

1. LEGEMIDLETS NAVN

SIRTURO 20 mg tabletter
SIRTURO 100 mg tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

SIRTURO 20 mg tabletter

Hver tablett inneholder bedakvilinfumarat tilsvarende 20 mg bedakvilin.

SIRTURO 100 mg tabletter

Hver tablett inneholder bedakvilinfumarat tilsvarende 100 mg bedakvilin.

Hjelpestoff med kjent effekt

Hver 100 mg tablett inneholder 145 mg laktose (som monohydrat).

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

SIRTURO 20 mg tabletter

Tablett.

Udrasjert, hvit til nesten hvit, avlang tablett (12,0 mm lang x 5,7 mm bred), med delestrek på begge sider, preget med "2" og "0" på den ene siden og glatte på den andre siden.

Tabletten kan deles i like doser.

SIRTURO 100 mg tabletter

Tablett.

Udrasjert, hvit til nesten hvit, rund, bikonveks tablett, 11 mm i diameter, preget med "T" over "207" på den ene siden og "100" på den andre siden.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjon(er)

SIRTURO er indisert til bruk som del av et egnet kombinasjonsbehandlingsregime hos voksne og pediatriske pasienter (i alderen fra 5 år til under 18 år som veier minst 15 kg) med pulmonal tuberkulose (TB) forårsaket av *Mycobacterium tuberculosis* resistent mot minst rifampicin og isoniazid. Offisielle retningslinjer for aktuell bruk av antibakterielle midler må vurderes.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandling med SIRTURO skal innledes og overvåkes av en lege med erfaring innen behandling av TB forårsaket av *M. tuberculosis* resistent mot minst rifampicin og isoniazid.

Det skal tas hensyn til WHO's retningslinjer for valg av egnet kombinasjonsregime.

SIRTURO skal kun brukes i kombinasjon med andre legemidler som pasientens kultur er vist å være følsom for *in vitro* eller sannsynligvis er følsom for. Se preparatomtalen for legemidlene som brukes i kombinasjon med SIRTURO med hensyn til spesifikke doseringsanbefalinger.

Det anbefales at SIRTURO administreres ved direkte observert terapi (DOT).

Dosering

Voksne pasienter

Anbefalt dosering av SIRTURO hos voksne (fra 18 års alder) pasienter er vist i tabell 1.

Tabell 1: Anbefalt dosering av SIRTURO hos voksne pasienter

Populasjon	Doseringsanbefaling	
	Uke 1 til 2	Uke 3 til 24
Voksne (fra 18 års alder)	400 mg oralt én gang daglig	200 mg oralt tre ganger per uke^a

^a Minst 48 timer mellom dosene

Total behandlingstid med SIRTURO er 24 uker. SIRTURO skal tas sammen med mat.

Pediatrike pasienter

Anbefalt dosering av SIRTURO hos pediatrike pasienter (i alderen fra 5 år til under 18 år) er basert på kroppsvekt og er vist i tabell 2.

Tabell 2: Anbefalt dosering av SIRTURO hos pediatrike pasienter (i alderen fra 5 år til under 18 år)

Kroppsvekt	Doseringsanbefaling	
	Uke 1 til 2	Uke 3 til 24
Mer enn eller lik 15 kg til mindre enn 20 kg	160 mg oralt én gang daglig	80 mg oralt tre ganger per uke^a
Mer enn eller lik 20 kg til mindre enn 30 kg	200 mg oralt én gang daglig	100 mg oralt tre ganger per uke^a
Mer enn eller lik 30 kg	400 mg oralt én gang daglig	200 mg oralt tre ganger per uke^a

^a Minst 48 timer mellom dosene

Total behandlingstid med SIRTURO er 24 uker. SIRTURO skal tas sammen med mat.

Behandlingstid

Total behandlingstid med SIRTURO er 24 uker. Når behandling med SIRTURO anses nødvendig utover 24 uker, kan behandling fortsettes i opptil 40 uker hos voksne, i en dose på 200 mg tre ganger per uke (se pkt. 4.8 og 5.1).

Glemte doser

Pasienter skal informeres om at SIRTURO må tas nøyaktig som forskrevet og at hele behandlingkuren må fullføres.

Dersom en dose glemmes de første to behandlingukene, skal pasienten ikke erstatte den glemte dosen, men fortsette med vanlig doseringsplan.

Dersom en dose glemmes fra og med uke 3, skal pasienten ta den glemte dosen så snart som mulig og deretter gjenoppta tre ganger i uken-regimet. Total dose av SIRTURO i en 7-dagersperiode skal ikke overskride den anbefalte ukentlige dosen (med minst 24 timer mellom hvert inntak).

Eldre populasjon

Det foreligger begrensede kliniske data på bruk av SIRTURO hos eldre pasienter (se pkt. 5.2).

Nedsatt leverfunksjon

Dosejustering av SIRTURO er ikke nødvendig hos pasienter med lett eller moderat nedsatt leverfunksjon (se pkt. 5.2). SIRTURO skal brukes med forsiktighet hos pasienter med moderat nedsatt

leverfunksjon (se pkt. 5.2). SIRTURO er ikke undersøkt hos pasienter med sterkt nedsatt leverfunksjon og er ikke anbefalt hos denne populasjonen.

Nedsatt nyrefunksjon

Dosejustering er ikke nødvendig hos pasienter med lett eller moderat nedsatt nyrefunksjon. Hos pasienter med sterkt nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance < 30 ml/min) eller terminal nyresvikt som krever hemodialyse eller peritonealdialyse, skal SIRTURO brukes med forsiktighet (se pkt. 5.2).

Pediatrik populasjon

Sikkerhet og effekt av SIRTURO hos barn som er under 5 år eller som veier mindre enn 15 kg, har ennå ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data.

SIRTURO kan inkluderes i behandlingsregimet til barn som er 5 år eller eldre og veier minst 15 kg med bekreftet eller sannsynlig pulmonal TB forårsaket av *M. tuberculosis* resistent mot minst rifampicin og isoniazid. Diagnosen baseres i slike tilfeller på kliniske tegn og symptomer på pulmonal TB, relevant epidemiologisk sammenheng og i samsvar med internasjonale/lokale retningslinjer (se pkt. 4.1).

Administrasjonsmåte

SIRTURO skal tas oralt sammen med mat, da inntak sammen med mat omtrent dobler den orale biotilgjengeligheten (se pkt. 5.2). Det er én administrasjonsmåte for SIRTURO 100 mg tablett og fire forskjellige alternativer for administrasjon av SIRTURO 20 mg tablett. Alle administrasjonsmåter krever at SIRTURO tas sammen med mat.

SIRTURO 100 mg tabletter

SIRTURO 100 mg tabletter skal svelges hele med vann og med mat.

SIRTURO 20 mg tabletter

Administrasjon av 20 mg tabletter til pasienter som **kan** svelge hele tabletter:

SIRTURO 20 mg tablett skal svelges hel, eller i to like halvdel delt langs den funksjonelle delestreken, med vann og tas sammen med mat.

Administrasjon av 20 mg tabletter til pasienter som **ikke kan** svelge hele tabletter:

Oppløst i vann og administrert med drikke eller myk mat

Hos pasienter som har vansker med å svelge hele tabletter, kan SIRTURO 20 mg tablett blandes i vann og administreres. Til hjelp ved administrasjonen kan vannet med den oppløste tablett blandes med drikke (f.eks. vann, melkeprodukter, eplejuice, appelsinjuice, tranebærjuice eller kullsyreholdig drikke) eller myk mat (f.eks. yoghurt, eplemos, knust banan eller grøt) som følger:

- Bland tablettene i vann (maksimalt 5 tabletter i 5 ml vann) i et drikkebeholder.
- Bland innholdet i koppen godt til tablettene er helt oppløst og administrer umiddelbart koppens innhold oralt sammen med mat. Til hjelp ved oral administrasjon kan vannet med den oppløste tablett blandes med minst 5 ml drikke eller 1 teskje med myk mat, og deretter administreres umiddelbart koppens innhold oralt.
- Dersom total dose krever mer enn 5 tabletter, gjenta tilberedningstrinnene ovenfor med riktig antall tabletter til ønsket dose nås.
- Sørg for at det ikke er tablettrester igjen i koppen, skyll med drikke eller tilsett mer myk mat og administrer umiddelbart koppens innhold oralt.

Knust og blandet med myk mat

SIRTURO 20 mg tablett kan knuses og blandes med myk mat (f.eks. yoghurt, eplemos, knust banan eller grøt) umiddelbart før bruk og administreres oralt. For å sikre at det ikke er tablettrester igjen i koppen, tilsett mer myk mat og administrer umiddelbart innholdet oralt.

Se pkt. 6.6 for informasjon om administrasjon via ernæringssonde.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Det foreligger ingen kliniske data for bruk av SIRTURO til behandling av:

- ekstrapulmonal TB (f.eks. i sentralnervesystemet, bein)
- infeksjoner som skyldes andre mykobakterier enn *M. tuberculosis*
- latente infeksjoner med *M. tuberculosis*

Det foreligger ingen kliniske data for bruk av SIRTURO som del av en kombinasjonsbehandling for legemiddelsensitive *M. tuberculosis*.

Resistens mot bedakvilin

For å forebygge utvikling av resistens mot bedakvilin, skal bedakvilin kun brukes i et egnet kombinasjonsregime til behandling av pulmonal TB forårsaket av *M. tuberculosis* resistent mot minst rifampicin og isoniazid, som anbefalt i offisielle retningslinjer, slik som fra WHO (se pkt. 4.2).

QT-forlengelse

SIRTURO kan forlenge QTc-intervallet. Et elektrokardiogram skal tas før behandlingsstart med SIRTURO og minst én gang i måneden etter behandlingsstart for å overvåke QTc-intervallet. Serumverdier av kalium, kalsium og magnesium skal måles ved baseline og korrigeres hvis de er unormale. Ved påvisning av QT-forlengelse bør det gjennomføres oppfølgende overvåkning av elektrolytter (se pkt. 4.5 og 4.8).

Med mindre fordelene av bedakvilin anses å oppveie potensiell risiko, er oppstart av SIRTURO-behandling ikke anbefalt hos pasienter med følgende:

- Hjertesvikt
- QT-tid korrigert ved Fridericiametoden (QTcF) > 450 ms (bekreftet ved gjentatt elektrokardiogram)
- Personlig anamnese eller familieanamnese med medfødt QT-forlengelse
- Tidligere eller pågående hypotyreoidisme
- Tidligere eller pågående bradyarytmi
- Tidligere Torsade de Pointes
- Hypokalemi

Når bedakvilin gis sammen med andre legemidler som forlenger QT-intervallet (inkludert klofazimin, delamanid eller fluorokinoloner), forventes en tilleggseffekt på QT-forlengelse (se pkt. 4.5). Behandling med SIRTURO kan vurderes etter en gunstig nytte-risikovurdering og under EKG-overvåking.

SIRTURO-behandling skal seponeres dersom pasienten utvikler:

- Klinisk signifikant ventrikkelarytmi
- QTcF-tid > 500 ms (bekreftet ved gjentatt elektrokardiogram)

Hvis synkope forekommer, skal elektrokardiogram tas for å avdekke eventuell QT-forlengelse.

Leversikkerhet

Økte transaminaser sammen med totalbilirubin $\geq 2x$ ULN ble sett i kliniske studier hos voksne og pediatriske pasienter ved bruk av SIRTURO sammen med bakgrunnsregimet (se pkt. 4.8). Pasienter bør overvåkes under hele behandlingsforløpet da økning i leverenzymmer kom langsomt og økte gradvis i løpet av 24 uker. Overvåk symptomer og laboratorietester (ALAT, ASAT, alkalisk fosfatase og

bilirubin) ved baseline, månedlig under behandling og ved behov. Dersom ASAT eller ALAT overskrider 5 ganger øvre normalgrense, bør regimet revurderes og SIRTURO og/eller eventuelt levertoksisk bakgrunnslegemiddel seponeres.

Andre levertoksiske legemidler og alkohol bør unngås ved bruk av SIRTURO, spesielt hos pasienter med redusert leverkapasitet.

Pediatriiske pasienter

Hos ungdom som veier mellom 30 og 40 kg forventes gjennomsnittlig eksponering å være høyere enn hos voksne pasienter (se pkt. 5.2). Dette kan være forbundet med en økt risiko for QT-forlengelse eller levertoksisitet.

Interaksjoner med andre legemidler

CYP3A4-induktorer

Bedakvilin metaboliseres av CYP3A4. Samtidig bruk av SIRTURO og moderate eller sterke CYP3A4-induktorer, reduserer bedakvilins plasmakonsentrasjon og kan redusere den terapeutiske effekten av SIRTURO. Samtidig bruk av SIRTURO og moderate eller sterke CYP3A4-induktorer brukt systemisk, slik som efavirenz og rifamyciner (dvs. rifampicin, rifapentin og rifabutin), bør derfor unngås (se pkt. 4.5).

Laktoseintoleranse og laktasemangel

SIRTURO 100 mg tabletter

SIRTURO 100 mg tablett inneholder laktosemonohydrat. Pasienter med sjeldne arvelige problemer med galaktoseintoleranse, total laktasemangel eller glukose-galaktose malabsorpsjon bør ikke ta SIRTURO 100 mg tablett.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Eliminasjon av bedakvilin er ikke fullstendig karakterisert *in vivo*. CYP3A4 er det viktigste CYP-isoenzymet involvert *in vitro* i bedakvilins metabolisme og dannelse av *N*-monodesmetylmetylmetabolitten (M2). Urinutskillelse av bedakvilin er ubetydelig. Bedakvilin og M2 er ikke P-glykoproteinsubstrater eller -hemmere.

CYP3A4-induktorer

I en interaksjonsstudie med enkeltdose bedakvilin og rifampicin (sterk induktor) én gang daglig hos friske voksne, ble bedakvilineksponeringen (AUC) redusert med 52 % [90 % KI (-57; -46)]. Grunnet mulighet for reduksjon av bedakvilins terapeutiske effekt som følge av redusert systemisk eksponering, bør samtidig bruk av bedakvilin og moderate eller sterke CYP3A4-induktorer (f.eks. efavirenz, etravirin, rifamyciner inkludert rifampicin, rifapentin og rifabutin, karbamazepin, fenytoin, johannesurt [*Hypericum perforatum*]) brukt systemisk unngås.

I fase III-studien medførte samtidig bruk av den svake CYP3A4-induktoren nevirapin og SIRTURO som del av en kombinasjonsbehandling i opptil 40 uker hos pasienter med samtidig hiv-infeksjon, en liten reduksjon i gjennomsnittlig bedakvilineksponering (AUC) sammenlignet med en undergruppe uten samtidig hiv-infeksjon. Denne forskjellen i eksponering var imidlertid ikke forbundet med en reduksjon i terapeutisk effekt. Dosejustering er derfor ikke nødvendig ved samtidig bruk av SIRTURO og svake CYP3A4-induktorer.

CYP3A4-hemmere

Samtidig bruk av SIRTURO og CYP3A4-hemmere har ingen klinisk relevant effekt på bedakvilineksponeringen. Samtidig bruk av SIRTURO og CYP3A4-hemmere er derfor tillatt, og dosejustering er ikke nødvendig.

Korttidsbruk av bedakvilin samtidig med ketokonazol (sterk CYP3A4-hemmer) hos friske voksne økte den gjennomsnittlige bedakvilineksponeringen (AUC) med 22 % [90 % KI (12; 32)]. Hos friske voksne økte 10 dagers samtidig bruk av en annen sterk CYP3A4-hemmer, klaritromycin, og enkelt-dose bedakvilin den gjennomsnittlige bedakvilineksponeringen (AUC) med 14 % [90 % KI (9; 19)]. En mer uttalt effekt på bedakvilin kan observeres ved samtidig langtidsbruk av CYP3A4-hemmere.

I fase III-studien medførte langtidsbruk av SIRTURO som del av en kombinasjonsbehandling samtidig med lopinavir/ritonavir hos pasienter med samtidig hiv-infeksjon, en liten økning i gjennomsnittlig bedakvilineksponering i uke 24 sammenlignet med en undergruppe uten samtidig hiv-infeksjon. Dosejustering er ikke nødvendig.

I den åpne fase IIb-studien påvirket ikke langtidsbruk av klofazimin samtidig med SIRTURO som del av en kombinasjonsbehandling i opptil 24 uker, bedakvilineksponeringen.

Andre legemidler mot tuberkulose

Korttidsbruk av SIRTURO samtidig med isoniazid/pyrazinamid hos friske voksne medførte ingen klinisk relevante endringer i eksponeringen (AUC) for bedakvilin, isoniazid eller pyrazinamid. Dosejustering av isoniazid eller pyrazinamid er ikke nødvendig ved samtidig bruk av SIRTURO.

I en placebokontrollert klinisk studie av voksne med TB, ble det ikke observert noen stor påvirkning av farmakokinetikken til etambutol, kanamycin, pyrazinamid, ofloksacin eller cikloserin ved samtidig bruk av SIRTURO.

Legemidler som forlenger QT-tiden

I en åpen fase IIb-studie hos voksne ble det observert additive QTcF-økninger i uke 24 hos de 17 pasientene som brukte klofazimin samtidig (gjennomsnittlig endring fra QTcF-referanse 31,9 ms sammenlignet med 12,3 ms hos pasienter som ikke brukte klofazimin samtidig).

I fase III-studien ble det observert additive QTcF-økninger når klofazimin og levofloksacin ble kombinert med SIRTURO (se pkt. 4.4 og 4.8).

I en interaksjonsstudie av bedakvilin og ketokonazol hos friske voksne, ble det observert en større effekt på QTcF etter gjentatt dosering med bedakvilin og ketokonazol i kombinasjon enn etter gjentatt dosering med legemidlene hver for seg (se pkt. 4.4 og 4.8).

Pediatrisk populasjon

Interaksjonsstudier har kun blitt utført hos voksne.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det foreligger begrensede data på bruk av SIRTURO hos gravide kvinner. Dyrestudier indikerer ingen direkte eller indirekte skadelige effekter med hensyn på reproduksjonstoksisitet (se pkt. 5.3). Som et forsiktighetstiltak, unngå bruk av SIRTURO under graviditet med mindre fordelene ved behandling anses å oppveie risikoen.

Amming

Bedakvilin skilles ut i morsmelk hos mennesker. Begrenset publisert litteratur rapporterer høyere bedakvilinkonsentrasjon i morsmelk hos mennesker enn i maternelt plasma. Hos ett spedbarn som ble ammet, var en enkel tilfeldig plasmakonsentrasjon av bedakvilin lik plasmakonsentrasjonen i

maternelt plasma. Moren hadde høy bedakvilinkonsentrasjon i morsmelken, med et melk-til-plasmaforhold på 14:1. Dette er sammenfallende med data fra dyrestudier (se pkt. 5.3). Tilgjengelig informasjon indikerer at systemisk eksponering hos spedbarn som ammes, kan nå nivåer tilsvarende dem observert hos kvinner som ammer og behandles med bedakvilin. Den kliniske konsekvensen av denne eksponeringen er ukjent. Kvinner som behandles med bedakvilin, bør ikke amme.

Fertilitet

Det foreligger ingen data på bedakvilins påvirkning av fertilitet hos mennesker. Hos hannrotter var det ingen effekter av bedakvilinbehandling på paring eller fertilitet, men det ble observert effekter hos hannrotter (se pkt. 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Bedakvilin kan ha en liten påvirkning på evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner. Svimmelhet har vært rapportert hos enkelte pasienter som tar bedakvilin, og bør tas hensyn til ved vurdering av en pasients evne til å kjøre bil eller bruke maskiner (se pkt. 4.8).

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

Bivirkninger av SIRTURO ble identifisert i kliniske data fra fase IIb-studier (kontrollerte og ukontrollerte, C208 og C209) hos 335 voksne pasienter som fikk SIRTURO i 8 uker eller 24 uker. Ingen nye bivirkninger ble identifisert i fase III-studien med aktiv kontroll som inkluderte 354 pasienter som fikk SIRTURO i 40 uker eller 28 uker. I disse studiene fikk pasientene SIRTURO i kombinasjon med andre antimykobakterielle legemidler.

De hyppigste bivirkningene (> 10,0 % av pasientene) rapportert ved behandling med SIRTURO i den åpne fase III-studien var QT-forlengelse (61 % i SIRTURO-gruppen mot 56 % i placebogruppen), kvalme (54 % mot 63 %), oppkast (54 % mot 62 %), artralgi (45 % mot 33 %), økte transaminaser (30 % mot 29 %), svimmelhet (18 % mot 21 %) og hodepine (17 % mot 18 %), og. Se preparatomtalen for legemidlene som brukes i kombinasjon med SIRTURO med hensyn til respektive bivirkninger.

Bivirkningstabell

Bivirkningene av SIRTURO basert på rapporterte sikkerhetsdata fra fase II- og fase III-studier med voksne pasienter behandlet med SIRTURO er presentert i tabellen nedenfor.

Bivirkningene er listet opp etter organklassesystem og frekvens. Frekvenskategorier er definert som følger: svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$) og mindre vanlige ($\geq 1/1\ 000$ til $< 1/100$).

Organklassesystem	Frekvenskategori^a	Bivirkninger
Nevrologiske sykdommer	Svært vanlige	Hodepine, svimmelhet
Gastrointestinale sykdommer	Svært vanlige	Kvalme, oppkast
	Vanlige	Diaré
Sykdommer i lever og galleveier	Svært vanlige	Økte transaminaser ^{b,c}
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Svært vanlige	Artralgi
	Vanlige	Myalgi
Undersøkelser	Svært vanlige	Forlenget QT-tid på EKG ^d

-
- ^a Frekvenser er fra fase III-studien STREAM stadium 2, 40 ukers behandling med SIRTURO, levofloksacin, klofazimin, etambutol og pyrazinamid, alle oralt, med tillegg av høydose isoniazid og prothionamid de første 16 ukene (intensivfase).
- ^b Betegnelsen "økte transaminaser" omfatter økt ASAT, økt ALAT, økte leverenzymmer, leverfunksjonsforstyrrelser, hypertransaminasemi og økte transaminaser (se avsnitt nedenfor).
- ^c Insidensen av økte transaminaser i den kontrollerte fase IIB-studien var Vanlige (6,9 % i SIRTURO-gruppen og 1 % i placebokontrollen).
- ^d Insidensen av forlenget QT-tid i fase IIB-studien var Vanlige (2,9 % i SIRTURO-gruppen og 3,8 % i placebokontrollen).

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Kardiovaskulære

Kliniske studier av SIRTURO hos voksne TB-pasienter viste samlet en liten (< 10 ms) QTcF-økning under behandlingen som kunne tilskrives M2, bedakvilins hovedmetabolitt. I kombinasjon med andre QT-forlengende legemidler (f.eks. klofazimin, delamanid eller fluorokinoloner), ble det observert en forlengelse av QTc-intervallet som ikke var mer enn additiv (se pkt. 4.5).

I den kontrollerte fase IIB-studien (C208) ble det observert gjennomsnittlige økninger i forhold til baselineverdiene i QTcF fra og med første vurdering etter behandlingsstart (9,9 ms i uke 1 for SIRTURO og 3,5 ms for placebo). Største gjennomsnittlige økning (i uke 18) i QTcF ved 24 ukers behandling med SIRTURO var 15,7 ms, sammenlignet med 6,2 ms i placebogruppen. Etter avsluttet behandling med SIRTURO falt QTcF gradvis, og gjennomsnittsverdien var lik den i placebogruppen innen studieuke 60 (se pkt. 4.4).

I den åpne fase IIB-studien (C209) hvor pasienter uten behandlingsalternativer fikk andre QT-forlengende legemidler til behandling av pulmonal TB, inkludert klofazimin, resulterte samtidig bruk av SIRTURO i additiv QT-forlengelse. Blant pasienter som brukte SIRTURO uten andre QT-forlengende legemidler, var det ingen pasienter med QTcF-intervallvarighet over 480 ms, og blant pasienter som brukte minst to andre QT-forlengende legemidler, var det én pasient med QTcF-intervallvarighet over 500 ms.

I den kontrollerte fase III-studien, hvor gruppene med 40 ukers behandling med SIRTURO og aktiv kontroll inkluderte både klofazimin og et fluorokinolon, økte gjennomsnittlig QTcF gradvis fra baseline de første 10 til 14 ukene, hvor et platå ble nådd og additiv QT-forlengelse ble observert. Den største gjennomsnittlige QTcF-økningen fra baseline var 34,5 ms for SIRTURO-gruppen og 29,9 ms for kontrollgruppen uten SIRTURO. Under behandlingen var gjennomsnittlig QTcF-økning mindre enn 10 ms høyere i SIRTURO-gruppen sammenlignet med kontrollen. Etter fullført behandling falt gjennomsnittlig QTcF jevnt. QTcF-verdier ≥ 500 ms ble observert hos 5,2 % av pasientene i SIRTURO-gruppen sammenlignet med 7,4 % i kontrollgruppen uten SIRTURO (se pkt. 4.4 og 4.5).

Økte transaminaser

I studie C208 (stadium 1 og 2) oppsto transaminaseøkning på minst 3 x ULN hyppigere i SIRTURO-behandlingsgruppen enn i placebobehandlingsgruppen (11/101 [10,9 %] mot 6/104 [5,8 %]). I SIRTURO-behandlingsgruppen forekom de fleste av disse økningene i behandlingsperioden på 24 uker og var reversible. I utprøvningsfasen av stadium 2 i studie C208 ble det rapportert økte transaminaser hos 7/78 (9,0 %) av pasientene i SIRTURO-behandlingsgruppen sammenlignet med 1/80 (1,3 %) hos placebo-behandlingsgruppen.

I STREAM stadium 2-studien ble det rapportert økte transaminaser hos 63/211 (29,9 %) av pasientene i gruppen med 40 ukers SIRTURO-behandling mot 59/202 (29,2 %) i gruppen med 40 ukers aktiv kontroll.

Pediatrik populasjon

Sikkerhetsvurderingen av bedakvilin er basert på data fra 30 pediatriske pasienter som var 5 år eller eldre med bekreftet eller sannsynlig pulmonal TB forårsaket av *M. tuberculosis* resistent mot minst rifampicin og isoniazid (se pkt. 5.1).

Generelt var det ingen indikasjoner på forskjeller i sikkerhetsprofilen hos ungdommer i alderen 14 år til under 18 år (N = 15) sammenlignet med den som er observert i den voksne populasjonen.

Hos pediatrike pasienter i alderen 5 år til under 11 år (N = 15) var de vanligste bivirkningene relatert til økninger i leverenzymer (5/15, 33 %), rapportert som økt ALAT/ASAT og levertoksisitet; levertoksisitet medførte seponering av SIRTURO hos tre pasienter. Økninger i leverenzymer var reversible ved seponering av SIRTURO og bakgrunnsregime. Blant disse 15 pediatrike pasientene var det ingen dødsfall under behandling med SIRTURO.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Direktoratet for medisinske produkter: www.dmp.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Tilfeller av tilsiktet eller utilsiktet akutt overdosering med SIRTURO er ikke rapportert i de kliniske studiene. I en studie med 44 friske voksne som fikk en 800 mg enkeltdose av SIRTURO, samsvarte bivirkningene med de som ble observert i kliniske studier ved anbefalt dose (se pkt. 4.8).

Det foreligger ingen erfaring med behandling av akutt overdosering med SIRTURO. Generelle tiltak for å støtte basale vitale funksjoner, inkludert overvåking av vitale tegn og elektrokardiogram (QT-tid), bør iverksettes ved eventuell tilsiktet eller utilsiktet overdosering. Ytterligere behandling skal være som klinisk indisert eller som anbefalt av Giftinformasjonen, hvis tilgjengelig. Da bedakvilin i høy grad er proteinbundet, er det lite sannsynlig at dialyse i signifikant grad vil fjerne bedakvilin fra plasma. Klinisk overvåking bør overveies.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antimykobakterielle midler, Midler til behandling av tuberkulose, ATC-kode: J04AK05

Virkningsmekanisme

Bedakvilin er et diarylkinolin. Bedakvilin hemmer spesifikt mykobakterielt ATP-syntase (adenosin 5'-trifosfat-syntase), et essensielt enzym ved energiproduksjon i *M. tuberculosis*. Hemmingen av ATP-syntase gir baktericid effekt hos både replikerende og ikke-replikerende tuberkelbasiller.

Farmakodynamiske effekter

Bedakvilin har aktivitet overfor *M. tuberculosis*-komplekset med minste hemmende konsentrasjon (MIC) i området $\leq 0,008$ til 0,25 mg/l. *N*-monodesmetylmetylmetabolitten (M2) antas ikke å bidra signifikant til klinisk effekt, gitt lavere gjennomsnittlig eksponering (23 % til 31 %) hos mennesker og lavere antimykobakteriell aktivitet (3 til 6 ganger lavere) sammenlignet med modersubstansen.

Bedakvilins intracellulære baktericide aktivitet hos primære peritoneale makrofager og i en makrofaglignende cellelinje var høyere enn dets ekstracellulære aktivitet. Bedakvilin er også baktericid overfor tuberkelbasiller i dvale (ikke-replikerende). I musemodellen for TB-infeksjon har bedakvilin vist baktericid og steriliserende aktivitet.

Bedakvilin er bakteriostatisk for mange ikke-tuberkuløse mykobakteriestammer. *Mycobacterium xenopi*, *Mycobacterium novocastrense*, *Mycobacterium shimoidei*, *Mycobacterium flavescens* og ikke-mykobakterier anses å ha innebygget resistens mot bedakvilin.

Farmakokinetiske/farmakodynamiske forhold

Innenfor konsentrasjonsområdet som oppnås ved terapeutisk dose, ble det ikke observert noe farmakokinetisk/farmakodynamisk forhold hos pasienter.

Resistensmekanismer

Ervervede resistensmekanismer som rammer bedakvilins MIC, inkluderer mutasjoner i *atpE*-genet, som koder for ATP-syntasemålet, og i *Rv0678*-genet, som regulerer uttrykk av MmpS5-MmpL5-efflukspumpen. Målbaserte mutasjoner generert i prekliniske studier medførte 8 til 133 ganger økning av bedakvilins MIC, med påfølgende MIC i området 0,25 til 4 mg/l. Effluksbaserte mutasjoner er sett i prekliniske og kliniske kulturer. Disse medførte 2 til 8 ganger økning av bedakvilins MIC, med påfølgende MIC i området 0,25 til 0,5 mg/l. Majoriteten av kulturer som er fenotypisk resistente mot bedakvilin er kryssresistente mot klofazimin. Kulturer som er resistente mot klofazimin kan likevel være følsomme overfor bedakvilin.

Betydningen av at bedakvilins MIC er høy ved baseline, forekomst av *Rv0678*-baserte mutasjoner ved baseline og/eller økning av bedakvilins MIC etter baseline for mikrobiologiske resultater er uklar som følge av den lave insidensen av slike tilfeller i kliniske studier.

Grenseverdier ved følsomhetstesting

MIC (minste hemmende konsentrasjon)-tolkningskriterier for følsomhetstesting har blitt fastslått av EUCAST (the European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) for bedakvilin, og er listet opp her: https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints_en.xlsx.

Vanligvis følsomme arter

Mycobacterium tuberculosis

Opprinnelig resistente organismer

Mycobacterium xenopi

Mycobacterium novocastrense

Mycobacterium shimoidei

Mycobacterium flavescens

Ikke-mykobakteriestammer

Klinisk effekt og sikkerhet

En placebokontrollert, dobbeltblindet, randomisert fase IIb-studie (C208) vurderte SIRTUROS antibakterielle aktivitet, sikkerhet og tolerabilitet hos nydiagnostiserte voksne pasienter med positivt ekspektoratutstryk for pulmonal TB forårsaket av *M. tuberculosis* resistent mot minst rifampicin og isoniazid, inkludert pasienter med resistens mot andrelinjemidler til injeksjon eller fluorokinoloner. Pasienter fikk SIRTURO (N = 79) eller placebo (N = 81) i 24 uker, begge i kombinasjon med et foretrukket bakgrunnsregime (BR) med 5 legemidler bestående av etionamid, kanamycin, pyrazinamid, ofloksacin og cikloserin/terizidon. SIRTURO ble gitt som 400 mg én gang daglig de første 2 ukene, og som 200 mg 3 ganger/uke de påfølgende 22 ukene. Etter studieperioden på 24 uker fortsatte pasientene med bakgrunnsregimet og fullførte 18 til 24 måneders behandling. En sluttvurdering ble foretatt i uke 120. Hoveddemografien i ITT-populasjonen var som følger: 63,1 % var menn, medianalder 34 år, 35 % var svarte og 15 % var hiv-positive. Kavitasjon i én lunge ble sett hos 58 % av pasientene, og i begge lunger hos 16 %. Blant pasienter i mITT-populasjonen med komplette kjennetegn for resistensstatus, var 76 % (85/112) infisert med en *M. tuberculosis*-stamme

resistent mot rifampicin og isoniazid, og 24 % (27/112) med en *M. tuberculosis*-stamme som også var resistent mot andrelinjemidler til injeksjon eller fluorokinoloner.

Den primære effektparameteren var tid til ekspektoratkulturkonvertering (dvs. tid mellom første SIRTURO-inntak og den første av to påfølgende negative MGIT-kulturer fra ekspektorat innhentet med minst 25 dagers mellomrom) ved behandling med SIRTURO eller placebo (median tid til konvertering var 83 dager for SIRTURO-gruppen, 125 dager for placebogrupperen (risikoforhold, 95 % KI: 2,44 [1,57; 3,80]), $p < 0,0001$).

I SIRTURO-gruppen ble det observert ingen eller kun små forskjeller i tid til kulturkonvertering og kulturkonverteringsgrad mellom pasienter med en *M. tuberculosis*-stamme resistent mot rifampicin og isoniazid og pasienter med en *M. tuberculosis*-stamme som også var resistent mot andrelinjemidler til injeksjon eller fluorokinoloner.

Responsgrad i uke 24 og uke 120 (dvs. ca. 6 måneder etter opphør av all behandling) er presentert i tabell 3.

Tabell 3: Kulturkonverteringsstatus i C208

Kulturkonverteringsstatus, n (%)	mITT-populasjon			
	N	SIRTURO/BR	N	Placebo/BR
Total responder i uke 24	66	52 (78,8 %)	66	38 (57,6 %)
Pasienter med en <i>M. tuberculosis</i> -stamme resistent mot rifampicin og isoniazid	39	32 (82,1 %)	45	28 (62,2 %)
Pasienter infisert med en <i>M. tuberculosis</i> -stamme resistent mot rifampicin og isoniazid, samt mot andrelinjemidler til injeksjon eller fluorokinoloner	15	11 (73,3 %)	12	4 (33,3 %)
Total ikke-responder ^a i uke 24	66	14 (21,2 %)	66	28 (42,4 %)
<hr/>				
Total responder i uke 120	66	41 (62,1 %)	66	29 (43,9 %)
Pasienter med en <i>M. tuberculosis</i> -stamme resistent mot rifampicin og isoniazid	39 ^b	27 (69,2 %)	46 ^{b,c}	20 (43,5 %)
Pasienter infisert med en <i>M. tuberculosis</i> -stamme resistent mot rifampicin og isoniazid, samt mot andrelinjemidler til injeksjon eller fluorokinoloner	15 ^b	9 (60,0 %)	12 ^b	5 (41,7 %)
Total ikke-responder ^a i uke 120	66	25 (37,9 %)	66	37 (56,1 %)
Manglende konvertering	66	8 (12,1 %)	66	15 (22,7 %)
Tilbakefall ^d	66	6 (9,1 %)	66	10 (15,2 %)
Avbrutt, men konvertert	66	11 (16,7 %)	66	12 (18,2 %)

-
- ^a Pasienter som døde i løpet av studien eller avbrøt studien, ble ansett som ikke-respondere.
- ^b Resistensgrad basert på resultater av følsomhetstesting ved sentrallaboratorium var ikke tilgjengelig for 20 pasienter i mITT-populasjonen (12 i SIRTURO-gruppen og 8 i placebogruppen). Disse pasientene ble ekskludert fra subgruppeanalysen basert på resistensgrad for *M. tuberculosis*-stamme.
- ^c Resultater av følsomhetstesting ved sentrallaboratorium ble tilgjengelige for ytterligere én pasient i placebogruppen etter interimanalysen i uke 24.
- ^d Tilbakefall ble i studien definert som en positiv ekspektoratkultur etter eller under behandling etter tidligere ekspektoratkulturkonvertering.

I studien døde 12,7 % (10/79) av pasientene i SIRTURO-behandlingsgruppen (N = 79) sammenlignet med 3,7 % (3/81) av pasientene i placebogruppen (N = 81). Ett dødsfall oppsto under administrering av SIRTURO. Median tid til dødsfall hos de øvrige ni pasientene var 344 dager etter siste inntak av SIRTURO. I SIRTURO-behandlingsgruppen var TB den vanligste dødsårsaken rapportert av utprøver (5 pasienter). Dødsårsaken hos resten av pasientene behandlet med SIRTURO varierte. I løpet av studien var det ingen holdepunkter for forutgående signifikant QT-forlengelse eller klinisk signifikant dysrytmi hos noen av pasientene som døde.

Studie C209 vurderte sikkerhet, tolerabilitet og effekt av 24 ukers åpen behandling med SIRTURO som del av et individualisert behandlingsregime hos 233 voksne pasienter med positivt ekspektoratutstryk de siste 6 måneder før screening. Denne studien inkluderte pasienter med *M. tuberculosis*-stammer i alle tre resistens kategorier (resistente mot rifampicin og isoniazid, samt resistente mot andrelinjemidler til injeksjon eller fluorokinoloner, samt resistente mot andrelinjemidler til injeksjon og fluorokinoloner).

Det primære effektendepunktet var tid til ekspektoratkulturkonvertering ved behandling med SIRTURO (median 57 dager for 205 pasienter med tilstrekkelige data). I uke 24 ble ekspektoratkulturkonvertering sett hos 163/205 (79,5 %) pasienter. Konverteringsgraden i uke 24 var høyest (87,1 %, 81/93) hos pasienter med *M. tuberculosis*-kulturer resistente mot kun rifampicin og isoniazid, 77,3 % (34/44) hos pasienter med pulmonal TB forårsaket av *M. tuberculosis* resistent mot rifampicin, isoniazid, andrelinjemidler til injeksjon eller fluorokinoloner, og lavest (54,1 %, 20/37) hos pasienter med *M. tuberculosis*-kulturer resistente mot rifampicin, isoniazid, andrelinjemidler til injeksjon og fluorokinoloner. Resistensgrad basert på resultater av følsomhetstesting ved sentrallaboratorium var ikke tilgjengelig for 31 pasienter i mITT-populasjonen. Disse pasientene ble ekskludert fra subgruppeanalysen basert på resistensgrad for *M. tuberculosis*-stamme.

I uke 120 ble det observert ekspektoratkulturkonvertering hos 148/205 (72,2 %) pasienter. Konverteringsgraden i uke 120 var høyest (73,1%, 68/93) hos pasienter med *M. tuberculosis*-kulturer resistente mot kun rifampicin og isoniazid, 70,5 % (31/44) hos pasienter med pulmonal TB forårsaket av *M. tuberculosis* resistent mot rifampicin, isoniazid, andrelinjemidler til injeksjon eller fluorokinoloner, og lavest (62,2 %, 23/37) hos pasienter med *M. tuberculosis*-kulturer resistente mot rifampicin, isoniazid, andrelinjemidler til injeksjon og fluorokinoloner.

I både uke 24 og uke 120 var andelen av respondere høyere blant pasienter med 3 eller flere virkestoffer (*in vitro*) i bakgrunnsregimet.

I den åpne C209-studien døde 6,9 % (16/233) av pasientene. Den vanligste dødsårsaken rapportert av utprøver var TB (9 pasienter). Åtte av ni pasienter som døde av TB, hadde ikke konvertert eller hadde hatt tilbakefall. Dødsårsaken hos resten av pasientene varierte.

STREAM stadium 2 var en åpen, multisenter, randomisert fase III-studie med aktiv kontroll gjennomført for å evaluere effekt og sikkerhet av SIRTURO gitt samtidig med andre orale legemidler mot TB i 40 uker hos pasienter med positivt ekspektoratutstryk for pulmonal TB forårsaket av *M. tuberculosis* resistent mot minst rifampicin, med eller uten ytterligere resistens mot isoniazid og/eller andrelinjemidler til injeksjon eller fluorokinoloner (men ikke begge).

Pasienter ble randomisert til én av fire behandlingsgrupper:

- Gruppe A (N = 32), behandlingen som ble brukt lokalt i samsvar med WHO's behandlingsretningslinjer fra 2011 med anbefalt 20 måneders varighet

- Gruppe B (N = 202), en 40 ukers kontrollbehandling med moksifloksacin eller levofloksacin, klofazimin, etambutol, pyrazinamid, med tillegg av injeksjoner med kanamycin, høydose isoniazid og protionamid de første 16 ukene (intensivfase)
- Gruppe C (N = 211), en 40 ukers behandling med SIRTURO, levofloksacin, klofazimin, etambutol og pyrazinamid, alle oralt, med tillegg av høydose isoniazid og protionamid de første 16 ukene (intensivfase)
- Gruppe D (N = 143), en 28 ukers behandling med SIRTURO, levofloksacin, klofazimin og pyrazinamid, med tillegg av injeksjoner med kanamycin og en høyere isoniaziddose de første 8 ukene (intensivfase)

SIRTURO ble gitt som 400 mg én gang daglig de første 2 ukene, og som 200 mg 3 ganger/uke de påfølgende 38 ukene (i gruppe C) eller 26 ukene (i gruppe D). Endringer i behandlingsregime var tillatt i alle grupper basert på utprøvers vurdering. Inklusjon i gruppe A og D ble stoppet prematurt på grunn av endringer i standard TB-behandling.

Det primære målet var å vurdere om andelen av pasienter med et gunstig effektresultat i gruppe C ikke var lavere enn den i gruppe B i uke 76. Det primære effektmålet var andelen av pasienter med et gunstig resultat i uke 76. Et gunstig resultat i uke 76 ble definert som minst 2 påfølgende negative kulturer og ingen ugunstig resultat. Et ugunstig resultat i uke 76 omfattet klinisk relevante endringer i behandling, mortalitet uavhengig av årsak, positivt resultat for minst 1 av de siste 2 kulturene eller ingen kulturresultater i uke 76-vinduet.

I den totale studiepopulasjonen (N = 588) var 59,9 % menn, medianalder var 32,7 år og 47,3 % var asiater, 36,6 % var fargede av afrikansk opprinnelse, 16,2 % var hvite og 16,5 % hadde samtidig hiv-infeksjon. De fleste pasientene hadde kavitasjon (73,1 %), med flere kaviteter hos 55,3 % av pasientene. Hos de 543 pasientene i den primære effektpopulasjonen (mITT-populasjon, definert som pasienter med en positiv kultur for *M. tuberculosis* ved screening eller randomisering) var 12,5 % av pasientenes *M. tuberculosis*-kulturer resistente mot rifampicin, men følsomme for isoniazid, 76,4 % hadde resistens mot minst rifampicin og isoniazid, og 11 % hadde resistens mot rifampicin, isoniazid og enten andrelinjemidler til injeksjon eller fluorokinoloner.

Tabell 4 viser andelen av pasienter med et gunstig eller ugunstig resultat i uke 76 i fase III-studien STREAM stadium 2. Andelen av pasienter med et gunstig resultat i uke 76 var 82,7 % i gruppe C sammenlignet med 71,1 % i gruppe B. Hovedårsaken til et ugunstig resultat i begge grupper var forlengelse eller endring av det tildelte behandlingsregimet. Begrensninger ved studien omfattet dens åpne design; endringer i de allokerede behandlingsregimene var tillatt ved behandlingssvikt, tilbakefall eller alvorlig toksisitet.

Tabell 4: Primæranalyse i STREAM stadium 2 (fase III-studie)

	mITT-populasjon	
	SIRTURO ^a (N = 196)	Aktiv kontroll ^b (N = 187)
Gunstig resultat i uke 76 n (%)	162 (82,7)	133 (71,1)
Ugunstig resultat i uke 76 n (%)	34 (17,3)	54 (28,9)
Årsaker til ugunstig resultat innen uke 76 ^c		
Behandling endret eller forlenget	16 (8,2)	43 (23,0)
Ingen kulturresultater i uke 76-vinduet	12 (6,1 %)	7 (3,7)
Dødsfall innen uke 76	5 (2,6)	2 (1,1)
Minst én av de siste 2 kulturene positiv i uke 76	1 (0,5)	2 (1,1)

mITT = modifisert intent-to-treat

^a Gruppe C 40 ukers regime med SIRTURO, levofloksacin, klofazimin, etambutol og pyrazinamid, alle oralt, med tillegg av høydose isoniazid og protionamid de første 16 ukene (intensivfase).

^b Gruppe B 40 ukers kontrollbehandling med moksifloksacin eller levofloksacin, klofazimin, etambutol, pyrazinamid, med tillegg av injeksjoner med kanamycin, høydose isoniazid og protionamid de første 16 ukene (intensivfase).

^c Pasienter ble klassifisert etter første hendelse som ga pasienten ugunstig resultat. Blant pasientene med et ugunstig resultat i uke 76 i kontrollgruppen, hadde 29 pasienter en behandlingsendring fra sin allokerte behandling som omfattet SIRTURO som del av et tilleggsregime.

Frekvensen av dødsfall var lik i behandlingsgruppene til uke 132. I gruppen som fikk SIRTURO i 40 uker, døde 11/211 (5,2 %) pasienter; den vanligste dødsårsaken var relatert til TB (5 pasienter). I gruppen som fikk aktiv kontroll i 40 uker, døde 8/202 (4,0 %) pasienter, inkludert 4 av 29 pasienter som fikk SIRTURO som del av en tilleggsbehandling; den vanligste dødsårsaken var relatert til luftveispatologi. Den justerte forskjellen i andel av fatale bivirkninger mellom gruppen med SIRTURO i 40 uker og gruppen med aktiv kontroll i 40 uker var 1,2 % [95 % KI (-2,8 %; 5,2 %)].

Pediatrikisk populasjon

Farmakokinetikk, sikkerhet og tolerabilitet av SIRTURO i kombinasjon med et bakgrunnsregime ble evaluert i studie C211, en enarmet, åpen, multikohort fase II-studie hos 30 pasienter med bekreftet eller sannsynlig pulmonal TB forårsaket av *M. tuberculosis* resistent mot minst rifampicin og isoniazid.

Pediatrikiske pasienter (i alderen 12 år til under 18 år)

Femten pasienter hadde en medianalder på 16 år (intervall: 14 til 17 år) og veide 38 til 75 kg. Det var 80 % jenter, 53 % fargede av afrikansk opprinnelse, 33 % hvite og 13 % asiater. Pasientene skulle fullføre minst 24 behandlingsuker med SIRTURO gitt som 400 mg én gang daglig de første 2 ukene og 200 mg 3 ganger/uke de påfølgende 22 ukene ved bruk av 100 mg tablett.

I undergruppen av pasienter med positiv dyrkningsprøve for pulmonal TB ved baseline, medførte behandling som omfattet bedakvilin en endring fra positiv til negativ dyrkningsprøve hos 75,0 % (6/8 mikrobiologisk evaluerbare pasienter) i uke 24.

Pediatrikiske pasienter (i alderen 5 år til under 12 år)

Femten pasienter hadde en medianalder på 7 år (intervall: 5 til 10 år) og veide 14 til 36 kg. Det var 60 % jenter, 60 % fargede av afrikansk opprinnelse, 33 % hvite og 7 % asiater. Pasientene skulle fullføre minst 24 behandlingsuker med SIRTURO gitt som 200 mg én gang daglig de første 2 ukene og 100 mg 3 ganger/uke de påfølgende 22 ukene ved bruk av 20 mg tablett.

I undergruppen av pasienter med positiv dyrkningsprøve for pulmonal TB ved baseline, medførte behandling som omfattet bedakvilin en endring fra positiv til negativ dyrkningsprøve hos 100 % (3/3 mikrobiologisk evaluerbare pasienter) i uke 24.

Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) har utsatt forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med SIRTURO i én eller flere undergrupper av den pediatriske populasjonen ved behandling av *M. tuberculosis* resistent mot minst rifampicin og isoniazid (se pkt. 4.2 for informasjon om pediatrisk bruk).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

De farmakokinetiske egenskapene til bedakvilin er undersøkt hos friske voksne og hos pasienter fra 5 års alder med aktiv TB. Bedakvilineksponeringen var lavere hos pasienter med pulmonal TB forårsaket av *M. tuberculosis* resistent mot minst rifampicin og isoniazid enn hos friske voksne.

Etter 2 uker med 400 mg bedakvilin én gang daglig var gjennomsnittlig (SD) C_{max} og AUC_{24h} ng-time/ml henholdsvis 3 060 (1 124) ng/ml og 41 510 (15 064) ng-time/ml for bedakvilin og henholdsvis 326 (135) ng/ml og 7 267 (3 029) ng-time/ml for M2-metabolitten hos voksne pasienter med pulmonal TB. Etter 38 uker med 200 mg bedakvilin tre ganger i uken var gjennomsnittlig (SD) C_{max} og AUC_{168h} ng-time/ml henholdsvis 1 787 (666) ng/ml og 168 376 (74 476) ng-time/ml for bedakvilin og henholdsvis 246 (103) ng/ml og 39 540 (17 220) ng-time/ml for M2-metabolitten.

Absorpsjon

Maksimal plasmakonsentrasjon (C_{max}) oppnås vanligvis ca. 5 timer etter dosering. C_{max} og arealet under plasmakonsentrasjonskurven (AUC) økte proporsjonalt opp til 700 mg enkeltdose og 400 mg én gang daglig i 14 dager. Inntak av bedakvilin sammen med mat gir omtrent dobbelt så høy relativ biotilgjengelighet sammenlignet med inntak i fastende tilstand. Bedakvilin bør derfor tas sammen med mat for å øke oral biotilgjengelighet.

Distribusjon

Bedakvilins plasmaproteinbinding var > 99,9 % hos alle undersøkte arter, inkludert mennesker. Plasmaproteinbindingen til den aktive metabolitten, M2, hos mennesker er minst 99,8 %. Hos dyr hadde bedakvilin og M2 omfattende distribusjon til de fleste vev, men opptak i hjernen var lavt.

Biotransformasjon

CYP3A4 er det viktigste CYP-isoenzymet involvert *in vitro* i metabolisering av bedakvilin og dannelse og metabolisme av M2.

In vitro hemmet ikke bedakvilin signifikant aktiviteten til noen av de undersøkte CYP450-enzymene (CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8/9/10, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4, CYP3A4/5 og CYP4A), og det induserte ikke aktiviteten til CYP1A2, CYP2C9 eller CYP2C19.

Bedakvilin og M2 var ikke P-gp-substrater *in vitro*. Bedakvilin var et svakt OCT1-, OATP1B1- og OATP1B3-substrat *in vitro*, mens M2 ikke var det. Bedakvilin var ikke et substrat for MRP2 og BCRP *in vitro*. Bedakvilin og M2 hemmet ikke P-gp-transportørene OATP1B1, OATP1B3, BCRP, OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, MATE1 og MATE2 i klinisk relevante konsentrasjoner *in vitro*. En *in vitro*-studie indikerte at bedakvilin muligens kan hemme BCRP ved konsentrasjonene som oppnås i tarmen etter oralt inntak. Klinisk relevans er ukjent.

Eliminasjon

Basert på prekliniske studier elimineres mesteparten av en gitt dose i fæces. Urinutskillelsen av uendret bedakvilin var < 0,001 % av dosen i kliniske studier, noe som indikerer at nyreclearance av uendret virkestoff ikke er signifikant. Etter at C_{max} er nådd, faller bedakvilinkonsentrasjonen trieksponensielt. Gjennomsnittlig terminal eliminasjonshalveringstid for både bedakvilin og M2 er ca. 5 måneder (fra 2 til 8 måneder). Denne lange terminale eliminasjonsfasen gjenspeiler sannsynligvis langsom frisetting av bedakvilin og M2 fra perifert vev.

Spesielle populasjoner

Nedsatt leverfunksjon

En enkeltdosestudie av SIRTURO med 8 deltakere med moderat nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh B) viste at eksponeringen for bedakvilin og M2 (AUC_{672t}) var 19 % lavere enn hos friske deltakere. Dosejustering anses ikke nødvendig hos pasienter med lett eller moderat nedsatt leverfunksjon. Bedakvilin er ikke undersøkt hos pasienter med sterkt nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.2).

Nedsatt nyrefunksjon

SIRTURO er hovedsakelig undersøkt hos pasienter med normal nyrefunksjon. Nyreutskillelse av uendret bedakvilin er ikke signifikant (< 0,001 %).

I en populasjonsfarmakokinetisk analyse av tuberkulosepasienter behandlet med SIRTURO 200 mg tre ganger i uken, ble kreatininclearance (40 til 227 ml/minutt) ikke funnet å påvirke bedakvilins farmakokinetiske parametre. Det forventes derfor ikke at lett eller moderat nedsatt nyrefunksjon vil ha noen klinisk relevant effekt på bedakvilineksponeringen. Hos pasienter med sterkt nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance < 30 ml/min) eller terminal nyresykdom som krever hemodialyse eller peritonealdialyse, kan imidlertid bedakvilinkonsentrasjonen være økt som følge av endret absorpsjon, distribusjon og metabolisme av virkestoff sekundært til nedsatt nyrefunksjon. Da bedakvilin har høy plasmaproteinbindingsgrad, er det lite sannsynlig at det i signifikant grad fjernes fra plasma ved hemodialyse eller peritonealdialyse.

Pediatrike pasienter

Hos pediatrike pasienter i alderen 5 år til under 18 år som veier 15 kg til under 30 kg, er gjennomsnittlig plasmaeksponering for bedakvilin (AUC_{168h}) i uke 24 forventet å være 152 mikrog·time/ml (90 % prediksjonsintervall: 54,3 til 313 mikrog·time/ml) ved behandling med anbefalt vektbasert doseringsregime. Hos pediatrike pasienter som veier 30 til 40 kg, er gjennomsnittlig plasmaeksponering for bedakvilin (AUC_{168h}) i uke 24 forventet å være høyere (gjennomsnitt: 229 mikrog·time/ml, 90 % prediksjonsintervall: 68,0 til 484 mikrog·time/ml) sammenlignet med voksne pasienter. Hos pediatrike pasienter i alderen 5 år til under 18 år som veier mer enn 40 kg, er gjennomsnittlig plasmaeksponering for bedakvilin (AUC_{168h}) i uke 24 forventet å være 165 mikrog·time/ml (90 % prediksjonsintervall: 51,2 til 350 mikrog·time/ml) ved behandling med anbefalt vektbasert doseringsregime. Gjennomsnittlig plasmaeksponering for bedakvilin (AUC_{168h}) i uke 24 hos voksne var forventet å være 127 mikrog·time/ml (90 % prediksjonsintervall: 39,7 til 249 mikrog·time/ml). Farmakokinetikken til SIRTURO hos pediatrike pasienter under 5 år eller som veier mindre enn 15 kg har ikke blitt fastslått.

Eldre pasienter

I en populasjonsfarmakokinetisk analyse av tuberkulosepasienter behandlet med SIRTURO, ble alder ikke funnet å påvirke bedakvilins farmakokinetikk.

Hos fem pasienter i alderen 65 til 69 år var den systemiske bedakvilineksponeringen lik den hos andre voksne.

Rase

I en populasjonsfarmakokinetisk analyse av tuberkulosepasienter behandlet med SIRTURO, ble bedakvilineksponeringen funnet å være lavere hos pasienter av afrikansk avstamning enn hos pasienter fra andre rasegrupper. Den lavere bedakvilineksponeringen hos pasienter av afrikansk avstamning var ikke forbundet med lavere effekt i kliniske studier, og dosejustering er ikke nødvendig.

Kjønn

I en populasjonsfarmakokinetisk analyse av tuberkulosepasienter behandlet med SIRTURO, ble det ikke observert noen klinisk relevante forskjeller i eksponering hos menn og kvinner.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Det er gjennomført toksikologistudier med dyr med bedakvilinadministrering til mus i inntil 3 måneder, til rotter i inntil 6 måneder og til hunder i inntil 9 måneder. Eksponeringen av bedakvilin i plasma (AUC) hos rotter og hunder var tilsvarende som observert hos mennesker. Bedakvilin var forbundet med virkninger i målorganer, som inkluderte det monocyttofagocytiske system (MPS), skjelettmuskler, lever, mage, pankreas og hjertemuskel. Alle disse toksiske virkningene, unntatt MPS-effekter, ble overvåket klinisk. I MPS hos alle arter ble også pigmentfylte og/eller skumcellemakrofager sett i forskjellige vev, forenlig med fosfolipidose. Betydning av fosfolipidose hos mennesker er ukjent. De fleste observerte endringene forekom etter langvarig daglig dosering og påfølgende økninger i plasma- og vevskonsentrasjon av virkestoff. Etter avsluttet behandling viste alle indikasjoner på toksisitet delvis til god bedring.

I en karsinogenitetsstudie induserte bedakvilin ingen behandlingsrelaterte økninger i tumorinsidens hos rotter, ved de høye dosene 20 mg/kg/døgn hos hanner og 10 mg/kg/døgn hos hunner. Sammenlignet med eksponering (AUC) observert hos pasienter med pulmonal TB i fase II-studiene med bedakvilin, var eksponeringen (AUC) hos rotter ved høye doser tilsvarende hos hanner og dobbelt så høy hos hunner for bedakvilin, og tre ganger så høy hos hanner og dobbelt så høy hos hunner for M2.

Gentoksisitetstester *in vitro* og *in vivo* indikerte at bedakvilin ikke hadde mutagene eller klastogene effekter.

Bedakvilin påvirket ikke fertilitet når det ble undersøkt hos hannrotter. Tre av 24 hannrotter behandlet med høye bedakvilindoser, fikk intet avkom i fertilitetsstudien. Det ble registrert normal spermatogenese og normal mengde spermatozoer i bitestikler hos disse dyrene. Det ble ikke sett strukturelle avvik i testikler og bitestikler etter inntil 6 måneders bedakvilinbehandling. Det ble ikke observert relevante bedakvilinrelaterte virkninger på utviklingstoksisitetsparametre hos rotter og kaniner. Den tilsvarende plasmaeksponeringen (AUC) var dobbelt så høy hos rotter som hos mennesker. Hos rotter ble det ikke observert bivirkninger i en studie av pre- og postnatal utvikling ved en maternal plasmaeksponering (AUC) tilsvarende eksponeringen hos mennesker, og ved en eksponering hos avkom 3 ganger høyere enn hos voksne mennesker. Det var ingen påvirkning av maternal behandling med bedakvilin ved noe dosenivå på seksuell modning, atferdsutvikling, paringsevne, fertilitet eller reproduksjonskapasitet hos F1-generasjonsdyr. Reduksjon i kroppsvekt hos avkom ble registrert i høydosegruppen i diegivingsperioden etter eksponering for bedakvilin via melk, og var ikke en følge av eksponering *in utero*. Bedakvilinkonsentrasjonen i melk var 6 til 12 ganger høyere enn maksimalkonsentrasjonen observert i maternal plasma.

I en toksisitetsstudie på juvenile rotter var høyeste nivå uten observerte bivirkninger (NOAEL, no observed adverse effect level) 15 mg/kg/døgn (maksimaldose 45 mg/kg/døgn) for observasjoner av diffus inflammasjon og/eller degenerasjon i skjelettmuskulatur (reversibel), øsofagus (reversibel) og tunge (reversibel), leverhypertrofi (reversibel) og kortikomedullær renal mineralisering (delvis restituering hos hanner og ingen restituering hos hunner innen 8 uker etter avsluttet eksponering). NOAEL tilsvarer et plasma AUC_{24h} på 13,1 og 35,6 mikrog·time/ml for bedakvilin (~0,7 x klinisk dose) og 10,5 og 16,3 mikrog·time/ml for bedakvilins N-monodesmetylmetylmetabolitt (M2) (~1,8 x klinisk dose) hos henholdsvis hanner og hunner.

Evalueringsstudier av miljørisiko (Environmental risk assessment, ERA)

Risikovurderingsstudier har vist at bedakvilin har potensial til å være vedvarende bioakkumulativ og toksisk for miljøet (se pkt. 6.6).

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpstoffer

SIRTURO 20 mg tabletter

Cellulose, mikrokrySTALLinsk
Krysspovidon
Silika, kolloidal vannfri
Hypromellose
Polysorbat 20
Natriumstearylfumarat

SIRTURO 100 mg tabletter

Laktosemonohydrat
Maisstivelse
Hypromellose
Polysorbat 20
MikrokrySTALLinsk cellulose
Krysskarmellosenatrium
Silika, kolloidal vannfri
Magnesiumstearat

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

SIRTURO 20 mg tabletter

3 år

SIRTURO 100 mg tabletter

3 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser vedrørende temperatur.

SIRTURO 20 mg tabletter

Oppbevares i originalbeholderen. Hold beholderen tett lukket for å beskytte mot lys og fuktighet. Ikke fjern tørkemidlet.

SIRTURO 100 mg tabletter

Oppbevares i originalbeholderen eller originalpakningen for å beskytte mot lys.

6.5 Emballasje (type og innhold)

SIRTURO 20 mg tabletter

Hvit, opak boks av høytehetetspolyetylen (HDPE), med barnesikret lokk av polypropylen (PP) med aluminiuminduksjonsforsegling. Hver boks inneholder 60 tabletter og tørkemiddel av silikagel.

SIRTURO 100 mg tabletter

Hvit HDPE-boks med barnesikret PP-lokk med aluminiuminduksjonsforsegling inneholdende 188 tabletter.

Eske inneholdende 4 gjennomtrykksblisterbrett (med 6 tabletter per brett). Tablettene er pakket i aluminium/aluminiumsfolie blisterpakninger.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Dette legemidlet kan utgjøre en miljørisiko (se pkt. 5.3).

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav (se pkt. 5.3).

SIRTURO 20 mg tablett kan også administreres via en ernæringssonde (8 French eller større) som følger:

- Løs opp inntil 5 tabletter i 50 ml vann uten kullsyre og bland godt. Blandingen skal være hvit til nesten hvit med synlige partikler.
- Administrer umiddelbart via ernæringssonde.
- Gjenta med flere tabletter til ønsket dose nås.
- Skyll med ytterligere 25 ml vann for å sørge for at det ikke er tablettrester igjen i materiell brukt til tilberedning eller i ernæringssonden.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgia

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/13/901/001
EU/1/13/901/002
EU/1/13/901/003

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 5. mars 2014
Dato for siste fornyelse: 20. desember 2022

10. OPPDATERINGSDATO

06/2024

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <https://www.ema.europa.eu>.