RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Sivextro 200 mg polvere per concentrato per soluzione per infusione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

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

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

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

3. FORMA FARMACEUTICA

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

Polvere di colore da bianco a biancastro.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Sivextro polvere per concentrato per soluzione per infusione è indicato per il trattamento di infezioni batteriche acute della pelle e della struttura cutanea (ABSSSI) fin dalla nascita (vedere paragrafi 4.4 e 5.1).

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

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Adulti, ma anche adolescenti e bambini di peso corporeo di almeno 35 kg
Il dosaggio raccomandato di tedizolid fosfato è 200 mg una volta al giorno per 6 giorni.

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

Adolescenti e bambini di peso corporeo inferiore a 35 kg

Nella Tabella 1 è riportato il dosaggio raccomandato di tedizolid fosfato per via endovenosa. In questi pazienti, tedizolid fosfato viene somministrato due volte al giorno per 6 giorni mediante un'infusione endovenosa nell'arco di 1 ora.

Tabella 1: Dosaggio di tedizolid fosfato per via endovenosa nei pazienti pediatrici di peso corporeo inferiore a 35 kg

Fascia di peso (kg)	Dosaggio	Frequenza
Da 1 a meno di 3	6 mg	Due volte al giorno
Da 3 a meno di 6	12 mg	Due volte al giorno
Da 6 a meno di 10	20 mg	Due volte al giorno
Da 10 a meno di 14	30 mg	Due volte al giorno
Da 14 a meno di 20	40 mg	Due volte al giorno
Da 20 a meno di 35	60 mg	Due volte al giorno

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

Popolazioni speciali

Pazienti anziani (≥ 65 anni)
Non sono necessari aggiustamenti della dose (vedere paragrafo 5.2). L'esperienza clinica nei pazienti di età ≥ 75 anni è limitata.

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

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

Popolazione pediatrica
Tedizolid fosfato è disponibile in compresse da 200 mg per adolescenti e bambini di peso corporeo di almeno 35 kg.

Modo di somministrazione

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

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

4.3 Controindicazioni

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

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Pazienti con neutropenia

La sicurezza e l'efficacia di tedizolid fosfato nei pazienti con neutropenia (conta dei neutrofili < 1.000 cellule/mm^3) non sono state indagate. In un modello animale di infezione, l'attività antibatterica di tedizolid è risultata ridotta in assenza di granulociti. La rilevanza clinica di questo dato non è nota. Nei pazienti con neutropenia e ABSSSI occorre prendere in considerazione opzioni terapeutiche alternative (vedere paragrafo 5.1).

Disfunzione dei mitocondri

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

Mielosoppressione

Durante il trattamento con tedizolid fosfato, sono state osservate trombocitopenia, riduzioni della conta dei neutrofili e dei livelli di emoglobina. In pazienti trattati con un altro agente appartenente alla classe degli ossazolidinoni sono state osservate anemia, leucopenia e pancitopenia e il rischio di insorgenza di questi effetti sembra essere correlato alla durata del trattamento.
La maggior parte dei casi di trombocitopenia si è verificata con trattamento di durata superiore a quella raccomandata. Vi può essere un'associazione con trombocitopenia in pazienti con insufficienza renale. I pazienti che sviluppano mielosoppressione devono essere monitorati e deve essere rivalutato il rapporto beneficio/rischio. Se si prosegue il trattamento, devono essere attuati un attento monitoraggio della conta ematica ed appropriate strategie di gestione.

Neuropatia periferica e disturbi del nervo ottico

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

Acidosi lattica

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

Reazioni di ipersensibilità

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

Diarrea da *Clostridioides difficile*

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

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

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

medicinali che inibiscono la peristalsi è controindicato.

Inibizione delle monoamino-ossidasi

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

Sindrome serotoninergica

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

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

Microrganismi non sensibili

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

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

Limitazioni dei dati clinici

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

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

Negli studi clinici controllati non sono stati inclusi pazienti con neutropenia (conta dei neutrofili < 1.000 cellule/mm^3) o pazienti gravemente immunocompromessi.

Sodio

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

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Interazioni farmacocinetiche

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

Interazioni farmacodinamiche

Inibizione delle monoamino-ossidasi
Tedizolid è un inibitore reversibile delle monoamino-ossidasi (MAO) *in vitro;* tuttavia, non si prevedono interazioni sulla base del confronto dei valori di IC_{50} per l'inibizione delle MAO-A e le esposizioni plasmatiche previste nell'uomo. Sono stati condotti studi di interazione farmacologica su volontari sani per stabilire gli effetti di 200 mg di tedizolid fosfato per via orale allo stato stazionario sugli effetti pressori indotti dalla pseudoefedrina e dalla tiramina. Nei volontari sani non sono emerse variazioni significative della pressione arteriosa o della frequenza cardiaca con la pseudoefedrina e non è stato osservato alcun aumento clinicamente rilevante della sensibilità alla tiramina.

Potenziali interazioni serotoninergiche
Il potenziale di interazione serotoninergica non è stato studiato né in pazienti né in volontari sani (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

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

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

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

Allattamento

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

Fertilità

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

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

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

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

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

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

frequenza di disturbi gastrointestinali associati alla somministrazione orale.

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

Tabella delle reazioni avverse

Di seguito sono riportate le reazioni avverse osservate in due studi pivotal comparativi di fase 3 e in uno studio post-autorizzativo sugli adulti trattati con Sivextro (Tabella 2). Le uniche reazioni avverse riportate in uno studio comparativo di fase 3 in pazienti di età compresa tra 12 e < 18 anni sono state ALT aumentata, AST aumentata e prove di funzionalità epatica anormali. Le reazioni avverse sono classificate in accordo al termine preferito ed alla Classificazione per Sistemi ed Organi, e per frequenza. La frequenza è definita come: molto comune (≥ 1/10); comune (≥ 1/100, < 1/10); non comune (≥ 1/1.000, < 1/100); raro (≥ 1/10.000, < 1/1.000); molto raro (< 1/10.000); non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Tabella 2: Reazioni avverse per sistemi e frequenza riportate negli studi clinici e/o nell'uso post-marketing

Classificazione per sistemi e organi	**Frequenza**	**Reazioni avverse**
Infezioni ed infestazioni	*Non comune:*	Infezione micotica vulvovaginale, infezione micotica, candidiasi vulvovaginale, ascesso, colite da *Clostridioides difficile,* dermatofitosi, candidiasi orale, infezione delle vie respiratorie
Patologie del sistema emolinfopoietico	*Non comune:* *Non nota*:*	Linfoadenopatia Trombocitopenia*
Disturbi del sistema immunitario	*Non comune:*	Ipersensibilità a farmaci
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	*Non comune:*	Disidratazione, controllo inadeguato di diabete mellito, iperkaliemia
Disturbi psichiatrici	*Non comune:*	Insonnia, disturbo del sonno, ansia, incubi
Patologie del sistema nervoso	*Comune:* *Non comune:*	Cefalea, capogiro Sonnolenza, disgeusia, tremore, parestesia, ipoestesia
Patologie dell'occhio	*Non comune:*	Visione offuscata, mosche volanti nel vitreo
Patologie cardiache	*Non comune:*	Bradicardia
Patologie vascolari	*Non comune:*	Rossore, vampata di calore
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	*Non comune:*	Tosse, secchezza nasale, congestione del polmone
Patologie gastrointestinali	*Comune:* *Non comune:*	Nausea, diarrea, vomito Dolore addominale, stipsi, fastidio addominale, bocca secca, dispepsia, dolore addominale superiore, flatulenza, malattia da reflusso gastroesofageo, ematochezia, conati di vomito

Classificazione per sistemi e organi	Frequenza	Reazioni avverse
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	*Comune:* *Non comune:*	Prurito generalizzato Iperidrosi, prurito, eruzione cutanea, orticaria, alopecia, esantema eritematoso, eruzione cutanea generalizzata, acne, prurito allergico, eruzione cutanea maculo-papulare, eruzione cutanea papulare, eruzione cutanea pruriginosa
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	*Non comune:*	Artralgia, spasmi muscolari, dolore dorsale, fastidio agli arti, dolore al collo
Patologie renali e urinarie	*Non comune:*	Odore urinario anormale
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	*Non comune:*	Prurito vulvovaginale
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione	*Comune:* *Non comune:*	Stanchezza, reazioni in sede di infusione (flebite) Brividi, dolore in sede di infusione, irritabilità, piressia, reazione correlata a infusione, edema periferico
Esami diagnostici	*Non comune:*	Forza di prensione ridotta, transaminasi aumentate, conta dei leucociti ridotta

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

Popolazione pediatrica
Negli studi condotti su pazienti pediatrici dalla nascita a < 18 anni di età, il profilo di sicurezza di tedizolid fosfato è stato generalmente simile al profilo osservato negli adulti.

Le reazioni avverse più comuni che si sono verificate nei pazienti pediatrici < 18 anni di età in trattamento con tedizolid fosfato negli studi clinici sulle ABSSSI sono state nausea (1,1%), vomito (1,1%) e flebite (1,1%).

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

La sicurezza di tedizolid fosfato (per via endovenosa e/o per via orale) è stata valutata anche in 2 studi clinici che prevedevano somministrazione multipla in 83 bambini di età < 12 anni. Questi includevano 44 bambini di età compresa tra 6 e < 12 anni che hanno ricevuto una mediana di 9 giorni di somministrazione (intervallo 1-12 giorni), 16 bambini di età compresa tra 2 e < 6 anni che hanno ricevuto una mediana di 9 giorni di somministrazione (intervallo 2-14 giorni), 15 bambini di età compresa tra 28 giorni e < 2 anni che hanno ricevuto una mediana di 10 giorni di somministrazione (intervallo 6-11 giorni) e 8 neonati di età inferiore a 28 giorni (4 a termine e 4 pretermine) che hanno ricevuto una mediana di 3 giorni di somministrazione (intervallo 3 giorni).

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite l'Agenzia Italiana del Farmaco, sito web: https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse.

4.9 Sovradosaggio

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

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

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

Meccanismo d'azione

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

Tedizolid è attivo principalmente contro i batteri Gram-positivi.

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

Resistenza

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

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

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

Attività antibatterica in combinazione con altri agenti antibatterici e antifungini

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

Valori soglia dei test di suscettibilità

I criteri interpretativi della MIC (concentrazione minima inibente) per i test di suscettibilità sono stati stabiliti dal Comitato europeo sui test di suscettibilità antimicrobica (EUCAST) per tedizolid e sono elencati al seguente indirizzo: https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints_en.xlsx

Relazione farmacocinetica/farmacodinamica

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

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

Efficacia clinica contro patogeni specifici

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

Infezioni batteriche acute della pelle e della struttura cutanea

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

Attività antibatterica contro altri patogeni rilevanti

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

- *Staphylococcus lugdunensis*

Popolazione pediatrica

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

5.2 Proprietà farmacocinetiche

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

Assorbimento

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

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

Distribuzione

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

Biotrasformazione

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

Eliminazione

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

Linearità/Non linearità

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

Popolazioni particolari

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

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

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

Popolazione pediatrica
La farmacocinetica di tedizolid è stata valutata negli adolescenti (di età compresa tra 12 e 17 anni;

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

Nella Tabella 3 sono riportati i parametri medi di farmacocinetica di tedizolid dopo somministrazione multipla di tedizolid fosfato come infusione endovenosa e come compressa orale nei pazienti pediatrici di età < 12 anni. Rispetto ai pazienti adulti in trattamento con tedizolid fosfato 200 mg una volta al giorno, le esposizioni allo stato stazionario di tedizolid (AUC_{0-24h} e C_{max}) sono più elevate nei pazienti pediatrici di età < 12 anni in trattamento con il dosaggio raccomandato di tedizolid fosfato.

Table 3: Media geometrica (CV%) attesa delle stime dei parametri di farmacocinetica di popolazione di tedizolid allo stato stazionario in pazienti pediatrici[a] dalla nascita a meno di 12 anni di età

Peso (kg)	Regime di dosaggio	Dose totale giornaliera	Via di somministrazione	AUC_{0-24h} allo stato stazionario (mcg·h/mL)[b]	C_{max} allo stato stazionario (mcg/mL)
Da 1 a meno di 3 (N = 14)	6 mg Due volte al giorno	12 mg	e.v.	28,41 (48,25)	2,22 (34,36)
Da 3 a meno di 6 (N = 13)	12 mg Due volte al giorno	24 mg	e.v.	26,40 (34,38)	2,40 (20,71)
Da 6 a meno di 10 (N = 13)	20 mg Due volte al giorno	40 mg	e.v.	22,54 (43,87)	2,22 (20,37)
Da 10 a meno di 14 (N = 17)	30 mg Due volte al giorno	60 mg	e.v.	27,61 (32,14)	2,68 (19,57)
Da 14 a meno di 20 (N = 25)	40 mg Due volte al giorno	80 mg	e.v.	28,44 (22,09)	2,74 (12,95)
Da 20 a meno di 35 (N = 42)	60 mg Due volte al giorno	120 mg	e.v.	31,84 (30,43)	2,64 (22,06)
Almeno 35 (N = 16)	200 mg Una volta al giorno	200 mg	e.v.	38,70 (32,00)	5,02 (15,73)
			Orale (compressa)	36,96 (32,00)	3,21 (21,16)

AUC, area sotto la curva concentrazione-tempo; C_{max}, concentrazione massima; CV%, coefficiente di variazione.

[a] Include neonati di almeno 26 settimane di età gestazionale.
[b] $AUC_{0-24h}=2 \times AUC_{0-12h}$ per il dosaggio di due volte al giorno.

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

farmacocinetica di tedizolid è risultata simile nei due sessi.

Studi di interazione farmacologica

Effetti di altri medicinali su Sivextro

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

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

Effetti di Sivextro su altri medicinali

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

Uno studio clinico di confronto della farmacocinetica di una dose singola (2 mg) di midazolam (substrato del CYP3A4) somministrata da sola o in associazione con tedizolid fosfato (dose orale di 200 mg una volta al giorno per10 giorni), non ha evidenziato alcuna differenza clinicamente significativa della C_{max} o dell'AUC di midazolam. Durante il trattamento con Sivextro non è necessario alcun aggiustamento della dose per i substrati co-somministrati del CYP3A4.

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

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

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

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

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

5.3 Dati preclinici di sicurezza

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

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

Negli studi sui ratti giovani non sono stati osservati organi bersaglio di tossicità specifici o unici rispetto a quelli già identificati negli studi di tossicità a dose orale ripetuta nei ratti adulti. Tuttavia, l'esposizione al livello di dose senza effetto avverso osservato (*no observed adverse effect level*, NOAEL) (basato sull'$AUC_{0\text{-}24h}$) dello studio di tossicità giovanile è stata 2 volte inferiore rispetto all'esposizione nello studio di 28 giorni sui ratti adulti. Pertanto, i livelli di esposizione plasmatica nello studio di tossicità giovanile sono stati simili a quelli nei pazienti pediatrici alla dose terapeutica per l'uomo.

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

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

Tedizolid fosfato non ha effetti avversi sulla fertilità o sulla capacità riproduttiva di ratti maschio, inclusa la spermatogenesi, a dosi orali fino alla dose massima testata di 50 mg/kg/die o di ratti femmina adulti a dosi orali fino alla dose massima testata di 15 mg/kg/die. Queste dosi equivalgono a margini di esposizione ≥ 5,3 volte per gli esemplari maschio e ≥ 4,2 volte per gli esemplari femmina rispetto ai livelli plasmatici di $AUC_{0\text{-}24h}$ di tedizolid alla dose terapeutica orale per l'uomo.

Studi sullo sviluppo embriofetale nei topi e nei ratti non hanno mostrato evidenze di teratogenicità a livelli di esposizione rispettivamente 4 e 6 volte superiori a quelli attesi nell'uomo. In questi studi

tedizolid fosfato ha dimostrato effetti di tossicità sullo sviluppo fetale nei topi e nei ratti. Effetti sullo sviluppo fetale nei topi in assenza di tossicità materna hanno incluso una riduzione del peso fetale e un aumento dell'incidenza di fusione della cartilagine costale (un'esacerbazione della normale predisposizione genetica a variazioni sternali nel ceppo CD-1 di topo) alla dose elevata di 25 mg/kg/die (4 volte il livello di esposizione stimato nell'uomo in base all'AUC). Nei ratti una riduzione del peso fetale e un aumento delle variazioni scheletriche comprese una ridotta ossificazione di sternebre, vertebre e cranio sono stati osservati alla dose elevata di 15 mg/kg/die (6 volte l'esposizione stimata nell'uomo in base all'AUC) e sono stati associati a tossicità materna (riduzione del peso corporeo materno). I livelli NOAEL per la tossicità fetale nei topi (5 mg/kg/die) e la tossicità materna e fetale nei ratti (2,5 mg/kg/die) sono risultati associati ai valori dell'area sotto la curva (AUC) plasmatici di tedizolid approssimativamente equivalenti al valore di AUC di tedizolid associato alla dose terapeutica orale per l'uomo.

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

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Mannitolo
Sodio idrossido (per la correzione del pH)
Acido cloridrico (per la correzione del pH)

6.2 Incompatibilità

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

6.3 Periodo di validità

3 anni.

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

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

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

6.5 Natura e contenuto del contenitore

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

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

I flaconcini di Sivextro sono solo monouso.

Sivextro deve essere somministrato solo mediante infusione endovenosa. Non deve essere

somministrato in bolo endovenoso.

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

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

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

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

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

<u>Preparazione delle dosi</u>

Per la preparazione della dose di Sivextro da 200 mg per l'infusione una volta al giorno (adulti, ma anche adolescenti e bambini di peso corporeo ≥ 35 kg):

1. Prelevare 4 mL di soluzione ricostituita dal flaconcino utilizzando una siringa e aggiungerla a una sacca per infusione contenente 250 mL di cloruro di sodio allo 0,9% per iniezione.

2. Infondere l'intero contenuto della sacca nell'arco di 1 ora.

Per la preparazione della dose in base al peso corporeo per l'infusione due volte al giorno (per adolescenti e bambini di peso corporeo < 35 kg):

1. Preparare la soluzione madre (100 mL di tedizolid fosfato 0,8 mg/mL):
   Prelevare 1,6 mL di soluzione ricostituita dal flaconcino utilizzando una siringa e aggiungerla a una sacca per infusione contenente 98,4 mL di cloruro di sodio allo 0,9% per iniezione.

2. Preparare il volume richiesto di soluzione madre per l'infusione:
   a. Determinare la quantità appropriata di Sivextro in mg consultando la tabella di dosaggio riportata di seguito.
   b. Trasferire il volume appropriato di soluzione madre in una sacca per infusione o in una siringa per infusione di dimensioni adeguate. Per volumi più piccoli può essere necessario arrotondare al segno di gradazione più vicino di una siringa di dimensioni adeguate.

Tabella 1. Preparazione di Sivextro per l'infusione nei pazienti pediatrici di peso corporeo < 35 kg da 100 mL di soluzione madre di tedizolid fosfato 0,8 mg/mL

Peso corporeo (kg)	Quantità (mg) di Sivextro per dose (somministrato due volte al giorno)	Volume (mL) di soluzione madre da somministrare al paziente
Da 1 a meno di 3	6	7,5
Da 3 a meno di 6	12	15
Da 6 a meno di 10	20	25
Da 10 a meno di 14	30	37,5
Da 14 a meno di 20	40	50

Da 20 a meno di 35	60	75

c. Infondere nell'arco di 1 ora mediante infusione o pompa a siringa
d. Questo processo viene ripetuto per la seconda dose del giorno

Nota: Entrambe le dosi devono essere utilizzate entro la durata richiesta di conservazione (vedere paragrafo 6.3)

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

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

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

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

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

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

28 febbraio 2025

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali, https://www.ema.europa.eu.