

Riskienhallintasuunnitelman (RMP) yhteenveto valmisteele Sivextro (teditsolidi)

Tämä on Sivextro-valmisteen riskienhallintasuunnitelman yhteenveto, jossa esitetään toimenpiteet, joilla varmistetaan, että Sivextro-valmistetta käytetään mahdollisimman turvallisesti. Saadaksesi lisätietoja riskienhallintasuunnitelman yhteenvedoista, katso [tästä](#).

Tätä riskienhallintasuunnitelman yhteenvetoa tulee lukea yhdessä EPAR-yhteenvedon ja Sivextro tuotetietojen kanssa, jotka löytyvät [Sivextron EPAR-sivulta](#).

Tietoa sairauden esiintyvyydestä

Sivextro on antibiootti, jota käytetään ihon ja ihorakenteiden (ihon alla olevien kudosten) akuuttien (lyhytaikaisten) bakteeri-infektioiden hoitoon, kuten selluliitin (syvän ihokudoksen tulehduksen), ihoabsessien ja haavainfektioiden hoitoon. Ihon infektiot ovat kaikkein yleisimpiä infektioita, joita tavataan yhteiskunnassa ja sairaalassa.

Ihon infektiot aiheutuvat tyypillisesti bakteereista, jotka elävät iholla osana ihon luonnollista flooraa, kuten *Staphylococcus aureus* ja *Streptococcus pyogenes*. Jotkut näistä bakteereista saattavat tulla resistenteiksi eikä niitä voida enää hävittää yleisemmin käytetyillä antibiooteilla, mikä on tilanne metisilliinille resistentiksi *Staphylococcus aureus* -bakteeriksi (MRSA) kutsutun bakteerin kohdalla. MRSA-infektioiden prosenttiosuus vaihtelee välillä 10 – 40 % Euroopan sairaaloissa.

Yhteenveto hoidon hyödyistä

Sivextro sisältää vaikuttavana aineena teditsolidia, joka on oksatsolidinoniksi kutsuttu antibioottityyppi. Sivextroa verrattiin linetsolidiin (toinen oksatsolidinoni) kahdessa päätutkimuksessa, joihin osallistui yhteensä 1 333 potilasta, joilla oli ihon ja ihon rakenteiden akuutti bakteeri-infektio. Näihin kuului myös MRSA:n aiheuttamia infektioita. Molemmissa tutkimuksissa potilaat saivat 6 vuorokautta kestävä hoidon Sivextro-valmisteella, ja hoitoa verrattiin 10 päivän hoitoon linetsolidilla. Pääasiallinen tehon mitta kummassakin tutkimuksessa oli niiden potilaiden määrä, joiden infektio parani hoidon jälkeen.

Sivextro oli ainakin yhtä tehokas kuin linetsolidi infektion parantamisessa. 85,5 % Sivextrolla hoidetuista potilaista parani ensimmäisessä tutkimuksessa ja 88,0 % toisessa tutkimuksessa verrattuna 86,0 %:iin ensimmäisessä ja 87,7 %:iin toisessa tutkimuksessa potilaista, joita hoidettiin linetsolidilla.

Hoidon hyötyihin liittyvät asiat, joita ei tunneta

Päätöksimuksissa useimmat (85 %) potilaat olivat alle 65-vuotiaita valkoihoisia aikuisia, vain pieni osa (8 %) potilaista oli diabeetikkoja ja alle 2 % potilaista oli HIV-positiivisia. Ei ole olemassa tietoja tehosta potilailla, joiden immuunijärjestelmä on heikentynyt (esim. alhainen veren valkosolujen määrä-vaikea immunosuppressio). Sivextron turvallisuutta ja tehoa ei ole varmistettu, kun sitä annetaan yli 6 vuorokauden ajan.

Yhteenveto turvallisuustiedoista

Tärkeät tunnistetut riskit

Riski	Mitä tiedetään	Ehkäistävyys
Myelosuppressio: vähentynyt verihäntaleiden määrä (solut, jotka auttavat hyytymien muodostuksessa verenvuodon ehkäisemiseksi), alhainen hemoglobiini (veren punasolujen osa, joka on vastuussa hapen kuljetuksesta) ja vähentynyt neutrofiilien määrä (veren valkosolutyyppe)	Samantakenteen kuin Sivextro omaavan linetsolidi-nimisen lääkeaineen tiedetään aiheuttavan haittavaikutuksia, kun sitä käytetään pitempiä aikaisesti (tyypillisesti yli 2 viikkoa). Sivextrolla tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa raportoitiin anemiam (veren alhainen hemoglobiinipitoisuus) 6:lla potilaalla 1 000:sta, ja vähentynyttä veren valkosolujen määrää 1:llä potilaalla 1 000:sta.	Sivextroa ei pidä käyttää kauemmin kuin suosituksissa esitetyn 6 vuorokauden ajan, minkä jälkeen veressä esiintyvien haittavaikutusten riski saattaa kohota.
Antibiootteihin liittyvä ripuli (<i>C. difficile</i> -bakteeriin liittyvä ripuli, CDAD)	Antibiootteihin liittyvä ripuli viittaa ripuliin, joka kehittyy antibiootteja käytävälle tai äskettäin niitä käyttäneelle henkilölle. Jotkut antibiootit voivat vähentää suolistoa suojaavia normaaleja bakteereita, ja kun näin tapahtuu, haitalliset bakteerit voivat päästä lisääntymään ja aiheuttaa oireita, kuten kouristavia kipuja, kuumetta ja ripulia, joskus tämä ilmenee yli 2 kuukautta antibiootihoidon jälkeen. Yksi kaikkein vaikeimmista antibiootteihin liittyvistä ripuleista on <i>Clostridium difficile</i> -bakteerin aiheuttama infektio, joka saattaa toisinaan olla vaikea joillakin potilailla, jos sitä ei hoideta välittömästi. Vain yksi tapaus antibiootteihin liittyvää CDAD-ripulia on raportoitu tähän mennessä Sivextrolla tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa.	Varmistetaan, että antibiootteja käytetään vain tarvittaessa, millä rajoitetaan antibiootteihin liittyviä ripulitapauksia. CDAD-ripulia aiheuttavien bakteereiden leviämistä voidaan vähentää pesemällä kädet huolellisesti ja eristämällä infektion saaneet potilaat. Potilaiden tulisi kertoa ennen Sivextron käyttämistä lääkäriille tai apteekkihenkilökunnalle, jos he kärsivät ripulista tai jos heillä on aikaisemmin ollut ripuli antibiootteja käyttäessään. Potilaiden tulee ottaa yhteyttä lääkäriin välittömästi, jos he kärsivät ripulista Sivextro-hoidon aikana tai sen jälkeen. Potilaan ei kuitenkaan pidä käyttää mitään hoitoa ripuliinsa tarkistamatta asiaa ensin lääkäritä. Mikäli CDAD-ripuli varmistetaan, lääkäri määrää lopettamaan Sivextro-

Riski	Mitä tiedetään	Ehkäistävyys
		hoidon, aloittaa tukihoidon, ja <i>C. difficile</i> -bakteerin hoitoon voidaan antaa antibioottihoitoa.

Tärkeät mahdolliset riskit

Riski	Mitä tiedetään
Serotoniinireyhtymä (vakavia oireita, jotka vaikuttavat hermostoon ja aiheutuvat lisääntyneestä serotoniinipitoisuudesta aivoissa)	Linetsolidi, joka on samantyyppinen antibiootti kuin Sivextro, on liitetty serotoniinireyhtymään, kun sitä on otettu yhdessä muiden lääkeaineiden kanssa (esim. masennuslääkkeet). Serotoniinireyhtymä on vakava tila ja oireita voivat olla korkea kuume, vilunväreet, hikoilu, vapina, sekavuus, levottomuus, jäykkyys ja koordinaatiokyvyn menetys. Tähän mennessä suoritettavat kokeet eivät viittaa samanlaiseen riskiin Sivextro-valmisteella, mutta mahdollisia yhteisvaikutuksia Sivextron ja muiden veren serotoniinipitoisuuksia lisäävien lääkeaineiden välillä ei ole tutkittu kliinisissä tutkimuksissa.
Antibioottiresistenssin kehittyminen (kun bakteerit jäävät henkiin yhden tai useamman antibioottihoidon jälkeen)	Kliinisistä tutkimuksista ei ole tietoja bakteerien resistenssiriskistä Sivextro-valmistetta saaneilla potilailla. Sivextron määrääminen ilman todistettua bakteeri-infektiota tai vahvasti epäillyn infektion tapauksessa lisää lääkeresistenttien bakteerien kehittymisen riskiä. Tämän takia lääkäreitä kehoitetaan huomioimaan viralliset ohjeet antibioottien oikeasta käytöstä harkitessaan Sivextron määräämistä.
Hermovaurion ja näköongelmien riski pitkäaikaisen käytön seurauksena	Sivextron kanssa samantyyppisen antibiootin linetsolidin pitkäaikainen käyttö on yhdistetty näkökyvyn muutoksiin sekä käsien ja jalkojen tunnon muutoksiin (kihelmöivä kipu tai tunnon menetys). Hermostollisia tai näköongelmia ei havaittu Sivextron kokeellisissa malleissa. On epätodennäköistä, että näitä vaikutuksia esiintyy suositellulla 6 vuorokautta kestäväällä hoidolla.
Maitohappoasidoosin riski (maitohapon kertyminen vereen) pitkäaikaisen käytön seurauksena	Sivextron kanssa samantyyppisen antibiootin linetsolidin pitkäaikainen käyttö on yhdistetty maitohapon kertymiseen vereen aiheuttaen usein pahoinvointia tai oksentelua. On epätodennäköistä, että näitä vaikutuksia esiintyy suositellulla 6 vuorokautta kestäväällä hoidolla.

Puuttuvat tiedot

Riski	Mitä tiedetään
Pitkäaikainen yli 7 päivää kestävä hoito	Sivextro-hoidon pisin kesto kliinisissä tutkimuksissa oli 7 vuorokautta. Ei ole tietoja pitkäaikaisen yli 7 vuorokautta kestävästä Sivextro-hoidon mahdollisista riskeistä hoidettaessa komplisoituneita tai kroonisia (pitkäaikaisia) ihon/pehmytkudoksen infektiota (esim. diabeettiset jalkainfektiot, makuuhaavat, suonihaavat, kuoliot jne.). Suositeltu hoidon kesto on 6 vuorokautta ja Sivextroa ei pidä käyttää kauemmin.
Ihon tai ihonalaisen infektioiden hoito potilailla, joilla on erittäin heikentynyt	Potilaita, joilla oli alhainen verisolujen määrä tai heikentynyt immuunijärjestelmä, ei tarkasteltu kliinisissä tutkimuksissa, joten Sivextron tehokkuutta näillä potilailla ei tunneta. Infektion

Riski	Mitä tiedetään
immuunijärjestelmä (esim. alhainen veren valkosolujen määrä tai elinsiirrepotilaat)	kokeellisessa mallissa Sivextron antibakteerinen vaikutus väheni valkosolujen puuttuessa. Vaihtoehtoista antibioottia tulisi harkita hoidettaessa potilaita, joilla on erittäin alhainen määrä valkosoluja.
Raskaana olevat tai imettävät naiset	<p>Ei ole olemassa tietoja Sivextron käytöstä raskaana oleville naisille. Varmuuden vuoksi Sivextroa ei pidä käyttää raskauden aikana.</p> <p>Ei tiedetä, erittyykö teditsolidi rintamaitoon naisilla, jotka ovat saaneet Sivextroa. On päätettävä lopetetaanko rintaruokinta vai lopetetaanko Sivextro-hoito ottaen huomioon rintaruokinnasta aiheutuvat hyödyt ja riskit lapselle ja hoidosta koituvat hyödyt ja riskit äidille.</p>
Iäkkäiden potilaiden ja diabetes-potilaiden hoito sekä potilaat, joilla on polymikrobinen infektiot (useamman kuin yhden bakteerityypin aiheuttamat infektiot, kuten trauman aiheuttama haava, puremahaavat, vakavat absessit jne.)	Sivextron annostuksen muuttaminen ei ole tarpeellista iäkkäille potilaille. Perustuen turvallisuustietoihin 81 iäkkästä potilaasta turvallisuus oli samankaltainen kuin (18–64-vuotiailla) aikuisilla. Yhteensä 30 diabetes-potilasta, joilla oli akuutti ihon bakteerinfektio, otettiin mukaan Sivextron kontrolloimattomiin tutkimuksiin, joissa annokset olivat 200 mg tai sitä enemmän suun kautta 5–7 vuorokauden ajan, ja 58 diabetes-potilasta tutkittiin faasin 3 kontrolloiduissa tutkimuksissa annettaessa 200 mg Sivextroa suun kautta tai injektiona suoneen 6 vuorokauden ajan. Veressä olevan teditsolidin määrä oli samaa luokkaa kliiniseen tutkimukseen osallistuneilla diabetes-potilailla verrattuna ei-diabeetikoihin. Vain harvalla kliinisiin tutkimuksiin otetulla potilaalla oli tällainen polymikrobinen infektiot.
Sivextron potentiaali vaikuttaa lääkeaineisiin, jotka hajoavat entsyymien CYP 3A4 vaikutuksesta, tai niihin lääkeaineisiin, jotka rintasyövälle resistentti proteiini (BCRP) tai orgaanisten anionien kuljettajapolypeptidi (OATP-1B1) poistaa soluista.	<p>In vitro tutkimukset osoittivat, että Sivextro pystyi indusoimaan CYP 3A4-entsyymiä, mikä saattaa kiihdyttää tapaa, jolla muut lääkkeet hajoavat elimistössä ja täten vähentää niiden tehoa. Ei ole olemassa kliinisiä tietoja Sivextron ja muiden CYP 3A4-entsyymien kautta hajoavien lääkeaineiden välisten yhteisvaikutusten mahdollisen riskin arvioimiseksi.</p> <p>Kokeelliset tutkimukset osoittivat, että Sivextro estää BCRC:tä ja OATP-1B1:tä, mikä voi johtaa niiden lääkeaineiden suurentuneeseen pitoisuuteen veressä (esim. imatinibi, lapatinibi, statiinit, kuten pitavastatiini, rosuvastiini, atorvastatiini, fluvastatiini ja lovastatiini; sulfasalatsiini, topotekaani, repaglinidi, bosentaani, valsartaani, olmesartaani ja glyburidi), jotka poistuvat soluista näiden reittien kautta. Ei kuitenkaan ole olemassa kliinisiä tietoja tämäntyyppisten yhteisvaikutusten mahdollisen riskin arvioimiseksi. Mahdollisuuksien mukaan on harkittava toisen lääkeaineen lopettamista tilapäisesti 6 vuorokauden Sivextro-hoidon ajaksi.</p>
Sivextron potentiaali aiheuttaa epätasaista sydämensykettä henkilöillä, joilla on aikaisempi sydänsairaus	Elektrokardiogrammissa (EKG) esiintyi joitakin muutoksia muutamilla potilailla, jotka kärsivät sydämen vajaatoiminnasta tai muista vakavampien sydämen rytmihäiriöiden mahdollisuuksia lisäävistä sairauksista. Kellekään potilaalle ei kliinisissä tutkimuksissa kehittynyt sydänongelmia Sivextron takia, mutta niiden mahdollista riskiä tulee arvioida edelleen kliinisessä kokemuksessa.

Yhteenveto toimenpiteistä riskien minimoimiseksi

Kaikista lääkevalmisteista laaditaan valmisteyhteenveto, joka sisältää lääkäreille, apteekkihenkilökunnalle ja muille terveydenhuollon ammattilaisille suunnattua yksityiskohtaista tietoa lääkkeen käytöstä, riskeistä ja suosituksista riskien minimoimiseksi. Pakkausselosteessa kerrotaan valmisteyhteenvedon tiedot lyhyesti maallikkokielellä. Valmisteyhteenvedossa ja pakkausselosteessa mainitut toimet ovat tavanomaisia riskienminimointitoimia.

Lääkkeen valmisteyhteenveto ja pakkausseloste ovat saatavissa [Sivextron EPAR-verkkosivuilta](#).

Tällä lääkkeellä ei ole lisätoimia riskien minimoimiseksi.

Kehityssuunnitelma myyntiluvan myöntämisen jälkeen

Luettelo kehityssuunnitelmaan sisältyvistä tutkimuksista

Tutkimus (tutkimuksen numero)	Tavoitteet	Käsiteltävät turvallisuuteen tai tehoon liittyvät seikat	Tila	Väli- ja loppuraportti enaikataulu
Pitkäaikainen teditsolidifosfaatin turvallisuustutkimus vakavien grampositiivisten infektioiden hoidossa	Tutkia teditsolidin turvallisuutta, kun sitä annetaan pitkäaikaisessa grampositiivisten infektioiden hoidossa.	Pitkäaikainen turvallisuus ja haitallinen vaikutus vereen, hermovauriot, näköhäiriöt tai maitohapon vereen kertymisestä aiheutuvat ongelmat.	Suunniteltu	Lopullinen raportti suunniteltu 2. neljännes 2018
Viiden vuoden in vitro seurantatutkimus	Arvioida lääkeaineresistenssin syntyminen mahdollisuutta kliinisissä grampositiivisissa isolaateissa.	Tarkkailla L3 tai L4 ribosomaalisen proteiinin mutaatioiden tai <i>crf</i> -geenin välittämää ristiresistenssiä linetsolidin ja teditsolidin välillä.	Suunniteltu aloitettavaksi tammikuussa 2015	Vuosittain 2016-2020
Muiden lääkkeiden yhteisvaikutus-tutkimus	Arvioida CYP3A4:n indusoinnin välittämää lääkkeiden yhteisvaikutuksen mahdollisuutta.	Yhteisvaikutustutkimus terveillä vapaaehtoisilla, joille annetaan midatsolamia yhdessä oraalisen teditsolidin kanssa vakaassa tilassa.	Suunniteltu aloitettavaksi 3. neljännes 2015	Lopullinen raportti suunniteltu 1. neljännes 2016
Faasi 3 tehokkuus hoidettaessa ABSSSI-infektiota aasialaisilla potilailla (Bayer ABSSSI faasi 3 -tutkimus Kiinassa ja Japanissa)	Teditsolidin teho ja turvallisuus verrattuna tavanomaiseen hoitoon.	Tehokkuus aasialaisilla aikuisilla (yli 18-vuotiaat)	Kiina: Aloitus 1. neljännes 2014 Japani: Aloitus 4. neljännes 2013	Arviolta 2016

Myyntiluvan ehdoissa mainitut tutkimukset

Mitään yllä mainituista tutkimuksista ei mainita myyntiluvan ehdoissa.

Yhteenveto riskienhallintasuunnitelman päivityksistä

Ei oleellinen

Tämä yhteenveto päivitettiin viimeksi 03-2015