

Sirturo (bedakiliini)

RISKIENHALLINTASUUNNITELMAN JULKINEN YHTEENVETO

Tämä on Sirturo-valmistetta koskevan riskinhallintasuunnitelman yhteenveto, jossa esitetään toimenpiteet, joiden avulla varmistetaan, että Sirturo-valmisteen käyttö on mahdollisimman turvallista.

Tätä riskinhallintasuunnitelman yhteenvetoa tulisi lukea yhdessä Sirturo-valmistetta koskevan Euroopan julkisen arviointilausunnon (European public assessment report, EPAR) ja Sirturon valmistetietojen kanssa. Nämä ovat saatavissa Fimean verkkosivujen kautta www.fimea.fi.

Tietoa sairauden esiintyvyydestä

Tuberkuloosi on *Mycobacterium tuberculosis* -nimisen bakteerin aiheuttama infektio. Tuberkuloosi-infektio todetaan tavallisesti keuhkoissa, mutta sitä voi esiintyä myös muissa elimistön osissa, kuten aivoissa, munuaisissa ja selkärangassa. Tuberkuloosista on kaksi tautimuotoa: piilevä tuberkuloosi ja aktiivinen tuberkuloosi. Piilevässä tuberkuloosissa ihmisen immuunipuolustusjärjestelmä, elimistön luonnolliset puolustusmekanismit taudinaiheuttajia ja muita infektionaiheuttajia vastaan, torjuvat tuberkuloosin aiheuttavat bakteerit ja estävät niitä aiheuttamasta taudin. Bakteerit pysyvät piilevinä tai inaktiivisina eivätkä aiheuta oireita. Aktiivisessa tuberkuloosissa tuberkuloosin aiheuttavat bakteerit muuttuvat aktiivisiksi ja sairastuttavat ihmisen. Näin voi tapahtua, kun immuunipuolustusjärjestelmä on heikentynyt esimerkiksi ihmisen immuunikatovirusinfektion (HIV-infektion) vuoksi.

Tuberkuloosin hoitoon tavallisesti käytettävät lääkkeet eli ensilinjan tuberkuloosilääkkeet tehoavat hyvin lääkkeille herkkään tuberkuloosiin. Jos potilaalla on monilääkeresistentti tuberkuloosi, tuberkuloosibakteerit ovat muuttuneet resistentteiksi ensilinjan tuberkuloosilääkkeille, joten potilas pitää hoitaa muiden lääkkeiden eli toisen linjan lääkkeiden yhdistelmällä, mikä ei välttämättä ole yhtä tehokas hoito ja saattaa aiheuttaa enemmän haitallisia vaikutuksia.

Monilääkeresistenttiä tuberkuloosia on raportoitu esiintyvän kaikkialla maailmassa, mutta lähes 60 % monilääkeresistenttiä tuberkuloosia sairastavista potilaista asuu Kiinassa, Intiassa, Venäjällä ja Etelä-Afrikassa. Monilääkeresistenttiä tuberkuloosia on raportoitu myös Euroopassa ja Yhdysvalloissa, mutta vähemmän. Euroopan unionissa vuonna 2011 raportoituista noin 76 000 tuberkuloositapauksesta 3,1 %:ssa oli kyse monilääkeresistentistä tuberkuloosista. Yhdysvalloissa 1,3 % uusista tuberkuloositapauksista oli monilääkeresistenttiä tuberkuloosia, ja vuonna 2011 raportoitiin vain 124 monilääkeresistenttiä tuberkuloositapausta.

Tuberkuloosiin vuosittain sairastuvista 8,7 miljoonasta ihmisestä 1,1 miljoonaa (13 %) on myös HIV-positiivisia. Vuonna 2011 noin 430 000 HIV-potilasta kuoli tuberkuloosin seurauksena.

Yhteenveto hoidon hyödyistä

Bedakiliini on uusi tuberkuloosilääke monilääkeresistenttiä keuhkotuberkuloosia sairastavien aikuisten hoitoon ja sitä käytetään aina yhdistelmänä muiden tuberkuloosilääkkeiden kanssa.

Bedakiliinia on tutkittu kahdessa pääasiallisessa kliinisessä tutkimuksessa, joissa kummassakin mitattiin aikaa bedakiliinihoidon aloittamisesta ensimmäiseen negatiiviseen (jossa monilääkeresistenttiä tuberkuloosia ei ole todettavissa) yskösviljelytulokseen.

Ensimmäisessä näistä tutkimuksista oli mukana 161 potilasta, joilla oli äskettäin todettu monilääkeresistentti tuberkuloosi ja jotka eivät olleet koskaan aiemmin käyttäneet tuberkuloosilääkkeitä.

Bedakiliinia (aloitusannos 400 mg kerran päivässä kahden viikon ajan, minkä jälkeen 200 mg kolme kertaa viikossa 22 viikon ajan) verrattiin tässä potilasryhmässä lumelääkkeeseen (tabletti ei sisällä vaikuttavaa lääketta). Kaikki potilaat saivat myös tavanomaista tuberkuloosin lääkehoitoa, joka koostui viidestä toisen linjan lääkkeestä.

Yskösviljelytuloksen todettiin muuttuneen negatiiviseksi useammin ja huomattavasti nopeammin bedakiliinihoitoa saaneilla potilailla kuin lumelääkettä saaneilla potilailla.

Toisessa näistä tutkimuksista oli mukana 233 potilasta, joilla oli äskettäin todettu monilääkeresistentti tuberkuloosi tai jotka olivat aiemmin käyttäneet tuberkuloosilääkkeitä. Kaikki potilaat saivat bedakiliinia aloitusannoksena 400 mg kerran päivässä kahden viikon ajan, minkä jälkeen annostus oli 200 mg kolme kertaa viikossa 22 viikon ajan. Tulokset yskösviljelynäytteen muuttumisesta negatiiviseksi olivat yleisesti samankaltaiset kuin ensimmäisessä tutkimuksessa.

Kumpikin kliininen tutkimus osoitti, että bedakiliini tehoaa monilääkeresistenttiin tuberkuloosiin.

Hoidon hyötyihin liittyvät asiat, joita ei tunneta

Kahdessa edellä kuvatussa kliinisessä tutkimuksessa mukana olleet potilasjoukot ovat monilääkeresistenttiä tuberkuloosia sairastavien potilaiden rodun ja sukupuolen suhteen edustavia.

Bedakiliinin käytöstä tiettyjen potilasryhmien hoitoon on vähän tietoa. Tällaisia potilasryhmiä ovat lääkille herkkää tuberkuloosia sairastavat, HIV-positiiviset monilääkeresistenttiä tuberkuloosia sairastavat sekä iäkkäät potilaat.

Bedakiliinin käytöstä lapsille sekä raskaana oleville ja imettäville naisille ei ole tietoja saatavissa.

Siitä on vähän tietoja, vaikuttaako bedakiliini kuolemanriskiin hoidon jälkeisinä vuosina.

Yhteenveto turvallisuustiedoista

Tärkeät tunnistetut riskit

Riski	Mitä tiedetään	Enkäistävyys
<p>QT-ajan piteneminen (Sydänsähkökäyrässä todettava QT-ajan piteneminen)</p> <p>QT-aika on sydänsähkökäyrässä (EKG:ssä) todettava mittayksikkö, joka kuvaa sydänkammioiden supistumiseen käyttämää kokonaisaikaa.</p>	<p>Joillakin bedakiliinia 24 viikon ajan käyttäneillä potilailla esiintyi vähäistä QT-ajan pitenemistä, mutta tällainen piteneminen hävisi, kun potilaat lopettivat bedakiliinin käytön. On hyvin pieni mahdollisuus, että QT-ajan piteneminen saattaa johtaa vakavampiin sydämen toimintahäiriöihin, kuten sydämen rytmihäiriöihin (arytmioihin), jotka voivat hyvin harvoin aiheuttaa äkkikuoleman. Tällaisia häiriöitä ei kuitenkaan havaittu kliinisissä tutkimuksissa. Bedakiliinia yhdistelmänä muiden QT-aikaa pidentävien lääkkeiden, kuten joidenkin tuberkuloosilääkkeiden, kanssa käytävillä potilailla saattaa olla tavanomaista suurempi sydämen toimintahäiriöiden riski.</p>	<p>QT-ajan pitenemistä voidaan estää</p> <ul style="list-style-type: none"> - välttämällä bedakiliinin käyttöä yhdistelmänä muiden QT-aikaa pidentävien lääkkeiden kanssa, jotkut tuberkuloosilääkkeet mukaan lukien - rekisteröimällä bedakiliinia käyttävien potilaiden EKG usein - välttämällä bedakiliinin käyttöä, jos potilaalla on aiemmin ollut QT-ajan pitenemistä tai sydämen rytmihäiriöitä, mukaan lukien kääntyvien kärkien takykardia (eli Torsades de Pointes, joka on eräänlainen mahdollisesti hengenvaarallinen sydänkammioiden sykkeen poikkeavuus), jos potilaan suvussa on esiintynyt QT-ajan pitenemistä tai potilaalla on

Riski	Mitä tiedetään	Ehkäistävyys
		aiemmin ollut kilpirauhasen vajaatoimintaa.

Tärkeät mahdolliset riskit

Riski	Mitä tiedetään
Vakavat maksavaikutukset (Vaikea-asteinen maksatoksisuus)	<p>Maksan haittavaikutuksia havaittiin kliinisissä tutkimuksissa useammin bedakiliinia käyttäneillä kuin sitä käyttämättömillä. Useimmat näistä haittavaikutuksista liittyivät muutoksiin niiden maksaentsyymien määrässä, jotka nopeuttavat maksassa tapahtuvia välttämättömiä kemiallisia reaktioita.</p> <p>Muut monilääkeresistentin tuberkuloosin hoitoon käytettävät lääkkeet, kuten pyrasiiniamidi, etambutoli, protionamidi, para-aminosalisyylihappo ja linetsolidi, voivat aiheuttaa maksan haittavaikutuksia. Näitä lääkkeitä käytettiin kliinisissä tutkimuksissa usein yhdessä bedakiliinin kanssa, joten näissä tapauksissa ei tiedetä, aiheutuiko maksan haittavaikutus bedakiliinistä, toisesta tuberkuloosilääkkeestä vai tuberkuloosilääkkeiden yhdistelmästä.</p>
Haimatulehdus (Pankreatiitti) Haima on ruoansulatuselimistön elin, joka tuottaa ruoansulatusentsyymejä ja hormoneja, jotka vaikuttavat verensokeripitoisuuteen.	<p>Yhdellekään bedakiliinia saaneelle potilaalle ei kehittynyt kliinisten tutkimusten aikana haimatulehdusta bedakiliinihoidon aikana. Pienellä joukolla potilaita raportoitiin muita haimaan liittyviä haittavaikutuksia, kuten amylaasiksi kutsutun haimaentsyymin suurentuneita pitoisuuksia veressä. Bedakiliinia käyttäneiden ja sitä käyttämättömien potilaiden haimaentsyymipitoisuuksissa ei ollut merkittäviä eroja.</p> <p>Haimaan liittyviä haittavaikutuksia kehittyi todennäköisemmin HIV-positiivisille tuberkuloosipotilaille.</p>
Lihasten heikkoutta aiheuttava lihassairaus (Myopatia)	<p>Monilääkeresistenttiä tuberkuloosia sairastavien potilaiden lihassairauksista ei ole tietoja, mutta eläinkokeet viittaavat siihen, että bedakiliini saattaa vaikuttaa luustoon kiinnittyneisiin lihaksiin (luustolihasiin).</p> <p>Bedakiliinia saaneilla potilailla oli kliinisten tutkimusten aikana suuremmat veren laktaattidehydrogenaasipitoisuudet (laktaattidehydrogenaasi on luustolihasvaurion osoittava entsyymi) verrattuna bedakiliinia käyttämättömiin potilaisiin.</p> <p>Yhdellekään bedakiliinia käyttäneelle potilaalle ei kehittynyt kliinisten tutkimusten aikana lihassairautta. Pienelle joukolle sekä bedakiliinia käyttäneistä että sitä käyttämättömistä potilaista ilmaantui lihaskipua.</p>
Sydänlihassvaurio (Myokardiaalinen vaurio)	<p>Kaksi bedakiliinia yhdistelmänä muiden tuberkuloosilääkkeiden kanssa saanutta potilasta kuoli sydämen toimintahäiriöiden vuoksi (kumpikin viimeisen bedakiliiniannoksen ottamisen jälkeen). Näiden kuolemien ei kuitenkaan katsottu liittyneen bedakiliiniin.</p> <p>Sydänentsyymipitoisuuksissa ei ollut merkittäviä eroja bedakiliinia käyttäneiden ja sitä käyttämättömien potilaiden välillä.</p> <p>Muiden monilääkeresistentin tuberkuloosin hoidon osana käytettävien lääkkeiden, kuten etambutolin, tiedetään aiheuttavan sydänlihastulehdusta ja saattavan liittyä sydämen toimintahäiriöihin.</p>

Riski	Mitä tiedetään
Lääkeresistenssin kehittyminen	<p>Tuberkuloosia aiheuttavat bakteerit muuttuvat joillakin potilailla resistenteiksi tuberkuloosilääkkeille. Tämä on todennäköisempää, jos potilas lopettaa useiden tuberkuloosilääkkeiden käytön tai jos potilasta hoidetaan vain yhdellä tuberkuloosilääkkeellä eikä tuberkuloosilääkkeiden yhdistelmällä. Kun bakteeri muuttuu resisteniksi ensilinjan tuberkuloosilääkkeille, muut tuberkuloosilääkkeet eivät välttämättä tehoa yhtä hyvin, jolloin potilaan hoitoon käytettävissä olevien hoitovaihtoehtojen määrä vähenee.</p> <p>Bedakiliini vaikuttaa tuberkuloosia aiheuttaviin bakteereihin eri tavalla kuin muut tuberkuloosilääkkeet.</p> <p>Resistenssi bedakiliinille saattaa kehittyä myös, jos potilasta hoidetaan sellaisella tuberkuloosilääkkeiden yhdistelmällä, jossa bedakiliiniannos on suositeltua annosta pienempi.</p> <p>Jos potilaalla oli kliinisen tutkimuksen aikana bakteeri, johon bedakiliinin teho oli heikompi, myös toisen linjan tuberkuloosilääke klotatsimiini tehosi tällaiseen bakteeriin huomommin.</p>
<p>Hyväksytystä käyttöaiheesta poikkeava käyttö, mukaan lukien pidempi hoidon kesto</p> <p>Hyväksytystä käyttöaiheesta poikkeava käyttö tarkoittaa lääkkeen käyttöä sellaisille potilaille, joiden hoitoon lääkettä ei ole hyväksytty, tai lääkkeen käyttöä hyväksytystä käyttötavasta poiketen</p>	<p>Bedakiliinia saatetaan käyttää epätarkoituksenmukaisesti potilaille, joille lääkettä ei ole tarkoitettu, kuten</p> <ul style="list-style-type: none"> - ensilinjan lääkkeille herkkää tuberkuloosia sairastaville potilaille - piilevää tuberkuloosi-infektiota sairastaville potilaille - lapsille ja alle 18-vuotiaille nuorille - tuberkuloosipotilaille, joiden tuberkuloosi on muualla elimistössä, kuten aivoissa, munuaisissa tai selkärangassa - potilaille, joiden mykobakteeri-infektio on muuntyyppinen kuin tuberkuloosin aiheuttava infektio - lääkettä pidempään kuin 24 viikkoa käyttäville potilaille (jos potilaalla on laaja lääkeresistenssi, jonka paranemiseen tarvitaan yli 24 viikon bedakiliinihoito, pidemmän aikaa kestävä hoito voidaan harkita, mutta vain tapauskohtaisesti ja potilasta tarkasti seuraten) - ainoana lääkkeenä monilääkeresistentin tuberkuloosin hoitoon yhdistämättä sitä muihin tuberkuloosilääkkeisiin. <p>Bedakiliinin käyttö potilaille, joille sitä ei ole tarkoitettu, ei välttämättä lisää haittavaikutusriskiä.</p>
Lääkitysvirhe	<p>Bedakiliinia on saatavana 100 mg:n tabletteina. Bedakiliinin suositusannos monilääkeresistenttiä tuberkuloosia sairastaville potilaille on 400 mg kerran vuorokaudessa ensimmäisten kahden viikon ajan, minkä jälkeen 200 mg kolme kertaa viikossa vähintään 2 päivän välein seuraavien 22 viikon ajan.</p> <p>Siirtyminen 400 mg:n annoksesta 200 mg:n annokseen saattaa johtaa virheisiin potilaan ottamassa bedakiliinimäärässä.</p> <p>Bedakiliini on otettava aina yhdistelmänä kolmen muun tuberkuloosilääkkeen kanssa, joilla jokaisella on valmistekohtainen annostus, joten virheitä voi tapahtua siten, että potilas ottaa lääkettä liikaa tai liian vähän. Bedakiliinin ottamista suositellaan valvomaan samalla tavoin kuin muidenkin tuberkuloosilääkkeidenkin ottamista.</p>

Puuttuvat tiedot

Riski	Mitä tiedetään
Bedakiliinihoidon pitkäaikaisvaikutukset kuolleisuuteen (kuolleisuus)	Bedakiliinin pitkäaikaisvaikutuksista bedakiliinia käyttävien potilaiden kuolleisuuteen on vähän tietoa.
Käyttö potilaille, joilla on vakavia maksan toimintahäiriöitä (Käyttö vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille)	Bedakiliiniannosta ei tarvitse muuttaa, jos potilaalla on lievä tai keskivaikea maksan vajaatoiminta. Bedakiliinin käytössä pitää olla varovainen, jos potilaalla on keskivaikea maksan vajaatoiminta. Bedakiliinilla tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa ei ollut mukana vakavaa maksasairautta sairastavia potilaita, joten tietoja bedakiliinin turvallisuudesta ja tehosta tässä potilasryhmässä ei ole saatavana. Bedakiliinin käyttöä vakavaa maksasairautta sairastaville potilaille ei suositella.
Käyttö potilaille, joilla on vakavia munuaisten toimintahäiriöitä (Käyttö vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastaville potilaille)	Bedakiliiniannosta ei tarvitse muuttaa, jos potilaalla on lievä tai keskivaikea munuaisten vajaatoiminta. Bedakiliinilla tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa ei ollut mukana vakavaa munuaissairautta sairastavia potilaita, joten tietoja bedakiliinin turvallisuudesta ja tehosta tässä potilasryhmässä ei ole saatavana. Bedakiliinin käytössä vakavaa munuaissairautta sairastavien potilaiden hoitoon pitää olla varovainen.
Käyttö lapsille ja alle 18-vuotiaille nuorille (Käyttö pediatrialle potilaille)	Bedakiliinia ei ole tutkittu lapsilla ja alle 18-vuotiaille nuorilla, joten tietoja sen turvallisuudesta ja tehosta tässä potilasryhmässä ei ole saatavana. Bedakiliinin käyttöä lasten ja alle 18-vuotiaiden nuorten hoitoon ei siksi suositella.
Käyttö 65-vuotiaille tai vanhemmille potilaille (Käyttö iäkkäille potilaille)	Bedakiliinilla tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa vain kaksi potilasta oli 65-vuotiaita tai vanhempia, joten tietoja bedakiliinin turvallisuudesta ja tehosta tässä potilasryhmässä on vähän. Iäkkäillä potilailla on yleensä todennäköisemmin myös muita sairauksia, kuten maksan ja munuaisten toimintahäiriöitä, ja he käyttävät todennäköisemmin useita lääkkeitä. Iäkkäiden potilaiden bedakiliinihoidossa pitää tämän vuoksi olla varovainen.
Käyttö raskauden aikana	Bedakiliinia ei ole tutkittu raskaana olevilla naisilla, joten tietoja sen turvallisuudesta ja tehosta raskauden aikana ei ole saatavana. Bedakiliinin käyttöä raskauden aikana ei tästä syystä suositella, ellei terveydenhuollon ammattilainen katso hoidon hyötyjen olevan siitä mahdollisesti aiheutuvia riskejä suuremmat.
Käyttö imetyksen aikana	Ei tiedetä, erittyykö bedakiliini ihmisen rintamaitoon. Terveydenhuollon ammattilaisen pitää päättää, lopetetaanko rintaruokinta vai lopetetaanko bedakiliinihoito ottaen huomioon rintaruokinnasta aiheutuvat hyödyt lapselle ja bedakiliinihoidosta koituvat hyödyt äidille.
Käyttö potilaille, joilla on sydäntautien riskitekijöitä (Käyttö potilaille, joilla on sydän- ja verisuonitautien riskitekijöitä)	Bedakiliinilla tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa ei ollut mukana sydäntautia sairastavia potilaita eikä potilaita, joilla on vakavia sydämen toimintahäiriöiden riskitekijöitä, joten bedakiliinin turvallisuutta ja tehoa tässä potilasryhmässä ei tunneta. Bedakiliinin käyttöä potilaille, joilla on sydäntauti tai vakavia sydämen toimintahäiriöiden riskitekijöitä, ei tästä syystä suositella, ellei terveydenhuollon ammattilainen katso, että hoidon hyödyt ovat

Riski	Mitä tiedetään
	<p>sen mahdollisia riskejä suuremmat.</p> <p>Bedakiliinin kliinisissä tutkimuksissa mukana olleita potilaita seurattiin säännöllisesti (elintoiminnot, EKG) sydämen toimintahäiriöiden löydösten havaitsemiseksi.</p> <p>Jos potilaan QT-aika pidentyy tai hänelle ilmaantuu sydämen rytmihäiriöitä, bedakiliinihoito on lopetettava.</p>
<p>Käyttö monilääkeresistenttiä tuberkuloosia ja HIV-infektiota sairastaville potilaille</p> <p>(Käyttö samanaikaista HIV-infektiota sairastaville)</p>	<p>Bedakiliinia on tutkittu vain pienellä joukolla sekä tuberkuloosia että HIV-infektiota sairastavia potilaita, joten sen turvallisuudesta ja tehosta tässä potilasryhmässä on vähän tietoa saatavana.</p> <p>Tämän vuoksi bedakiliinilla tehtyihin kliinisiin tutkimuksiin ei otettu mukaan potilaita, joilla oli sekä tuberkuloosi ja HIV-infektio ja jotka käyttivät HIV-infektion hoitoon tarkoitettuja lääkkeitä. Tietoa ei ole saatavana potilaista, jotka käyttävät HIV-infektion hoitoon tarkoitettuja lääkkeitä yhdessä bedakiliinin kanssa tai joiden CD4+-solumäärä on bedakiliinihoitoa aloitettaessa alle 250 solua/mikrolitra.</p> <p>Bedakiliinin valmistetiedoissa luetellaan lääkkeet, joita ei saa käyttää bedakiliinin kanssa tai joiden käytössä pitää olla varovainen, samoin kuin lääkkeet, joiden käytön yhteydessä erityinen seuranta on tarpeen.</p>
<p>Vaikutukset mahanpohjukan rauhasiin</p> <p>Mahanpohjukan rauhaset sijaitsevat mahalaukussa ja vapauttavat hormoneja.</p>	<p>Bedakiliinilla tehtiin eläinkokeita ennen kuin sitä tutkittiin ihmisillä. Joidenkin bedakiliinia saaneiden hiirten ja koirien mahanpohjukan rauhaset alkoivat rappeutua ja kuivua. Niillä eläimillä, joiden mahanpohjukan rauhaset rappeutuivat, mahan hormonipitoisuuksissa ei havaittu vaikutuksia.</p> <p>Kun bedakiliinihoito lopetettiin, mahanpohjukan rauhaset alkoivat korjautua.</p> <p>Ei tiedetä, esiintyykö ihmisellä vastaavaa.</p>
<p>Yhteisvaikutukset lääkkeitä metaboloivien entsyymien ja kuljettajaproteiinien voimakkaiden estäjien kanssa</p> <p>Lääkkeitä metaboloivat entsyymit huolehtivat elimistössä lääkkeiden biokemiallisesta muokkaamisesta.</p> <p>Kuljettajaproteiinit ovat valkuaisaineita, jotka osallistuvat lääkkeiden siirtymiseen biologisten kalvojen läpi.</p>	<p>Bedakiliinin yhteisvaikutuksista lääkkeitä metaboloivien entsyymien ja kuljettajaproteiinien voimakkaiden estäjien kanssa on vähän tietoa.</p>

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.

Valmisteyhteenvedo ja pakkausseloste ovat osa lääkkeen valmistetiedoista. Lääkkeen valmisteyhteenvedo ja pakkausseloste ovat saatavissa Fimean verkkosivujen kautta www.fimea.fi.

Tällä lääkkeellä ei ole lisätoimia riskien minimoimiseksi.

Kehityssuunnitelma myyntiluvan myöntämisen jälkeen

Luettelo kehityssuunnitelmaan sisältyvistä tutkimuksista

Tutkimus (tutkimuksen numero)	Tavoitteet	Käsiteltävät turvallisuuden tai tehoon liittyvät seikat	Tila	Väli- ja loppuraporttien aikataulu
1692-0049281/ FK 10493	Arvioida bedakiliinin ja sen M2-metaboliitin OATP1B1:tä ja OATP1B3:a mahdollisesti estävää vaikutusta sekä sitä, ovatko nämä OATP1B1:n ja OATP1B3:n substraatteja	Puuttuvat tiedot: - yhteisvaikutukset lääkkeitä metaboloivien entsyymien (vastaavat elimistössä lääkkeiden biokemiallisesta muuntamisesta) ja kuljettajaproteiinien (valkuaisaineita, jotka osallistuvat lääkkeiden siirtymiseen biologisten kalvojen läpi) voimakkaiden estäjien kanssa	Suunnitteilla	Loppuraportin toimittamisajankohta: 1. vuosineljännes 2014
1692-0049280/ FK 10497	Arvioida bedakiliinin ja M2-metaboliitin OCT1:tä estävää vaikutusta ja sitä, ovatko nämä OCT1:n substraatteja	Puuttuvat tiedot: - yhteisvaikutukset lääkkeitä metaboloivien entsyymien (vastaavat elimistössä lääkkeiden biokemiallisesta muuntamisesta) ja kuljettajaproteiinien (valkuaisaineita, jotka osallistuvat lääkkeiden siirtymiseen biologisten kalvojen läpi) voimakkaiden estäjien kanssa	Suunnitteilla	Loppuraportin toimittamisajankohta: 1. vuosineljännes 2014
1692-0055447/ FK 10603	Arvioida, ovatko bedakiliini ja M2-metaboliitti BCRP:n, BSEP:n ja MRP2:n substraatteja	Puuttuvat tiedot: - yhteisvaikutukset lääkkeitä metaboloivien entsyymien (vastaavat elimistössä lääkkeiden biokemiallisesta muuntamisesta) ja kuljettajaproteiinien (valkuaisaineita, jotka osallistuvat lääkkeiden siirtymiseen biologisten kalvojen läpi) voimakkaiden estäjien kanssa	Suunnitteilla	Loppuraportin toimittamisajankohta: 1. vuosineljännes 2014
1692-0054807/ FK 10542, TMC207:n CYP2C8:aa ja CYP2C9:ää estävä vaikutus (mikrosomit)	Arvioida bedakiliinin CYP2C8- ja CYP2C9-entsyymejä estävää vaikutusta	Puuttuvat tiedot: - yhteisvaikutukset lääkkeitä metaboloivien entsyymien (vastaavat elimistössä lääkkeiden biokemiallisesta muuntamisesta) ja kuljettajaproteiinien (valkuaisaineita, jotka osallistuvat lääkkeiden	Suunnitteilla	Loppuraportin toimittamisajankohta: 1. vuosineljännes 2014

		siirtymiseen biologisten kalvojen läpi) voimakkaiden estäjien kanssa		
1692-0055364/ FK 10608	Arvioida bedakiliinin ja M2-metaboliitin BCRP:tä ja OAT1:tä estävää vaikutusta	Puuttuvat tiedot: - yhteisvaikutukset lääkkeitä metaboloivien entsyymien (vastaavat elimistössä lääkkeiden biokemiallisesta muuntamisesta) ja kuljettajaproteiinien (valkuaisaineita, jotka osallistuvat lääkkeiden siirtymiseen biologisten kalvojen läpi) voimakkaiden estäjien kanssa	Suunnitteilla	Loppuraportin toimittamisajankohta: 1. vuosineljännes 2014
1692-0055365	Arvioida bedakiliinin ja M2-metaboliitin OAT3:a estävää vaikutusta	Puuttuvat tiedot: - yhteisvaikutukset lääkkeitä metaboloivien entsyymien (vastaavat elimistössä lääkkeiden biokemiallisesta muuntamisesta) ja kuljettajaproteiinien (valkuaisaineita, jotka osallistuvat lääkkeiden siirtymiseen biologisten kalvojen läpi) voimakkaiden estäjien kanssa	Suunnitteilla	Loppuraportin toimittamisajankohta: 1. vuosineljännes 2014
1692-0055366/ FK 10604	Arvioida bedakiliinin ja M2-metaboliitin OCT2:ta, MATE1:tä ja MATE2:ta estävää vaikutusta	Puuttuvat tiedot: - yhteisvaikutukset lääkkeitä metaboloivien entsyymien (vastaavat elimistössä lääkkeiden biokemiallisesta muuntamisesta) ja kuljettajaproteiinien (valkuaisaineita, jotka osallistuvat lääkkeiden siirtymiseen biologisten kalvojen läpi) voimakkaiden estäjien kanssa	Suunnitteilla	Loppuraportin toimittamisajankohta: 1. vuosineljännes 2014
Prekliiniset kokeet	Selvittää vielä tuntemattomia resistenssi-mekanismia	Tärkeät mahdolliset riskit: - lääkeresistenssin kehittyminen (lääkeresistenssi on bakteerien kyky monistua huolimatta lääkepitoisuuksista, joiden oletetaan estävän tällainen monistuminen)	Suunnitteilla	Loppuraportin toimittamisajankohta: 1. vuosineljännes 2015
STREAM	Arvioida bedakiliinin tehoa ja turvallisuutta koskevia lisätietoja erilaisista hoito-ohjelmista verrattuna hoitoon, joka ei sisällä bedakiliinia (varmistava vaiheen 3 tutkimus)	Tärkeät tunnistetut riskit: - QT-ajan piteneminen (QT-aika on sydänsähkökäyrässä (EKG:ssä) todettava mittayksikkö, joka kuvaa sydänkammioiden supistumiseen käyttämää kokonaisaikaa). Tärkeät mahdolliset riskit:	Suunnitteilla	Vuosittainen päivitys tutkimuksen edistymisestä vuosittaisten uudistamishakemusten yhteydessä

		<ul style="list-style-type: none"> - vakavat maksavaikutukset - haimatulehdus - lihasten heikkoutta aiheuttava lihassairaus - sydänlihaskvaurio - lääkeresistenssin kehittyminen (lääkeresistenssi on bakteerien kyky monistua huolimatta lääkepitoisuuksista, joiden oletetaan estävän tällainen monistuminen) - hyväksytystä käyttöaiheesta poikkeava käyttö, mukaan lukien hoidon pidempi kesto (käyttöaiheesta poikkeava käyttö tarkoittaa lääkkeen käyttöä sellaisille potilaille, joiden hoitoon lääkettä ei ole hyväksytty) - bedakiliinin pitkäaikaisvaikutukset kuolleisuuteen - käyttö 65-vuotiaille ja vanhemmille potilaille - käyttö monilääkeresistenttiä tuberkuloosia ja HIV-infektiota sairastaville potilaille - vaikutukset mahanpohjukan rauhasiin (mahanpohjukan rauhaset sijaitsevat mahalaukussa ja vapauttavat hormoneja) - yhteisvaikutukset lääkkeitä metaboloivien entsyymien (vastaavat elimistössä lääkkeiden biokemiallisesta muuntamisesta) ja kuljettajaproteiinien (valkuaisaineita, jotka osallistuvat lääkkeiden siirtymiseen biologisten kalvojen läpi) voimakkaiden estäjien kanssa 		<p>IDMC-väliallyysi, kun puolet potilaista on saavuttanut viikon 68: 1. vuosineljännes 20148</p> <p>Raportti viikon 68 ensisijaisesta analyysistä: 3. vuosineljännes 2020</p> <p>Raportti viikon 92 analyysistä: 1. vuosineljännes 2021</p> <p>Raportti viikon 132 loppuanalyysistä: marraskuu 2021</p>
Usean maan kattava monilääke-resistenttiä tuberkuloosia koskeva rekisteri	Arvioida bedakiliinin tehoa ja turvallisuutta sekä lääkeresistenssiä bedakiliinille peruslääkehoitoon (yleisesti käytettävät tuberkuloosilääkkeet) lisättynä	<p>Tärkeät tunnistetut riskit:</p> <ul style="list-style-type: none"> - QT-ajan piteneminen (QT-aika on sydänsähkökäyrässä (EKG:ssä) todettava mittayksikkö, joka kuvaa sydänkammioiden supistumiseen käyttämää kokonaisaikaa). 	Suunnitteilla	<p>Puolivuosittain (väliraportit)</p> <p>2. vuosineljännes 2020 (tutkimuksen loppuraportti)</p>

		<p>Tärkeät mahdolliset riskit:</p> <ul style="list-style-type: none"> - vakavat maksavaikutukset - haimatulehdus - lihasten heikkoutta aiheuttava lihassairaus - sydänlihaskaurio - lääkeresistenssin kehittyminen (lääkeresistenssi on bakteerien kyky monistua huolimatta lääkepitoisuuksista, joiden oletetaan estävän tällainen monistuminen) - hyväksytystä käyttöaiheesta poikkeava käyttö, mukaan lukien hoidon pidempi kesto (käyttöaiheesta poikkeava käyttö tarkoittaa lääkkeen käyttöä sellaisille potilaille, joiden hoitoon lääkettä ei ole hyväksytty) - lääkitysvirhe - bedakiliinin pitkäaikaisvaikutukset kuolleisuuteen - käyttö 65-vuotiaille ja vanhemmille potilaille - käyttö monilääkeresistenttiä tuberkuloosia ja HIV-infektiota sairastaville potilaille - vaikutukset mahanpohjukan rauhasiin (mahanpohjukan rauhaset sijaitsevat mahalaukussa ja vapauttavat hormoneja) - yhteisvaikutukset lääkkeitä metaboloivien entsyymien (vastaavat elimistössä lääkkeiden biokemiallisesta muuntamisesta) ja kuljettajaproteiinien (valkuaisaineita, jotka osallistuvat lääkkeiden siirtymiseen biologisten kalvojen läpi) voimakkaiden estäjien kanssa 		
Yhdysvaltain altistusrekisteri (US Exposure Registry)	Tavoitteena on kuvata bedakiliinin käyttöaihe ja käyttö, potilaiden hoitotulokset, herkkyys lääkkeelle ja haittavaikutusten	- lääkeresistenssin kehittyminen (lääkeresistenssi on bakteerien kyky monistua huolimatta lääkepitoisuuksista, joiden	Meneillään	2019

	esiintyvyys	oletetaan estävän tällainen monistuminen) - bedakiliinin pitkäaikaisvaikutukset kuolleisuuteen		
TMC207TBC1002	Arvioida, kuinka paljon bedakiliinia pääsee kahdesta eri lääkemuodosta (tabletti ja veteen liuotettava tabletti) verenkiertoon ruokailun yhteydessä tai tyhjään mahaan otetun bedakiliinikerta-annoksen jälkeen.	Lyhytkestoinen aikuisen ottaman yhden bedakiliiniannoksen turvallisuutta koskeva tutkimus Puuttuvat tiedot: - käyttö lapsille ja alle 18-vuotiaille nuorille	Meneillään	2014 (tutkimuksen loppuraportti)
TMC207-C211	Arvioida bedakiliinin farmakokinetiikkaa (kuinka suuri osa lääkkeestä imeytyy, jakautuu elimistöön ja eliminoituu elimistöstä), tehoa, turvallisuutta ja siedettävyyttä lapsilla ja nuorilla. (≥ 12 – < 18 -vuotiaat, ≥ 5 – < 12 -vuotiaat, ≥ 2 – < 5 -vuotiaat ja < 2 -vuotiaat)	Puuttuvat tiedot: - käyttö lapsille ja alle 18-vuotiaille nuorille	Suunnitteilla	2022 (tutkimuksen loppuraportti)
Erityislupakäyttö (Expanded Access Program, EAP)	Mahdollistaa bedakiliinin varhainen saatavuus potilaille, joilla on erittäin laajaa lääkeresistenssiä ennakoiva tuberkuloosi (pre-XDR-TB, joka on resistentti muutamalle määritetyille tuberkuloosilääkkeelle) tai laajasti lääkeresistentti tuberkuloosi (XDR-TB, joka on resistentti vähintään neljälle keskeiselle tuberkuloosilääkkeelle)	Antaa turvallisuutta koskevia tietoja erittäin laajaa lääkeresistenssiä ennakoivaa tuberkuloosia ja laajasti lääkeresistenttiä tuberkuloosia sairastavista potilaista. Tärkeät tunnistetut riskit: - QT-ajan piteneminen (QT-aika on sydänsähkökäyrässä (EKG:ssä) todettava mittayksikkö, joka kuvaa sydänkammioiden supistumiseen käyttämää kokonaisaikaa). Tärkeät mahdolliset riskit: - vakavat maksavaikutukset - haimatulehdus - lihasten heikkoutta aiheuttava lihassairaus - sydänlihaskvaurio	Meneillään	2017 (Tutkimuksen loppuraportti)
Lääke-resistenssin seuranta	Lääkeresistenssin seurannan tarkoitus on seurata bedakiliinin herkkyysprofiilia ajan mittaan.	Lääkeresistenssin kehittyminen (lääkeresistenssi on bakteerien kyky monistua huolimatta lääkepitoisuuksista, joiden oletetaan estävän tällainen	Suunnitteilla	2019

		monistuminen).		
--	--	----------------	--	--

Myyntiluvan ehdoissa mainitut tutkimukset

Myyntiluvan ehdoissa mainittuja tutkimuksia ovat 1692-0049280/FK 1049, 1692-0049281/FK 10493, 1692-0055447/FK 10603, 1692-0054807/FK 10542, 1692-0055364/FK 10608, 1692-0055365 ja 1692-0055366/FK 10604.

Yhteenveto riskienhallintasuunnitelman päivityksistä

Merkittävät riskienhallintasuunnitelman päivitykset

Ei oleellinen.

Tämä yhteenveto on päivitetty viimeksi 01-2014.