (intervalle 3 jours).

Déclaration des effets indésirables suspectés
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir Annexe V.

4.9 Surdosage

En cas de surdosage, Sivextro doit être arrêté et un traitement symptomatique instauré. L'hémodialyse n'entraîne pas d'élimination significative du tédizolide de la circulation systémique. La dose unique maximale administrée dans les études cliniques était de 1 200 mg. Tous les effets indésirables observés à cette dose ont été de sévérité légère à modérée.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Antibactériens à usage systémique, autres antibactériens Code ATC : J01XX11

Mécanisme d'action

Le phosphate de tédizolide est une prodrogue du tédizolide de la famille des oxazolidinones. Le tédizolide exerce son activité antibactérienne en se liant à la sous-unité 50S du ribosome bactérien, ce

qui inhibe la synthèse protéique.

Le tédizolide est actif principalement contre les bactéries à Gram positif.

Le tédizolide est bactériostatique *in vitro* contre les entérocoques, les staphylocoques et les streptocoques.

Résistance

Les mutations entraînant une résistance aux oxazolidinones les plus fréquemment observées chez les staphylocoques et les entérocoques sont présentes dans une ou plusieurs copies des gènes codant pour l'ARNr 23S (G2576U et T2500A). Les organismes résistants aux oxazolidinones par des mutations des gènes chromosomiques codant pour l'ARNr 23S ou les protéines ribosomales (L3 et L4) présentent en général une résistance croisée au tédizolide.

Un deuxième mécanisme de résistance est codé par un gène de résistance au chloramphénicol-florfénicol (*cfr)* associé à un transposon et porté par un plasmide, qui confère une résistance des staphylocoques et entérocoques aux oxazolidinones, aux phénicolés, aux lincosamides, aux pleuromutilines, à la streptogramine A et aux macrolides à 16 atomes. Du fait de la présence d'un groupement hydroxyméthyle en position C5, le tédizolide conserve une activité contre les souches de *Staphylococcus aureus* qui expriment le gène *cfr* en l'absence de mutations chromosomiques.

Le mécanisme d'action est différent de celui des autres antibiotiques n'appartenant pas à la classe des oxazolidinones ; par conséquent, une résistance croisée entre le tédizolide et d'autres classes d'antibiotiques est peu probable.

Activité antibactérienne en association avec d'autres antibactériens et antifongiques

Les études d'association *in vitro* réalisées avec le tédizolide et l'amphotéricine B, l'aztréonam, la ceftazidime, la ceftriaxone, la ciprofloxacine, la clindamycine, la colistine, la daptomycine, la gentamicine, l'imipénème, le kétoconazole, la minocycline, la pipéracilline, la rifampicine, la terbinafine, le triméthoprime/sulfaméthoxazole et la vancomycine n'ont pas montré de synergie ni d'antagonisme.

Seuils des tests de sensibilité

Les critères d'interprétation des concentrations minimales inhibitrices (CMI) pour les tests de sensibilité ont été établis par le Comité européen des antibiogrammes (EUCAST) pour le tédizolide et sont énumérés ci-dessous : https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints_en.xlsx

Relations pharmacocinétique/pharmacodynamique

Le rapport ASC/CMI était le paramètre pharmacodynamique le mieux corrélé à l'efficacité dans des modèles murins d'infections à *S. aureus* de la cuisse et du poumon.

Dans un modèle murin d'infection de la cuisse à *S. aureus*, l'activité antibactérienne du tédizolide était réduite en l'absence de granulocytes. Le rapport ASC/CMI pour obtenir une bactériostase chez des souris neutropéniques était au moins 16 fois plus élevé que chez les animaux immunocompétents (voir rubrique 4.4).

Efficacité clinique contre des pathogènes spécifiques

L'efficacité a été démontrée dans les études cliniques contre les pathogènes, répertoriés par indication, et qui étaient sensibles *in vitro* au tédizolide.

Infections bactériennes aiguës de la peau et des tissus mous

- *Staphylococcus aureus*
- *Streptococcus pyogenes*
- *Streptococcus agalactiae*
- Groupe *Streptococcus anginosus (*incluant *S. anginosus, S. intermedius et S. constellatus*)

Activité antibactérienne contre d'autres pathogènes pertinents

L'efficacité clinique n'a pas été établie contre les pathogènes suivants bien que les études *in vitro* semblent indiquer qu'ils devraient être sensibles au tédizolide en l'absence de mécanismes de résistance acquis :

- *Staphylococcus lugdunensis*

Population pédiatrique

L'Agence européenne des médicaments a différé l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Sivextro dans un ou plusieurs sous-groupes de la population pédiatrique dans le traitement des infections bactériennes aiguës de la peau et des tissus mous (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Le phosphate de tédizolide administré par voie orale et intraveineuse est une prodrogue qui est transformée rapidement par des phosphatases en tédizolide, la fraction microbiologiquement active. Seul le profil pharmacocinétique du tédizolide est présenté dans cette rubrique. Les études pharmacocinétiques ont été réalisées chez des volontaires sains et les analyses de pharmacocinétique de population ont été effectuées chez les patients des études de phase III.

Absorption

À l'état d'équilibre, les valeurs moyennes [écart-type] de la C_{max} (2,2 [0,6] et 3,0 [0,7] µg/mL) et de l'ASC (25,6 [8,5] et 29,2 [6,2] µg·h/mL) du tédizolide sont comparables après administration de phosphate de tédizolide par voie orale et intraveineuse respectivement. La biodisponibilité absolue du tédizolide est supérieure à 90 %. Après administration orale du phosphate de tédizolide à jeun, la concentration plasmatique maximale de tédizolide est atteinte en 3 heures environ.

Après administration de phosphate de tédizolide avec un repas riche en graisses, les concentrations maximales (C_{max}) de tédizolide sont diminuées d'environ 26 % et retardées de 6 heures par rapport à l'administration à jeun, tandis que l'exposition totale ($ASC_{0-\infty}$) est comparable après administration avec un repas ou à jeun.

Distribution

La liaison moyenne du tédizolide aux protéines plasmatiques humaines est d'environ 70 - 90 %. Après administration d'une dose intraveineuse unique de 200 mg de phosphate de tédizolide chez des adultes sains (n=8), le volume de distribution moyen du tédizolide à l'état d'équilibre est de 67 à 80 L.

Biotransformation

Le phosphate de tédizolide est transformé par des phosphatases plasmatiques et tissulaires endogènes en tédizolide, la fraction microbiologiquement active. À part le tédizolide, qui représente environ 95 % de l'ASC de la radioactivité totale dans le plasma, il n'existe pas d'autres métabolites importants en circulation. Après incubation avec des microsomes hépatiques humains en pool, le tédizolide a été stable, ce qui semble indiquer que le tédizolide n'est pas un substrat des enzymes du CYP450 hépatique. Plusieurs enzymes sulfotransférases (SULT) (SULT1A1, SULT1A2 et SULT2A1)

participent à la biotransformation du tédizolide pour former un conjugué sulfaté inactif et non circulant détecté dans les excreta.

Élimination

Le tédizolide est éliminé dans les excreta, essentiellement sous forme de conjugué sulfaté non circulant. Après administration à jeun d'une dose orale unique de phosphate de tédizolide marqué au ^{14}C, l'élimination s'effectue essentiellement par voie hépatique avec 81,5 % de la dose radioactive retrouvés dans les fèces et 18 % dans les urines, la majorité de l'élimination (> 85 %) se produisant dans les 96 heures. Moins de 3 % de la dose de phosphate de tédizolide administrée sont éliminés sous forme de tédizolide actif. La demi-vie d'élimination du tédizolide est d'environ 12 heures et la clairance intraveineuse est de 6 - 7 L/h.

Linéarité/non-linéarité

La pharmacocinétique du tédizolide est linéaire en termes de temps et de dose. La C_{max} et l'ASC du tédizolide augmentent de façon à peu près dose-proportionnelle dans l'intervalle de doses uniques de 200 mg à 1 200 mg par voie orale et de 100 mg à 400 mg par voie intraveineuse. Les concentrations à l'état d'équilibre sont atteintes en 3 jours et indiquent une accumulation modeste de la substance active d'environ 30 % après administration répétée de doses orales ou intraveineuses une fois par jour, comme cela est prédit par une demi-vie d'environ 12 heures.

Populations particulières

Insuffisance rénale
Après administration d'une dose IV unique de 200 mg de phosphate de tédizolide chez 8 patients présentant une insuffisance rénale sévère, définie comme un DFGe < 30 mL/min/1,73 m^2, la C_{max} n'a pas été significativement modifiée et l'$ASC_{0-\infty}$ a été modifiée de moins de 10 % par rapport aux valeurs observées chez 8 sujets témoins sains appariés. L'hémodialyse n'entraîne pas une élimination significative du tédizolide de la circulation systémique, comme cela a été évalué chez des patients atteints d'insuffisance rénale terminale (DFGe < 15 mL/min/1,73 m^2). Le DFGe a été calculé à l'aide de l'équation MDRD4.

Insuffisance hépatique
Après administration d'une dose orale unique de 200 mg de phosphate de tédizolide, la pharmacocinétique du tédizolide n'a pas été modifiée chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée (n=8) ou sévère (n=8) (classes B et C de Child-Pugh).

Population âgée (≥ 65 ans)
Après administration d'une dose orale unique de 200 mg de phosphate de tédizolide, la pharmacocinétique du tédizolide chez des volontaires sains âgés (65 ans et plus, dont au moins 5 sujets âgés d'au moins 75 ans ; n=14) a été comparable à celle observée chez des témoins plus jeunes (25 à 45 ans ; n=14).

Population pédiatrique
La pharmacocinétique du tédizolide a été évaluée chez des adolescents (12 à 17 ans ; n=20) après administration d'une dose unique de 200 mg de phosphate de tédizolide par voie orale ou IV et chez des adolescents (12 à < 18 ans ; n=91) ayant reçu 200 mg de phosphate de tédizolide par voie IV ou orale toutes les 24 heures pendant 6 jours. La C_{max} et l'ASC_{0-24h} moyennes estimées à l'état d'équilibre pour le tédizolide chez les adolescents étaient de 3,37 µg/mL et 30,8 µg·h/mL ce qui était comparable à celles des adultes.

Les moyennes des paramètres pharmacocinétiques du tédizolide après administration répétée de phosphate de tédizolide en perfusion IV et sous forme de comprimé oral chez les patients pédiatriques âgés de < 12 ans sont présentées dans le Tableau 2. Par rapport aux patients adultes recevant 200 mg de phosphate de tédizolide une fois par jour, les expositions au tédizolide à l'état d'équilibre (ASC_{0-24h} et C_{max}) sont plus élevées chez les patients pédiatriques âgés de < 12 ans recevant la posologie

recommandée de phosphate de tédizolide.

Tableau 2 : Moyenne géométrique (%CV) des estimations des paramètres pharmacocinétiques de population du tédizolide à l'état d'équilibre chez les patients pédiatriques[a] âgés de moins de 12 ans et pesant au moins 35 kg

Schéma posologique	Dose quotidienne totale	Voie d'administration	ASC_{0-24h} à l'état d'équilibre (µg·h/mL)	C_{max} à l'état d'équilibre (µg/mL)
200 mg Une fois par jour	200 mg	IV	38,70 (32,00)	5,02 (15,73)
		Orale (comprimé)	36,96 (32,00)	3,21 (21,16)

ASC, aire sous la courbe des concentrations en fonction du temps ; C_{max}, concentration maximale ; %CV, coefficient de variation.

[a] N=16

Sexe
L'effet du sexe sur la pharmacocinétique du phosphate de tédizolide a été évalué chez des hommes et femmes sains dans des études cliniques et dans une analyse pharmacocinétique de population. La pharmacocinétique du tédizolide était comparable chez les hommes et les femmes.

Études d'interactions médicamenteuses

Effets d'autres médicaments sur Sivextro

Des études *in vitro* ont montré que des interactions médicamenteuses entre le tédizolide et les inhibiteurs ou inducteurs des isoenzymes du cytochrome P450 (CYP) ne sont pas attendues.

Plusieurs isoformes de sulfotransférases (SULT) (SULT1A1, SULT1A2, et SULT2A1) capables de conjuguer le tédizolide ont été identifiées *in vitro*, ce qui suggère qu'aucune isoenzyme unique n'est essentielle pour l'élimination du tédizolide.

Effets de Sivextro sur les autres médicaments

Enzymes du métabolisme des médicaments
Les études *in vitro* sur microsomes hépatiques humains indiquent que le phosphate de tédizolide et le tédizolide n'inhibent pas significativement le métabolisme médié par les isoenzymes suivantes du CYP (CYP1A2, CYP2C19, CYP2A6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6 et CYP3A4). Le tédizolide n'altère pas l'activité des isoenzymes du CYP sélectionnées, mais une induction de l'ARNm du CYP3A4 a été observée *in vitro* dans les hépatocytes.

Une étude clinique comparant la pharmacocinétique d'une dose unique (2 mg) de midazolam (substrat du CYP3A4) seul ou associé au phosphate de tédizolide (une dose orale de 200 mg, une fois par jour pendant 10 jours), n'a démontré aucune différence cliniquement significative de la C_{max} ou de l'ASC du midazolam. Aucune adaptation posologique des substrats du CYP3A4 co-administrés n'est nécessaire pendant le traitement par Sivextro.

Transporteurs membranaires
Le potentiel du tédizolide ou du phosphate de tédizolide à inhiber le transport des substrats tests d'importants transporteurs d'influx (OAT1, OAT3, OATP1B1, OATP1B3, OCT1 et OCT2) et d'efflux (P-gp et BCRP) a été testé *in vitro*. Aucune interaction cliniquement significative n'est attendue avec ces transporteurs, à l'exception de la BCRP.

Dans une étude clinique comparant la pharmacocinétique d'une dose unique (10 mg) de rosuvastatine (substrat de la BCRP) seule ou associée à l'administration orale de 200 mg de phosphate de tédizolide, l'ASC et la C_{max} de la rosuvastatine ont augmenté respectivement d'environ 70 % et 55 %, en cas de co-administration avec Sivextro.

Par conséquent, Sivextro administré par voie orale peut entraîner une inhibition de la BCRP au niveau intestinal.

Inhibition de la monoamine oxydase
Le tédizolide est un inhibiteur réversible de la MAO *in vitro* ; cependant, aucune interaction n'est attendue lorsque l'on compare la CI_{50} et les expositions plasmatiques attendues chez l'homme. Il n'a pas été observé de signes d'inhibition de la MAO-A dans les études de phase I visant spécifiquement à évaluer le potentiel de cette interaction.

Agents adrénergiques
Deux études croisées contrôlées versus placebo ont été menées pour évaluer le potentiel d'une dose orale de 200 mg de phosphate de tédizolide à l'état d'équilibre à augmenter les réponses vasopressives à la pseudoéphédrine et à la tyramine chez des volontaires sains. Il n'a pas été observé de modifications significatives de la pression artérielle ou de la fréquence cardiaque avec la pseudoéphédrine. La dose médiane de tyramine nécessaire pour entraîner une augmentation $\geq$ 30 mmHg de la pression artérielle systolique par rapport à la valeur pré-dose à l'état basal a été de 325 mg avec le phosphate de tédizolide *versus* 425 mg avec le placebo. L'administration de Sivextro avec des aliments riches en tyramine (c'est-à-dire ayant une teneur en tyramine d'environ 100 mg) ne devrait pas induire de réponse vasopressive.

Agents sérotoninergiques
Les effets sérotoninergiques observés à des doses de phosphate de tédizolide jusqu'à 30-fois la dose équivalente chez l'homme n'étaient pas différents de ceux observés avec le véhicule contrôle dans un modèle murin prédisant l'activité sérotoninergique cérébrale. Les données chez les patients concernant l'interaction entre les agents sérotoninergiques et le phosphate de tédizolide sont limitées. Dans les études de phase III, les patients traités par des agents sérotoninergiques incluant les antidépresseurs tels que les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS), les antidépresseurs tricycliques, et les agonistes des récepteurs à la sérotonine 5-hydroxytryptamine (5-HT1) (triptans), la mépéridine ou la buspirone étaient exclus.

5.3 Données de sécurité préclinique

Il n'a pas été mené d'études de cancérogenèse à long terme avec le phosphate de tédizolide.

Dans les études de toxicologie d'une durée de 1-mois et 3-mois chez le rat, l'administration de doses orales et intraveineuses répétées a induit une hypocellularité médullaire dose et temps-dépendante (lignées myéloïde, érythroïde et mégacaryocytaire), avec une diminution associée des érythrocytes, leucocytes et plaquettes en circulation. Ces effets ont montré des signes de réversibilité et sont survenus à des niveaux d'exposition plasmatique au tédizolide (ASC) $\geq$ 6-fois supérieurs à l'exposition plasmatique à la dose thérapeutique humaine. Dans une étude d'immunotoxicologie d'un mois chez le rat, l'administration de doses orales répétées de phosphate de tédizolide a entraîné une diminution significative des lymphocytes B et T spléniques et une diminution des titres d'IgG plasmatiques. Ces effets sont survenus à des niveaux d'exposition plasmatique au tédizolide (ASC) $\geq$ 3-fois supérieurs à l'exposition plasmatique attendue chez l'homme à la dose thérapeutique.

Dans les études menées chez les rats juvéniles, aucun organe cible de la toxicité n'a été observé, ni unique ni spécifique, par rapport à ceux identifiés dans les études de toxicité en doses répétées chez les rats adultes. Cependant, l'exposition à la dose sans effet nocif observable (NOAEL) (basée sur l'$ASC_{0\text{-}24h}$) de l'étude de toxicité juvénile était deux fois plus faible que l'exposition dans l'étude de 28 jours chez les rats adultes. Par conséquent, les niveaux d'exposition plasmatique dans l'étude de toxicité juvénile étaient similaires à ceux des patients pédiatriques à la dose thérapeutique humaine.

Une étude de neuropathologie spécifique a été effectuée chez des rats Long Evans pigmentés recevant le phosphate de tédizolide une fois par jour pendant une durée allant jusqu'à 9 mois. Cette étude a utilisé une analyse morphologique sensitive du tissu du système nerveux central et périphérique fixé par perfusion. Aucun signe de neurotoxicité, incluant des modifications neurocomportementales ou une neuropathie optique ou périphérique, n'a été associé au tédizolide après 1, 3, 6 ou 9 mois

d'administration par voie orale de doses entraînant des niveaux d'exposition plasmatique (ASC) allant jusqu'à 8-fois l'exposition plasmatique attendue chez l'homme à la dose orale thérapeutique.

Le phosphate de tédizolide n'a été génotoxique dans aucun des essais *in vitro* (essai de mutation réverse sur bactéries [test d'Ames], essai d'aberrations chromosomiques sur cellules de poumon de hamster chinois [CHL]) et dans aucun des tests *in vivo* (test des micronoyaux sur moelle osseuse de souris, test de synthèse non programmée de l'ADN sur hépatocytes de rat). Le potentiel génotoxique du tédizolide, formé à partir du phosphate de tédizolide après activation métabolique (*in vitro* et *in vivo*) a également été évalué. Le tédizolide a été positif dans un essai d'aberrations chromosomiques sur cellules CHL *in vitro*, mais négatif pour le potentiel génotoxique dans les autres essais *in vitro* (test d'Ames, test de mutagénicité sur cellules de lymphome de souris) et dans un test des micronoyaux sur moelle osseuse de souris *in vivo*.

Le phosphate de tédizolide n'a pas eu d'effets toxiques sur la fertilité ou les performances reproductives de rats mâles, incluant la spermatogenèse, à des doses orales allant jusqu'à la dose maximale testée de 50 mg/kg/jour, ou chez des rates adultes à des doses orales allant jusqu'à la dose maximale testée de 15 mg/kg/jour. Ces doses correspondent à des marges d'expositions ≥ 5,3-fois pour les mâles et ≥ 4,2-fois pour les femelles par rapport aux valeurs de l'$ASC_{0\text{-}24h}$ plasmatique du tédizolide à la dose orale thérapeutique chez l'homme.

Les études du développement embryonnaire et fœtal effectuées chez la souris et le rat n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène à des niveaux d'exposition représentant respectivement 4 et 6-fois ceux attendus chez l'homme. Dans les études du développement embryonnaire et fœtal, le phosphate de tédizolide a induit des toxicités sur le développement fœtal chez la souris et le rat. Les effets sur le développement fœtal chez la souris survenant en l'absence de toxicité maternelle étaient une diminution du poids des fœtus et une augmentation de l'incidence de soudure des cartilages costaux (une exacerbation de la prédisposition génétique normale aux variations sternales chez la souris de souche CD-1) à la dose élevée de 25 mg/kg/jour (4-fois le niveau d'exposition humaine estimé sur la base des ASC). Chez le rat, des diminutions du poids des fœtus et une augmentation des anomalies squelettiques, incluant une diminution de l'ossification des sternèbres, des vertèbres et du crâne, ont été observées à la dose élevée de 45 mg/kg/jour (6-fois l'exposition humaine estimée sur la base des ASC) et étaient associées à une toxicité maternelle (diminutions du poids des mères). Les NOAEL pour la toxicité fœtale chez la souris (5 mg/kg/jour) et la toxicité maternelle et fœtale chez le rat (2,5 mg/kg/jour) étaient associées à des valeurs d'aire sous la courbe (ASC) plasmatique du tédizolide approximativement équivalentes à la valeur de l'ASC du tédizolide à la dose orale thérapeutique chez l'homme.

Le tédizolide est excrété dans le lait de rates allaitantes à des concentrations similaires à celles observées dans le plasma maternel.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Noyau du comprimé

Cellulose microcristalline
Mannitol
Povidone
Crospovidone
Stéarate de magnésium

Pelliculage

Alcool polyvinylique
Dioxyde de titane (E171)

Macrogol
Talc
Oxyde de fer jaune (E172)

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

3 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

6 x 1 comprimés en plaquettes unidose prédécoupées avec sécurité enfant en aluminium/Polyéthylène Téréphtalate (PET)/papier et polychlorure de vinyle (PVC)/film transparent de polychlorure de vinylidène (PVdC).

6.6 Précautions particulières d'élimination

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Pays-Bas

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/15/991/001

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 23 mars 2015
Date du dernier renouvellement : 09 janvier 2020

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments https://www.ema.europa.eu.

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Sivextro 200 mg poudre pour solution à diluer pour perfusion.

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque flacon contient du phosphate de tédizolide disodique équivalant à 200 mg de phosphate de tédizolide.

Après reconstitution, chaque mL de solution contient 50 mg de phosphate de tédizolide.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Poudre pour solution à diluer pour perfusion (poudre pour solution à diluer).

Poudre de couleur blanche à blanc cassé.

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Sivextro poudre pour solution à diluer pour perfusion est indiqué dans le traitement des infections bactériennes aiguës de la peau et des tissus mous (IBAPTM) dès la naissance (voir rubriques 4.4 et 5.1).

Il convient de tenir compte des recommandations officielles concernant l'utilisation appropriée des antibactériens.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Adultes, ainsi que les adolescents et les enfants pesant au moins 35 kg
La dose recommandée de phosphate de tédizolide est de 200 mg une fois par jour pendant 6 jours.

Le phosphate de tédizolide comprimés ou poudre pour solution à diluer pour perfusion peut être utilisé en traitement initial. Le traitement des patients initié avec la formulation parentérale peut être poursuivi avec la présentation orale du traitement selon le contexte clinique.

Adolescents et enfants pesant moins de 35 kg

La dose intraveineuse recommandée de phosphate de tédizolide est présentée dans le Tableau 1. Chez ces patients, le phosphate de tédizolide est administré deux fois par jour pendant 6 jours, en perfusion IV pendant 1 heure.

Tableau 1 : Posologie intraveineuse du phosphate de tédizolide chez les patients pédiatriques pesant moins de 35 kg

Tranche de poids (kg)	Dose	Fréquence
1 à moins de 3	6 mg	Deux fois par jour
3 à moins de 6	12 mg	Deux fois par jour
6 à moins de 10	20 mg	Deux fois par jour
10 à moins de 14	30 mg	Deux fois par jour
14 à moins de 20	40 mg	Deux fois par jour
20 à moins de 35	60 mg	Deux fois par jour

En cas d'oubli d'une dose, celle-ci doit être administrée au patient le plus tôt possible à tout moment jusqu'à 8 heures avant la prochaine dose prévue. Si le délai jusqu'à la prochaine dose est de moins de 8 heures, il faut attendre le moment de la prochaine dose prévue. Ne pas administrer de dose double pour compenser une dose oubliée.

Populations particulières

Sujets âgés (≥ 65 ans)
Aucune adaptation posologique n'est nécessaire (voir rubrique 5.2). L'expérience clinique chez les patients âgés de 75 ans et plus est limitée.

Insuffisance hépatique
Aucune adaptation posologique n'est nécessaire (voir rubrique 5.2).

Insuffisance rénale
Aucune adaptation posologique n'est nécessaire (voir rubrique 5.2).

Population pédiatrique
Le phosphate de tédizolide est disponible sous forme de comprimés à 200 mg pour les adolescents et les enfants pesant au moins 35 kg.

Mode d'administration

Sivextro doit être administré en perfusion intraveineuse de 60 minutes.

Pour les instructions concernant la reconstitution et la dilution du médicament avant administration, voir la rubrique 6.6.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Patients présentant une neutropénie

La sécurité et l'efficacité du phosphate de tédizolide chez les patients présentant une neutropénie (taux de neutrophiles < 1 000 cellules/mm^3) n'ont pas été étudiées. Dans un modèle animal d'infection, l'activité antibactérienne du tédizolide a été réduite en l'absence de granulocytes. La pertinence clinique de cette observation n'est pas connue. D'autres traitements doivent être envisagés chez les patients présentant une IBAPTM et une neutropénie (voir rubrique 5.1).

Dysfonctionnement mitochondrial

Le tédizolide inhibe la synthèse des protéines mitochondriales. Des effets indésirables tels qu'une

acidose lactique, une anémie et une neuropathie (optique et périphérique) peuvent survenir du fait de cette inhibition. Ces événements ont été observés avec un autre antibiotique de la classe des oxazolidinones lorsqu'il était administré pendant une durée supérieure à celle recommandée pour le phosphate de tédizolide.

Myélosuppression

Une thrombopénie, une diminution de l'hémoglobine et des neutrophiles ont été observées pendant le traitement par le phosphate de tédizolide. Des cas d'anémie, de leucopénie et de pancytopénie ont été rapportés chez des patients traités par un autre antibiotique de la classe des oxazolidinones et le risque de ces effets semblait être lié à la durée du traitement.
La plupart des cas de thrombopénie sont survenus avec un traitement d'une durée supérieure à celle recommandée. Il peut y avoir une association avec la thrombopénie chez les patients présentant une insuffisance rénale. Les patients qui développent une myélosuppression doivent être surveillés et le rapport bénéfice-risque doit être réévalué. Si le traitement est poursuivi, une surveillance étroite de la numération de la formule sanguine et des stratégies de prise en charge appropriées doivent être mises en place.

Neuropathie périphérique et affections du nerf optique

Des cas de neuropathie périphérique, ainsi que de neuropathie optique évoluant parfois vers une perte de vision, ont été rapportés chez des patients traités par un autre antibiotique de la classe des oxazolidinones pendant des durées de traitement supérieures à celle recommandée pour le phosphate de tédizolide. Il n'a pas été rapporté de neuropathie (optique et périphérique) chez les patients traités par le phosphate de tédizolide pendant la durée de traitement recommandée de 6 jours. Tous les patients doivent être informés qu'ils doivent signaler les symptômes à type de troubles visuels tels que des modifications de l'acuité visuelle, des modifications de la vision des couleurs, une vision floue ou une anomalie du champ visuel. Dans ces cas, il est recommandé d'effectuer rapidement un examen en adressant le patient à un ophtalmologiste si nécessaire.

Acidose lactique

Des cas d'acidose lactique ont été rapportés lors du traitement par un autre antibiotique de la classe des oxazolidinones. Il n'a pas été rapporté d'acidose lactique chez les patients traités par le phosphate de tédizolide pendant la durée recommandée de 6 jours.

Réactions d'hypersensibilité

Le phosphate de tédizolide doit être administré avec prudence chez les patients présentant une hypersensibilité connue aux autres oxazolidinones en raison du risque d'hypersensibilité croisée.

Diarrhée associée à *Clostridioides difficile*

Des cas de diarrhées associées à *Clostridioides difficile* (DACD) ont été rapportés avec le phosphate de tédizolide (voir rubrique 4.8). Leur sévérité peut varier d'une diarrhée légère jusqu'à une colite d'issue fatale. Le traitement par antibiotiques altère la flore intestinale normale et peut permettre la prolifération de *C. difficile.*

Une DACD doit être envisagée chez tous les patients présentant une diarrhée sévère après une antibiothérapie. Une anamnèse attentive est nécessaire car la survenue de DACD a été rapportée jusqu'à plus de deux mois après l'administration d'antibiotiques.

En cas de suspicion ou de confirmation d'une DACD, le phosphate de tédizolide et si possible, les autres antibiotiques ne ciblant pas directement *C. difficile* doivent être arrêtés et des mesures thérapeutiques adéquates doivent être instaurées immédiatement. Des mesures thérapeutiques appropriées, un traitement antibiotique de l'infection à *C. difficile* et un examen chirurgical doivent être envisagés. Les médicaments qui inhibent le péristaltisme sont contre-indiqués dans cette situation.

Inhibition de la monoamine oxydase

Le tédizolide est un inhibiteur non sélectif réversible de la monoamine oxydase (MAO) *in vitro* (voir rubrique 4.5).

Syndrome sérotoninergique

Des cas spontanés de syndrome sérotoninergique associé à l'administration concomitante d'oxazolidinones, y compris le phosphate de tédizolide, et d'agents sérotoninergiques (tels que des antidépresseurs et des opioïdes) ont été rapportés (voir rubrique 4.5).

Des précautions doivent être prises lorsque le tédizolide est utilisé avec ces médicaments. Les patients doivent être étroitement surveillés pour rechercher les signes et symptômes du syndrome sérotoninergique tels qu'un dysfonctionnement cognitif, une hyperpyrexie, une hyperréflexie et une mauvaise coordination. Si ces signes ou ces symptômes apparaissent, les médecins doivent envisager d'arrêter l'un ou les deux agents.

Micro-organismes non sensibles

La prescription de phosphate de tédizolide en l'absence d'infection bactérienne confirmée ou fortement suspectée augmente le risque de développement de bactéries résistantes.

Le tédizolide n'est généralement pas actif contre les bactéries à Gram négatif.

Limites des données cliniques

Dans les études menées dans les IBAPTM, les types d'infections traitées étaient limités aux cellulites et aux érysipèles ou aux abcès cutanés importants et aux infections de plaies seulement. Les autres types d'infections cutanées n'ont pas été étudiés.

Il existe des données limitées sur le phosphate de tédizolide dans le traitement de patients présentant de façon concomitante des infections bactériennes aiguës de la peau et des tissus mous et une bactériémie secondaire et il n'existe pas de données dans le traitement des IBAPTM avec sepsis sévère ou choc septique.

Les études cliniques contrôlées n'ont pas inclus de patients présentant une neutropénie (taux de neutrophiles < 1 000 cellules/mm^3) ou de patients présentant une immunodépression sévère.

Sodium

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par flacon, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ».

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Interactions pharmacocinétiques

Dans une étude clinique comparant la pharmacocinétique d'une dose unique (10 mg) de rosuvastatine (substrat de la Protéine de Résistance au Cancer du Sein [*Breast Cancer Resistance Protein* - BCRP]) seule ou associée au phosphate de tédizolide (une dose orale de 200 mg, une fois par jour), l'ASC et la C_{max} de la rosuvastatine ont augmenté respectivement d'environ 70 % et 55 %, en cas de co-administration avec le phosphate de tédizolide. Par conséquent, le phosphate de tédizolide administré par voie orale peut entraîner une inhibition de la BCRP au niveau intestinal. Si possible, une interruption du médicament substrat de la BCRP co-administré (tels que l'imatinib, le lapatinib, le méthotrexate, la pitavastatine, la rosuvastatine, la sulfasalazine et le topotécan) doit être envisagée pendant les 6 jours de traitement par le phosphate de tédizolide administré par voie orale.

Interactions pharmacodynamiques

Inhibition de la monoamine oxydase
Le tédizolide est un inhibiteur réversible de la monoamine oxydase (MAO) *in vitro* ; cependant, aucune interaction n'est attendue lorsque l'on compare la CI_{50} pour l'inhibition de la MAO-A et les expositions plasmatiques attendues chez l'homme. Des études d'interactions médicamenteuses ont été menées chez des volontaires sains pour déterminer les effets d'une dose orale de 200 mg de phosphate de tédizolide à l'état d'équilibre sur les effets vasopresseurs de la pseudoéphédrine et de la tyramine. Il n'a pas été observé de modifications significatives de la pression artérielle ou de la fréquence cardiaque avec la pseudoéphédrine chez les volontaires sains, ni d'augmentation cliniquement pertinente de la sensibilité à la tyramine.

Interactions sérotoninergiques potentielles
Le potentiel d'interactions sérotoninergiques n'a pas été étudié chez des patients ou des volontaires sains (voir rubriques 4.4 et 5.2).

Expérience depuis la commercialisation : des cas de patients présentant un syndrome sérotoninergique lors de la prise de tédizolide et d'agents sérotoninergiques (antidépresseurs, opioïdes) ont été rapportés, qui se sont résolus à l'arrêt de l'un ou des deux médicaments.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Il n'existe pas de données concernant l'utilisation du phosphate de tédizolide chez les femmes enceintes. Les études effectuées chez la souris et le rat ont mis en évidence des effets sur le développement (voir rubrique 5.3). Par mesure de précaution, il est préférable d'éviter l'utilisation du phosphate de tédizolide pendant la grossesse.

Allaitement.

On ne sait pas si le phosphate de tédizolide ou ses métabolites sont excrétés dans le lait maternel. Le tédizolide est excrété dans le lait chez la rate (voir rubrique 5.3). Un risque pour l'enfant allaité ne peut être exclu. Une décision doit être prise soit d'interrompre l'allaitement soit d'interrompre/de s'abstenir du traitement avec le phosphate de tédizolide en prenant en compte le bénéfice de l'allaitement pour l'enfant et le bénéfice du traitement pour la femme.

Fertilité

Les effets du phosphate de tédizolide sur la fertilité humaine n'ont pas été étudiés. Les études du phosphate de tédizolide effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets délétères sur la fertilité (voir rubrique 5.3).

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Sivextro peut avoir une influence mineure sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines car il peut provoquer des vertiges, une fatigue ou, peu fréquemment, une somnolence (voir rubrique 4.8).

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Adultes
Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés chez les patients recevant le phosphate de tédizolide dans les études cliniques de phase III contrôlées poolées (phosphate de tédizolide 200 mg

une fois par jour pendant 6 jours) étaient des nausées (6,9 %), des céphalées (3,5 %), une diarrhée (3,2 %) et des vomissements (2,3 %), et ont été généralement de sévérité légère à modérée.

Le profil de sécurité a été similaire lors de la comparaison des patients recevant le phosphate de tédizolide seul par voie intraveineuse et des patients recevant la présentation orale seule, à l'exception d'un taux plus élevé d'affections gastro-intestinales associées à l'administration orale.

La sécurité a également été évaluée au cours d'une étude multicentrique randomisée en double aveugle menée en Chine, aux Philippines, à Taïwan et aux États-Unis, ayant inclus un total de 292 patients adultes traités par 200 mg de phosphate de tédizolide administrés par voie IV et/ou orale une fois par jour pendant 6 jours, et 297 patients traités par 600 mg de linézolide administré par voie IV et/ou orale toutes les 12 heures pendant 10 jours pour une IBAPTM. Le profil de sécurité dans cette étude était similaire à celui des essais cliniques de Phase III ; cependant, des réactions au site de perfusion (phlébite) ont été rapportées plus fréquemment (2,7%) chez les sujets traités par le phosphate de tédizolide que dans le groupe témoin linézolide (0%), en particulier chez les patients asiatiques. Ces résultats suggèrent une fréquence plus élevée des réactions liées à la perfusion (phlébite) que celle observée dans les études cliniques précédentes avec le phosphate de tédizolide.

Liste tabulée des effets indésirables

Les effets indésirables suivants ont été identifiés dans deux études pivots de phase III comparatives et une étude post-autorisation chez des adultes traités par Sivextro (Tableau 2). Une augmentation des ALAT, une augmentation des ASAT et des anomalies dans les tests de la fonction hépatique ont été les seuls effets indésirables rapportés dans une étude de phase III comparative chez des patients âgés de 12 à < 18 ans. Les effets indésirables sont présentés par terme préférentiel et classe de systèmes d'organes et par fréquence. Les fréquences sont définies comme : très fréquent (≥ 1/10) ; fréquent (≥ 1/100 à < 1/10) ; peu fréquent (≥ 1/1 000 à < 1/100) ; rare (≥ 1/10 000 à < 1/1 000) ; très rare (< 1/10 000) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Tableau 2 : Effets indésirables par classe de systèmes d'organes et fréquence rapportée dans les essais cliniques et/ou depuis la commercialisation

Classe de systèmes d'organes	**Fréquence**	**Effets indésirables**
Infections et infestations	*Peu fréquent :*	Mycose vulvo-vaginale, infection fongique, candidose vulvo-vaginale, abcès, colite à *Clostridioides difficile*, dermatophytose, candidose buccale, infection des voies respiratoires
Affections hématologiques et du système lymphatique	*Peu fréquent :* *Fréquence indéterminée* :*	Lymphadénopathie Thrombopénie*
Affections du système immunitaire	*Peu fréquent :*	Hypersensibilité médicamenteuse
Troubles du métabolisme et de la nutrition	*Peu fréquent :*	Déshydratation, diabète sucré déséquilibré, hyperkaliémie
Affections psychiatriques	*Peu fréquent :*	Insomnie, troubles du sommeil, anxiété, cauchemars
Affections du système nerveux	*Fréquent :* *Peu fréquent :*	Céphalées, sensation vertigineuse Somnolence, dysgueusie, tremblements, paresthésies, hypoesthésies
Affections oculaires	*Peu fréquent :*	Vison floue, myodésopsies
Affections cardiaques	*Peu fréquent :*	Bradycardie
Affections vasculaires	*Peu fréquent :*	Bouffées vasomotrices, bouffées de chaleur
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	*Peu fréquent :*	Toux, sécheresse nasale, congestion pulmonaire

Classe de systèmes d'organes	Fréquence	Effets indésirables
Affections gastro-intestinales	*Fréquent :* *Peu fréquent :*	Nausées, diarrhée, vomissements, Douleurs abdominales, constipation, gêne abdominale, sécheresse buccale, dyspepsie, douleur abdominale haute, flatulence, reflux gastro-œsophagien, hématochézie, haut-le-coeur
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	*Fréquent :* *Peu fréquent :*	Prurit généralisé Hyperhidrose, prurit, éruption cutanée, urticaire, alopécie, éruption érythémateuse, éruption généralisée, acné, prurit allergique, éruption maculo-papuleuse, éruption papuleuse, éruption prurigineuse
Affections musculo-squelettiques et du tissu conjonctif	*Peu fréquent :*	Arthralgie, spasmes musculaires, dorsalgie, gêne dans les membres, cervicalgie
Affections du rein et des voies urinaires	*Peu fréquent :*	Odeur anormale des urines
Affections des organes de reproduction et du sein	*Peu fréquent :*	Prurit vulvo-vaginal
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	*Fréquent :* *Peu fréquent :*	Fatigue, réactions au site de perfusion (phlébite) Frissons, douleur au site de perfusion, irritabilité, pyrexie, réaction liée à la perfusion, œdème périphérique
Investigations	*Peu fréquent :*	Diminution de la force de préhension, élévation des transaminases, diminution du taux de leucocytes

* Basé sur des rapports depuis la commercialisation. Comme ces effets sont signalées de manière volontaire à partir d'une population de taille incertaine, il n'est pas possible d'estimer de façon fiable leur fréquence, qui est donc classée comme indéterminée.

Population pédiatrique
Dans les études menées chez des patients pédiatriques de la naissance à < 18 ans, le profil de sécurité du phosphate de tédizolide était généralement similaire au profil observé chez les adultes.

Dans les essais cliniques menés dans l'IBAPTM, les effets indésirables les plus fréquents survenus chez les patients pédiatriques âgés de < 18 ans recevant du phosphate de tédizolide étaient des nausées (1,1 %), des vomissements (1,1 %), et des phlébites (1,1 %).

La sécurité du phosphate de tédizolide chez les adolescents a été évaluée dans un essai clinique de phase III, ayant inclus 91 patients pédiatriques (âgés de 12 à < 18 ans) présentant une IBAPTM traitée par Sivextro 200 mg par voie IV et/ou orale pendant 6 jours et 29 patients traités par des comparateurs pendant 10 jours.

La sécurité du phosphate de tédizolide (par voie intraveineuse et/ou orale) a également été évaluée dans deux essais cliniques qui comprenaient des administrations multiples chez 83 enfants âgés de < 12 ans. Parmi ceux-ci, 44 enfants âgés de 6 à < 12 ans ont reçu le traitement pendant une durée médiane de 9 jours (intervalle 1-12 jours), 16 enfants âgés de 2 à < 6 ans ont reçu le traitement pendant une durée médiane de 9 jours (intervalle 2-14 jours), 15 enfants âgés de 28 jours à < 2 ans ont reçu le traitement pendant une durée médiane de 10 jours (intervalle 6-11 jours), et 8 nouveau-nés âgés de < 28 jours (4 à terme et 4 prématurés) ont reçu le traitement pendant une durée médiane de 3 jours (intervalle 3 jours).

Déclaration des effets indésirables suspectés
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir Annexe V.

4.9 Surdosage

En cas de surdosage, Sivextro doit être arrêté et un traitement symptomatique instauré. L'hémodialyse n'entraîne pas d'élimination significative du tédizolide de la circulation systémique. La dose unique maximale administrée dans les études cliniques était de 1 200 mg. Tous les effets indésirables observés à cette dose ont été de sévérité légère à modérée.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Antibactériens à usage systémique, autres antibactériens, Code ATC : J01XX11

Mécanisme d'action

Le phosphate de tédizolide est une prodrogue du tédizolide de la famille des oxazolidinones. Le tédizolide exerce son activité antibactérienne en se liant à la sous-unité 50S du ribosome bactérien, ce qui inhibe la synthèse protéique.

Le tédizolide est actif principalement contre les bactéries à Gram positif.

Le tédizolide est bactériostatique *in vitro* contre les entérocoques, les staphylocoques et les streptocoques.

Résistance

Les mutations entraînant une résistance aux oxazolidinones les plus fréquemment observées chez les staphylocoques et les entérocoques sont présentes dans une ou plusieurs copies des gènes codant pour l'ARNr 23S (*G2576U* et *T2500A*). Les organismes résistants aux oxazolidinones par des mutations des gènes chromosomiques codant pour l'ARNr 23S ou les protéines ribosomales (L3 et L4) présentent en général une résistance croisée au tédizolide.

Un deuxième mécanisme de résistance est codé par un gène de résistance au chloramphénicol-florfénicol (*cfr*) associé à un transposon et porté par un plasmide, qui confère une résistance des staphylocoques et entérocoques aux oxazolidinones, aux phénicolés, aux lincosamides, aux pleuromutilines, à la streptogramine A et aux macrolides à 16 atomes. Du fait de la présence d'un groupement hydroxyméthyle en position C5, le tédizolide conserve une activité contre les souches de *Staphylococcus aureus* qui expriment le gène *cfr* en l'absence de mutations chromosomiques.

Le mécanisme d'action est différent de celui des autres antibiotiques n'appartenant pas à la classe des oxazolidinones ; par conséquent, une résistance croisée entre le tédizolide et d'autres classes d'antibiotiques est peu probable.

Activité antibactérienne en association avec d'autres antibactériens et antifongiques

Les études d'association *in vitro* réalisées avec le tédizolide et l'amphotéricine B, l'aztréonam, la ceftazidime, la ceftriaxone, la ciprofloxacine, la clindamycine, la colistine, la daptomycine, la gentamicine, l'imipénème, le kétoconazole, la minocycline, la pipéracilline, la rifampicine, la terbinafine, le triméthoprime/sulfaméthoxazole et la vancomycine n'ont pas montré de synergie ni d'antagonisme.

Seuils des tests de sensibilité

Les critères d'interprétation des concentrations minimales inhibitrices (CMI) pour les tests de sensibilité ont été établis par le Comité européen des antibiogrammes (EUCAST) pour le tédizolide et sont énumérés ci-dessous : https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints_en.xlsx

Relations pharmacocinétique/pharmacodynamique

Le rapport ASC/CMI était le paramètre pharmacodynamique le mieux corrélé à l'efficacité dans des modèles murins d'infections à *S. aureus* de la cuisse et du poumon.

Dans un modèle murin d'infection de la cuisse à *S. aureus*, l'activité antibactérienne du tédizolide était réduite en l'absence de granulocytes. Le rapport ASC/CMI pour obtenir une bactériostase chez des souris neutropéniques était au moins 16 fois plus élevé que chez les animaux immunocompétents (voir rubrique 4.4).

Efficacité clinique contre des pathogènes spécifiques

L'efficacité a été démontrée dans les études cliniques contre les pathogènes, répertoriés par indication, et qui étaient sensibles *in vitro* au tédizolide.

Infections bactériennes aiguës de la peau et des tissus mous

- *Staphylococcus aureus*
- *Streptococcus pyogenes*
- *Streptococcus agalactiae*
- Groupe *Streptococcus anginosus* (incluant *S. anginosus, S. intermedius* et *S. constellatus*)

Activité antibactérienne contre d'autres pathogènes pertinents

L'efficacité clinique n'a pas été établie contre les pathogènes suivants bien que les études *in vitro* semblent indiquer qu'ils devraient être sensibles au tédizolide en l'absence de mécanismes de résistance acquis :

- *Staphylococcus lugdunensis*

Population pédiatrique

L'Agence européenne des médicaments a différé l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Sivextro dans un ou plusieurs sous-groupes de la population pédiatrique dans le traitement des infections bactériennes aiguës de la peau et des tissus mous (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Le phosphate de tédizolide administré par voie orale et intraveineuse est une prodrogue qui est transformée rapidement par des phosphatases en tédizolide, la fraction microbiologiquement active. Seul le profil pharmacocinétique du tédizolide est présenté dans cette rubrique. Les études pharmacocinétiques ont été réalisées chez des volontaires sains et les analyses de pharmacocinétique de population ont été effectuées chez les patients des études de phase III.

Absorption

À l'état d'équilibre, les valeurs moyennes [écart-type] de la C_{max} (2,2 [0,6] et 3,0 [0,7] µg/mL) et de l'ASC (25,6 [8,5] et 29,2 [6,2] µg·h/mL) du tédizolide sont comparables après administration de phosphate de tédizolide par voie orale et intraveineuse respectivement. La biodisponibilité absolue du

tédizolide est supérieure à 90 %. Après administration orale du phosphate de tédizolide à jeun, la concentration plasmatique maximale de tédizolide est atteinte en 3 heures environ.

Après administration de phosphate de tédizolide avec un repas riche en graisses, les concentrations maximales (C_{max}) de tédizolide sont diminuées d'environ 26 % et retardées de 6 heures par rapport à l'administration à jeun, tandis que l'exposition totale ($ASC_{0-\infty}$) est comparable après administration avec un repas ou à jeun.

Distribution

La liaison moyenne du tédizolide aux protéines plasmatiques humaines est d'environ 70 - 90 %. Après administration d'une dose intraveineuse unique de 200 mg de phosphate de tédizolide chez des adultes sains (n=8), le volume de distribution moyen du tédizolide à l'état d'équilibre est de 67 à 80 L.

Biotransformation

Le phosphate de tédizolide est transformé par des phosphatases plasmatiques et tissulaires endogènes en tédizolide, la fraction microbiologiquement active. À part le tédizolide, qui représente environ 95 % de l'ASC de la radioactivité totale dans le plasma, il n'existe pas d'autres métabolites importants en circulation. Après incubation avec des microsomes hépatiques humains en pool, le tédizolide a été stable, ce qui semble indiquer que le tédizolide n'est pas un substrat des enzymes du CYP450 hépatique. Plusieurs enzymes sulfotransférases (SULT) (SULT1A1, SULT1A2 et SULT2A1) participent à la biotransformation du tédizolide pour former un conjugué sulfaté inactif et non circulant détecté dans les excreta.

Élimination

Le tédizolide est éliminé dans les excreta, essentiellement sous forme de conjugué sulfaté non circulant. Après administration à jeun d'une dose orale unique de phosphate de tédizolide marqué au ^{14}C, l'élimination s'effectue essentiellement par voie hépatique avec 81,5 % de la dose radioactive retrouvés dans les fèces et 18 % dans les urines, la majorité de l'élimination (> 85 %) se produisant dans les 96 heures. Moins de 3 % de la dose de phosphate de tédizolide administrée sont éliminés sous forme de tédizolide actif. La demi-vie d'élimination du tédizolide est d'environ 12 heures et la clairance intraveineuse est de 6 - 7 L/h.

Linéarité/non-linéarité

La pharmacocinétique du tédizolide est linéaire en termes de temps et de dose. La C_{max} et l'ASC du tédizolide augmentent de façon à peu près dose-proportionnelle dans l'intervalle de doses uniques de 200 mg à 1 200 mg par voie orale et de 100 mg à 400 mg par voie intraveineuse. Les concentrations à l'état d'équilibre sont atteintes en 3 jours et indiquent une accumulation modeste de la substance active d'environ 30 % après administration répétée de doses orales ou intraveineuses une fois par jour, comme cela est prédit par une demi-vie d'environ 12 heures.

Populations particulières

Insuffisance rénale
Après administration d'une dose IV unique de 200 mg de phosphate de tédizolide chez 8 patients présentant une insuffisance rénale sévère, définie comme un DFGe < 30 mL/min/1,73 m^2, la C_{max} n'a pas été significativement modifiée et l'$ASC_{0-\infty}$ a été modifiée de moins de 10 % par rapport aux valeurs observées chez 8 sujets témoins sains appariés. L'hémodialyse n'entraîne pas une élimination significative du tédizolide de la circulation systémique, comme cela a été évalué chez des patients atteints d'insuffisance rénale terminale (DFGe < 15 mL/min/1,73 m^2). Le DFGe a été calculé à l'aide de l'équation MDRD4.

Insuffisance hépatique
Après administration d'une dose orale unique de 200 mg de phosphate de tédizolide, la

pharmacocinétique du tédizolide n'a pas été modifiée chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée (n=8) ou sévère (n=8) (classes B et C de Child-Pugh).

Population âgée (≥ 65 ans)
Après administration d'une dose orale unique de 200 mg de phosphate de tédizolide, la pharmacocinétique du tédizolide chez des volontaires sains âgés (65 ans et plus, dont au moins 5 sujets âgés d'au moins 75 ans ; n=14) a été comparable à celle observée chez des témoins plus jeunes (25 à 45 ans ; n=14).

Population pédiatrique
La pharmacocinétique du tédizolide a été évaluée chez des adolescents (12 à 17 ans ; n=20) après administration d'une dose unique de 200 mg de phosphate de tédizolide par voie orale ou IV et chez des adolescents (12 à < 18 ans ; n=91) ayant reçu 200 mg de phosphate de tédizolide par voie IV ou orale toutes les 24 heures pendant 6 jours. La C_{max} et l'ASC_{0-24h} moyennes estimées à l'état d'équilibre pour le tédizolide chez les adolescents étaient de 3,37 µg/mL et 30,8 µg·h/mL ce qui était comparable à celles des adultes.

Les moyennes des paramètres pharmacocinétiques du tédizolide après administration répétée de phosphate de tédizolide en perfusion IV et sous forme de comprimé oral chez les patients pédiatriques âgés de < 12 ans sont présentées dans le Tableau 3. Par rapport aux patients adultes recevant 200 mg de phosphate de tédizolide une fois par jour, les expositions au tédizolide à l'état d'équilibre (ASC_{0-24h} et C_{max}) sont plus élevées chez les patients pédiatriques âgés de < 12 ans recevant la posologie recommandée de phosphate de tédizolide.

Tableau 3 : Moyenne géométrique (%CV) des estimations des paramètres pharmacocinétiques de population du tédizolide à l'état d'équilibre chez les patients pédiatriques[a] de la naissance à moins de 12 ans

Poids (kg)	Schéma posologique	Dose quotidienne totale	Voie d'administration	ASC_{0-24h} à l'état d'équilibre (µg·h/mL)[b]	C_{max} à l'état d'équilibre (µg/mL)
1 à moins de 3 (N = 14)	6 mg Deux fois par jour	12 mg	IV	28,41 (48,25)	2,22 (34,36)
3 à moins de 6 (N = 13)	12 mg Deux fois par jour	24 mg	IV	26,40 (34,38)	2,40 (20,71)
6 à moins de 10 (N = 13)	20 mg Deux fois par jour	40 mg	IV	22,54 (43,87)	2,22 (20,37)
10 à moins de 14 (N = 17)	30 mg Deux fois par jour	60 mg	IV	27,61 (32,14)	2,68 (19,57)
14 à moins de 20 (N = 25)	40 mg Deux fois par jour	80 mg	IV	28,44 (22,09)	2,74 (12,95)
20 à moins de 35 (N = 42)	60 mg Deux fois par jour	120 mg	IV	31,84 (30,43)	2,64 (22,06)
Au moins 35 (N = 16)	200 mg Une fois par jour	200 mg	IV	38,70 (32,00)	5,02 (15,73)
			Orale (comprimé)	36,96 (32,00)	3,21 (21,16)

ASC, aire sous la courbe des concentrations en fonction du temps ; C_{max}, concentration maximale ; %CV, coefficient de variation.

[a] Inclut les nouveau-nés ayant au moins 26 semaines d'âge gestationnel.
[b] ASC_{0-24h}= 2 x ASC_{0-12h} pour une administration deux fois par jour.

Sexe
L'effet du sexe sur la pharmacocinétique du phosphate de tédizolide a été évalué chez des hommes et femmes sains dans des études cliniques et dans une analyse pharmacocinétique de population. La pharmacocinétique du tédizolide était comparable chez les hommes et les femmes.

Études d'interactions médicamenteuses

Effets d'autres médicaments sur Sivextro

Des études *in vitro* ont montré que des interactions médicamenteuses entre le tédizolide et les inhibiteurs ou inducteurs des isoenzymes du cytochrome P450 (CYP) ne sont pas attendues.

Plusieurs isoformes de sulfotransférases (SULT) (SULT1A1, SULT1A2, et SULT2A1) capables de conjuguer le tédizolide ont été identifiées *in vitro*, ce qui suggère qu'aucune isoenzyme unique n'est essentielle pour l'élimination du tédizolide.

Effets de Sivextro sur les autres médicaments

Enzymes du métabolisme des médicaments
Les études *in vitro* sur microsomes hépatiques humains indiquent que le phosphate de tédizolide et le tédizolide n'inhibent pas significativement le métabolisme médié par les isoenzymes suivantes du CYP (CYP1A2, CYP2C19, CYP2A6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6 et CYP3A4). Le tédizolide n'altère pas l'activité des isoenzymes du CYP sélectionnées, mais une induction de l'ARNm du CYP3A4 a été observée *in vitro* dans les hépatocytes.

Une étude clinique comparant la pharmacocinétique d'une dose unique (2 mg) de midazolam (substrat du CYP3A4) seul ou associé au phosphate de tédizolide (une dose orale de 200 mg, une fois par jour pendant 10 jours), n'a démontré aucune différence cliniquement significative de la C_{max} ou de l'ASC du midazolam. Aucune adaptation posologique des substrats du CYP3A4 co-administrés n'est nécessaire pendant le traitement par Sivextro.

Transporteurs membranaires
Le potentiel du tédizolide ou du phosphate de tédizolide à inhiber le transport des substrats tests d'importants transporteurs d'influx (OAT1, OAT3, OATP1B1, OATP1B3, OCT1 et OCT2) et d'efflux (P-gp et BCRP) a été testé *in vitro*. Aucune interaction cliniquement significative n'est attendue avec ces transporteurs avec l'administration de la formulation parentérale.

Dans une étude clinique comparant la pharmacocinétique d'une dose unique (10 mg) de rosuvastatine (substrat de la BCRP) seule ou associée à l'administration orale de 200 mg de phosphate de tédizolide, l'ASC et la C_{max} de la rosuvastatine ont augmenté respectivement d'environ 70 % et 55 %, en cas de co-administration avec Sivextro. Par conséquent, Sivextro administré par voie orale peut entraîner une inhibition de la BCRP au niveau intestinal.

Inhibition de la monoamine oxydase
Le tédizolide est un inhibiteur réversible de la MAO *in vitro* ; cependant, aucune interaction n'est attendue lorsque l'on compare la CI_{50} et les expositions plasmatiques attendues chez l'homme. Il n'a pas été observé de signes d'inhibition de la MAO-A dans les études de phase I visant spécifiquement à évaluer le potentiel de cette interaction.

Agents adrénergiques
Deux études croisées contrôlées *versus* placebo ont été menées pour évaluer le potentiel d'une dose orale de 200 mg de phosphate de tédizolide à l'état d'équilibre à augmenter les réponses vasopressives à la pseudoéphédrine et à la tyramine chez des volontaires sains. Il n'a pas été observé de modifications significatives de la pression artérielle ou de la fréquence cardiaque avec la

pseudoéphédrine. La dose médiane de tyramine nécessaire pour entraîner une augmentation ≥ 30 mmHg de la pression artérielle systolique par rapport à la valeur pré-dose à l'état basal a été de 325 mg avec le phosphate de tédizolide *versus* 425 mg avec le placebo. L'administration de Sivextro avec des aliments riches en tyramine (c'est-à-dire ayant une teneur en tyramine d'environ 100 mg) ne devrait pas induire de réponse vasopressive.

Agents sérotoninergiques
Les effets sérotoninergiques observés à des doses de phosphate de tédizolide jusqu'à 30-fois la dose équivalente chez l'homme n'étaient pas différents de ceux observés avec le véhicule contrôle dans un modèle murin prédisant l'activité sérotoninergique cérébrale. Les données chez les patients concernant l'interaction entre les agents sérotoninergiques et le phosphate de tédizolide sont limitées. Dans les études de phase III, les patients traités par des agents sérotoninergiques incluant les antidépresseurs tels que les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS), les antidépresseurs tricycliques, et les agonistes des récepteurs à la sérotonine 5-hydroxytryptamine (5-HT1) (triptans), la mépéridine ou la buspirone étaient exclus.

5.3 Données de sécurité préclinique

Il n'a pas été mené d'études de cancérogenèse à long terme avec le phosphate de tédizolide.

Dans les études de toxicologie d'une durée de 1-mois et 3-mois chez le rat, l'administration de doses orales et intraveineuses répétées a induit une hypocellularité médullaire dose et temps-dépendante (lignées myéloïde, érythroïde et mégacaryocytaire), avec une diminution associée des érythrocytes, leucocytes et plaquettes en circulation. Ces effets ont montré des signes de réversibilité et sont survenus à des niveaux d'exposition plasmatique au tédizolide (ASC) ≥ 6-fois supérieurs à l'exposition plasmatique à la dose thérapeutique humaine. Dans une étude d'immunotoxicologie d'un mois chez le rat, l'administration de doses orales répétées de phosphate de tédizolide a entraîné une diminution significative des lymphocytes B et T spléniques et une diminution des titres d'IgG plasmatiques. Ces effets sont survenus à des niveaux d'exposition plasmatique au tédizolide (ASC) ≥ 3-fois supérieurs à l'exposition plasmatique attendue chez l'homme à la dose thérapeutique.

Dans les études menées chez les rats juvéniles, aucun organe cible de la toxicité n'a été observé, ni unique ni spécifique, par rapport à ceux identifiés dans les études de toxicité en doses répétées chez les rats adultes. Cependant, l'exposition à la dose sans effet nocif observable (NOAEL) (basée sur l'$ASC_{0\text{-}24h}$) de l'étude de toxicité juvénile était deux fois plus faible que l'exposition dans l'étude de 28 jours chez les rats adultes. Par conséquent, les niveaux d'exposition plasmatique dans l'étude de toxicité juvénile étaient similaires à ceux des patients pédiatriques à la dose thérapeutique humaine.

Une étude de neuropathologie spécifique a été effectuée chez des rats Long Evans pigmentés recevant le phosphate de tédizolide une fois par jour pendant une durée allant jusqu'à 9 mois. Cette étude a utilisé une analyse morphologique sensitive du tissu du système nerveux central et périphérique fixé par perfusion. Aucun signe de neurotoxicité, incluant des modifications neurocomportementales ou une neuropathie optique ou périphérique, n'a été associé au tédizolide après 1, 3, 6 ou 9 mois d'administration par voie orale de doses entraînant des niveaux d'exposition plasmatique (ASC) allant jusqu'à 8-fois l'exposition plasmatique attendue chez l'homme à la dose orale thérapeutique.

Le phosphate de tédizolide n'a été génotoxique dans aucun des essais *in vitro* (essai de mutation réverse sur bactéries [test d'Ames], essai d'aberrations chromosomiques sur cellules de poumon de hamster chinois [CHL]) et dans aucun des tests *in vivo* (test des micronoyaux sur moelle osseuse de souris, test de synthèse non programmée de l'ADN sur hépatocytes de rat). Le potentiel génotoxique du tédizolide, formé à partir du phosphate de tédizolide après activation métabolique (*in vitro* et *in vivo)* a également été évalué. Le tédizolide a été positif dans un essai d'aberrations chromosomiques sur cellules CHL *in vitro*, mais négatif pour le potentiel génotoxique dans les autres essais *in vitro* (test d'Ames, test de mutagénicité sur cellules de lymphome de souris) et dans un test des micronoyaux sur moelle osseuse de souris *in vivo*.

Le phosphate de tédizolide n'a pas eu d'effets toxiques sur la fertilité ou les performances reproductives de rats mâles, incluant la spermatogenèse, à des doses orales allant jusqu'à la dose maximale testée de 50 mg/kg/jour, ou chez des rates adultes à des doses orales allant jusqu'à la dose maximale testée de 15 mg/kg/jour. Ces doses correspondent à des marges d'expositions ≥ 5,3-fois pour les mâles et ≥ 4,2-fois pour les femelles par rapport aux valeurs de l'ASC_{0-24h} plasmatique du tédizolide à la dose orale thérapeutique chez l'homme.

Les études du développement embryonnaire et fœtal effectuées chez la souris et le rat n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène à des niveaux d'exposition représentant respectivement 4 et 6-fois ceux attendus chez l'homme. Dans les études du développement embryonnaire et fœtal, le phosphate de tédizolide a induit des toxicités sur le développement fœtal chez la souris et le rat. Les effets sur le développement fœtal chez la souris survenant en l'absence de toxicité maternelle étaient une diminution du poids des fœtus et une augmentation de l'incidence de soudure des cartilages costaux (une exacerbation de la prédisposition génétique normale aux variations sternales chez la souris de souche CD-1) à la dose élevée de 25 mg/kg/jour (4-fois le niveau d'exposition humaine estimé sur la base des ASC). Chez le rat, des diminutions du poids des fœtus et une augmentation des anomalies squelettiques, incluant une diminution de l'ossification des sternèbres, des vertèbres et du crâne, ont été observées à la dose élevée de 45 mg/kg/jour (6-fois l'exposition humaine estimée sur la base des ASC) et étaient associées à une toxicité maternelle (diminutions du poids des mères). Les NOAEL pour la toxicité fœtale chez la souris (5 mg/kg/jour) et la toxicité maternelle et fœtale chez le rat (2,5 mg/kg/jour) étaient associées à des valeurs d'aire sous la courbe (ASC) plasmatique du tédizolide approximativement équivalentes à la valeur de l'ASC du tédizolide à la dose orale thérapeutique chez l'homme.

Le tédizolide est excrété dans le lait de rates allaitantes à des concentrations similaires à celles observées dans le plasma maternel.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Mannitol
Hydroxyde de sodium (pour l'ajustement du pH)
Acide chlorhydrique (pour l'ajustement du pH)

6.2 Incompatibilités

Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments à l'exception de ceux mentionnés dans la rubrique 6.6. Sivextro est incompatible avec les solutions contenant des cations divalents (par exemple Ca^{2+}, Mg^{2+}), y compris les solutions injectables de Lactate Ringer et de Hartmann.

6.3 Durée de conservation

3 ans.

La durée de conservation cumulée (de la reconstitution à la dilution, jusqu'à l'administration) ne doit pas dépasser 24 heures s'il a été conservé soit à température ambiante soit au réfrigérateur (2 °C – 8 °C).

6.4 Précautions particulières de conservation

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation. Pour les conditions de conservation après reconstitution et dilution du médicament, voir la rubrique 6.3.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Flacon tube en verre de type I (10 mL) en borosilicate transparent avec bouchon en caoutchouc chlorobutyle gris siliconé.
Disponibles en boîtes de 1 flacon et 6 flacons.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Les flacons de Sivextro sont à usage unique.

Pour une administration en perfusion intraveineuse uniquement. Il ne doit pas être administré en bolus intraveineux.

Des conditions aseptiques doivent être appliquées pour préparer la solution pour perfusion. Le contenu du flacon doit être reconstitué avec 4 mL d'eau pour préparations injectables, et doit être tourné doucement jusqu'à dissolution complète de la poudre. Éviter d'agiter et d'effectuer des mouvements rapides car cela pourrait provoquer la formation de mousse.

Pour l'administration, la solution reconstituée doit ensuite être diluée dans une solution injectable de chlorure de sodium à 0,9 % comme décrit ci-dessous. Ne pas agiter la poche. La solution obtenue est une solution limpide incolore ou jaune clair et doit être administrée en une heure environ.

Il n'existe que des données limitées sur la compatibilité de Sivextro avec d'autres substances intraveineuses ; par conséquent, des additifs ou d'autres médicaments ne doivent pas être ajoutés dans les flacons à usage unique de Sivextro ni administrés simultanément. Si la même ligne intraveineuse est utilisée pour la perfusion séquentielle de plusieurs médicaments différents, la ligne doit être rincée avant et après la perfusion avec une solution de chlorure de sodium à 0,9 %.

Avant l'administration, la solution reconstituée doit être examinée visuellement pour vérifier l'absence de particules. Ne pas utiliser de solutions reconstituées contenant des particules visibles.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

<u>Préparation des doses</u>

Pour la préparation de la dose de 200 mg de Sivextro pour perfusion une fois par jour (adultes ainsi que les adolescents et les enfants pesant ≥ 35 kg) :

1. Prélever 4 mL de la solution reconstituée du flacon à l'aide d'une seringue et l'ajouter à une poche pour perfusion contenant 250 mL de solution injectable de chlorure de sodium à 0,9 %.

2. Perfuser la poche entière pendant 1 heure.

Pour la préparation de doses en fonction du poids pour une perfusion deux fois par jour (pour les adolescents et les enfants pesant < 35 kg) :

1. Préparer la solution mère (100 mL de phosphate de tédizolide à 0,8 mg/mL) :
   Prélever 1,6 mL de la solution reconstituée du flacon à l'aide d'une seringue et l'ajouter à une poche pour perfusion contenant 98,4 mL de solution injectable de chlorure de sodium à 0,9 %.

2. Préparer le volume requis de solution mère pour perfusion :
   a. Déterminez la quantité appropriée de Sivextro en mg en consultant le tableau de doses ci-dessous.
   b. Transférez le volume approprié de solution mère dans une poche pour perfusion ou une seringue pour perfusion de taille adéquate. Il peut être nécessaire d'arrondir à la graduation la plus proche d'une seringue de taille appropriée pour des plus petits volumes.

Tableau 1. Préparation de Sivextro pour perfusion chez les patients pédiatriques pesant < 35 kg de poids corporel à partir de la solution mère de 100 mL de phosphate de tédizolide à 0,8 mg/mL

Poids corporel (kg)	Quantité (mg) de Sivextro par dose (deux fois par jour)	Volume (mL) de solution mère à administrer au patient
1 à moins de 3	6	7,5
3 à moins de 6	12	15
6 à moins de 10	20	25
10 à moins de 14	30	37,5
14 à moins de 20	40	50
20 à moins de 35	60	75

c. Perfuser pendant 1 heure à l'aide d'une pompe à perfusion ou d'un pousse-seringue
d. Ce processus est répété pour la deuxième dose de la journée

Remarque : les deux doses doivent être utilisées pendant la durée de conservation requise (voir rubrique 6.3).

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Pays-Bas

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 23 mars 2015
Date du dernier renouvellement : 09 janvier 2020

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments https://www.ema.europa.eu.

ANNEXE II

A. FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

A. FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS

Nom et adresse des fabricants responsables de la libération des lots

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Pays-Bas

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

Le nom et l'adresse du fabricant responsable de la libération du lot concerné doivent figurer sur la notice du médicament.

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale.

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

- **Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSURs)**

Les exigences relatives à la soumission des PSURs pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

- **Plan de gestion des risques (PGR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalise les activités de pharmacovigilance et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis :
- à la demande de l'Agence européenne des médicaments ;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou minimisation du risque) est franchie.

ANNEXE III

ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

BOÎTE

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Sivextro 200 mg comprimés pelliculés
phosphate de tédizolide

2. COMPOSITION EN PRINCIPE(S) ACTIF(S)

Chaque comprimé pelliculé contient 200 mg de phosphate de tédizolide.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Comprimés pelliculés
6 x 1 comprimés pelliculés

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.

Voie orale

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE PORTÉE ET DE VUE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Pays-Bas

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/15/991/001

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Sivextro

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

Code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES THERMOFORMÉES OU LES FILMS THERMOSOUDÉS

PLAQUETTES THERMOFORMÉES

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Sivextro 200 mg comprimés
phosphate de tédizolide

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

MSD

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. AUTRES

Retirer le film et pousser.

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

BOÎTE (FLACON)

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Sivextro 200 mg poudre pour solution à diluer pour perfusion.
phosphate de tédizolide

2. COMPOSITION EN PRINCIPE(S) ACTIF(S)

Chaque flacon contient du phosphate de tédizolide disodique équivalant à 200 mg de phosphate de tédizolide.
Après reconstitution, chaque mL contient 50 mg de phosphate de tédizolide.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Excipients : mannitol, hydroxyde de sodium, acide chlorhydrique

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Poudre pour solution à diluer pour perfusion
1 flacon
6 flacons

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.

Pour administration intraveineuse après reconstitution et dilution
À usage unique

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE PORTÉE ET DE VUE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Pays-Bas

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/15/991/002 1 flacon
EU/1/15/991/003 6 flacons

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Justification de ne pas inclure l'information en braille acceptée.

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

Code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS PRIMAIRES

ÉTIQUETTE DU FLACON

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Sivextro 200 mg poudre pour solution à diluer
phosphate de tédizolide

IV

2. MODE D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

200 mg

6. AUTRES

B. NOTICE

Notice : Information du patient

Sivextro 200 mg comprimés pelliculés
phosphate de tédizolide

Veuillez lire attentivement cette notice avant de prendre ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.
- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice ?

1. Qu'est-ce que Sivextro et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Sivextro
3. Comment prendre Sivextro
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver Sivextro
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que Sivextro et dans quel cas est-il utilisé ?

Sivextro est un antibiotique qui contient comme substance active le phosphate de tédizolide. Il appartient à un groupe de médicaments appelés « oxazolidinones ».

Sivextro est un comprimé pour les adultes, ainsi que pour les adolescents et les enfants pesant au moins 35 kg avec des infections de la peau et des tissus mous sous la peau.

Sivextro agit en arrêtant la croissance de certaines bactéries qui peuvent être responsables d'infections graves.

2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Sivextro ?

Ne prenez jamais Sivextro
- si vous êtes allergique au phosphate de tédizolide ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6).

Avertissements et précautions
Votre médecin aura déterminé si Sivextro convient pour traiter votre infection.

Adressez-vous à votre médecin ou infirmier/ère avant de prendre Sivextro si l'un des cas ci-dessous vous concerne :
- si vous souffrez de diarrhée ou avez souffert de diarrhée dans le passé pendant (ou jusqu'à 2 mois après) un traitement antibiotique.
- si vous êtes allergique à d'autres médicaments appartenant au groupe des « oxazolidinones » (par exemple linézolide, cyclosérine).
- si vous avez des antécédents de saignements ou des bleus facilement (qui peuvent être le signe d'un faible nombre de plaquettes, les petites cellules impliquées dans la coagulation de votre sang).
- si vous avez des problèmes au niveau des reins.
- si vous prenez certains médicaments pour traiter la dépression, appelés antidépresseurs

tricycliques, inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS), opioïdes ou inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO). L'utilisation de ces médicaments avec le phosphate de tédizolide peut entraîner un syndrome sérotoninergique, une pathologie pouvant potentiellement mettre en jeu le pronostic vital (avec des symptômes tels qu'une sensation de désorientation, des difficultés de concentration, une température élevée, une augmentation des réflexes, des difficultés à coordonner les mouvements musculaires). Voir Autres médicaments et Sivextro pour des exemples.
- si vous prenez certains médicaments pour traiter la migraine appelés « triptans ». Voir Autres médicaments et Sivextro pour des exemples.

Si vous ne savez pas avec certitude si vous prenez l'un de ces médicaments, adressez-vous à votre médecin ou pharmacien.

Diarrhée
En cas de diarrhée pendant ou après le traitement, contactez immédiatement votre médecin. Ne prenez aucun médicament pour traiter votre diarrhée sans l'avis préalable de votre médecin.

Résistance aux antibiotiques
Les bactéries peuvent devenir résistantes aux traitements antibiotiques au cours du temps. C'est le cas lorsque les antibiotiques ne peuvent pas arrêter la croissance de bactéries et traiter votre infection. Votre médecin déterminera si vous devez recevoir Sivextro pour traiter votre infection.

Effets indésirables possibles
Certains effets indésirables ont été observés avec Sivextro ou un autre antibiotique de la famille des oxazolidinones lorsqu'il était administré pendant une durée supérieure à celle recommandée pour Sivextro. Informez immédiatement votre médecin si vous présentez l'un des problèmes suivants pendant le traitement par Sivextro :

- taux faible de globules blancs ;
- anémie (taux faible de globules rouges) ;
- saignements ou une tendance aux ecchymoses ;
- perte de sensibilité dans les mains ou les pieds (par exemple engourdissements, sensations de picotements/fourmillements, ou douleurs fulgurantes) ;
- troubles de la vision tels que vision floue, modifications de la vision des couleurs, difficultés pour voir les détails ou si votre champ visuel devient limité.

Enfants
Les comprimés de Sivextro 200 mg sont destinés aux adolescents et aux enfants pesant au moins 35 kg. Pour les adolescents et les enfants pesant moins de 35 kg, le phosphate de tédizolide existe sous forme de poudre pour solution à diluer pour perfusion.

Autres médicaments et Sivextro
Informez votre médecin ou pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament. Il est particulièrement important d'informer votre médecin si vous prenez également :
- amitriptyline, citalopram, clomipramine, dosulépine, doxépine, fluoxétine, fluvoxamine, imipramine, isocarboxazide, lofépramine, moclobémide, paroxétine, phénelzine, sélégiline, sertraline, duloxétine et venlafaxine (utilisés pour traiter la dépression). Il existe un risque que le phosphate de tédizolide puisse interagir avec certains médicaments, y compris ceux mentionnés, entraînant des effets indésirables tels que des modifications de la pression artérielle ou de la température.
- sumatriptan, zolmitriptan (utilisés pour traiter la migraine)
- opioïdes (tel que fentanyl)
- imatinib, lapatinib (utilisés pour traiter le cancer) ;
- méthotrexate (utilisé pour traiter le cancer, la polyarthrite rhumatoïde ou le psoriasis) ;
- sulfasalazine (utilisée pour traiter les maladies inflammatoires de l'intestin) ;

- topotécan (utilisé pour traiter le cancer) ;
- statines telles que pitavastatine, rosuvastatine (utilisées pour diminuer le cholestérol dans le sang).

Sivextro peut interférer avec les effets de ces médicaments. Votre médecin vous l'expliquera plus en détail.

Grossesse et allaitement
Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin ou pharmacien avant de prendre ce médicament.

On ne sait pas si Sivextro passe dans le lait maternel humain. Demandez conseil à votre médecin avant d'allaiter votre enfant.

Conduite de véhicules et utilisation de machines
Vous ne devez pas conduire ni utiliser des machines si vous ressentez des vertiges ou une fatigue après avoir pris ce médicament.

3. Comment prendre Sivextro ?

Veillez à toujours prendre ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin ou pharmacien. Vérifiez auprès de votre médecin ou pharmacien en cas de doute.

La dose recommandée est d'un comprimé de 200 mg une fois par jour pendant 6 jours. Les comprimés doivent être avalés entiers et peuvent être pris au cours ou en dehors des repas.
Vous devez vous adresser à votre médecin si vous ne ressentez aucune amélioration ou si vous vous sentez moins bien après 6 jours.

Si vous avez pris plus de Sivextro que vous n'auriez dû
Si vous avez pris plus de comprimés que vous n'auriez dû, contactez le plus rapidement possible votre médecin, votre pharmacien ou le service des urgences de l'hôpital le plus proche et emportez votre médicament.

Si vous oubliez de prendre Sivextro
Si vous avez oublié de prendre votre médicament, prenez la dose dès que possible à tout moment jusqu'à 8 heures avant la prochaine dose prévue. Si le délai jusqu'à la prochaine dose est de moins de 8 heures, attendez le moment de la prochaine dose prévue. Ne prenez pas de dose double pour compenser la dose que vous avez oublié de prendre. En cas de doute, demandez conseil à votre pharmacien.

Vous devez prendre les 6 comprimés pour que votre traitement soit complet, même si vous avez oublié une dose.

Si vous arrêtez de prendre Sivextro
Si vous arrêtez de prendre Sivextro sans l'avis de votre médecin, vos symptômes peuvent s'aggraver. Adressez-vous à votre médecin ou pharmacien avant d'arrêter de prendre votre médicament.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

En cas de diarrhée pendant ou après le traitement, **contactez immédiatement votre médecin**.

Les autres effets indésirables peuvent être :
Effets indésirables fréquents (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 10)
- Nausées
- Vomissements
- Maux de tête
- Démangeaisons sur tout le corps
- Fatigue
- Vertiges

Effets indésirables peu fréquents (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 100)
- Infections de la peau, de la bouche et du vagin dues à un champignon (candidose buccale/vaginale)
- Démangeaisons (incluant des démangeaisons dues à une réaction allergique), chute de cheveux, acné, éruption de plaques rouges et/ou qui démangent ou urticaire, transpiration excessive
- Diminution ou perte de la sensibilité cutanée, sensations de fourmillements/picotements sur la peau
- Bouffées de chaleur ou rougeur du visage, du cou ou de la poitrine
- Abcès (bouton gonflé rempli de pus)
- Infection, inflammation ou démangeaisons du vagin
- Anxiété, irritabilité, tremblement
- Infection des voies respiratoires (des sinus, de la gorge et des poumons)
- Sécheresse nasale, congestion pulmonaire, toux
- Somnolence, rythme de sommeil anormal, difficultés pour dormir, cauchemars (rêves désagréables/perturbants)
- Sécheresse de la bouche, constipation, indigestion, douleur/gêne dans le ventre (abdomen), haut-le-cœur, nausées, présence de sang rouge clair dans les selles
- Reflux gastro-œsophagien (brûlures d'estomac, douleur en avalant ou difficultés pour avaler), flatulences/« gaz »
- Douleurs articulaires, spasmes musculaires, douleurs dans le dos, douleurs cervicales, douleur/gêne dans les membres, diminution de la force de préhension
- Vision floue, « corps flottants » (petites formes flottant dans le champ visuel)
- Gonflement ou augmentation de la taille des ganglions lymphatiques
- Réaction allergique
- Déshydratation
- Mauvais contrôle du diabète
- Anomalies du goût
- Rythme cardiaque lent
- Fièvre
- Gonflement (œdème) des chevilles et/ou des pieds
- Odeur anormale des urines, résultats anormaux des analyses de sang

Fréquence indéterminée (la fréquence ne peut être estimée sur la base des données disponibles)
- Saignements ou des bleus facilement (en raison du faible nombre de plaquettes, les petites cellules impliquées dans la coagulation de votre sang).

Déclaration des effets secondaires
Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le système national de déclaration décrit en Annexe V. En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver Sivextro

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur la boîte ou l'étiquette de la plaquette après EXP. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Sivextro

- La substance active est le phosphate de tédizolide. Chaque comprimé pelliculé contient 200 mg de phosphate de tédizolide.
- Les autres composants sont : cellulose microcristalline, mannitol, povidone, crospovidone et stéarate de magnésium dans le noyau du comprimé. Le pelliculage du comprimé contient : alcool polyvinylique, dioxyde de titane (E171), macrogol, talc et oxyde de fer jaune (E172).

Qu'est-ce que Sivextro et contenu de l'emballage extérieur
Sivextro se présente sous forme de comprimé pelliculé ovale de couleur jaune portant la mention ' TZD ' gravée sur une face et ' 200 ' sur l'autre face.

Il est présenté en plaquettes unidose prédécoupées contenant 6 x 1 comprimés.

Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché et fabricant
Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Pays-Bas

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

België/Belgique/Belgien
MSD Belgium
Tél/Tel: +32(0)27766211
dpoc_belux@msd.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

Lietuva
UAB Merck Sharp & Dohme
Tel. +370 5 2780 247
dpoc_lithuania@msd.com

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

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

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

Deutschland
MSD Sharp & Dohme GmbH
Tel.: +49 (0) 89 20 300 4500
medinfo@msd.de

Eesti
Merck Sharp & Dohme OÜ
Tel: +372 614 4200
dpoc.estonia@msd.com

Ελλάδα
MSD A.Φ.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@msd.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@msd.com

Ísland
Vistor ehf.
Sími: + 354 535 7000

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Latvija
SIA Merck Sharp & Dohme Latvija
Tel.: +371 67025300
dpoc.latvia@msd.com

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

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est {MM/AAAA}.

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments https://www.ema.europa.eu.

Notice : Information du patient

Sivextro 200 mg poudre pour solution à diluer pour perfusion.
phosphate de tédizolide

Veuillez lire attentivement cette notice avant de recevoir ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.
- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre infirmier/ère.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice ?

1. Qu'est-ce que Sivextro et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de recevoir Sivextro
3. Comment Sivextro sera administré
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver Sivextro
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que Sivextro et dans quel cas est-il utilisé ?

Sivextro est un antibiotique qui contient comme substance active le phosphate de tédizolide. Il appartient à un groupe de médicaments appelés « oxazolidinones ».

Sivextro est utilisé dans tous les groupes d'âges dans le traitement des infections de la peau et des tissus mous sous la peau.

Sivextro agit en arrêtant la croissance de certaines bactéries qui peuvent être responsables d'infections graves.

2. Quelles sont les informations à connaître avant de recevoir Sivextro ?

N'utilisez jamais Sivextro :
- si vous êtes allergique au phosphate de tédizolide ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6).

Avertissements et précautions

Votre médecin aura déterminé si Sivextro convient pour traiter votre infection.

Adressez-vous à votre médecin ou infirmier/ère avant de recevoir Sivextro si l'un des cas ci-dessous vous concerne :
- si vous souffrez de diarrhée ou avez souffert de diarrhée dans le passé pendant (ou jusqu'à 2 mois après) un traitement antibiotique.
- si vous êtes allergique à d'autres médicaments appartenant au groupe des « oxazolidinones » (par exemple linézolide, cyclosérine).
- si vous avez des antécédents de saignements ou des bleus facilement (qui peuvent être le signe d'un faible nombre de plaquettes, les petites cellules impliquées dans la coagulation de votre sang).
- si vous avez des problèmes au niveau des reins.
- si vous prenez certains médicaments pour traiter la dépression, appelés antidépresseurs tricycliques, inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS), opioïdes ou inhibiteurs

de la monoamine oxydase (IMAO). L'utilisation de ces médicaments avec le phosphate de tédizolide peut entraîner un syndrome sérotoninergique, une pathologie pouvant potentiellement mettre en jeu le pronostic vital (avec des symptômes tels qu'une sensation de désorientation, des difficultés de concentration, une température élevée, une augmentation des réflexes, des difficultés à coordonner les mouvements musculaires). Voir Autres médicaments et Sivextro pour des exemples.
- si vous prenez certains médicaments pour traiter la migraine appelés « triptans ». Voir Autres médicaments et Sivextro pour des exemples.

Si vous ne savez pas avec certitude si vous prenez l'un de ces médicaments, adressez-vous à votre médecin ou pharmacien.

Diarrhée
En cas de diarrhée pendant ou après le traitement, contactez immédiatement votre médecin. Ne prenez aucun médicament pour traiter votre diarrhée sans l'avis préalable de votre médecin.

Résistance aux antibiotiques
Les bactéries peuvent devenir résistantes aux traitements antibiotiques au cours du temps. C'est le cas lorsque les antibiotiques ne peuvent pas arrêter la croissance de bactéries et traiter votre infection. Votre médecin déterminera si vous devez recevoir Sivextro pour traiter votre infection.

Effets indésirables possibles
Certains effets indésirables ont été observés avec Sivextro ou un autre antibiotique de la famille des oxazolidinones lorsqu'il était administré pendant une durée supérieure à celle recommandée pour Sivextro. Informez immédiatement votre médecin si vous présentez l'un des problèmes suivants pendant le traitement par Sivextro :

- taux faible de globules blancs ;
- anémie (taux faible de globules rouges) ;
- saignements ou une tendance aux ecchymoses ;
- perte de sensibilité dans les mains ou les pieds (par exemple engourdissements, sensations de picotements/fourmillements, ou douleurs fulgurantes) ;
- troubles de la vision tels que vision floue, modifications de la vision des couleurs, difficultés pour voir les détails ou si votre champ visuel devient limité.

Enfants
Ce médicament est disponible en comprimés à 200 mg pour les adolescents et les enfants pesant au moins 35 kg.

Autres médicaments et Sivextro
Informez votre médecin ou infirmier/ère si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament. Il est particulièrement important d'informer votre médecin si vous prenez également :
- amitriptyline, citalopram, clomipramine, dosulépine, doxépine, fluoxétine, fluvoxamine, imipramine, isocarboxazide, lofépramine, moclobémide, paroxétine, phénelzine, sélégiline, sertraline, duloxétine et venlafaxine (utilisés pour traiter la dépression). Il existe un risque que le phosphate de tédizolide puisse interagir avec certains médicaments, y compris ceux mentionnés, entraînant des effets indésirables tels que des modifications de la pression artérielle ou de la température.
- sumatriptan, zolmitriptan (utilisés pour traiter la migraine)
- opioïdes (tel que fentanyl)

Grossesse et allaitement
Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin ou infirmier/ère avant d'utiliser ce médicament.

On ne sait pas si Sivextro passe dans le lait maternel humain. Demandez conseil à votre médecin avant

d'allaiter votre enfant.

Conduite de véhicules et utilisation de machines
Vous ne devez pas conduire ni utiliser des machines si vous ressentez des vertiges ou une fatigue après avoir pris ce médicament.

Sivextro contient du sodium
Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par flacon, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ».

3. Comment Sivextro sera administré ?

Sivextro vous sera administré par un/e infirmier/ère ou un médecin.

Il sera administré en perfusion directement dans une veine (voie intraveineuse) en une heure environ.

Adultes, ainsi que les adolescents et les enfants pesant au moins 35 kg
Vous recevrez une perfusion de 200 mg de Sivextro une fois par jour pendant 6 jours.

Adolescents et enfants pesant moins de 35 kg
Sivextro sera administré deux fois par jour pendant 6 jours. La dose sera basée sur le poids corporel.

Vous devez vous adresser à votre médecin si vous ne ressentez aucune amélioration ou si vous vous sentez moins bien après 6 jours.

Si vous avez reçu plus de Sivextro que vous n'auriez dû
Si vous pensez que vous pouvez avoir reçu une dose trop importante de Sivextro, informez immédiatement votre médecin ou infirmier/ère.

Si une dose de Sivextro a été oubliée
Si vous pensez qu'une dose peut avoir été oubliée, informez immédiatement votre médecin ou votre infirmier/ère.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre infirmier/ère.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

En cas de diarrhée pendant ou après le traitement, **contactez immédiatement votre médecin**.

Les autres effets indésirables peuvent être :
Effets indésirables fréquents (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 10)
- Nausées
- Vomissements
- Maux de tête
- Démangeaisons sur tout le corps
- Fatigue
- Vertiges
- Douleur ou gonflement au site de perfusion.

Effets indésirables peu fréquents (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 100)
- Infections de la peau, de la bouche, et du vagin dues à un champignon (candidose

buccale/vaginale)
- Démangeaisons (incluant des démangeaisons dues à une réaction allergique), chute de cheveux, acné, éruption de plaques rouges et/ou qui démangent ou urticaire, transpiration excessive
- Diminution ou perte de la sensibilité cutanée, sensations de fourmillements/picotements sur la peau
- Bouffées de chaleur ou rougeur du visage, du cou ou de la poitrine
- Abcès (bouton gonflé rempli de pus)
- Infection, inflammation ou démangeaisons du vagin
- Anxiété, irritabilité, tremblement
- Infection des voies respiratoires (des sinus, de la gorge et des poumons)
- Sécheresse nasale, congestion pulmonaire, toux
- Somnolence, rythme de sommeil anormal, difficultés pour dormir, cauchemars (rêves désagréables/perturbants)
- Sécheresse de la bouche, constipation, indigestion, douleur/gêne dans le ventre (abdomen), haut-le-cœur, nausées, présence de sang rouge clair dans les selles
- Reflux gastro-œsophagien (brûlures d'estomac, douleur en avalant ou difficultés pour avaler), flatulences/« gaz »
- Douleurs articulaires, spasmes musculaires, douleurs dans le dos, douleurs cervicales, douleur/gêne dans les membres, diminution de la force de préhension
- Vision floue, « corps flottants » (petites formes flottant dans le champ visuel)
- Gonflement ou augmentation de la taille des ganglions lymphatiques
- Réaction allergique
- Déshydratation
- Mauvais contrôle du diabète
- Anomalies du goût
- Rythme cardiaque lent
- Fièvre
- Gonflement (œdème) des chevilles et/ou des pieds
- Odeur anormale des urines, résultats anormaux des analyses de sang
- Réactions à la perfusion (frissons, tremblements accompagnés de fièvre, douleurs musculaires, gonflement du visage, faiblesse, évanouissement, essoufflement, oppression thoracique et angine de poitrine).

Fréquence indéterminée (la fréquence ne peut être estimée sur la base des données disponibles)
- Saignements ou des bleus facilement (en raison du faible nombre de plaquettes, les petites cellules impliquées dans la coagulation de votre sang).

Déclaration des effets secondaires
Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou à votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le système national de déclaration décrit en Annexe V. En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver Sivextro

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'étiquette du flacon après « EXP ». La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

N'utilisez pas ce médicament si vous remarquez des particules ou si la solution est trouble.

Après ouverture, ce médicament doit être utilisé immédiatement. En cas d'utilisation non immédiate, la solution reconstituée et diluée doit être conservée à température ambiante ou au réfrigérateur entre 2 °C et 8 °C, et administrée dans les 24 heures suivant la reconstitution.

Tout médicament non utilisé ou déchet, y compris le matériel utilisé pour la reconstitution, la dilution et l'administration, doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Sivextro
- La substance active est le phosphate de tédizolide. Chaque flacon de poudre contient du phosphate de tédizolide disodique équivalant à 200 mg de phosphate de tédizolide.
- Les autres composants sont : mannitol, hydroxyde de sodium (pour l'ajustement du pH) et acide chlorhydrique (pour l'ajustement du pH).

Qu'est-ce que Sivextro et contenu de l'emballage extérieur
Sivextro est une poudre pour solution à diluer pour perfusion de couleur blanche à blanc cassé présentée dans un flacon en verre. La poudre sera reconstituée dans le flacon avec 4 mL d'eau pour préparations injectables. La solution reconstituée sera prélevée dans le flacon et transférée dans une poche de solution de chlorure de sodium pour perfusion à 0,9 % à l'hôpital.

Disponibles en boîtes de 1 ou 6 flacons.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché
Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Pays-Bas

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

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

België/Belgique/Belgien
MSD Belgium
Tél/Tel: +32(0)27766211
dpoc_belux@msd.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

Lietuva
UAB Merck Sharp & Dohme
Tel. +370 5 2780 247
dpoc_lithuania@msd.com

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

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

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

Deutschland
MSD Sharp & Dohme GmbH
Tel.: +49 (0) 89 20 300 4500
medinfo@msd.de

Eesti
Merck Sharp & Dohme OÜ
Tel: +372 614 4200
dpoc.estonia@msd.com

Ελλάδα
MSD A.Φ.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@msd.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@msd.com

Ísland
Vistor ehf.
Sími: + 354 535 7000

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Latvija
SIA Merck Sharp & Dohme Latvija
Tel.: +371 67025300
dpoc.latvia@msd.com

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

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est {MM/AAAA}.

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments https://www.ema.europa.eu.

Les informations suivantes sont destinées exclusivement aux professionnels de la santé :

Important : veuillez consulter le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) avant de prescrire.

Le traitement des patients initié avec la formulation parentérale peut être poursuivi avec la forme orale du traitement selon le contexte clinique.

Sivextro doit être reconstitué avec de l'eau pour préparations injectables puis dilué dans 250 mL de solution injectable de chlorure de sodium à 0,9 %.

Il n'existe que des données limitées sur la compatibilité de Sivextro avec d'autres substances intraveineuses ; par conséquent, des additifs ou d'autres médicaments ne doivent pas être ajoutés dans les flacons à usage unique de Sivextro ni administrés simultanément. Si la même ligne intraveineuse est utilisée pour la perfusion séquentielle de plusieurs médicaments différents, la ligne doit être rincée avant et après la perfusion avec une solution de chlorure de sodium à 0,9 %. Ne pas utiliser de solution injectable de Lactate Ringer ou de Hartmann.

Reconstitution
Des conditions aseptiques doivent être appliquées pour préparer la solution pour perfusion. Reconstituer le contenu du flacon avec 4 mL d'eau pour préparations injectables, et faire tourner doucement jusqu'à dissolution complète de la poudre. Éviter d'agiter ou d'effectuer des mouvements rapides car cela pourrait provoquer la formation de mousse.

Dilution
Pour l'administration, la solution reconstituée doit ensuite être diluée dans une solution de chlorure de sodium à 0,9 %. Ne pas agiter la poche. La solution obtenue est une solution limpide incolore ou jaune clair.

Perfusion
Avant l'administration, la solution reconstituée doit être examinée visuellement pour vérifier l'absence de particules. Ne pas utiliser de solutions reconstituées contenant des particules visibles.

Sivextro est administré en perfusion intraveineuse d'environ 1 heure.

La solution reconstituée ne doit être administré qu'en perfusion intraveineuse. Elle ne doit pas être administrée en bolus intraveineux. Sivextro ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

Chaque flacon est à usage unique.

Préparation des doses

Pour la préparation de la dose de 200 mg de Sivextro pour perfusion une fois par jour (adultes, ainsi que les adolescents et les enfants pesant ≥ 35 kg) :

1. Prélever 4 mL de la solution reconstituée du flacon à l'aide d'une seringue et l'ajouter à une poche pour perfusion contenant 250 mL de solution injectable de chlorure de sodium à 0,9 %.

2. Perfuser la poche entière pendant 1 heure.

Pour la préparation de doses en fonction du poids pour une perfusion deux fois par jour (pour les adolescents et les enfants pesant < 35 kg) :

1. Préparer la solution mère (100 mL de phosphate de tédizolide à 0,8 mg/mL) :
   Prélever 1,6 mL de la solution reconstituée du flacon à l'aide d'une seringue et l'ajouter à une poche pour perfusion contenant 98,4 mL de solution injectable de chlorure de sodium à 0,9 %.

2. Préparer le volume requis de solution mère pour perfusion :
   a. Déterminez la quantité appropriée de Sivextro en mg en consultant le tableau de doses ci-dessous.
   b. Transférez le volume approprié de solution mère dans une poche pour perfusion ou une seringue pour perfusion de taille adéquate. Il peut être nécessaire d'arrondir à la graduation la plus proche d'une seringue de taille appropriée pour des plus petits volumes.

Tableau 1. Préparation de Sivextro pour perfusion chez les patients pédiatriques pesant < 35 kg de poids corporel à partir de la solution mère de 100 mL de phosphate de tédizolide à 0,8 mg/mL

Poids corporel (kg)	Quantité (mg) de Sivextro par dose (deux fois par jour)	Volume (mL) de solution mère à administrer au patient
1 à moins de 3	6	7,5
3 à moins de 6	12	15
6 à moins de 10	20	25
10 à moins de 14	30	37,5
14 à moins de 20	40	50
20 à moins de 35	60	75

   c. Perfuser pendant 1 heure à l'aide d'une pompe à perfusion ou d'un pousse-seringue
   d. Ce processus est répété pour la deuxième dose de la journée

Remarque : les deux doses doivent être utilisées pendant la durée de conservation requise (voir rubrique 6.3 du Résumé des Caractéristiques du Produit).