

Sammanfattning av riskhanteringsplanen för Sivextro (tedizolid)

Detta är en sammanfattning av riskhanteringsplanen för Sivextro, vilken beskriver de åtgärder som ska vidtas för att säkerställa att Sivextro används på säkrast möjliga sätt. Mer information om sammanfattningar av riskhanteringsplaner finns [här](#).

Denna sammanfattning av riskhanteringsplanen bör läsas tillsammans med EPAR-sammanfattningen och produktinformationen för Sivextro som finns på [EPAR-sidan för Sivextro](#).

Information om sjukdomsförekomst

Sivextro är ett antibiotikum som används för att behandla akuta (kortvariga) bakterieinfektioner i huden och mjukdelarna (vävnaderna under huden) såsom cellulit (inflammation i de djupa hudvävnaderna), varbölder i huden och sårinfektioner. Hudinfektioner tillhör de vanligaste infektionerna i samhället och på sjukhus.

Hudinfektioner orsakas vanligen av bakterier som lever på huden som en del av den naturliga bakteriefloran, såsom *Staphylococcus aureus* och *Streptococcus pyogenes*. Vissa av dessa bakterier kan bli resistenta och kan inte längre dödas av de antibiotika som oftast används, vilket är fallet för en bakterie som kallas meticillinresistent *Staphylococcus aureus* (MRSA). Procentandelen MRSA-infektioner ligger mellan 10 och 40 % på europeiska sjukhus.

Sammanfattning av nyttan av behandlingen

Sivextro innehåller den aktiva substansen tedizolid, en typ av antibiotikum som kallas oxazolidinoner. Sivextro jämfördes med linezolid (en annan oxazolidinon) i två huvudstudier omfattande totalt 1 333 patienter med akuta bakterieinfektioner i hud och mjukdelar. Dessa inkluderade också infektioner orsakade av MRSA. I båda studierna fick patienterna sex dagars behandling med Sivextro, vilket jämfördes med tio dagars behandling med linezolid. Det huvudsakliga måttet på effekt i båda studierna var antalet patienter vars infektion botades efter behandling.

Sivextro var minst lika effektivt som linezolid när det gällde att bota infektionen. I den första studien botades 85,5 % av de patienter som behandlades med Sivextro och i den andra studien botades 88,0%, jämfört med 86,0 % respektive 87,7 % av de patienter som behandlades med linezolid.

Okända faktorer för nyttan av behandlingen

I huvudstudierna var de flesta (85 %) patienterna vita vuxna under 65 år, endast en minoritet (8 %) av patienterna hade diabetes och mindre än 2 % av patienterna var HIV-positiva. Det finns inga effektdata från patienter med försvagat immunsystem (t.ex. lågt antal vita blodkroppar/kraftig immunsuppression). Säkerhet och effekt för Sivextro när det ges under längre tid än 6 dagar har inte fastställts.

Sammanfattning av säkerhetsfrågor

Viktiga kända risker

Risk	Vad är känt	Förebyggande möjligheter
Myelosuppression: minskat antal blodplättar (celler som hjälper till att levra blodet för att förhindra blödning), minskade nivåer av hemoglobin (ingår i röda blodkroppar och transporterar syre) och minskat antal neutrofiler (en typ av vita blodkroppar)	Det är känt att ett läkemedel, som kallas linezolid, med liknande sammansättning som Sivextro orsakar dessa biverkningar när det används under lång tid (vanligtvis mer än två veckor). I kliniska prövningar med Sivextro rapporterades anemi (minskade nivåer av hemoglobin i blodet) hos 6 av 1 000 patienter och minskat antal vita blodkroppar hos 1 av 1 000 patienter.	Sivextro ska inte tas längre än den rekommenderade tiden på 6 dagar, varefter risken för biverkningar på blodet kan öka.
Antibiotika-associerad diarré (<i>C. difficile</i> -associerad diarré, CDAD)	Antibiotika-associerad diarré avser diarré som utvecklas hos en person som tar eller nyligen har tagit antibiotika. Vissa antibiotika kan minska de skyddande bakterierna i tarmen och när detta händer kan skadliga bakterier föröka sig och orsaka symtom såsom kramper, smärta, feber och diarré, vilka ibland uppstår mer än två månader efter antibiotikabehandling. En av de allvarligaste orsakerna till antibiotika-associerad diarré är infektion med en bakterie, <i>Clostridium difficile</i> , som ibland kan bli allvarlig hos vissa patienter om den inte behandlas omedelbart. Endast ett fall av antibiotika-associerad CDAD har hittills rapporterats i kliniska prövningar med Sivextro.	Genom att se till att antibiotika används endast när det är nödvändigt begränsas fallen av antibiotika-associerad diarré. Spridningen av bakterierna som orsakar CDAD kan minskas genom noggrann handtvätt och isolering av infekterade patienter. Patienter ska tala om för läkare eller apotekspersonal om de har diarré innan de tar Sivextro eller om de tidigare har fått diarré när de tagit antibiotika. Patienter ska genast kontakta läkare om de får diarré under eller efter behandling med Sivextro. Patienten ska dock inte ta någon behandling mot diarrén utan att först fråga läkare. Om CDAD konstateras ska läkaren avbryta behandlingen med Sivextro och påbörja stödjande åtgärder. Antibiotika mot <i>C. difficile</i> kan ges.

Viktiga möjliga risker

Risk	Vad är känt
Serotoninsyndrom (allvarliga symtom som påverkar nervsystemet och orsakas av förhöjda nivåer av serotonin i hjärnan)	Linezolid, ett antibiotikum som liknar Sivextro, har varit förknippat med serotoninsyndrom när det tagits tillsammans med vissa andra läkemedel (t.ex. vissa antidepressiva medel). Serotoninsyndrom är ett allvarligt tillstånd och symtomen kan vara hög feber, frossa, svettning, tremor (skakningar), förvirring, agitation, stelhet och förlust av koordination. De tester som utförts hittills tyder inte på en liknande risk med Sivextro. Möjliga interaktioner mellan Sivextro och andra läkemedel som ökar serotoninnivåerna i blodet har dock inte studerats i kliniska prövningar.

Utveckling av antibiotikaresistens (när bakterier kan överleva efter behandling med ett eller flera antibiotika)	Det finns inga data från kliniska prövningar beträffande risken för bakterieresistens mot Sivextro hos patienter. Förskrivning av Sivextro utan bevisad eller starkt misstänkt bakterieinfektion ökar risken för utveckling av läkemedelsresistenta bakterier. Läkare uppmanas därför att beakta officiella riktlinjer för lämplig användning av antibiotika när de överväger att förskriva Sivextro.
Risk för nervskada och synproblem vid långvarig användning	Förlängd användning av linezolid, ett antibiotikum som liknar Sivextro, har varit förknippad med synförändringar och känsel förändringar i händer eller fötter (stickande smärta eller känselbortfall). Inga nerv- eller synproblem observerades i experimentella modeller med Sivextro. Det är inte sannolikt att dessa effekter uppstår med den rekommenderade behandlingstiden på 6 dagar.
Risk för laktacidosis (ansamling av mjölksyra i blodet) vid långvarig användning	Förlängd användning av linezolid, ett antibiotikum som liknar Sivextro, har varit förknippad med ansamling av mjölksyra i blodet, vilket ofta orsakar illamående eller kräkningar. Det är inte sannolikt att dessa effekter uppstår med den rekommenderade behandlingstiden på 6 dagar.

Saknad information

Risk	Vad är känt
Förlängd behandling i mer än 7 dagar	Sivextro har inte givits under längre tid än 7 dagar i kliniska prövningar. Det finns inga data för att bedöma de möjliga riskerna med förlängd behandling med Sivextro i mer än 7 dagar för komplicerade eller kroniska (långvariga) hud-/mjukdelsinfektioner (t.ex. diabetiska fotinfektioner, liggsår, kärlsår, kallbrand etc.). Den rekommenderade användningstiden är 6 dagar och Sivextro ska inte användas under längre tid.
Behandling av infektioner i huden eller under huden hos patienter med kraftigt försvagat immunsystem (t.ex. lågt antal vita blodkroppar eller transplanterade patienter)	Patienter med lågt antal blodkroppar eller försvagat immunsystem studerades inte i kliniska prövningar, och därför är effekten av Sivextro hos sådana patienter inte känd. I experimentella infektionsmodeller var den antibakteriella effekten av Sivextro reducerad i frånvaro av vita blodkroppar. Alternativa antibiotika bör övervägas vid behandling av patienter med mycket låga nivåer av vita blodkroppar.
Gravida eller ammande kvinnor	Det finns inga data från användning av Sivextro hos gravida kvinnor. Som en försiktighetsåtgärd bör Sivextro inte användas under graviditet. Det är okänt om tedizolid utsöndras i bröstmjölk hos kvinnor som behandlas med Sivextro. Ett beslut måste fattas om amningen ska avbrytas eller behandlingen med Sivextro ska avbrytas, med hänsyn till fördelar och risker med behandling och amning för mamman och barnet.

<p>Behandling av äldre patienter, patienter med diabetes och patienter med polymikrobiella infektioner (infektioner orsakade av fler än en typ av bakterier, såsom traumatiska sår, bitsår, större varbölder etc.)</p>	<p>Ingen dosjustering av Sivextro är nödvändig hos äldre patienter. Baserat på säkerhetsdata från 81 äldre patienter liknade säkerheten den hos vuxna (18-64 år). Totalt 30 diabetespatienter med akuta bakteriella hudinfektioner rekryterades till okontrollerade studier med Sivextro i doser på 200 mg eller mer via munnen i 5-7 dagar och 58 patienter med diabetes studerades i kontrollerade fas 3-studier med Sivextro 200 mg via munnen eller genom injektion i en ven i 6 dagar. Mängden tedizolid i blodet var likartad hos patienter med och utan diabetes i kliniska studier. Bara ett fåtal patienter med dessa typer av polymikrobiella infektioner rekryterades till kliniska studier.</p>
<p>Risk för att Sivextro påverkar läkemedel som bryts ned av ett enzym som kallas CYP 3A4 eller läkemedel som avlägsnas från cellerna av bröstcancerresistent protein (BCRP) eller organisk anjon-transporterande polypeptid (OATP-1B1)</p>	<p>In vitro-studier visade att Sivextro kan inducera enzymet CYP 3A4, vilket eventuellt skulle kunna påskynda nedbrytningen av andra läkemedel i kroppen och därigenom minska deras effekt. Det finns inga kliniska data för att bedöma den möjliga risken för interaktioner mellan Sivextro och andra läkemedel som bryts ned av enzymet CYP 3A4.</p> <p>Experimentella studier visade att Sivextro blockerar BCRP och OATP-1B1, vilket kan leda till förhöjda nivåer i blodet av läkemedel (t.ex. imatinib, lapatinib, statiner såsom pitavastatin, rosuvastatin, atorvastatin, fluvastatin och lovastatin; sulfasalazin, topotekan, repaglinid, bosentan, valsartan, olmesartan och glyburid) som avlägsnas från cellerna med hjälp av dessa. Det finns dock inga kliniska data för att bedöma den möjliga risken för dessa typer av interaktioner. Om möjligt bör man överväga att avbryta behandling med andra läkemedel under de 6 dagarnas behandling med Sivextro.</p>
<p>Risk för att Sivextro orsakar oregelbundna hjärtslag hos personer med hjärtsjukdom</p>	<p>Det förekom vissa förändringar i elektrokardiogram (EKG) hos ett fåtal patienter med hjärtsvikt eller andra tillstånd som kan öka risken för allvarliga problem med hjärtrytmen. Inga patienter utvecklade hjärtproblem på grund av Sivextro i kliniska prövningar, men den möjliga risken måste utvärderas genom ytterligare klinisk erfarenhet.</p>

Sammanfattning av riskminimeringsåtgärder

Alla läkemedel har en produktresumé som ger läkare, apotekspersonal och annan hälso- och sjukvårdspersonal information om hur läkemedlet används, beskriver risker och ger rekommendationer för att minimera riskerna. Patientvänlig information finns i bipacksedeln. Åtgärderna som anges i dessa dokument kallas "rutinmässiga riskminimeringsåtgärder".

Produktresumén och bipacksedeln ingår i läkemedlets produktinformation. Produktinformationen för Sivextro finns på [EPAR-sidan för Sivextro](#).

Detta läkemedel har inga ytterligare riskminimeringsåtgärder.

Planerad utvecklingsplan efter godkännande för försäljning

Förteckning över studier i utvecklingsplan efter godkännande för försäljning

Studie/aktivitet (inklusive studienummer)	Mål	Identifierade frågeställningar gällande säkerhet/effekt	Status	Planerat datum för inlämnande av (interims- och) slutresultat
Långsiktig säkerhetsstudie av tedizolidfosfat vid behandling av allvarliga grampositiva infektioner	Att studera säkerheten för tedizolid när det ges som långtids-behandling mot grampositiva infektioner.	Långsiktig säkerhet och risk för biverkningar på blodet, nervskador, synproblem eller problem orsakade av ansamling av mjölksyra i blodet.	Planerad	Slutrapport planerad andra kvartalet 2018
Femårig övervakningsstudie in vitro	Utvärdera risken för utveckling av läkemedels-resistens hos kliniska grampositiva isolat.	Övervaka korsresistens mellan linezolid och tedizolid medierad av mutationer hos ribosomala L3- eller L4-proteiner eller av <i>cfr</i> -genen.	Planeras starta i jan. 2015	Årligen 2016-2020
Läkemedels-interaktionsstudie	Utvärdera risken för läkemedels-interaktion medierad av induktion av CYP3A4.	Interaktionsstudie på friska frivilliga försökspersoner som får midazolam med oralt tedizolid vid jämvikt.	Planeras starta tredje kvartalet 2015	Slutrapport planerad första kvartalet 2016
Fas 3, effekt vid behandling av ABSSSI hos asiatiska patienter (Bayers fas 3-prövningar på ABSSSI i Kina och Japan)	Effekt och säkerhet för tedizolid jämfört med standard-behandling.	Effekt hos asiatiska vuxna (över 18 år).	Kina: Initiering första kvartalet 2014 Japan: Initiering fjärde kvartalet 2013	Cirka 2016

Studier som är ett villkor för godkännandet för försäljning

Ingen av ovanstående studier är villkor för godkännandet för försäljning.

Sammanfattning av ändringar i riskhanteringsplanen

Ej relevant.

Denna sammanfattning uppdaterades senast 03-2015.