

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 100 mg 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 hos voksne og pædiatriske patienter (5 år til under 18 år med en vægt på mindst 15 kg) med lungetuberkulose (TB) forårsaget af *Mycobacterium tuberculosis*, der er resistent over for mindst rifampicin og isoniazid. 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 TB forårsaget af *M. tuberculosis*, der er resistent over for mindst rifampicin og isoniazid. WHO's retningslinjer skal tages i betragtning ved valg af et egnet kombinationsregime.

Anvend kun SIRTURO i kombination med andre lægemidler, som patientens isolat har vist sig følsomt over for *in vitro* eller sandsynligvis vil være følsomt over for. For specifikke dosisanbefalinger 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 |
| Voksne (18 år og ældre) | 400 mg oralt én gang om dagen | 200 mg oralt tre gange om ugen ^a |

^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 |
| Større end eller lig med 15 kg til under 20 kg | 160 mg oralt én gang om dagen | 80 mg oralt tre gange om ugen ^a |
| Større end eller lig med 20 kg til under 30 kg | 200 mg oralt én gang om dagen | 100 mg oralt tre gange om ugen ^a |
| Større end eller lig med 30 kg | 400 mg oralt én gang om dagen | 200 mg oralt tre gange om ugen ^a |

^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. Når behandling med SIRTURO anses for nødvendigt ud over 24 uger, kan behandlingen fortsættes op til 40 uger hos voksne ved en dosis på 200 mg tre gange om ugen (se pkt. 4.8 og 5.1).

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

Der foreligger begrænsede kliniske data om anvendelse af SIRTURO til ældre patienter (se pkt. 5.2).

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 under 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 pulmonal TB forårsaget af *M. tuberculosis*, der er resistent over for mindst rifampicin og isoniazid, og som har fået stillet diagnosen på baggrund af kliniske tegn og symptomer på pulmonal 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 100 mg tabletter

SIRTURO 100 mg tabletter skal synkes hele med vand og 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 kopens indhold godt, indtil tabletterne er helt opløst, og administrer straks kopens indhold oralt sammen med et måltid. For at lette oral administration kan vandet med den opløste tablet blandes med mindst 5 ml væske eller 1 teskefuld blød mad, hvorefter kopens 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 kopens 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. Tilsæt mere blød mad og administrer straks skålens indhold for at sikre, at der ikke efterlades tabletrester i skålen.

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

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

Der foreligger ingen kliniske data om anvendelse af SIRTURO som led i kombinationsregime til at behandle lægemiddelfølsomt *M. 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 pulmonal TB forårsaget af *M. tuberculosis*, der er resistent over for mindst rifampicin og isoniazid, som anbefalet i officielle retningslinjer, som for eksempel fra WHO (se pkt. 4.2).

QT-forlængelse

SIRTURO kan forlænge QT-intervallet. Der skal optages EKG, før behandlingen med SIRTURO initieres og mindst én gang om måneden efter påbegyndt behandling for at overvåge QTc-intervallet. 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 frarådes at initiere behandling med SIRTURO hos patienter i følgende tilfælde, medmindre fordelene ved bedaquilin anses for at opveje de mulige risici:

- 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
- hypokaliæmi.

Det forventes, at der kan forekomme en additiv virkning på QT-forlængelsen, når bedaquilin administreres samtidig med andre lægemidler, der forlænger QTc-intervallet (inklusive clofazimin, delamanid eller fluorquinoloner) (se pkt. 4.5). Behandling med SIRTURO kan overvejes efter en favorabel benefit/risk-vurdering og med EKG-monitorering.

SIRTURO-behandlingen skal seponeres, hvis patienten får:

- klinisk signifikant ventrikulær arytmi
- 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 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 SIRTURO med moderate eller potente CYP3A4-induktorer nedsætter bedaquilins plasmakoncentration, og kan reducere den terapeutiske virkning af SIRTURO. Samtidig administration af SIRTURO og moderate eller potente CYP3A4-induktorer til systemisk brug, såsom efavirenz og rifamyciner (dvs. rifampicin, rifapentin og rifabutin), bør derfor undgås (se pkt. 4.5).

Lactoseintolerans og lactasemangel

SIRTURO 100 mg tabletter

SIRTURO 100 mg tabletter indeholder lactosemonohydrat og bør ikke anvendes til patienter med arvet 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

I et interaktionsstudie af en enkelt dosis bedaquilin og én daglig dosis rifampicin (en potent induktor) hos raske voksne blev eksponeringen for bedaquilin (AUC) 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.

I fase III-studiet medførte samtidig administration af den svage CYP3A4-induktor nevirapin og SIRTURO, som en del af kombinationsbehandling i op til 40 uger hos patienter med samtidig hiv-infektion, et let fald i den gennemsnitlige eksponering for bedaquilin (AUC) sammenlignet med en undergruppe uden samtidig hiv-infektion. Denne eksponeringsforskel var imidlertid ikke forbundet

med et fald i terapeutisk virkning. Der er derfor ikke behov for dosisjustering ved samtidig administration af SIRTURO og svage CYP3A4-induktorer.

CYP3A4-hæmmere

Samtidig administration af SIRTURO og CYP3A4-hæmmere har ikke en klinisk relevant virkning på eksponeringen for bedaquilin. Samtidig administration af SIRTURO og CYP3A4-hæmmere er derfor tilladt, og der er ikke behov for dosisjustering.

Kortvarig samtidig administration af bedaquilin og ketoconazol (potent CYP3A4-hæmmer) til raske voksne øgede den gennemsnitlige eksponering for bedaquilin (AUC) med 22 % [90 % CI (12; 32)]. Hos raske voksne øgede 10 dages samtidig administration af en anden potent CYP3A4-hæmmer, clarithromycin, og enkelt dosis bedaquilin den gennemsnitlige eksponering for bedaquilin (AUC) med 14 % [90 % CI (9; 19)]. Der vil måske kunne ses en mere udtalt virkning på bedaquilin under længerevarende samtidig administration af CYP3A4-hæmmere.

I fase III-studiet medførte længerevarende samtidig administration af SIRTURO, som en del af kombinationsbehandling og lopinavir/ritonavir hos patienter med samtidig hiv-infektion, en let stigning i den gennemsnitlige eksponering for bedaquilin i uge 24 sammenlignet med en undergruppe uden samtidig hiv-infektion. Dosisjustering er ikke nødvendig.

I det åbne fase IIb-studie påvirkede længerevarende samtidig administration af clofazimin og SIRTURO, som en del af en kombinationsbehandling i op til 24 uger, ikke eksponeringen for bedaquilin.

Andre tuberkulostatika

Korttids samtidig administration af SIRTURO med isoniazid/pyrazinamid til raske voksne 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 SIRTURO.

I et placebokontrolleret klinisk studie med voksne med TB påvirkede samtidig administration af SIRTURO ikke i væsentlig grad de farmakokinetiske egenskaber af ethambutol, kanamycin, pyrazinamid, ofloxacin eller cycloserin.

Lægemidler der forlænger QT-intervallet

I et åbent fase IIb-studie med voksne blev der observeret additive stigninger i QTcF hos de 17 patienter, der samtidig fik clofazimin, i uge 24 (gennemsnitlig ændring fra reference-QTcF 31,9 ms sammenlignet med 12,3 ms hos patienter, der ikke samtidig fik clofazimin).

I fase III-studiet blev der observeret additive stigninger i QTcF ved kombination af clofazimin og levofloxacin med SIRTURO (se pkt. 4.4 og 4.8).

I et interaktionsstudie med bedaquilin og ketoconazol hos raske voksne blev der observeret en større virkning på QTcF efter gentagne doser med bedaquilin og ketoconazol i kombination end efter gentagne doser af lægemidlerne hver for sig (se pkt. 4.4 og 4.8).

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

Bedaquilin udskilles i human mælk. I den publicerede litteratur er der begrænsede rapporter om højere koncentrationer af bedaquilin i human mælk end i maternelt plasma. Hos ét ammet spædbarn svarede en enkelt tilfældig plasmakoncentration af bedaquilin til den materielle plasmakoncentration. Moderen havde en høj koncentration af bedaquilin i mælken, med et forhold mellem mælk og plasma på 14:1. Dette stemmer overens med data fra dyreforsøg (se pkt. 5.3). De tilgængelige oplysninger tyder på, at den systemiske eksponering hos ammede spædbørn kan nå niveauer, der svarer til, hvad der ses hos ammende mødre, der behandles med bedaquilin. Den kliniske betydning af denne eksponering er ukendt. Kvinder, der behandles med bedaquilin, skal undgå at amme.

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 data fra kliniske fase IIb-studier (såvel kontrollerede som ikke kontrollerede, C208 og C209) hos 335 voksne patienter, som fik SIRTURO i 8 uger eller 24 uger. Der blev ikke identificeret nogen nye bivirkninger i det aktivt-kontrollerede fase III-studie med 354 patienter, som fik SIRTURO i 40 uger eller 28 uger. I disse studier fik patienterne SIRTURO i kombination med andre antimykobakterika.

De hyppigste bivirkninger (hos > 10,0 % af patienterne) rapporteret under behandling med SIRTURO i det åbne fase III-studie var QT-forlængelse (61 % i SIRTURO-gruppen vs. 56 % i kontrolgruppen), kvalme (54 % vs. 63 %), opkastning (54 % vs. 62 %), artralgi (45 % vs. 33 %), forhøjede aminotransferaser (30 % vs. 29 %), svimmelhed (18 % vs. 21 %) og hovedpine (17 % vs. 18 %). 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 baseret på rapporterede sikkerhedsdata fra fase II- og fase III-studier med 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 ^a | Bivirkninger |
|-----------------------------------|------------------------|--|
| Nervesystemet | Meget almindelig | Hovedpine, svimmelhed |
| Mave-tarm-kanalen | Meget almindelig | Kvalme, opkastning |
| | Almindelig | Diarré |
| Lever og galdeveje | Meget almindelig | Forhøjede aminotransferaser ^{b,c} |
| Knogler, led, muskler og bindevæv | Meget almindelig | Artralgi |
| | Almindelig | Myalgi |
| Undersøgelser | Meget almindelig | QT-forlængelse på EKG ^d |

^a Hyppigheder stammer fra fase III-studiet STREAM trin 2 udelukkende oral behandling i 40 uger med SIRTURO, levofloxacin, clofazimin, ethambutol og pyrazinamid suppleret med højdosis isoniazid og prothionamid i de første 16 uger (intensiv fase).

^b 'Forhøjede aminotransferaser' omfattede forhøjet ASAT, forhøjet ALAT, forhøjet leverenzymer, abnorm leverfunktion, hypertransaminasæmi og forhøjede aminotransferaser (se afsnittet nedenfor).

^c Incidensen af forhøjede aminotransferaser i det kontrollerede fase IIb-studie var Almindelig (6,9 % i SIRTURO-gruppen og 1 % i placebokontrolgruppen).

^d Incidensen af QT-forlængelse i fase IIb-studiet var Almindelig (2,9 % i SIRTURO-gruppen og 3,8 % i placebokontrolgruppen).

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

QT-forlængelse

Kliniske studier med SIRTURO hos voksne tuberkulosepatienter viste kollektivt en let (< 10 ms) QTcF-stigning under hele behandlingen, der kunne tilskrives M2, den største bedaquilin-metabolit. I kombination med andre QT-forlængende lægemidler (f.eks. clofazimin, delamanid eller fluorquinoloner) blev der observeret en forlængelse af QTc-intervallet, der ikke var mere end additiv (se pkt. 4.5).

I det kontrollerede fase IIb-studie (C208) blev der observeret gennemsnitlig øgning af *baseline*værdier 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 (i uge 18) af QTcF under de 24 ugers behandling med SIRTURO var 15,7 ms sammenlignet med 6,2 ms i placebogruppen. Efter endt behandling med SIRTURO faldt QTcF gradvist, og den gennemsnitlige værdi var den samme som den i placebogruppen i studiets uge 60 (se pkt. 4.4).

I det åbne fase IIb-studie (C209), hvor patienter uden andre behandlingsmuligheder blev behandlet for pulmonal TB med andre lægemidler, der forlænger QT-intervallet, herunder clofazimin, samtidig med SIRTURO, førte det til yderligere QT-forlængelse. Blandt patienter, der tog SIRTURO uden andre QT-forlængende lægemidler, var der ingen patienter med QTcF-intervaller på over 480 ms, og blandt patienter, der tog mindst to andre QT-forlængende lægemidler, var der én patient med et QTcF-interval på over 500 ms.

I det kontrollerede fase III-studie, hvor de grupper, der fik SIRTURO og aktivt-kontrolleret behandling i 40 uger, omfattede både clofazimin og et fluorquinolon, steg gennemsnitlig QTcF gradvist fra *baseline* i løbet af de første 10 til 14 uger, hvor et plateau blev nået, og additiv QT-forlængelse blev observeret. Den højeste gennemsnitlige QTcF-stigning i forhold til *baseline* var 34,5 ms for gruppen med SIRTURO og 29,9 ms for kontrolgruppen uden SIRTURO. Under hele behandlingen var den gennemsnitlige QTcF-stigning mindre end 10 ms større i SIRTURO-gruppen sammenlignet med kontrolgruppen. Efter behandlingsafslutning faldt gennemsnitlig QTcF jævnt. QTcF-værdier ≥ 500 ms blev observeret hos 5,2 % af patienterne i SIRTURO-gruppen sammenlignet med 7,4 % i kontrolgruppen uden SIRTURO (se pkt. 4.4 og 4.5).

Forhøjede aminotransferaser

I studie C208 (trin 1 og 2) udvikledes der hyppigere forhøjede aminotransferaser på mindst 3xULN i SIRTURO-gruppen (11/101 [10,9 %] versus 6/104 [5,8 %]) 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 7/78 (9,0 %) patienter i SIRTURO-gruppen sammenlignet med 1/80 (1,3 %) i placebogruppen.

I STREAM trin 2-studiet blev der rapporteret om forhøjede aminotransferaser hos 63/211 (29,9 %) patienter i den gruppe, der fik behandling med SIRTURO med en varighed på 40 uger, sammenlignet med 59/202 (29,2 %) patienter i den aktivt-kontrollerede gruppe med en varighed på 40 uger.

Pædiatrisk population

Vurderingen af bedaquilins sikkerhed er baseret på data fra 30 pædiatriske patienter på 5 år eller derover med bekræftet eller sandsynlig pulmonal TB forårsaget af *M. tuberculosis*, der er resistent over for mindst rifampicin og isoniazid (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 leverenzymmer (5/15; 33 %), rapporteret som forhøjet ALAT/ASAT og hepatotoksicitet. Sidstnævnte førte til seponering af SIRTURO hos tre patienter. Tilstanden med forhøjede leverenzymmer 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 SIRTURO. I et studie med 44 raske voksne, 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 *M. tuberculosis*. Hæmning af ATP-syntase medfører bactericide virkninger på både replikerende og ikke-replikerende tuberkelbaciller.

Farmakodynamisk virkning

Bedaquilin er virksomt mod stammer af *M. tuberculosis*-kompleks med en MIC-værdi (*minimum inhibitory concentration*) i området $\leq 0,008$ til 0,25 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*, *Mycobacterium flavescens* 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 target 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 kliniske studier.

Grænseværdier i følsomhedsanalyse

European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) har fastsat MIC-fortolkningskriterier (*minimum inhibitory concentration*) for følsomhedsanalyse af bedaquilin, som findes her: https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints_en.xlsx.

Generelt følsomme arter

Mycobacterium tuberculosis

Naturligt resistente organismer

Mycobacterium xenopi

Mycobacterium novocastrense

Mycobacterium shimoidei

Mycobacterium flavescens

Non-mykobakterielle arter

Klinisk virkning og sikkerhed

Et placebokontrolleret, dobbeltblindt, randomiseret fase IIb-studie (C208) evaluerede SIRTURO's antibakterielle virkning, sikkerhed og tolerabilitet hos nydiagnosticerede voksne patienter med pulmonal TB forårsaget af *M. tuberculosis*, der var resistent over for mindst rifampicin og isoniazid, herunder patienter med resistens over for injicerbare lægemidler til andenlinjebehandling eller fluorquinoloner. 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. SIRTURO blev administreret som 400 mg én gang dagligt i de første 2 uger, og som 200 mg 3 gange om ugen i de følgende 22 uger. Efter den 24 uger lange studieperiode fortsattes med baggrundsregimet for at gennemføre 18-24 måneders behandling i alt. Den endelige evaluering fandt sted i uge 120. Hoveddemografien for ITT-populationen 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 i mITT-populationen med fuld resistensundersøgelse var 76 % (85/112) inficeret med en *M. tuberculosis*-stamme, der var resistent over for rifampicin og isoniazid, og 24 % (27/112) med en *M. tuberculosis*-stamme, der også var resistent over for injicerbare lægemidler til andenlinjebehandling eller fluorquinoloner.

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 MGIT-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 en *M. tuberculosis*-stamme, der var resistent over for rifampicin og isoniazid, og patienter med en *M. tuberculosis*-stamme, der også var resistent over for injicerbare lægemidler til andenlinjebehandling eller fluorquinoloner.

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 i C208

| 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 en <i>M. tuberculosis</i> -stamme, der var resistent over for rifampicin og isoniazid | 39 | 32 (82,1 %) | 45 | 28 (62,2 %) |
| Patienter med en <i>M. tuberculosis</i> -stamme, der var resistent over for rifampicin og isoniazid og også over for injicerbare lægemidler til andenlinjebehandling eller fluorquinoloner | 15 | 11 (73,3 %) | 12 | 4 (33,3 %) |

| | | | | |
|--|-----------------|-------------|-------------------|-------------|
| Samlet antal ikke-respondere ^a 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 en <i>M. tuberculosis</i> -stamme, der var resistent over for rifampicin og isoniazid | 39 ^b | 27 (69,2 %) | 46 ^{b,c} | 20 (43,5 %) |
| Patienter inficeret med en <i>M. tuberculosis</i> -stamme, der var resistent over for rifampicin og isoniazid og også over for injicerbare lægemidler til andenlinjebehandling eller fluorquinoloner | 15 ^b | 9 (60,0 %) | 12 ^b | 5 (41,7 %) |
| Samlet antal ikke-respondere ^a i uge 120 | 66 | 25 (37,9 %) | 66 | 37 (56,1 %) |
| <i>Manglende konvertering</i> | 66 | 8 (12,1 %) | 66 | 15 (22,7 %) |
| <i>Recidiv</i> ^d | 66 | 6 (9,1 %) | 66 | 10 (15,2 %) |
| <i>Udgået, men konverteret</i> | 66 | 11 (16,7 %) | 66 | 12 (18,2 %) |

^a Patienter der døde under studiet, eller som afbrød studiet, ansås som ikke-respondere.

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

^c Centrallaboratoriets analyseresultater for lægemiddelfølsomhed blev tilgængelige for en yderligere placebopatient efter interimanalysen i uge 24.

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

Under studiet døde 12,7 % (10/79) af patienterne i SIRTURO-behandlingsgruppen (N = 79) sammenlignet med 3,7 % (3/81) af patienterne i placebogruppen (N = 81). Der var ét dødsfald under administration af SIRTURO. Median tid til dødsfald for de tilbageværende ni patienter var 344 dage efter sidste indtagelse af SIRTURO. I SIRTURO-behandlingsgruppen var den mest almindelige dødsårsag i henhold til investigators indberetninger TB (5 patienter). Der var varierende dødsårsager for de resterende patienter, som fik SIRTURO. Under studiet blev der ikke påvist forudgående signifikant QTcF-forlængelse eller klinisk signifikant dysrytmi hos nogen af de patienter, der afgik ved døden.

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 med *M. tuberculosis*-stammer fra alle tre resistens kategorier (resistent over for rifampicin og isoniazid, også resistent over for injicerbare lægemidler til andenlinjebehandling eller fluorquinoloner og også resistent over for injicerbare lægemidler til andenlinjebehandling og fluorquinoloner).

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 *M. tuberculosis*-isolater, der kun var resistente over for rifampicin og isoniazid, 77,3 % (34/44) hos patienter med pulmonal TB forårsaget af *M. tuberculosis*, der var resistent over for rifampicin, isoniazid, injicerbare lægemidler til andenlinjebehandling eller fluorquinoloner, og lavest (54,1 %; 20/37) hos patienter med *M. tuberculosis*-isolater, der var resistente over for rifampicin, isoniazid, injicerbare lægemidler til andenlinjebehandling og fluorquinoloner. Graden af resistens baseret på centrallaboratoriets analyseresultater for lægemiddelfølsomhed var ikke tilgængelig for 31 patienter i mITT-populationen.

Disse patienter blev udelukket for delgruppeanalysen af graden af resistens for *M. 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 *M. tuberculosis*-isolater, der kun er resistente over for rifampicin og isoniazid, 70,5 % (31/44) hos patienter med pulmonal TB forårsaget af *M. tuberculosis*, der var resistent over for rifampicin, isoniazid, injicerbare lægemidler til andenlinjebehandling eller fluorquinoloner, og lavest (62,2 %; 23/37) hos patienter med *M. tuberculosis*-isolater, der var resistente over for rifampicin, isoniazid, injicerbare lægemidler til andenlinjebehandling og fluorquinoloner.

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

I det åbne C209-studie døde 6,9 % (16/233) af patienterne. Den mest almindelige dødsårsag i henhold til investigators indberetninger var TB (9 patienter). Otte ud af ni patienter, som døde af TB, havde ikke konverteret eller havde recidiveret. Der var varierende dødsårsager for de resterende patienter.

STREAM trin 2 var et åbent, aktivt-kontrolleret, randomiseret fase III-multicenterstudie til vurdering af virkning og sikkerhed af SIRTURO administreret samtidig med andre orale anti-TB-lægemidler i 40 uger til patienter med ekspektoratdykningspositiv pulmonal TB forårsaget af *M. tuberculosis*, der var resistent over for mindst rifampicin, med eller uden yderligere resistens over for isoniazid og/eller andenlinjebehandling med injicerbare lægemidler eller fluorquinoloner (men ikke begge).

Patienterne blev randomiseret til én ud af fire behandlingsgrupper:

- Gruppe A (N = 32), den lokalt anvendte behandling i henhold til WHO-behandlingsretningslinjerne fra 2011 med en anbefalet varighed på 20 måneder
- Gruppe B (N = 202), kontrolbehandling i 40 uger med moxifloxacin eller levofloxacin, clofazimin, ethambutol, pyrazinamid suppleret med injicerbar kanamycin, højdosis isoniazid og protionamid i de første 16 uger (intensiv fase)
- Gruppe C (N = 211), udelukkende oral behandling i 40 uger med SIRTURO, levofloxacin, clofazimin, ethambutol og pyrazinamid suppleret med højdosis isoniazid og protionamid i de første 16 uger (intensiv fase)
- Gruppe D (N = 143), behandling i 28 uger med SIRTURO, levofloxacin, clofazimin og pyrazinamid suppleret med injicerbar kanamycin og en højere dosis isoniazid i de første 8 uger (intensiv fase).

SIRTURO blev administreret som 400 mg én gang dagligt i de første 2 uger og 200 mg 3 gange om ugen i de følgende 38 uger (i gruppe C) eller 26 uger (i gruppe D). Ændringer i behandlingsregime blev tilladt efter investigators skøn i alle grupper. Tilmelding i gruppe A og D blev stoppet tidligt på grund af ændringer i standardbehandlingen af TB.

Det primære formål var at vurdere, om andelen af patienter med en favorabel virkning i gruppe C var non-inferior i forhold til andelen i gruppe B i uge 76. Den primære indikator for virkning var andelen af patienter med et favorabelt udfald i uge 76. Et favorabelt udfald i uge 76 blev defineret som, at de sidste 2 på hinanden følgende dyrkninger var negative, og at der ikke var noget ikke-favorabelt udfald. Et ikke-favorabelt udfald i uge 76 omfattede klinisk relevante ændringer i behandling, mortalitet uanset årsag, mindst 1 af de sidste 2 dyrkningsresultater positivt eller ingen dyrkningsresultater inden for uge 76-vinduet.

I den samlede studiepopulation (N = 588) var 59,9 % mænd, medianalderen var 32,7 år, 47,3 % var asiater, 36,6 % var sorte, 16,2 % var hvide, og 16,5 % havde samtidig hiv-infektion. De fleste patienter havde kavernedannelse (73,1 %), med flere kaverner hos 55,3 % af patienterne. Hos de 543 patienter i den primære virkningspopulation (mITT-population, defineret som patienter med en positiv dyrkning for *M. tuberculosis* ved screening eller randomisering) var 12,5 % af patienternes *M. tuberculosis*-isolater resistente over for rifampicin, men følsomme over for isoniazid, 76,4 % var resistente over for

mindst rifampicin og isoniazid, og 11 % var resistente over for rifampicin, isoniazid og enten injicerbare lægemidler til andenlinjebehandling eller fluorquinoloner.

Tabel 4 viser andelen af patienter med et favorabelt eller ikke-favorabelt udfald i uge 76 i STREAM trin 2 fase III-studiet. Andelen af deltagere med et favorabelt udfald i uge 76 var 82,7 % i gruppe C sammenlignet med 71,1 % i gruppe B. Hovedårsagen til et ikke-favorabelt udfald i begge grupper var forlængelse eller ændring af det tildelte behandlingsregime. Studiets begrænsninger omfattede dets åbne design; ændringer i de tildelte behandlingsregimer var tilladt i tilfælde af behandlingssvigt, tilbagefald eller alvorlig toksicitet.

Tabel 4: Primær analyse i STREAM trin 2 (fase III-studie)

| | mITT-population | |
|---|-----------------------------------|---|
| | SIRTURO ^a (N = 196) | Aktiv kontrol ^b (N = 187) |
| Favorabelt udfald i uge 76 n (%) | 162 (82,7) | 133 (71,1) |
| Ikke-favorabelt udfald i uge 76 n (%) | 34 (17,3) | 54 (28,9) |
| Årsager til ikke-favorabelt udfald til og med uge 76 ^c | | |
| Behandling ændret eller forlænget | 16 (8,2) | 43 (23,0) |
| Ingen dyrkningsresultater inden for uge 76-vinduet | 12 (6,1 %) | 7 (3,7) |
| Dødsfald til og med uge 76 | 5 (2,6) | 2 (1,1) |
| Mindst én af sidste 2 dyrkninger positiv i uge 76 | 1 (0,5) | 2 (1,1) |

mITT = *modified intent-to-treat*

^a Gruppe C udelukkende oralt regime i 40 uger med SIRTURO, levofloxacin, clofazimin, ethambutol og pyrazinamid suppleret med højdosis isoniazid og protionamid i de første 16 uger (intensiv fase).

^b Gruppe B kontrolbehandling i 40 uger med moxifloxacin eller levofloxacin, clofazimin, ethambutol, pyrazinamid suppleret med injicerbar kanamycin, højdosis isoniazid og protionamid i de første 16 uger (intensiv fase).

^c Patienterne blev klassificeret i henhold til den første hændelse, der gjorde patienten ikke-favorabel. Af patienterne med et ikke-favorabelt udfald i uge 76 i kontrolgruppen havde 29 patienter en behandlingsændring i forhold til deres tildelte behandling, der omfattede SIRTURO som en del af et *salvage*-regime.

Hyppigheden af dødsfald var den samme på tværs af behandlingsgrupper til og med uge 132. I den gruppe, der fik behandling i 40 uger med SIRTURO, døde 11/211 (5,2 %) patienter. Den mest almindelige dødsårsag var forbundet med TB (5 patienter). I den gruppe, der fik aktiv kontrol i 40 uger, døde 8/202 (4,0 %) patienter, herunder 4 ud af 29 patienter, som fik SIRTURO som en del af en *salvage*-behandling. Den mest almindelige dødsårsag var forbundet med respiratorisk patologi. Den justerede forskel i andelen af uønskede hændelser med dødelig udgang mellem den gruppe, der fik behandling med SIRTURO i 40 uger, og den gruppe, der fik aktiv kontrol i 40 uger, var 1,2 % [95 % CI (-2,8 %; 5,2 %)].

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 eller sandsynlig pulmonal TB forårsaget af *M. tuberculosis*, der var resistent over for mindst rifampicin og isoniazid.

Pædiatriske patienter (12 år til under 18 år)

Femten patienter med en medianalder på 16 år (interval: 14 til 17 år) og en vægt på 38 til 75 kg, og af hvilke 80 % var piger, 53 % var sorte, 33 % var hvide, og 13 % var asiater. Patienterne skulle gennemføre mindst 24 ugers behandling med SIRTURO administreret som 400 mg én 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 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 til 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 én 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 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 *M. tuberculosis*, der er resistent over for mindst rifampicin og isoniazid (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Bedaquilins farmakokinetiske egenskaber blev evalueret hos raske voksne og patienter i alderen 5 år og ældre med aktiv TB. Eksponeringen for bedaquilin var lavere hos patienter med pulmonal TB forårsaget af *M. tuberculosis*, der var resistent over for mindst rifampicin og isoniazid, end hos raske voksne.

Hos voksne patienter med pulmonal TB var gennemsnitlig (SD) C_{max} og AUC_{24t} , ng·t/ml henholdsvis 3.060 (1.124) ng/ml og 41.510 (15.064) ng·t/ml for bedaquilin og henholdsvis 326 (135) ng/ml og 7.267 (3.029) ng·t/ml for M2-metabolitten efter 2 uger med 400 mg bedaquilin én gang dagligt. Efter 38 uger med 200 mg bedaquilin tre gange ugentligt var gennemsnitlig (SD) C_{max} og AUC_{24t} , ng·t/ml henholdsvis 1.787 (666) ng/ml og 168.376 (74.476) ng·t/ml for bedaquilin og henholdsvis 246 (103) ng/ml og 39.540 (17.220) ng·t/ml for M2-metabolitten.

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 700 mg som enkelt-dosis og 400 mg én gang dagligt i 14 dage. 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 dets aktive metabolit, M2, hos mennesker er mindst 99,8 %. Hos dyr fordeler bedaquilin og M2 sig i omfattende grad i de fleste væv, omend der er lav optagelse i hjernen.

Biotransformation

CYP3A4 er det væsentligste CYP-isoenzym, der indgik *in vitro* i metabolismen af bedaquilin og dannelse og metabolisme af 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 plasmakonzentration tre-eksponentielt. Den gennemsnitlige terminale eliminationshalveringstid både for bedaquilin og 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 deltagere med moderat nedsat leverfunktion (Child-Pugh-klasse B) blev det påvist, at eksponeringen for bedaquilin og M2 (AUC_{672t}) var 19 % lavere end hos raske deltagere. 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 $\mu\text{g}\cdot\text{t}/\text{ml}$ (90 % forudsigelsesinterval: 54,3 til 313 $\mu\text{g}\cdot\text{t}/\text{ml}$) 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 $\mu\text{g}\cdot\text{t}/\text{ml}$; 90 % forudsigelsesinterval: 68,0 til 484 $\mu\text{g}\cdot\text{t}/\text{ml}$) 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 $\mu\text{g}\cdot\text{t}/\text{ml}$ (90 % forudsigelsesinterval: 51,2 til 350 $\mu\text{g}\cdot\text{t}/\text{ml}$) 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 $\mu\text{g}\cdot\text{t}/\text{ml}$ (90 % forudsigelsesinterval: 39,7 til 249 $\mu\text{g}\cdot\text{t}/\text{ml}$).

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

Ældre patienter

I en populationsfarmakokinetisk analyse af tuberkulosepatienter, der blev behandlet med SIRTURO, påvirkedes bedaquilins farmakokinetik ikke af alder.

Hos fem patienter i alderen 65 til 69 år var den systemiske eksponering for bedaquilin den samme som hos andre voksne.

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 lavere eksponering for bedaquilin hos sorte patienter var ikke forbundet med ringere virkning i kliniske studier, og dosisjustering er ikke nødvendig.

Køn

I en populationsfarmakokinetisk analyse af tuberkulosepatienter, der blev behandlet med SIRTURO, sås ingen klinisk relevante forskelle i eksponering mellem 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 mg/kg/dag hos hanner og 10 mg/kg/dag hos hunner. Sammenlignet med de eksponeringer (AUC), der observeredes hos patienter med pulmonal 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 plasmaeksponering (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).

Miljørisikovurdering

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

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

SIRTURO 20 mg tablet

Mikrokrystallinsk cellulose
Crospovidon
Silica, vandfri kolloid
Hyromellose
Polysorbat 20
Natriumstearylfumarat

SIRTURO 100 mg tablet

Lactosemonohydrat
Majsstivelse
Hyromellose
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: 20. december 2022

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

06/2024

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <https://www.ema.europa.eu>.

