

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan nye sikkerhedsoplysninger hurtigt tilvejebringes. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger. Se i pkt. 4.8, hvordan bivirkninger indberettes.

1. LÆGEMIDLETS NAVN

SIRTURO 20 mg tabletter
SIRTURO 100 mg tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

SIRTURO 20 mg tabletter

Hver tablet indeholder bedaquilinfumarat svarende til 20 mg bedaquilin.

SIRTURO 100 mg tabletter

Hver tablet indeholder bedaquilinfumarat svarende til 100 mg bedaquilin.

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på

Hver tablet indeholder 145 mg lactose (som monohydrat).

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

SIRTURO 20 mg tabletter

Tablet.

Ubelagt, hvid til næsten hvid aflang tablet (12,0 mm lang x 5,7 mm bred) med delekærv på begge sider, præget med "2" og "0" på den ene side og intet på den anden side.

Tabletten kan deles i to lige store doser.

SIRTURO 100 mg tabletter

Tablet.

Uovertrukket, hvid til næsten hvid, rund bikonveks tablet, 11 mm i diameter, præget med "T" over "207" på den ene side og "100" på den anden side.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

SIRTURO er indiceret til anvendelse som led i en passende kombinationsbehandling af multiresistent lungetuberkulose (MDR-TB) hos voksne og pædiatriske patienter (5 år til under 18 år med en vægt på mindst 15 kg), når det ikke er muligt at sammensætte et andet virksomt behandlingsregime på grund af forhold vedrørende resistens eller tolerabilitet (se pkt. 4.2, 4.4 og 5.1). Der henvises til officielle vejledninger i korrekt anvendelse af antibakterielle midler.

4.2 Dosering og administration

Behandling med SIRTURO bør indledes og monitoreres af en læge med erfaring i behandling af multiresistent *Mycobacterium tuberculosis*.

WHO's retningslinjer skal tages i betragtning ved valg af et egnet kombinationsregime.

Anvend kun SIRTURO i kombination med andre lægemidler, som patientens MDR-TB-isolat har vist sig følsomt over for *in vitro* eller sandsynligvis vil være følsomt over for. For specifikke dosisbefalinger for de lægemidler, der anvendes i kombination med SIRTURO, henvises til de respektive produktresuméer.

Det anbefales at administrere SIRTURO under overvågning som DOT (directly observed therapy).

Dosering

Voksne patienter

Den anbefalede dosering af SIRTURO hos voksne patienter (18 år og ældre) er vist i tabel 1.

Tabel 1: Anbefalet dosering af SIRTURO hos voksne patienter

Population	Doseringsanbefaling	
	Uge 1–2	Uge 3–24 ^a
Voksne (18 år og ældre)	400 mg oralt en gang om dagen	200 mg oralt tre gange om ugen

^a Mindst 48 timer mellem doserne

Den samlede behandlingsvarighed med SIRTURO er 24 uger. SIRTURO skal tages i forbindelse med et måltid.

Pædiatriske patienter

Den anbefalede dosering af SIRTURO hos pædiatriske patienter (5 år til under 18 år) er baseret på legemsvægt og er vist i tabel 2.

Tabel 2: Anbefalet dosering af SIRTURO hos pædiatriske patienter (5 år til under 18 år)

Legemsvægt	Anbefalet dosering	
	Uge 1–2	Uge 3–24 ^a
Større end eller lig med 15 kg til under 20 kg	160 mg oralt en gang om dagen	80 mg oralt tre gange om ugen
Større end eller lig med 20 kg til under 30 kg	200 mg oralt en gang om dagen	100 mg oralt tre gange om ugen
Større end eller lig med 30 kg	400 mg oralt en gang om dagen	200 mg oralt tre gange om ugen

^a Mindst 48 timer mellem doserne

Den samlede behandlingsvarighed med SIRTURO er 24 uger. SIRTURO skal tages i forbindelse med et måltid.

Behandlingsvarighed

Den samlede behandlingsvarighed med SIRTURO er 24 uger. Data vedrørende længere behandlingsvarighed er meget begrænset. Når behandling med Sirturo anses for nødvendigt ud over 24 uger for at opnå helbredende behandling, kan en længere varighed af behandlingen overvejes under tæt overvågning af sikkerheden (se pkt. 4.8)

Glemte doser

Patienterne bør rådes til at tage SIRTURO nøjagtigt som anvist af lægen og til at gennemføre hele behandlingsforløbet.

Hvis patienten glemmer en dosis i løbet af de første to ugers behandling, bør den glemte dosis ikke erstattes, men patienten skal fortsætte i henhold til den sædvanlige behandlingsplan.

Hvis en dosis glemmes fra og med uge 3, skal patienten tage den glemte dosis snarest muligt og derefter genoptage behandlingsplanen med tre doser ugentligt. Den samlede dosis af SIRTURO i løbet af en 7-dages periode må ikke overstige den anbefalede ugentlige dosering (og der skal gå mindst 24 timer mellem hvert indtag).

Ældre (i alderen ≥ 65 år)

Der foreligger begrænsede kliniske data (N = 2) om anvendelse af SIRTURO til ældre patienter.

Nedsat leverfunktion

Det er ikke nødvendigt at justere dosis af SIRTURO hos patienter med let til moderat nedsat leverfunktion (se pkt. 5.2). SIRTURO bør anvendes med forsigtighed hos patienter med moderat nedsat leverfunktion (se pkt. 5.2). SIRTURO er ikke undersøgt hos patienter med svært nedsat leverfunktion, og det anbefales ikke til denne population.

Nedsat nyrefunktion

Det er ikke nødvendigt at justere dosis af SIRTURO hos patienter med let til moderat nedsat nyrefunktion. SIRTURO bør anvendes med forsigtighed til patienter med svært nedsat nyrefunktion (kreatininclearance < 30 ml/min) eller nyresygdom i terminalstadiet, der kræver hæmodialyse eller peritonealdialyse (se pkt. 5.2).

Pædiatrisk population

SIRTURO's sikkerhed og virkning hos børn i alderen < 5 år eller med en vægt på under 15 kg er endnu ikke klarlagt.

Der foreligger ingen data.

SIRTURO kan medtages i behandlingsregimet for børn, der er 5 år gamle eller derover, og som vejer mindst 15 kg med bekræftet eller sandsynlig MDR-TB-sygdom, som har fået stillet diagnosen på baggrund af kliniske tegn og symptomer på pulmonal MDR-TB, passende epidemiologisk kontekst og i overensstemmelse med internationale/lokale retningslinjer (se pkt. 4.1).

Administration

SIRTURO skal indtages per os i forbindelse med et måltid, da den orale biotilgængelighed omtrent fordobles ved administration sammen med føde (se pkt. 5.2). Der er én metode til administration af SIRTURO 100 mg tabletter og fire forskellige muligheder for administration af SIRTURO 20 mg tabletter. Alle administrationsmetoder kræver, at SIRTURO tages i forbindelse med et måltid.

SIRTURO 20 mg tabletter

*Administration af 20 mg tabletter til patienter, som **kan** synke hele tabletter:*

SIRTURO 20 mg tablet skal synkes hel eller som to lige store dele (brug delekærven til at dele tabletten). Tabletterne skal synkes med vand og tages i forbindelse med et måltid.

*Administration af 20 mg tabletter til patienter, som **ikke kan** synke hele tabletter:*

Opløst i vand og administreret sammen med væske eller blød mad

Hvis patienten har svært ved at synke hele tabletter, kan SIRTURO 20 mg tablet opløses i vand og derefter administreres. For at lette administration kan vandet med den opløste tablet blandes med anden væske (f.eks. vand, mælkeprodukt, æblejuice, appelsinjuice, tranebærjuice eller sodavand) eller blød mad (f.eks. yoghurt, æblemos, moset banan eller grød) på følgende måde:

- Opløs tabletterne i vand (højest 5 tabletter i 5 ml vand) i en kop.
- Bland koppers indhold godt, indtil tabletterne er helt opløst, og administrer straks koppers indhold oralt sammen med et måltid. For at lette administration kan vandet med den opløste tablet blandes med mindst 5 ml væske eller 1 teskefuld blød mad, hvorefter koppers indhold straks administreres oralt.

- Hvis den samlede dosis kræver mere end 5 tabletter, gentages ovenstående klargøringstrin med det nødvendige antal ekstra tabletter, indtil den ønskede dosis er nået.
- Sørg for, at der ikke efterlades tabletrester i koppen. Tilsæt mere væske eller blød mad, og administrer straks koppens indhold oralt.

Knust og blandet med blød mad

SIRTURO 20 mg tabletter kan knuses og blandes med blød mad (f.eks. yoghurt, æblemos, moset banan eller grød) straks inden brug og administreres oralt. Sørg for, at der ikke efterlades tabletrester i skålen. Tilsæt mere blød mad, og administrer straks skålens indhold.

For oplysninger om administration gennem en ernæringssonde, se pkt. 6.6.

SIRTURO 100 mg tabletter

SIRTURO 100 mg tabletter bør synkes hele med vand.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Der foreligger ingen kliniske data om anvendelse af SIRTURO til behandling af:

- ekstrapulmonal tuberkulose (f.eks. i centralnervesystemet, knogler)
- infektioner, der skyldes andre arter af mykobakterier end *Mycobacterium tuberculosis*
- latent infektion med *Mycobacterium tuberculosis*.

Der foreligger ingen kliniske data om anvendelse af SIRTURO som led i kombinationsregime til at behandle lægemiddelfølsomt *Mycobacterium tuberculosis*.

Resistens over for bedaquilin

For at forebygge udvikling af resistens over for bedaquilin må bedaquilin kun bruges i et egnet kombinationsregime til behandling af MDR-TB som anbefalet i officielle retningslinjer, som for eksempel fra WHO.

Mortalitet

I C208, som er et 120-ugers studie med voksne, hvor SIRTURO blev administreret i 24 uger i kombination med et baggrundsregime, forekom der flere dødsfald i SIRTURO-gruppen end i placebogruppen (se pkt. 5.1). Den skæve fordeling af dødsfald er ikke afklaret; der er ikke fundet bevis for en årsagssammenhæng med SIRTURO-behandling. Se pkt. 5.1 for yderligere oplysninger om dødsfald i C209-studiet.

Kardiovaskulær sikkerhed

Bedaquilin forlænger QTc-intervallet. Der skal optages EKG, før behandlingen initieres og mindst en gang om måneden efter påbegyndt behandling med bedaquilin. Der skal bestemmes serumværdier af kalium, calcium og magnesium ved baseline, og abnorme værdier bør korrigeres. Ved påvisning af QT-forlængelse bør der udføres opfølgende monitorering af elektrolytter (se pkt. 4.5 og 4.8).

Det kan ikke udelukkes, at der kan forekomme en additiv eller synergistisk virkning på QT-forlængelsen, når bedaquilin administreres samtidig med andre lægemidler, der forlænger QTc-intervallet (inklusive delamanid og levofloxacin) (se pkt. 4.5). Forsigtighed tilrådes ved ordination af bedaquilin samtidig med lægemidler med kendt risiko for QT-forlængelse. Hvis samtidig administration af sådanne lægemidler og bedaquilin skønnes nødvendig, anbefales klinisk monitorering, inklusive hyppig EKG-vurdering.

Hvis samtidig administration af clofazimin og bedaquilin skønnes nødvendig, anbefales klinisk monitorering, inklusive hyppig EKG-vurdering (se pkt. 4.5).

Der anbefales ikke at initiere behandling med SIRTURO hos patienter i følgende tilfælde, med mindre fordelene ved bedaquilin anses for at opveje den mulige risiko:

- hjerteinsufficiens
- QT-interval korrigeret med Fridericia-metoden (QTcF) > 450 ms (bekræftet af gentaget elektrokardiogram)
- kongenit QT-forlængelse i personlig eller familiær anamnese
- anamnestisk eller aktuel hypothyroidisme
- anamnestisk eller aktuel bradyarytmi
- anamnestisk torsades de pointes
- ledsagende administration af antibiotika i form af fluorquinoloner, som har potentiale for væsentlig forlængelse af QT-intervallet (d.v.s. gatifloxacin, moxifloxacin og sparfloxacin).
- hypokaliæmi.

SIRTURO-behandlingen skal seponeres, hvis patienten får:

- klinisk signifikant ventrikulær arytmie
- QTcF-interval på > 500 ms (bekræftet af nyt elektrokardiogram).

I tilfælde af synkope skal der optages EKG med henblik på påvisning af eventuel QT-forlængelse.

Hepatisk sikkerhed

I kliniske studier med voksne og pædiatriske patienter sås forhøjede aminotransferaser eller aminotransferasestigning ledsaget af total-bilirubin $\geq 2x$ ULN under administration af SIRTURO sammen med baggrundsregimet (se pkt. 4.8). Patienterne bør monitoreres under hele behandlingsforløbet, eftersom stigningerne i leverenzymmer var længe om at indtræffe og steg gradvist i løbet af de 24 uger. Patienterne bør monitoreres for symptomer og have udført laboratorieundersøgelser (ALAT, ASAT, basisk fosfatase og bilirubin) ved baseline, hver måned under behandlingen og ellers efter behov. Hvis ASAT eller ALAT overstiger 5 gange øvre grænse for normalområdet (ULN), bør behandlingen tages op til fornyet vurdering, og SIRTURO og/eller et eventuelt hepatotoksisk baggrundslægemiddel bør seponeres.

Andre hepatotoksiske lægemidler samt alkohol bør undgås under behandling med SIRTURO, især hos patienter med nedsat leverfunktion.

Pædiatriske patienter

Hos unge, der vejer mellem 30 og 40 kg, forudses den gennemsnitlige eksponering at være højere sammenlignet med voksne patienter (se pkt. 5.2). Dette kan være forbundet med en øget risiko for QT-forlængelse eller hepatotoksicitet.

Interaktioner med andre lægemidler

CYP3A4-induktorer

Bedaquilin metaboliseres af CYP3A4. Samtidig administration af bedaquilin og lægemidler, der inducerer CYP3A4, kan nedsætte bedaquilins plasmakoncentration og reducere stoffets terapeutiske virkning. Samtidig administration af bedaquilin og moderate eller potente CYP3A4-induktorer til systemisk brug bør derfor undgås (se pkt. 4.5).

CYP3A4-hæmmere

Samtidig administration af bedaquilin og moderate eller stærke CYP3A4-hæmmere kan øge systemisk eksponering for bedaquilin, hvilket potentielt kan øge risikoen for bivirkninger (se pkt. 4.5). En kombination af bedaquilin administreret sammen med moderate eller stærke CYP3A4-hæmmere til systemisk brug bør derfor ikke gives i længere tid end 14 dage i træk. Hvis samtidig administration er

nødvendig, anbefales hyppigere monitorering af patienten med optagelse af elektrokardiogram og kontrol af aminotransferaser.

Patienter inficeret med human immundefekt virus (hiv)

Der foreligger ingen data om klinisk sikkerhed og virkning af bedaquilin ved samtidig administration af antiretrovirale midler.

Der foreligger kun begrænsede data om bedaquilins virkning på hiv-inficerede voksne patienter, der ikke får antiretrovirale (ARV) midler. Alle de undersøgte patienter havde et CD4+ cellletal $> 250 \times 10^6$ celler/l (N = 22, se pkt. 4.5).

Lactoseintolerans og lactasemangel

SIRTURO 100 mg tabletter

SIRTURO 100 mg tabletter indeholder lactose og bør ikke anvendes til patienter med arvelig galactoseintolerans, total lactasemangel eller glucose/galactosemalabsorption.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Bedaquilins elimination er ikke karakteriseret fuldstændigt *in vivo*. CYP3A4 er det væsentligste CYP-isoenzym, der indgår *in vitro* i metabolismen af bedaquilin og dannelse af metabolitten *N*-monodesmethyl (M2). Udskillelse af bedaquilin i urinen er ubetydelig. Bedaquilin og M2 er ikke substrater for eller hæmmere af P-glykoprotein.

CYP3A4-induktorer

Under samtidig administration af CYP3A4-induktorer kan eksponeringen for bedaquilin være nedsat.

I et interaktionsstudie af en enkelt dosis bedaquilin og én daglig dosis rifampicin (en potent induktor) hos raske voksne forsøgspersoner blev eksponeringen (AUC) for bedaquilin reduceret med 52 % [90 % CI (-57; -46)]. På grund af potentiel reduktion af bedaquilins terapeutiske virkning ved et fald i systemisk eksponering bør det undgås samtidigt at administrere bedaquilin og moderate eller potente CYP3A4-induktorer (f.eks. efavirenz, etravirin, rifamyciner inklusive rifampicin, rifapentin og rifabutin, carbamazepin, phenytoin, perikon (*Hypericum perforatum*)) til systemisk brug.

CYP3A4-hæmmere

Eksponeringen for bedaquilin kan stige under samtidig administration af CYP3A4-hæmmere.

Kortvarig samtidig administration af bedaquilin og ketoconazol (potent CYP3A4-hæmmer) til raske voksne forsøgspersoner øgede eksponeringen (AUC) for bedaquilin med 22 % [90 % CI (12; 32)]. Der vil måske kunne ses en mere udtalt virkning på bedaquilin under længerevarende samtidig administration af ketoconazol eller andre CYP3A4-hæmmere.

Der foreligger ingen sikkerhedsdata fra studier med gentagne doser bedaquilin, hvor doseringen var højere end den indicerede dosis. På grund af den potentielle risiko for bivirkninger ved stigning i systemisk eksponering bør langvarig samtidig administration af bedaquilin og moderate eller stærke CYP3A4-hæmmere (f.eks. ciprofloxacin, erythromycin, fluconazol, clarithromycin, ketoconazol, ritonavir) til systemisk brug ikke finde sted i længere tid end 14 dage i træk. Hvis samtidig administration er nødvendig, anbefales hyppigere monitorering af patienten med optagelse af elektrokardiogram og kontrol af aminotransferaser (se pkt. 4.4).

Andre tuberkulostatika

Korttids samtidig administration af bedaquilin med isoniazid/pyrazinamid til raske voksne forsøgspersoner førte ikke til klinisk relevante ændringer i eksponeringen (AUC) for bedaquilin,

isoniazid eller pyrazinamid. Det er ikke nødvendigt at justere dosis af isoniazid eller pyrazinamid under samtidig administration af bedaquilin.

I et placebokontrolleret klinisk studie med patienter med multiresistent *Mycobacterium tuberculosis* påvirkede samtidig administration af bedaquilin ikke i væsentlig grad de farmakokinetiske egenskaber af ethambutol, kanamycin, pyrazinamid, ofloxacin eller cycloserin.

Antiretrovirale lægemidler

I et interaktionsstudie af en enkelt dosis bedaquilin og gentagne doser lopinavir/ritonavir til voksne steg eksponeringen (AUC) for bedaquilin med 22 % [90 % CI (11; 34)]. Der vil muligvis kunne observeres en mere udtalt påvirkning af eksponeringen for bedaquilin i plasma ved længerevarende samtidig administration af lopinavir/ritonavir. Publicerede data fra voksne patienter behandlet med bedaquilin som del af en behandling for lægemiddelresistent TB og lopinavir/ritonavirbaseret antiretroviral behandling har vist, at eksponeringen (AUC) for bedaquilin over 48 timer steg cirka 2 gange. En sådan øgning skyldes formentlig ritonavir. Hvis fordelene opvejer risikoen, kan SIRTURO administreres med forsigtighed sammen med lopinavir/ritonavir. Der må forventes øget eksponering for bedaquilin i plasma, når lægemidlet administreres samtidig med andre ritonavir-boostede hiv-proteasehæmmere. Bemærk, at det ikke er tilrådeligt at ændre doseringen af bedaquilin i tilfælde af samtidig behandling med lopinavir/ritonavir eller andre ritonavir-boostede hiv-proteasehæmmere. Der er ingen data, der understøtter en nedsat bedaquilindosis under sådanne omstændigheder.

Samtidig administration af en enkelt dosis bedaquilin og gentagne doser nevirapin til voksne førte ikke til klinisk relevante ændringer i eksponeringen for bedaquilin. Der foreligger ingen kliniske data om samtidig administration af bedaquilin og antiretrovirale midler til voksne patienter, der samtidig er inficeret med human immunodefekt virus og multiresistent *Mycobacterium tuberculosis* (se pkt. 4.4). Efavirenz er en moderat CYP3A4-induktor, og samtidig administration af bedaquilin kunne føre til reduceret eksponering for bedaquilin og dermed nedsat virkning, hvorfor dette ikke kan anbefales.

Lægemidler der forlænger QT-intervallet

Der foreligger begrænsede oplysninger om risikoen for farmakodynamisk interaktion mellem bedaquilin og lægemidler, der forlænger QT-intervallet. I et interaktionsstudie af bedaquilin og ketoconazol til voksne sås en større påvirkning af QTc efter gentagne doser bedaquilin og ketoconazol i kombination end efter gentagne doser af de to lægemidler hver for sig. Det kan ikke udelukkes, at der kan forekomme additiv eller synergistisk påvirkning af QT-forlængelsen fremkaldt af bedaquilin ved samtidig administration af andre lægemidler, der forlænger QT-intervallet, og hyppig monitorering anbefales (se pkt. 4.4).

QT-interval og samtidig brug af clofazimin

I et åbent fase IIb-studie var de gennemsnitlige stigninger i QTcF større hos de 17 voksne forsøgspersoner, der samtidig fik clofazimin i uge 24 (gennemsnitlig ændring fra en referenceværdi på 31,9 ms) end hos forsøgspersoner, der ikke samtidig fik clofazimin i uge 24 (gennemsnitlig ændring fra referenceværdi på 12,3 ms) (se pkt. 4.4).

Pædiatrisk population

Interaktionsstudier er kun udført hos voksne.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Graviditet

Der foreligger begrænsede data om anvendelse af SIRTURO til gravide kvinder. Dyrestudier indikerer hverken direkte eller indirekte skadelige virkninger, hvad angår reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3).

For en sikkerheds skyld skal SIRTURO undgås under graviditeten, medmindre fordelene ved behandlingen anses at opveje risikoen.

Amning

Det er ukendt, om bedaquilin eller dets metabolitter udskilles i human mælk.

Hos rotter var koncentrationen af bedaquilin i mælk 6-12 gange højere end den maksimale koncentration observeret i moderdyrets plasma. Der sås fald i legemsvægt hos afkommet under diegivning i højdosis grupper (se pkt. 5.3).

På grund af potentielle bivirkninger hos børn, der ammes, skal det besluttes, om amning skal ophøre eller behandling med SIRTURO seponeres, idet der tages højde for fordelene ved amning for barnet i forhold til de terapeutiske fordele for moderen.

Fertilitet

Der foreligger ingen humane data om bedaquilins virkninger på fertilitet. Hos hunrotter sås ingen virkninger på parring eller fertilitet af behandling med bedaquilin, mens der blev observeret nogle virkninger hos hanrotter (se pkt. 5.3).

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Bedaquilin kan i mindre grad påvirke evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Der er rapporteret om svimmelhed hos visse patienter ved administration af bedaquilin, og der skal tages højde for dette ved vurdering af en patients evne til at føre motorkøretøj og betjene maskiner (se pkt. 4.8).

4.8 Bivirkninger

Resumé af sikkerhedsprofilen

SIRTURO's bivirkninger blev påvist i poolede data fra kliniske fase IIb-studier (såvel kontrollerede som ikke kontrollerede, C208 og C209), der omfattede 335 voksne patienter, som fik SIRTURO i kombination med et baggrundsregime af tuberkulostatika. Grundlaget for at vurdere årsagssammenhængen mellem bivirkninger og SIRTURO var ikke begrænset til disse studier, men blev også baseret på gennemgang af de poolede sikkerhedsdata fra fase I- og fase IIa-studier med voksne. De hyppigste bivirkninger (hos > 10,0 % af patienterne) under behandling med SIRTURO i de kontrollerede studier var kvalme (35,3 % i SIRTURO-gruppen vs. 25,7 % i placebogruppen), artralgi (29,4 % vs. 20,0 %), hovedpine (23,5 % vs. 11,4 %), opkastning (20,6 % vs. 22,9 %) og svimmelhed (12,7 % vs. 11,4 %). Med hensyn til bivirkninger for de lægemidler, der anvendes i kombination med SIRTURO, henvises til de respektive produktresuméer.

Bivirkninger opstillet i tabelform.

I tabellen nedenfor vises bivirkninger af SIRTURO indberettet fra kontrollerede studier med 102 voksne patienter, der blev behandlet med SIRTURO.

Bivirkningerne er opstillet efter systemorganklasse og hyppighed. Hyppighedskategorierne defineres således: meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$) og ikke almindelig ($\geq 1/1\ 000$ til $< 1/100$).

Systemorganklasse	Hyppighed	Bivirkninger
Nervesystemet	Meget almindelig	Hovedpine, svimmelhed
Hjerte	Almindelig	QT-forlængelse på EKG
Mave-tarm-kanalen	Meget almindelig	Kvalme, opkastning
	Almindelig	Diaré
Lever og galdeveje	Almindelig	Forhøjede aminotransferaser*

Knogler, led, muskler og bindevæv	Meget almindelig	Artralgi
	Almindelig	Myalgi

* 'Forhøjede aminotransferaser' omfattede forhøjet ASAT, forhøjet ALAT, forhøjet leverenzym, abnorm leverfunktion og forhøjede aminotransferaser (se afsnittet nedenfor).

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Hjerte og kar

I det kontrollerede fase IIb-studie (C208) blev der observeret gennemsnitlig øgning af baselineværdier af QTcF fra og med den første vurdering efter behandlingen (9,9 ms i uge 1 for SIRTURO og 3,5 ms for placebo). Den største gennemsnitlige øgning af baselineværdier af QTcF under de 24 ugers behandling med SIRTURO var 15,7 ms (i uge 18). Efter endt behandling med SIRTURO (dvs. efter uge 24) blev øgningerne af QTcF i SIRTURO-gruppen gradvist mindre udtalte. Den største gennemsnitlige øgning af baselineværdier af QTcF i placebo-gruppen i de første 24 uger var på 6,2 ms (ligeledes i uge 18) (se pkt. 4.4).

I det åbne fase IIb-studie (C209), hvor patienter uden andre behandlingsmuligheder blev behandlet for tuberkulose med andre lægemidler, der forlænger QT-intervallet, herunder clofazimin, samtidig med SIRTURO, førte det til yderligere QT-forlængelse proportionalt med det antal QT-forlængende lægemidler, der indgik i behandlingsregimet.

Hos patienter, der fik SIRTURO alene uden andre QT-forlængende lægemidler, var den maksimale gennemsnitlige øgning af QTcF-forlængelsen i forhold til baseline 23,7 ms, og QT-varigheden var i intet tilfælde over 480 ms, mens patienter der fik mindst 2 andre QT-forlængende lægemidler udviklede en maksimal gennemsnitlig QTcF-forlængelse på 30,7 ms i forhold til baseline, hvilket hos den ene patient resulterede i en QTcF-varighed over 500 ms.

Der forelå ingen dokumenterede tilfælde af torsades de pointes i sikkerhedsdatabasen (se pkt. 4.4). Se pkt. 4.5 under "QT-interval og samtidig brug af clofazimin" for yderligere oplysninger om samtidig anvendelse af clofazimin.

Forhøjede aminotransferaser

I studie C208 (trin 1 og 2) udvikledes der hyppigere forhøjede aminotransferaser på mindst 3xULN i SIRTURO-gruppen (11/102 [10,8 %] versus 6/105 [5,7 %]) i placebogruppen. I SIRTURO-gruppen opstod de fleste af disse stigninger under de 24 ugers behandling, og de var reversible. Under forskningsfasens trin 2 i studie C208 blev der rapporteret om forhøjede aminotransferaser hos 7/79 (8,9 %) patienter i SIRTURO-gruppen sammenlignet med 1/81 (1,2 %) i placebogruppen.

Pædiatrisk population

Vurderingen af bedaquilins sikkerhed er baseret på data fra 30 pædiatriske patienter på 5 år eller derover med bekræftet eller sandsynlig MDR-TB-infektion (se pkt. 5.1).

Samlet set var der ingen indikation på forskelle i sikkerhedsprofilen for unge patienter i alderen 14 år til under 18 år (N = 15) i forhold til den, der observeredes i den voksne population.

Hos pædiatriske patienter i alderen 5 år til under 11 år (N = 15) var de mest almindelige bivirkninger relateret til forhøjede leverenzym (5/15; 33 %), rapporteret som forhøjet ALAT/ASAT og hepatotoksicitet. Sidstnævnte førte til seponering af SIRTURO hos tre patienter. Tilstanden med forhøjede leverenzym var reversibel efter seponering af SIRTURO og baggrundsregimet. Der forekom ingen dødsfald blandt disse 15 pædiatriske patienter under behandlingen med SIRTURO.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via:

Lægemiddelstyrelsen
Axel Heides Gade 1
DK-2300 København S
Websted: www.meldenbivirkning.dk.

4.9 Overdosering

Under de kliniske studier blev der ikke indberettet tilfælde af overlagt eller utilsigtet akut overdosering med bedaquilin. I et studie med 44 raske voksne forsøgspersoner, der fik en enkelt dosis på 800 mg SIRTURO, svarede bivirkningerne til dem, der blev observeret i kliniske studier ved den rekommanderede dosis (se pkt. 4.8).

Der er ingen erfaring med behandling af akut overdosering med SIRTURO. I tilfælde af overlagt eller utilsigtet overdosering bør der træffes generelle forholdsregler med henblik på at understøtte de vitale funktioner med monitorering af disse samt optagelse af EKG (QT-interval). Yderligere behandling skal ske som klinisk indiceret eller som anbefalet af nationale giftlinjer, hvor disse findes. Da bedaquilin binder til proteiner med høj affinitet, er det usandsynligt, at det kan fjernes fra plasma i et væsentligt omfang ved dialyse. Klinisk monitorering bør overvejes.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Antimykobakterika, andre stoffer til behandling af tuberkulose, ATC-kode: J04AK05

Virkningsmekanisme

Bedaquilin er et diarylquinolin. Bedaquilin hæmmer specifikt mykobakteriel ATP-syntase (adenosin 5'-triphosphat-syntase), et essentielt enzym til generering af energi i *Mycobacterium tuberculosis*. Hæmning af ATP-syntase medfører bactericide virkninger på både replikerende og ikke-replikerende tuberkelbaciller.

Farmakodynamisk virkning

Bedaquilin er virksomt mod *Mycobacterium tuberculosis* med en MIC-værdi (minimal inhibitory concentration) for såvel lægemiddelfølsomme som lægemiddelresistente stammer (multiresistente stammer, herunder præ-ekstremt og ekstremt resistente stammer i området $\leq 0,008-0,12$ mg/l. Metabolitten *N*-monodesmethyl (M2) menes ikke at bidrage i væsentlig grad til den kliniske virkning på grund af den lavere gennemsnitlige eksponering for denne metabolit (23 % til 31 %) hos mennesker og begrænsede virkning mod mykobakterier (3-6 gange lavere) sammenlignet med moderstoffet.

Bedaquilin udviste større intracellulær baktericid aktivitet i primære peritoneale makrofager og i en makrofaglignende cellelinje end ekstracellulær aktivitet. Bedaquilin er også baktericid mod ikke-replikerende tuberkulose bakterier. I musemodellen for TB-infektion har bedaquilin udvist baktericide og steriliserende virkninger.

Bedaquilin er bakteriostatisk for mange non-tuberkuløse mykobakterielle arter. *Mycobacterium xenopi*, *Mycobacterium novocastrense*, *Mycobacterium shimoidei* og non-mycobakterielle arter anses for naturligt resistente over for bedaquilin.

Farmakokinetiske/farmakodynamiske forhold

Inden for det koncentrationsområde, som opnås med den terapeutiske dosis, blev der ikke observeret et forhold mellem farmakokinetik og farmakodynamik hos patienterne.

Resistensmekanismer

Erhvervede resistensmekanismer, der påvirker bedaquilins MIC-værdi, inkluderer mutationer i *atpE*-genet, som koder for targetet for ATP-syntase, og i *Rv0678*-genet, som regulerer ekspressionen af MmpS5-MmpL5-effluxpumpen. Målbaserede mutationer, der blev genereret i prækliniske studier, førte til 8- til 133-fold-stigninger i bedaquilins MIC-værdi, hvilket medførte MIC-værdier på mellem 0,25 og 4 mg/l. Efflux-baserede mutationer er blevet set i prækliniske og kliniske isolater. Disse medførte 2- til 8-fold-stigninger i bedaquilins MIC-værdi, hvilket medførte MIC-værdier for bedaquilin på mellem 0,25 og 0,5 mg/l. Størstedelen af isolater, der er fenotype resistente over for bedaquilin, er krydsresistente over for clofazimin. Isolater, der er resistente over for clofazimin, kan stadig være følsomme for bedaquilin.

Indvirkningen på mikrobiologiske resultater af høje MIC-værdier for bedaquilin ved *baseline*, tilstedeværelsen af *Rv0689*-baserede mutationer ved *baseline* og/eller øgede MIC-værdier for bedaquilin efter *baseline* er ikke tydelig på grund af den lave forekomst af sådanne tilfælde i fase II-forsøgene.

Grænseværdier i følsomhedsanalyse

Når de foreligger, skal klinisk mikrobiologisk laboratorium forsyne lægen med analyseresultaterne for *in vitro*-følsomhed af de antibakterielle lægemidler, der anvendes, som periodiske rapporter, der beskriver følsomhedsprofilen af hospitals- eller samfundserhvervede patogener. Disse rapporter kan hjælpe lægen til at udvælge en kombination af antibakterielle lægemidler til behandlingen.

Grænseværdier

Grænseværdier for mindste hæmmende koncentration (MIC) er følgende:

Epidemiologiske cut-off-værdier (ECOFF)	0,25 mg/l
Kliniske grænseværdier	S ≤ 0,25 mg/l; R > 0,25 mg/l
S = følsom	
R = resistent	

Generelt følsomme arter

Mycobacterium tuberculosis

Naturligt resistente organismer

Mycobacterium xenopi

Mycobacterium novocastrense

Mycobacterium shimoidei

Non-mykobakterielle arter

Klinisk virkning og sikkerhed

Følgende definitioner gælder for de anvendte resistenskategorier:

Multiresistent *Mycobacterium tuberculosis* (MDR_{H&R}-TB): isolat, der er resistent over for mindst isoniazid og rifampicin, men følsomme over for fluorquinoloner og injicerbare lægemidler til andenlinjebehandling.

Præ-ekstremt resistent tuberkulose (præ-XDR-TB): isolat, der er resistent over for isoniazid, rifampicin og enten ethvert fluorquinolon eller mindst et injicerbart lægemiddel til andenlinjebehandling (men ikke over for både en fluorquinolon og et andenlinje-injicerbart lægemiddel).

Ekstremt resistent tuberkulose (XDR-TB): isolat, der er resistent over for isoniazid, rifampicin, ethvert fluorquinolon og mindst et injicerbart lægemiddel til andenlinjebehandling.

Et placebokontrolleret, dobbeltblindt, randomiseret fase IIb-studie (C208) evaluerede SIRTURO's antibakterielle virkning, sikkerhed og tolerabilitet hos nydiagnosticerede voksne patienter med pulmonal MDR_{H&R}- og præ-XDR-TB med mikroskopi-positive ekspektorater. Patienterne fik SIRTURO (N = 79) eller placebo (N = 81) i 24 uger, begge i kombination med et foretrukket baggrundsregime (BR) bestående af 5 lægemidler, der omfattede ethionamid, kanamycin, pyrazinamid, ofloxacin og cycloserin/terizidon. Efter den 24 uger lange studieperiode fortsattes med baggrundsregimet for at gennemføre 18-24 måneders behandling for total multiresistent *Mycobacterium tuberculosis*. Den endelige evaluering fandt sted i uge 120. Hoveddemografien var som følger: 63,1 % var mænd, medianalderen var 34 år, 35 % var sorte, og 15 % var hiv-positive. Kavernedannelse i den ene lunge sås hos 58 % af patienterne; og kavernedannelse i begge lunger sås hos 16 %. For patienter med fuld resistensundersøgelse var 76 % (84/111) inficeret med en MDR_{H&R}-TB-stamme, og 24 % (27/111) med en præ-XDR-TB-stamme.

SIRTURO blev administreret som 400 mg en gang dagligt i de første 2 uger, og som 200 mg 3 gange om ugen i de følgende 22 uger.

Det primære resultatparameter var tid til konvertering af ekspektoratprøver (dvs. interval mellem den første indgift af SIRTURO og den første af to på hinanden følgende dyrkningsnegative flydende ekspektoratprøver udtaget med mindst 25 dages mellemrum) under behandling med SIRTURO eller placebo (median tid til konvertering var 83 døgn for SIRTURO-gruppen, 125 døgn for placebogruppen (hazard ratio, 95 % CI: 2,44 [1,57; 3,80]), p < 0,0001).

I SIRTURO-gruppen observeredes ingen eller kun mindre forskelle i tid til konvertering af dyrkningsprøver og konverteringsrater for dyrkningsprøver mellem patienter med præ-XDR-TB og patienter med MDR_{H&R}-TB.

Responsrater i uge 24 og uge 120 (det vil sige ca. 6 måneder efter ophør af al behandling) er vist i tabel 3.

Tabel 3: Status for dyrkningskonvertering

Status for dyrkningskonvertering, n (%)	mITT-population			
	N	SIRTURO/BR	N	Placebo/BR
Samlet antal respondere i uge 24	66	52 (78,8 %)	66	38 (57,6 %)
Patienter med MDR _{H&R} -TB	39	32 (82,1 %)	45	28 (62,2 %)
Patienter inficeret med præ-XDR-TB	15	11 (73,3 %)	12	4 (33,3 %)
Samlet antal nonrespondere* i uge 24	66	14 (21,2 %)	66	28 (42,4 %)
Samlet antal respondere i uge 120	66	41 (62,1 %)	66	29 (43,9 %)
Patienter med MDR _{H&R} -TB	39 [#]	27 (69,2 %)	46 ^{# §}	20 (43,5 %)
Patienter inficeret med præ-XDR-TB	15 [#]	9 (60,0 %)	12 [#]	5 (41,7 %)
Samlet antal nonrespondere* i uge 120	66	25 (37,9 %)	66	37 (56,1 %)
Manglende konvertering	66	8 (12,1 %)	66	15 (22,7 %)
Recidiv [†]	66	6 (9,1 %)	66	10 (15,2 %)

<i>Udgået, men konverteret</i>	66	11 (16,7 %)	66	12 (18,2 %)
--------------------------------	----	-------------	----	-------------

* Patienter der døde under studiet, eller som afbrød studiet, ansås som nonrespondere.

† Recidiv blev i dette studie defineret som positiv ekspektoratdyrkning efter eller under behandlingen efter tidligere konvertering af ekspektoratdyrkning.

Grad af resistens baseret på centrallaboratoriets analyseresultater for lægemiddelfølsomhed var ikke tilgængelig for 20 forsøgspersoner i MITT-populationen (12 i SIRTURO-gruppen og 8 i placebogruppen). Disse forsøgspersoner blev udelukket fra delgruppeanalysen af grad af resistens for *M tuberculosis*-stamme.

§ Centrallaboratoriets analyseresultater for lægemiddelfølsomhed blev tilgængelige for en yderligere placebo-forsøgsperson efter interimanalysen i uge 24

Studie C209 evaluerede sikkerhed, tolerabilitet og virkning af 24 ugers behandling med ikke-blindet SIRTURO som led i et individualiseret behandlingsregime hos 233 voksne patienter, som havde positiv mikroskopi af ekspektorat inden for 6 måneder før screening. Dette studie inkluderede patienter fra alle tre resistenskategorier (MDR_{H&R}-, præ-XDR- og XDR-TB).

Det primære effektmål var tid til konvertering af ekspektoratdyrkning under behandling med SIRTURO (median 57 dage for 205 patienter med tilstrækkelige data). I uge 24 sås dyrkningskonvertering for ekspektoratdyrkningsprøver hos 163/205 (79,5 %). Konverteringsraterne i uge 24 var højest (87,1 %; 81/93) hos patienter med MDR_{H&R}-TB, 77,3 % (34/44) hos præ-XDR-TB-patienter og lavest (54,1 %; 20/37) hos XDR-TB-patienter. Graden af resistens baseret på centrallaboratoriets analyseresultater for lægemiddelfølsomhed var ikke tilgængelig for 32 forsøgspersoner i MITT-populationen. Disse forsøgspersoner blev udelukket for delgruppeanalysen af graden af resistens for *Mycobacterium tuberculosis*-stamme.

I uge 120 sås der konvertering af ekspektoratdyrkning hos 148/205 patienter (72,2 %). Konverteringsraterne i uge 120 var højest (73,1 %; 68/93) hos patienter med MDR_{H&R}-TB, 70,5 % (31/44) hos præ-XDR-TB-patienter og lavest (62,2 %; 23/37) hos XDR-TB-patienter.

Både i uge 24 og uge 120 var responsraterne højere hos patienter, der fik 3 eller flere aktive stoffer (*in vitro*) i deres baggrundsregime.

Af de 163 patienter, som responderede i uge 24, responderede 139 patienter (85,3 %) fortsat i uge 120. 24 af disse 24-ugers respondere (14,7 %) blev betragtet som non-respondere i uge 120. Af disse havde 19 patienter forladt studiet før tiden, mens de var under dyrkningskonvertering, og 5 patienter havde oplevet recidiv. Af de 42 patienter, som var non-respondere i uge 24, forekom der bekræftet dyrkningskonvertering efter uge 24 (dvs. efter afslutning af bedaquilin-dosering, men fortsat på baggrundsregime) hos 9 patienter (21,4 %), og dette var bibeholdt i uge 120.

Mortalitet

I det randomiserede fase IIb-studie (C208, trin 2) sås større mortalitet i SIRTURO-gruppen (12,7 %, 10/79 patienter) sammenlignet med placebogruppen (3,7 %, 3/81 patienter). Der blev indberettet ét dødsfald i SIRTURO-gruppen og ét dødsfald i placebogruppen efter 120-ugers vinduet. I SIRTURO-gruppen indtraf alle de fem dødsfald, der skyldtes tuberkulose, hos patienter, hvis status efter dyrkning af ekspektorat ved det sidste besøg var 'ikke konverteret'. Hos de resterende patienter, der fik SIRTURO, var dødsårsagerne alkoholforgiftning, hepatitis/levercirrose, septisk chok/peritonitis, cerebrovaskulær hændelse og ulykke med motorkøretøj. Det ene af de ti dødsfald i SIRTURO-gruppen (pga. alkoholforgiftning) indtraf i løbet af 24-ugers behandlingsperioden. De øvrige ni dødsfald blandt dem, der blev behandlet med SIRTURO, indtraf efter gennemførelse af behandlingen med dette lægemiddel (interval 86-911 dage efter SIRTURO; median 344 dage). Den observerede skæve fordeling af dødsfaldene i de to behandlingsgrupper er ikke afklaret. Der kunne ikke observeres et påviseligt mønster mellem død og konvertering af ekspektoratdyrkning, recidiv, følsomhed over for andre lægemidler mod tuberkulose, hiv-status eller sygdommens sværhedsgrad. Under studiet blev der ikke påvist forudgående signifikant QT-forlængelse eller klinisk signifikant dysrytmi hos de patienter, der afgik ved døden.

I det åbne fase IIb-studie (C209) døde 6,9 % (16/233) af patienterne. Den almindeligste dødsårsag i henhold til investigators indberetninger var tuberkulose (9 patienter). Alle patienter, der døde af tuberkulose, med undtagelse af én havde ikke konverteret eller havde recideret. Der var varierende dødsårsager for de resterende patienter.

Pædiatrisk population

SIRTURO's farmakokinetik, sikkerhed og tolerabilitet i kombination med et baggrundsregime blev evalueret i forsøget C211, et enkelt-armet, åbent fase II multikohorteforsøg med 30 patienter med bekræftet MDR-TB-infektion.

Pædiatriske patienter (12 år til under 18 år)

Femten patienter med en medianalder på 16 år (interval: 14-17 år) og en vægt på 38 til 75 kg, og af hvilke 80 % var piger, 53,3 % var sorte og 13,3 % var asiater. Patienterne skulle gennemføre mindst 24 ugers behandling med SIRTURO administreret som 400 mg en gang om dagen i de første 2 uger og 200 mg 3 gange om ugen i de næste 22 uger i form af 100 mg tabletter.

I undergruppen af patienter med dyrkningspositiv pulmonal MDR-TB ved *baseline* medførte behandling med et regime med bedaquilin konvertering til en negativ dyrkning hos 75,0 % (6/8 mikrobiologisk evaluerbare patienter) i uge 24.

Pædiatriske patienter (5 år til under 12 år)

Femten patienter med en medianalder på 7 år (interval: 5-10 år) og en vægt på 14 til 36 kg. 60 % var piger, 60 % var sorte, 33 % var hvide og 7 % var asiater. Patienterne skulle gennemføre mindst 24 ugers behandling med SIRTURO administreret som 200 mg en gang dagligt i de første 2 uger, og 100 mg 3 gange om ugen i de næste 22 uger i form af 20 mg tabletter.

I undergruppen af patienter med dyrkningspositiv pulmonal MDR-TB ved *baseline* medførte behandling med et regime med bedaquilin konvertering til en negativ dyrkning hos 100 % (3/3 mikrobiologisk evaluerbare patienter) i uge 24.

Det Europæiske Lægemiddelagentur har udsat forpligtelsen til at fremlægge resultaterne af studier med SIRTURO i en eller flere undergrupper af den pædiatriske population ved behandling af multiresistent *Mycobacterium tuberculosis* (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

Dette lægemiddel er godkendt under "betingede omstændigheder".

Det betyder, at der forventes yderligere dokumentation for lægemidlet.

Det Europæiske Lægemiddelagentur vil mindst en gang om året vurdere nye oplysninger om lægemidlet, og produktresuméet vil om nødvendigt blive ajourført.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Bedaquilins farmakokinetiske egenskaber blev evalueret hos voksne raske forsøgspersoner og patienter i alderen 5 år og ældre inficeret med multiresistent tuberkulose. Eksponeringen for bedaquilin var lavere hos patienter inficeret med multiresistent tuberkulosis end hos raske forsøgspersoner.

Absorption

Maksimal plasmakoncentration (C_{max}) indtræffer sædvanligvis ca. 5 timer efter indgift af dosis. C_{max} og arealet under plasmakoncentration-tidskurven (AUC) steg proportionalt op til de højeste undersøgte doser (700 mg som enkeltdosis og 400 mg en gang dagligt som gentagne doser). Administration af bedaquilin med føde øgede den relative biotilgængelighed med ca. faktor 2 sammenlignet med administration under fastende betingelser. Derfor bør bedaquilin indtages sammen med et måltid for at øge dens orale biotilgængelighed.

Fordeling

Bedaquilins plasmaproteinbinding er > 99,9 % hos alle de undersøgte arter inklusive mennesker. Plasmaproteinbindingen af metabolitten *N*-monodesmethyl (M2) hos mennesker er mindst 99,8 %. Hos dyr fordeler bedaquilin og dets aktive metabolit *N*-monodesmethyl (M2) sig i omfattende grad i de fleste væv, omend der sås lav optagelse i hjernen.

Biotransformation

CYP3A4 var det væsentligste CYP-isoenzym, der indgik *in vitro* i metabolismen af bedaquilin og dannelsen af metabolitten *N*-monodesmethyl (M2).

In vitro hæmmer bedaquilin ikke i væsentlig grad aktiviteten af de testede CYP-enzym (CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8/9/10, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4, CYP3A4/5 og CYP4A), ligesom det ikke inducerer aktivitet af CYP1A2, CYP2C9 eller CYP2C19.

Bedaquilin og M2 var ikke substrater for P-gp *in vitro*. Bedaquilin var et svagt OCT1-, OATP1B1- og OATP1B3-substrat *in vitro*, mens M2 ikke var. Bedaquilin var ikke et substrat for MRP2 og BCRP *in vitro*. Bedaquilin og M2 hæmmede ikke transportørerne P-gp, OATP1B1, OATP1B3, BCRP, OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, MATE1 og MATE2 *in vitro* ved klinisk relevante koncentrationer. Et *in vitro*-studie indikerede potentiale for, at bedaquilin hæmmer BCRP ved de koncentrationer, der opnås i tarmen efter oral administration. Den kliniske relevans kendes ikke.

Elimination

Baseret på de prækliniske studier elimineres hovedparten af den administrerede dosis i fæces. Udskillelse i urinen af uomdannet bedaquilin udgjorde < 0,001 % af dosis i kliniske studier, hvilket indikerer, at kun en ubetydelig del af det aktive stof udskilles uomdannet gennem nyrerne. Efter at have nået C_{max} faldt bedaquilins plasmakoncentration tre-eksponentielt. Den gennemsnitlige terminale eliminationshalveringstid både for bedaquilin og den aktive metabolit *N*-monodesmethyl (M2) er ca. 5 måneder (spændende fra 2 til 8 måneder). Den lange terminale eliminationsfase reflekterer sandsynligvis den langsomme frigivelse af bedaquilin og M2 fra perifere væv.

Særlige populationer

Nedsat leverfunktion

I et studie med administration af en enkelt dosis SIRTURO til 8 forsøgspersoner med moderat nedsat leverfunktion (Child-Pugh-klasse B) blev det påvist, at eksponeringen for bedaquilin og M2 (AUC_{672h}) var 19 % lavere end hos raske forsøgspersoner. Det er ikke nødvendigt at justere dosis hos patienter med let til moderat nedsat leverfunktion. Bedaquilin er ikke undersøgt hos patienter med svært nedsat leverfunktion (se pkt. 4.2).

Nedsat nyrefunktion

SIRTURO er hovedsageligt undersøgt hos personer med normal nyrefunktion. Der ses kun ubetydelig renal udskillelse af uomdannet bedaquilin (< 0,001 %).

I en populationsfarmakokinetisk analyse af tuberkulosepatienter, der blev behandlet med SIRTURO 200 mg tre gange ugentligt, påvirkedes bedaquilins farmakokinetiske parametre ikke af kreatininclearance (i området 40 til 227 ml/min). Det forventes derfor ikke, at let eller moderat nedsat nyrefunktion vil have en klinisk relevant effekt på eksponeringen for bedaquilin. Hos patienter med svært nedsat nyrefunktion (kreatininclearance < 30 ml/min) eller nyresygdom i terminalstadiet og behov for hæmodialyse eller peritonealdialyse kan koncentrationerne af bedaquilin stige på grund af ændringer i absorption af det aktive stof, fordeling og metabolisme som følge af renal dysfunktion. Eftersom bedaquilin binder til plasmaproteiner med høj affinitet, er det usandsynligt, at det kan fjernes fra plasma i et væsentligt omfang ved hæmodialyse eller peritonealdialyse.

Pædiatriske patienter

Hos pædiatriske patienter i alderen 5 år til under 18 år, som vejer fra 15 kg til under 30 kg, forventes den gennemsnitlige plasmaeksponering af bedaquilin (AUC_{168t}) ved uge 24 at være $152 \mu\text{g}^*\text{t}/\text{ml}$ (90 % forudsigelsesinterval: $54,3\text{-}313 \mu\text{g}^*\text{t}/\text{ml}$) ved behandling med det anbefalede dosisregime baseret på vægt. Hos pædiatriske patienter med en vægt mellem 30 og 40 kg forudses den gennemsnitlige plasmaeksponering for bedaquilin (AUC_{168t}) ved uge 24 at være højere (gennemsnit: $229 \mu\text{g}^*\text{t}/\text{ml}$; 90 % forudsigelsesinterval: $68,0\text{-}484 \mu\text{g}^*\text{t}/\text{ml}$) sammenlignet med voksne patienter. Hos pædiatriske patienter i alderen 5 år til under 18 år, som vejer mere end 40 kg, forventes den gennemsnitlige plasmaeksponering for bedaquilin (AUC_{168t}) ved uge 24 at være $165 \mu\text{g}^*\text{t}/\text{ml}$ (90 % forudsigelsesinterval: $51,2\text{-}350 \mu\text{g}^*\text{t}/\text{ml}$) ved behandling med det anbefalede dosisregime baseret på vægt. Den gennemsnitlige plasmaeksponering for bedaquilin (AUC_{168t}) ved uge 24 hos voksne blev forudset at være $127 \mu\text{g}^*\text{t}/\text{ml}$ (90 % forudsigelsesinterval: $39,7\text{-}249 \mu\text{g}^*\text{t}/\text{ml}$).

SIRTURO's farmakokinetik er ikke blevet klarlagt hos pædiatriske patienter under 5 år eller med en vægt under 15 kg.

Ældre patienter

Der foreligger begrænsede kliniske data ($N = 2$) om anvendelse af SIRTURO til tuberkulosepatienter i alderen > 65 år.

I en populationsfarmakokinetisk analyse af tuberkulosepatienter (i alderen 18-68 år), der blev behandlet med SIRTURO, påvirkedes bedaquilins farmakokinetik ikke af alder.

Race

I en populationfarmakokinetisk analyse af tuberkulosepatienter, der blev behandlet med SIRTURO, var eksponeringen for bedaquilin lavere hos sorte patienter end hos patienter af andre racer. Den lave eksponering ansås ikke for klinisk relevant, da kliniske studier ikke har vist et entydigt forhold mellem eksponering for bedaquilin og respons. Endvidere sås der sammenlignelige responsrater i de kliniske forsøg uanset race hos patienter, der gennemførte behandlingsperioden med bedaquilin.

Køn

I en populationsfarmakokinetisk analyse af tuberkulosepatienter, der blev behandlet med SIRTURO, sås ingen klinisk relevant forskel mellem eksponering hos mænd og kvinder.

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

Der er udført dyrestudier af toksikologi med administration af bedaquilin i op til 3 måneder i mus, op til 6 måneder i rotter og op til 9 måneder i hunde. Plasmaeksponering for bedaquilin (AUC) i rotter og hunde svarede til den observerede eksponering hos mennesker. Bedaquilin var associeret med påvirkning af målorganerne, der omfattede monocyt og fagocyt systemet (MPS), skeletmuskulatur, lever, mave, pancreas og hjertemuskel. Alle disse toksiciteter undtagen virkninger på MPS blev monitoreret klinisk. I MPS hos alle arter blev der også set hyperpigmenterede og/eller skummende makrofager i diverse væv, svarende til phospholipidosis. Relevansen af phospholipidosis hos mennesker kendes ikke. De fleste af de observerede ændringer indtraf efter længerevarende daglig indgift efterfulgt af stigninger i plasma- og vævskoncentrationer af det aktive stof. Efter behandlingens ophør udviste alle indikationer af toksicitet tegn på i det mindste delvis bedring til god bedring.

I et karcinogenicitetsstudie med rotter inducerede bedaquilin ingen behandlingsrelateret stigning i tumorincidensen ved de høje doser på $20 \text{ mg}/\text{kg}/\text{dag}$ hos hanner og $10 \text{ mg}/\text{kg}/\text{dag}$ hos hunner. Sammenlignet med de eksponeringer (AUC), der observeredes hos individer med MDR-TB i fase II-forsøgene med bedaquilin, var eksponeringerne (AUC) hos rotter ved høje doser sammenlignelige hos hanner og 2 gange så høj hos hunner for bedaquilin og 3 gange så høj hos hanner og 2 gange så høj hos hunner for M2.

In vitro- og *in vivo*-genotoksicitetstests indikerede, at bedaquilin ikke udviste mutagene eller clastogene effekter.

Bedaquilin påvirkede ikke fertiliteten ved evaluering i hunrotter. Tre af 24 hanrotter behandlet med højdosis bedaquilin fik intet afkom i fertilitetsstudiet. Der sås normal spermatogenese og en normal mængde spermatozoer i bitestiklerne hos disse dyr. Der sås ingen strukturelle forandringer i testikler og bitestikler efter op til 6 måneders behandling med bedaquilin. Hos kaniner og rotter sås ingen relevante bedaquilin-relaterede virkninger på udviklingstoksiske parametre. Den tilsvarende plasmaeksposering (AUC) var 2 gange så høj hos rotter i forhold til hos mennesker. Hos rotter sås ingen bivirkninger i et præ- og postnatalt udviklingsstudie efter eksponering af maternel plasma (AUC) svarende til eksponeringen hos mennesker, og eksponering af afkommet var 3 gange højere end hos voksne mennesker. Der sås ingen virkninger efter behandling af moderdyr med bedaquilin uanset dosisniveau på seksuel modning, adfærdsmæssig modning, parringsadfærd, fertilitet eller reproduktionsevne hos dyr af F1-generationen. Fald i legemsvægten hos afkommet kunne observeres i højdosis grupper under diegivningsperioden efter eksponering for bedaquilin gennem mælken og var ikke en følge af *in utero*-eksponering. Koncentrationen af bedaquilin i mælk var 6-12 gange højere end den maksimale koncentration observeret i moderdyrets plasma.

I et toksicitetsstudie med ungrøtter var niveauet uden observerede bivirkninger (NOAEL, No Observed Adverse Effect Level) 15 mg/kg/dag (maksimal dosis på 45 mg/kg/dag) for observationer af diffus inflammation og/eller degeneration af skeletmuskel (reversibel), øsofagus (reversibel) og tunge (reversibel), leverhypertrofi (reversibel) og kortikomedullær renal mineralisering (delvis restitution hos hanner og ingen restitution hos hunner inden for 8 uger efter afslutning af eksponering). NOAEL svarer til en AUC_{24t} i plasma på henholdsvis 13,1 og 35,6 µg*t/ml for bedaquilin (~0,7 x den kliniske dosis) og 10,5 og 16,3 µg*t/ml for the bedaquilins N-monodesmethyl-metabolit (M2) hos hanner og hunner (~1,8 x den kliniske dosis).

Miljøriskovurdering

Undersøgelser af miljøriskovurdering har vist, at bedaquilin potentielt kan være persistent, bioakkumulerende og giftigt for miljøet (se pkt. 6.6).

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpstoffer

SIRTURO 20 mg tablet

Mikrokrystallinsk cellulose
Crospovidon
Silica, vandfri kolloid
Hypromellose
Polysorbat 20
Natriumstearyl fumarat

SIRTURO 100 mg tablet

Lactosemonohydrat
Majsstivelse
Hypromellose
Polysorbat 20
Mikrokrystallinsk cellulose
Croscarmellosenatrium
Silica, vandfri kolloid
Magnesiumstearat

6.2 Uforligneligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

SIRTURO 20 mg tabletter

- 3 år

SIRTURO 100 mg tabletter

- 3 år

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaring.

SIRTURO 20 mg tabletter

Opbevares i den originale beholder. Hold beholderen tæt tillukket for at beskytte mod lys og fugt. Fjern ikke tørremidlet.

SIRTURO 100 mg tabletter

Opbevares i den originale beholder eller pakning for at beskytte mod lys.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

SIRTURO 20 mg tabletter

Hvid, uigennemsigtig beholder af polyethylen med høj densitet (HDPE) med børnesikret lukke af polypropylen (PP) med aluminiumsforsøgling. En beholder indeholder 60 tabletter og silicagel som tørremiddel.

SIRTURO 100 mg tabletter

Hvid beholder af HDPE med børnesikret lukke af PP med aluminiumsforsøgling indeholdende 188 tabletter.

Æske, der indeholder 4 tryk-ud blisterstrip (med 6 tabletter per strip). Tabletterne er pakket i blister af aluminium/aluminiumsfolie.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

Dette lægemiddel kan udgøre en risiko for miljøet (se pkt. 5.3).

Ikke anvendt produkt samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer (se pkt. 5.3).

SIRTURO 20 mg tabletter kan administreres gennem en ernæringssonde (8 French eller større) på følgende måde:

- Opløs 5 tabletter eller derunder i 50 ml kulsyrefri væske, og bland godt. Blandingen skal være hvid eller næsten hvid, og det er almindeligt at se partikler.
- Administrer straks blandingen gennem ernæringssonden.
- Gentag med eventuelle yderligere tabletter, indtil den ønskede dosis er opnået.
- Rens og skyl med yderligere 25 ml vand for at sikre, at der ikke er tabletrester tilbage i de materialer, der blev brugt til klargøring, eller i ernæringssonden.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/13/901/001

EU/1/13/901/002

EU/1/13/901/003

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 5. marts 2014

Dato for seneste fornyelse: 11. januar 2021

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

11/2021

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu> og på Lægemiddelstyrelsens hjemmeside <http://www.laegemiddelstyrelsen.dk>.