

1. LÄKEMEDLETS NAMN

SIRTURO 20 mg tabletter
SIRTURO 100 mg tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

SIRTURO 20 mg tabletter

Varje tablett innehåller bedakilinfumarat motsvarande 20 mg bedakilin.

SIRTURO 100 mg tabletter

Varje tablett innehåller bedakilinfumarat motsvarande 100 mg bedakilin.

Hjälpämne med känd effekt

Varje 100 mg tablett innehåller 145 mg laktos (som monohydrat).

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

SIRTURO 20 mg tabletter

Tablett.

Odragerad, vit till nästan vit, avlång tablett (12,0 mm lång x 5,7 mm bred) med en brytskåra på båda sidorna, präglad med "2" och "0" på den ena sidan och slät på den andra sidan.

Tabletten kan delas i två lika stora doser.

SIRTURO 100 mg tabletter

Tablett.

Odragerad, vit till nästan vit, rund, bikonvex tablett, 11 mm i diameter, präglad "T" ovanför "207" på ena sidan och "100" på den andra sidan.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

SIRTURO är avsett att användas som en del i en kombinationsregim hos vuxna och pediatrika patienter (från 5 år upp till 18 år och med en vikt på minst 15 kg) med tuberkulos (TB) i lungorna orsakad av *Mycobacterium tuberculosis* som är resistent mot åtminstone rifampicin och isoniazid. Hänsyn bör tas till officiella riktlinjer för lämplig användning av antibakteriella medel.

4.2 Dosering och administreringsätt

Behandling med SIRTURO bör påbörjas och övervakas av läkare med erfarenhet av TB orsakad av *M. tuberculosis* som är resistent mot åtminstone rifampicin och isoniazid. Hänsyn bör tas till WHOs riktlinjer vid val av lämplig kombinationsregim.

Använd endast SIRTURO i kombination med andra läkemedel där isolatets känslighet har bekräftats *in vitro* eller då det förväntas vara känsligt. Se produktresuméerna för de läkemedel som används i kombination med SIRTURO för deras specifika doseringsrekommendationer.

Det rekommenderas att SIRTURO administreras med direkt observerad terapi (DOT).

Dosering

Vuxna patienter

Rekommenderad dos av SIRTURO till vuxna (18 år och äldre) patienter anges i tabell 1.

Tabell 1: Rekommenderad dos av SIRTURO till vuxna patienter

Population	Doseringsrekommendation	
	Vecka 1 till 2	Vecka 3 till 24
Vuxna (18 år och äldre)	400 mg oralt en gång dagligen	200 mg oralt tre gånger per vecka^a

^a Minst 48 timmar mellan doserna

Total behandlingstid med SIRTURO är 24 veckor. SIRTURO ska tas med mat.

Pediatrika patienter

Rekommenderad dos av SIRTURO till pediatrika patienter (5 år upp till 18 år) är baserad på kroppsvikt och anges i tabell 2.

Tabell 2: Rekommenderad dos av SIRTURO till pediatrika patienter (5 år upp till 18 år)

Kroppsvikt	Doseringsrekommendation	
	Vecka 1 till 2	Vecka 3 till 24
Minst 15 kg till under 20 kg	160 mg oralt en gång dagligen	80 mg oralt tre gånger per vecka^a
Minst 20 kg till under 30 kg	200 mg oralt en gång dagligen	100 mg oralt tre gånger per vecka^a
Minst 30 kg	400 mg oralt en gång dagligen	200 mg oralt tre gånger per vecka^a

^a Minst 48 timmar mellan doserna

Total behandlingstid med SIRTURO är 24 veckor. SIRTURO ska tas med mat.

Behandlingstid

Den totala behandlingstiden med SIRTURO är 24 veckor. När behandling med SIRTURO bedöms nödvändig under längre tid än 24 veckor kan behandlingen med en dos på 200 mg tre gånger per vecka fortsätta upp till 40 veckor i vuxna (se avsnitt 4.8 och 5.1).

Glömd dos

Patienten bör informeras att SIRTURO ska tas exakt enligt ordination och att hela behandlingsperioden ska fullföljas.

Om en dos glöms under de första två veckorna ska patienten inte ersätta den glömda dosen, utan fortsätta med det ordinarie doseringsschemat.

Om en dos glöms från vecka tre och framåt ska patienten ta den glömda dosen så snart som möjligt, varefter regimen med dosering tre gånger per vecka återupptas. Den totala dosen SIRTURO under en 7-dagarsperiod ska inte överstiga den rekommenderade veckodosen (med minst 24 timmar mellan varje intag).

Äldre

Det finns begränsade data från användning av SIRTURO hos äldre patienter (se avsnitt 5.2).

Nedsatt leverfunktion

Ingen dosjustering krävs för SIRTURO hos patienter med lätt till måttligt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 5.2). SIRTURO ska användas med försiktighet hos patienter med måttligt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 5.2). SIRTURO har inte studerats hos patienter med gravt nedsatt leverfunktion och rekommenderas inte för denna population.

Nedsatt njurfunktion

Ingen dosjustering krävs vid lätt till måttligt nedsatt njurfunktion. Hos patienter med kraftigt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance < 30 ml/min) eller hos dialyskrävande patienter med terminal njursvikt bör SIRTURO användas med försiktighet (se avsnitt 5.2).

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt för SIRTURO för barn yngre än 5 år eller med en vikt under 15 kg har ännu inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

SIRTURO kan inkluderas i behandlingsregimen för barn som är 5 år eller äldre och med en vikt på minst 15 kg som har bekräftad eller sannolik TB i lungorna orsakad av *M. tuberculosis* som är resistent mot åtminstone rifampicin och isoniazid och som har diagnostiserats baserat på kliniska tecken och symtom på TB i lungorna, lämplig epidemiologisk kontext och i enlighet med internationella/lokala riktlinjer (se avsnitt 4.1).

Administreringssätt

SIRTURO bör tas oralt tillsammans med mat, då administrering med föda ökar den orala biotillgängligheten tvåfaldigt (se avsnitt 5.2). Det finns ett administreringssätt för SIRTURO 100 mg tablett och fyra olika alternativ för administrering av SIRTURO 20 mg tablett. Varje administreringssätt kräver att SIRTURO tas med mat.

SIRTURO 100 mg tabletter

SIRTURO 100 mg tabletter ska sväljas hela med vatten och mat.

SIRTURO 20 mg tabletter

Administrering av 20 mg tablett till patienter som **kan** svälja hela tabletter:

SIRTURO 20 mg tablett ska sväljas hel, eller i två lika stora delar delade längs brytskåran, med vatten och mat.

Administrering av 20 mg tabletter till patienter som **inte kan** svälja hela tabletter:

Upplöst i vatten och administrerat med dryck eller mjuk mat

För patienter som har svårt att svälja hela tabletter kan SIRTURO 20 mg tablett upplösas i vatten och administreras. Som hjälp vid administreringen kan blandningen i vatten ytterligare blandas med dryck (t.ex. vatten, mjölkprodukt, äppeljuice, apelsinjuice, tranbärsjuice eller kolsyrad dryck) eller mjuk mat (t.ex. yoghurt, äppelmos, mosad banan eller gröt) enligt följande:

- Lös upp tabletterna i vatten (maximalt 5 tabletter i 5 ml vatten) i en kopp.
- Blanda innehållet i koppen noga tills tabletterna är helt upplösta och administrera därefter omedelbart innehållet oralt med mat. Som hjälp vid den orala administreringen kan den upplösta blandningen i vatten ytterligare blandas med minst 5 ml dryck eller 1 tesked mjuk mat och därefter ska innehållet i koppen omedelbart administreras oralt.
- Om den totala dosen kräver mer än 5 tabletter, upprepa beredningsstegen ovan med lämpligt antal ytterligare tabletter tills önskad dos nås.
- Säkerställ att det inte finns några tablettrester i koppen, skölj med dryck eller tillsatt ytterligare mjuk mat och administrera omedelbart innehållet i koppen oralt.

Krossad och blandad med mjuk mat

SIRTURO 20 mg tablett kan krossas och blandas med mjuk mat (t.ex. yoghurt, äppelmos, mosad banan eller gröt) omedelbart före användning och administreras oralt. För att säkerställa att inga tablettrester blir kvar i behållaren, tillsatt ytterligare mjuk mat och administrera innehållet omedelbart.

Information om administrering via en matningssond finns i avsnitt 6.6.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

4.4 Varningar och försiktighet

Det saknas kliniska data avseende användning av SIRTURO för behandling av:

- extrapulmonell TB (t.ex. centrala nervsystemet, skelettet)
- infektioner orsakade av andra mykobakteriestammar än *M. tuberculosis*
- latent infektion med *M. tuberculosis*.

Det saknas kliniska data avseende användning av SIRTURO för behandling av icke-resistent *M. tuberculosis*.

Resistens mot bedakilin

Bedakilin ska endast användas i en lämplig kombinationsregim för behandling av TB i lungorna orsakad av *M. tuberculosis* som är resistent mot åtminstone rifampicin och isoniazid enligt vad som rekommenderas i officiella riktlinjer, t.ex. från WHO, för att förhindra utveckling av resistens mot bedakilin (se avsnitt 4.2).

QT-förlängning

SIRTURO kan förlänga QT-intervallet. Ett elektrokardiogram (EKG) bör kontrolleras innan behandling påbörjas med SIRTURO och minst varje månad efter behandlingsstart för att kontrollera QTc-intervallet. Utgångsvärden för kalium, kalcium och magnesium i serum bör erhållas och vid behov korrigeras. Uppföljande kontroll av elektrolyter bör ske om QT-förlängning ses (se avsnitt 4.5 och 4.8).

Behandling med SIRTURO rekommenderas inte till patienter med följande, såvida inte nyttan med bedakilin anses överväga de potentiella riskerna:

- hjärtsvikt
- QT-intervall justerat med Fridericiametoden (QTcF) > 450 ms (bekräftat med upprepat EKG)
- egen eller familjär anamnes av medfödd QT-förlängning
- tidigare eller pågående hypotyreos
- tidigare eller pågående bradyarytmi
- anamnes av torsade de pointes
- hypokalemi.

Vid samtidig behandling med läkemedel som förlänger QTc-intervallet (inklusive klofazimin, delamanid och fluorokinoloner) förväntas en additiv effekt på QT-förlängning (se avsnitt 4.5).

Behandling med SIRTURO kan övervägas efter en gynnsam nytta-riskbedömning och kontroll med EKG.

Behandling med SIRTURO ska avbrytas om patienten utvecklar:

- kliniskt signifikant ventrikulär arytm
- QTcF-intervall på > 500 ms (bekräftat med upprepat EKG).

Om synkope inträffar, ska EKG kontrolleras för att upptäcka eventuell QT-förlängning.

Hepatisk säkerhet

I kliniska prövningar med vuxna och pediatrika patienter sågs förhöjda transaminaser åtföljt av bilirubin $\geq 2 \times \text{ULN}$ vid behandling med SIRTURO i kombination med bakgrundsbehandling (se

avsnitt 4.8). Kontroll av leverenzymerna ska ske under hela behandlingen, eftersom förhöjda leverenzymerna inträdde långsamt och ökade successivt under de 24 veckornas behandling med SIRTURO. Symtom och laboratorietester (ALAT, ASAT, alkaliskt fosfat och bilirubin) ska kontrolleras före behandling, varje månad under behandling och ytterligare vid behov. Om ASAT eller ALAT överstiger 5 gånger den övre gränsen för normalvärdet bör regimen ses över och behandling med SIRTURO och/eller annat hepatotoxiskt läkemedel avbrytas.

Samtidig behandling med andra hepatotoxiska läkemedel och intag av alkohol bör undvikas, särskilt hos patienter med försämrad lever.

Pediatrisk population

Hos ungdomar som väger mellan 30 och 40 kg förväntas den genomsnittliga exponeringen vara högre än hos vuxna patienter (se avsnitt 5.2). Det kan vara förknippat med en ökad risk för QT-förlängning eller hepatotoxicitet.

Interaktioner med andra läkemedel

CYP3A4-inducerare

Bedakilin metaboliseras av CYP3A4. Samtidig administrering av SIRTURO och måttliga eller starka CYP3A4-inducerare minskar plasmakoncentrationen av bedakilin och kan minska den terapeutiska effekten av SIRTURO. Samtidig administrering av SIRTURO och måttliga eller starka CYP3A4-inducerare som används systemiskt, såsom efavirenz och rifamyciner (dvs. rifampicin, rifapentin och rifabutin), bör därför undvikas (se avsnitt 4.5).

Laktosintolerans och laktasbrist

SIRTURO 100 mg tabletter

SIRTURO 100 mg tablett innehåller laktosmonohydrat. Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda SIRTURO 100 mg tablett: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Elimineringen av bedakilin är inte fullständigt karakteriserad *in vivo*. CYP3A4 är det huvudsakliga CYP-isoenzymet som *in vitro* är involverat i metabolismen av bedakilin och bildandet av *N*-monodesmetylmetylmetaboliten (M2). Utsöndring av bedakilin via urinen är försumbar. Bedakilin och M2 är inte substrat eller hämmare av P-glykoprotein.

CYP3A4-inducerare

I en interaktionsstudie avseende engångsdos bedakilin och rifampicin (stark inducerare) givet en gång dagligen till friska vuxna minskade bedakilinoxponeringen (AUC) med 52 % [90 % KI (-57; -46)]. Då en minskad systemexponering potentiellt medför en sänkt terapeutisk effekt bör samtidig behandling med måttliga eller starka CYP3A4-inducerare som används systemiskt undvikas (t.ex. efavirenz, etravirin, rifamyciner inklusive rifampicin, rifapentin och rifabutin, karbamazepin, fenytoin, johannesört [*Hypericum perforatum*]).

I fas III-studien resulterade samtidig administrering av den svaga CYP3A4-induceraren nevirapin och SIRTURO som en del av kombinationsbehandling i upp till 40 veckor hos patienter med samtidig hiv-infektion i en lätt minskning av den genomsnittliga bedakilinoxponeringen (AUC) jämfört med en undergrupp utan samtidig hiv-infektion. Denna exponeringsskillnad var dock inte förknippad med en minskning av den terapeutiska effekten. Därför behövs ingen dosjustering vid samtidig administrering av SIRTURO och svaga CYP3A4-inducerare.

CYP3A4-hämmare

Samtidig administrering av SIRTURO och CYP3A4-hämmare har ingen kliniskt relevant effekt på bedakilinoxponeringen. Därför är samtidig administrering av SIRTURO och CYP3A4-hämmare tillåten och ingen dosjustering behövs.

Kortvarig samtidig administrering av bedakilin och ketokonazol (stark CYP3A4-hämmare) hos friska vuxna ökade den genomsnittliga bedakilinoxponeringen (AUC) med 22 % [90 % KI (12; 32)]. Hos friska vuxna ökade 10 dagars samtidig administrering av en annan stark CYP3A4-hämmare, klaritromycin, med bedakilin i engångsdos den genomsnittliga bedakilinoxponeringen (AUC) med 14 % [90 % KI (9; 19)]. En mer uttalad effekt på bedakilin kan observeras vid långvarig samtidig administrering av CYP3A4-hämmare.

I fas III-studien resulterade långvarig samtidig administrering av SIRTURO som en del av en kombinationsbehandling och lopinavir/ritonavir hos patienter med samtidig hiv-infektion i en lätt ökning av den genomsnittliga bedakilinoxponeringen vid vecka 24 jämfört med en undergrupp utan samtidig hiv-infektion. Ingen dosjustering krävs.

I den öppna fas IIb-studien påverkade långvarig samtidig administrering av klofazimin och SIRTURO, som en del av en kombinationsbehandling i upp till 24 veckor, inte bedakilinoxponeringen.

Andra läkemedel mot tuberkulos

Kortvarig samtidig administrering av SIRTURO och isoniazid/pyrazinamid till friska vuxna resulterade inte i kliniskt relevanta förändringar i exponeringen (AUC) för bedakilin, isoniazid eller pyrazinamid. Ingen dosjustering av isoniazid eller pyrazinamid krävs vid samtidig administrering med SIRTURO.

Ingen betydande påverkan av farmakokinetiken för etambutol, kanamycin, pyrazinamid, ofloxacin eller cykloserin vid samtidig administrering av SIRTURO kunde observeras i en klinisk placebo-kontrollerad studie på vuxna med TB.

Läkemedel som förlänger QT-intervallet

I en öppen fas IIb-studie på vuxna observerades additiva öknings av QTcF vid vecka 24 hos de 17 patienter som fick klofazimin som del i bakgrundsbehandlingen (genomsnittlig förändring från QTcF-referens 31,9 ms jämfört med 12,3 ms hos patienter som inte erhöll klofazimin).

I fas III-studien observerades additiva öknings av QTcF när klofazimin och levofloxacin kombinerades med SIRTURO (se avsnitt 4.4 och 4.8).

I en interaktionsstudie av bedakilin och ketokonazol på friska vuxna observerades en större effekt på QTcF efter upprepad dosering med bedakilin och ketokonazol i kombination än efter upprepad dosering med de enskilda läkemedlen (se avsnitt 4.4 och 4.8).

Pediatrisk population

Interaktionsstudier har endast utförts på vuxna.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det finns begränsad mängd data från användning av SIRTURO hos gravida kvinnor. Djurstudier visar inga direkta eller indirekta skadliga reproduktionstoxikologiska effekter (se 5.3).

Som en försiktighetsåtgärd ska användning av SIRTURO undvikas under graviditet om inte fördelen med behandlingen bedöms överväga riskerna.

Amning

Bedakilin utsöndras i bröstmjölken. Begränsad publicerad litteratur rapporterar högre bedakilinkoncentrationer i bröstmjölken än i maternell plasma. Hos ett ammat spädbarn var en enskild, slumpmässig bedakilinkoncentration i plasma likartad med koncentrationen i maternell plasma; modern hade en hög koncentration av bedakilin i bröstmjölken, med en mjölk/plasmakvot på 14:1. Detta överensstämmer med data från djurstudier (se avsnitt 5.3). Tillgänglig information indikerar att systemisk exponering hos ammade spädbarn kan nå nivåer som liknar de som observerats hos ammande mödrar behandlade med bedakilin. Den kliniska konsekvensen av denna exponering är okänd. Kvinnor som behandlas med bedakilin ska inte amma.

Fertilitet

Det finns inga data tillgängliga när det gäller bedakilins effekt på fertiliteten hos människa. Hos honråttor sågs ingen effekt på parning eller fertilitet vid bedakilinbehandling. Vissa effekter observerades emellertid hos hanråttor (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Bedakilin kan ha en mindre effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Yrsel har rapporterats hos vissa patienter som tar bedakilin och bör tas med i bedömningen av en patients förmåga att framföra eller använda maskiner (se avsnitt 4.8).

4.8 Biverkningar

Summering av säkerhetsprofilen

Biverkningar för SIRTURO baseras på data från kliniska fas IIb-studier (både kontrollerade och okontrollerade, C208 och C209) hos 335 vuxna patienter som behandlades med SIRTURO i 8 veckor eller 24 veckor. Inga nya biverkningar identifierades i den aktivt kontrollerade fas III-studien med 354 patienter som fick SIRTURO i 40 veckor eller 28 veckor. I dessa studier fick patienterna SIRTURO i kombination med andra antimykobakteriella läkemedel.

De vanligaste biverkningarna (> 10,0 % av patienterna) som rapporterades under behandling med SIRTURO i den öppna fas III-studien var QT-förlängning (61 % i SIRTURO-gruppen mot 56 % i kontrollgruppen), illamående (54 % mot 63 %), kräkningar (54 % mot 62 %), artralgi (45 % mot 33 %), ökade transaminaser (30 % mot 29 %), yrsel (18 % mot 21 %) och huvudvärk (17 % mot 18 %). Se produktresuméerna för de läkemedel som används i kombination med SIRTURO för information om deras respektive biverkningar.

Lista över biverkningar i tabellform

Biverkningar av SIRTURO baserade på rapporterade säkerhetsdata från fas II- och fas III-studier på vuxna patienter behandlade med SIRTURO presenteras i nedanstående tabell.

Biverkningarna listas enligt organsystem och frekvenskategori. Frekvenskategorierna definieras enligt följande: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$) och mindre vanliga ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$).

Organsystem	Frekvenskategori ^a	Biverkning
Centrala och perifera nervsystemet	Mycket vanliga	Huvudvärk, yrsel
Magtarmkanalen	Mycket vanliga	Illamående, kräkningar
	Vanliga	Diarré
Lever och gallvägar	Mycket vanliga	Förhöjda transaminaser ^{b,c}
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Mycket vanliga	Artralgi
	Vanliga	Myalgi

Undersökningar och provtagningar	Mycket vanliga	QT-förlängning i elektrokardiogram ^d
---	----------------	---

- ^a Frekvenser från fas III-studien STREAM etapp 2, 40-veckors helt oral behandling med SIRTURO, levofloxacin, klofazimin, etambutol och pyrazinamid, kompletterad med hög dos isoniazid och protionamid under de första 16 veckorna (intensiv fas).
- ^b Termen "förhöjda transaminaser" inkluderade förhöjt ASAT, förhöjt ALAT, förhöjda leverenzymmer, onormal leverfunktion, hypertransaminasemi och förhöjda transaminaser (se avsnitt nedan).
- ^c Incidensen av förhöjda transaminaser i den kontrollerade fas IIb-studien var vanlig (6,9 % i SIRTURO-gruppen och 1 % i placebokontrollgruppen).
- ^d Incidensen av QT-förlängning i fas IIb-studien var vanlig (2,9 % i SIRTURO-gruppen och 3,8 % i placebokontrollgruppen).

Beskrivning av utvalda biverkningar

QT-förlängning

Kliniska studier av SIRTURO på vuxna patienter med TB visar sammantaget en lätt (< 10 ms) ökning av QTcF under hela behandlingen som kan hänföras till M2, den huvudsakliga bedakilinmetaboliten. I kombination med andra QT-förlängande läkemedel (t.ex. klofazimin, delamanid eller fluorokinoloner) observerades en förlängning av QTc-intervallerna som inte var mer än additiv (se avsnitt 4.5).

I den kontrollerade fas IIb-studien (C208) observerades genomsnittliga ökningarna från utgångsvärdena av QTcF vid den första bedömningen av behandling och framåt (vid vecka 1 en ökning med 9,9 ms med SIRTURO och 3,5 ms med placebo). Den största genomsnittliga ökningen av QTcF (vid vecka 18) under de 24 veckorna av SIRTURO-behandling var 15,7 ms jämfört med 6,2 ms i placebogruppen. Efter att SIRTURO-behandlingen avslutats minskade QTcF gradvis och medelvärdet var likartat med det i placebogruppen vid studievecka 60 (se avsnitt 4.4).

I den öppna fas IIb-studien (C209) där patienter utan behandlingsalternativ erhöll andra QT-förlängande läkemedel för att behandla TB i lungorna, inklusive klofazimin, resulterade samtidig användning av SIRTURO i additiv QT-förlängning. Hos patienter som tog SIRTURO utan andra QT-förlängande läkemedel fanns inga patienter med QTcF-intervaller över 480 ms och hos patienter som tog minst två andra QT-förlängande läkemedel fanns en patient med QTcF-intervaller över 500 ms.

I den 40 veckor långa kontrollerade fas III-studien, där behandlingsgrupper med SIRTURO och aktiv kontroll fick både klofazimin och en fluorokinolon, ökade det genomsnittliga QTcF gradvis från baslinjen och under de första 10 till 14 veckorna då en plåta nåddes och additiv QT-förlängning observerades. Den högsta genomsnittliga QTcF-ökningen från baslinjen var 34,5 ms för gruppen som fick SIRTURO och 29,9 ms för kontrollgruppen som inte fick SIRTURO. Under hela behandlingen var den genomsnittliga QTcF-ökningen mindre än 10 ms högre i gruppen som fick SIRTURO jämfört med kontrollgruppen. Efter avslutad behandling minskade det genomsnittliga QTcF stadigt. QTcF-värden ≥ 500 ms observerades hos 5,2 % av patienterna i gruppen som fick SIRTURO jämfört med 7,4 % i kontrollgruppen som inte fick SIRTURO (se avsnitt 4.4 och 4.5).

Förhöjda transaminaser

I studie C208 (etapp 1 och 2) utvecklades förhöjda transaminaser med minst 3 x ULN oftare i behandlingsgruppen med SIRTURO (11/101 [10,9 %] jämfört med 6/104 [5,8 %]) i placebogruppen. I behandlingsgruppen med SIRTURO inträffade de flesta av dessa ökningarna under de 24 behandlingsveckorna och var reversibla. Under perioden som inkluderade bedakilin i etapp 2 av studie C208 (dvs. t.o.m. vecka 24) rapporterades förhöjda transaminaser hos 7/78 (9,0 %) patienter i gruppen med SIRTURO-behandling jämfört med 1/80 (1,3 %) placebogruppen.

I studien STREAM etapp 2 rapporterades förhöjda transaminaser hos 63/211 (29,9 %) patienter i behandlingsgruppen med SIRTURO under 40 veckor jämfört med 59/202 (29,2 %) patienter i den aktiva kontrollgruppen.

Pediatrisk population

Säkerhetsbedömningen av bedakilin baseras på data från 30 pediatrika patienter som var 5 år eller äldre med bekräftad eller sannolik TB i lungorna orsakad av *M. tuberculosis* som är resistent mot åtminstone rifampicin och isoniazid (se avsnitt 5.1).

Totalt fanns ingen indikation på några skillnader i säkerhetsprofilen hos ungdomar i åldern 14 år upp till 18 år (N = 15) jämfört med den som observerats hos den vuxna populationen.

Hos pediatrika patienter i åldern 5 år upp till 11 år (N = 15) var de vanligaste biverkningarna relaterade till förhöjda leverenzymmer (5/15, 33 %), rapporterade som förhöjt ALAT/ASAT och hepatotoxicitet. Hepatotoxicitet ledde till utsättning av SIRTURO hos tre patienter. Förhöjda leverenzymmer var reversibla vid utsättning av SIRTURO och bakgrundsbehandlingen. Bland dessa 15 pediatrika patienter inträffade inga dödsfall under behandling med SIRTURO.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Fall av avsiktlig eller oavsiktlig akut överdos med SIRTURO har inte rapporterats i kliniska studier. I en studie på 44 friska vuxna som fick en singeldos av 800 mg av SIRTURO var biverkningarna överensstämmande med de som observerats i kliniska studier med rekommenderad dos (se avsnitt 4.8).

Det saknas erfarenhet från behandling vid akut överdosering av SIRTURO. Generella åtgärder för att stödja grundläggande vitala funktioner, inklusive övervakning av vitala funktioner och EKG (QT-intervall), bör vidtas. Vidare behandling bör ske som kliniskt indicerat eller enligt Giftinformationscentralens rekommendationer, om sådana finns. Eftersom bedakilin är högradigt proteinbundet är det inte troligt att dialys avsevärt avlägsnar bedakilin från plasma. Klinisk övervakning bör övervägas.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Medel mot mykobakterier, medel för behandling av tuberkulos, ATC-kod: J04AK05

Verkningsmekanism

Bedakilin, en diarylkinolin, är en specifik hämmare av mykobakteriellt adenosintrifosfat (ATP) -syntas, ett essentiellt enzym för energiproduktion hos *M. tuberculosis*. Hämmningen av ATP-syntas leder till baktericida effekter hos både replikerande och icke-replikerande tuberkelbakterier.

Farmakodynamisk effekt

Bedakilin har aktivitet mot stammar av *M. tuberculosis*-komplex med en minsta hämmande koncentration (MIC) i intervallet $\leq 0,008$ till 0,25 mg/l. *N*-monodesmetylmetylmetaboliten (M2) anses inte avsevärt bidra till klinisk effekt med tanke på dess lägre genomsnittliga exponering (23 % till 31 %) och lägre antimykobakteriell aktivitet (3 till 6 gånger lägre) jämfört med moderssubstanten.

Den intracellulära baktericida aktiviteten hos bedakilin i primära peritoneala makrofager och i en makrofagliknande cellinje var större än dess extracellulära aktivitet. Bedakilin är också baktericid mot vilande (icke-replikerande) tuberkelbakterier. I musmodellen för TB-infektion uppvisade bedakilin både baktericid och steriliserande aktivitet.

Bedakilin är bakteriostatiskt för många icke-tuberkulösa mykobakteriestammar.

Mycobacterium xenopi, *Mycobacterium novocastrense*, *Mycobacterium shimoidei*, *Mycobacterium flavescens* och icke-mykobakteriestammar anses vara naturligt resistenta mot bedakilin.

Farmakokinetiskt/farmakodynamiskt förhållande

Inget tydligt samband mellan exponering för bedakilin, givet i rekommenderad dosering, och behandlingssvar har observerats i kliniska prövningar

Resistensmekanismer

Förvärvade resistensmekanismer som påverkar MICs för bedakilin innefattar mutationer i *atpE*-genen, som kodar för ATP-syntas och i *Rv0678* *genen*, som reglerar uttrycket av MmpS5-MmpL5 effluxpump. ATP-syntas relaterade mutationer genererade i prekliniska studier ledde till 8- till 133-faldiga öknings av MICs för bedakilin, vilka resulterade i MICs mellan 0,25 till 4 mg/l. Effluxbaserade mutationer har setts i prekliniska och kliniska isolat. Dessa ledde till 2- till 8-faldiga öknings av MICs för bedakilin, vilka resulterade i MICs för bedakilin mellan 0,25 och 0,5 mg/l. Majoriteten av isolat som är fenotypiskt resistenta mot bedakilin är korsresistenta mot klofazimin. Isolat som är resistenta mot klofazimin kan fortfarande vara känsliga för bedakilin.

Den inverkan höga MICs för bedakilin vid behandlingsstart, förekomst av *Rv0678*-baserade mutationer vid behandlingsstart och/eller ökning av MICs för bedakilin efter behandlingsstart har på det mikrobiologiska utfallet är oklart på grund av den låga incidensen av sådana fall i kliniska studier.

Gränsvärden för känslighet

Tolkningskriterier för minsta hämmande koncentration (MIC) för känslighetstestning har fastställts av Europeiska kommittén för testning av antimikrobiell känslighet (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing, EUCAST) för bedakilin och listas här:

https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints_en.xlsx

Vanligtvis känsliga stammar

Mycobacterium tuberculosis

Naturligt resistenta organismer

Mycobacterium xenopi

Mycobacterium novocastrense

Mycobacterium shimoidei

Mycobacterium flavescens

Bakterier andra än mykobakterier

Klinisk effekt och säkerhet

En fas IIb, placebokontrollerad, dubbelblind, randomiserad studie (C208) utvärderade den antibakteriella aktiviteten, säkerhet och tolerabilitet av SIRTURO i nyligen diagnostiserade vuxna

patienter med sputummikroskopi-positiv TB i lungorna orsakad av *M. tuberculosis* som är resistent mot åtminstone rifampicin och isoniazid, inklusive patienter med resistens mot andra linjens injicerbara läkemedel eller fluorokinoloner. Patienterna fick SIRTURO (N = 79) eller placebo (N = 81) under 24 veckor, båda i kombination med en förbestämd bakgrundsbehandling med 5 läkemedel (BR) bestående av etionamid, kanamycin, pyrazinamid, ofloxacin och cykloserin/terizidon. SIRTURO administrerades som 400 mg en gång dagligen under de första 2 veckorna och som 200 mg 3 gånger/vecka under de följande 22 veckorna. Efter studieperioden på 24 veckor fortsatte bakgrundsbehandlingen för att slutföra 18 till 24 månaders total behandlingsduration. En slutlig utvärdering genomfördes vid vecka 120. Huvudsaklig demografi för ITT-populationen: 63,1 % var män, medianålder 34 år, 35 % var svarta och 15 % var hiv-positiva. Kavernbildning i en lunga sågs hos 58 % av patienterna; och i båda lungorna hos 16 %. För patienterna i mITT-populationen med komplett karakterisering av resistensstatus var 76 % (85/112) infekterade med en stam *M. tuberculosis* som är resistent mot rifampicin och isoniazid och 24 % (27/112) med en stam *M. tuberculosis* som också är resistent mot andra linjens injicerbara läkemedel eller fluorokinoloner.

Den primära resultatparametern var tid till konvertering av sputumodling (definierat som intervallet mellan det första SIRTURO-intaget och den första av två på varandra följande negativa MGIT-sputumodlingar insamlade med minst 25 dagars mellanrum) under behandling med SIRTURO eller placebo (mediantid till konvertering var 83 dagar för SIRTURO-gruppen, 125 dagar för placebogruppen (hazard-ratio 95 % CI: 2,44 [1,57; 3,80]), $p < 0,0001$).

I SIRTURO-gruppen observerades inga eller endast mindre skillnader i tid till respektive frekvens av sputumkonvertering mellan patienter med en *M. tuberculosis*-stam som var resistent mot rifampicin och isoniazid och patienter med en *M. tuberculosis*-stam som också var resistent mot andra linjens injicerbara läkemedel eller fluorokinoloner.

Svarsfrekvens vid vecka 24 och vecka 120 (dvs. cirka 6 månader efter avslutad behandling) presenteras i tabell 3.

Tabell 3: Sputumkonvertering i C208

Sputumkonverterings-status, n (%)	mITT-population			
	n	SIRTURO/BR	N	Placebo/BR
Respons vecka 24	66	52 (78,8 %)	66	38 (57,6 %)
Patienter med en <i>M. tuberculosis</i> -stam som är resistent mot rifampicin och isoniazid	39	32 (82,1 %)	45	28 (62,2 %)
Patienter med en <i>M. tuberculosis</i> -stam som är resistent mot rifampicin och isoniazid och även mot andra linjens injicerbara läkemedel eller fluorokinoloner	15	11 (73,3 %)	12	4 (33,3 %)
Icke-respons ^a vecka 24	66	14 (21,2 %)	66	28 (42,4 %)
Respons vecka 120	66	41 (62,1 %)	66	29 (43,9 %)

Patienter med en <i>M. tuberculosis</i> -stam som är resistent mot rifampicin och isoniazid	39 ^b	27 (69,2 %)	46 ^{b,c}	20 (43,5 %)
Patienter med en <i>M. tuberculosis</i> -stam som är resistent mot rifampicin och isoniazid och även mot andra linjens injicerbara läkemedel eller fluorokinoloner	15 ^b	9 (60,0 %)	12 ^b	5 (41,7 %)
Icke-respons ^a vecka 120	66	25 (37,9 %)	66	37 (56,1 %)
<i>Aldrig konverterat</i>	66	8 (12,1 %)	66	15 (22,7 %)
<i>Relaps</i> ^d	66	6 (9,1 %)	66	10 (15,2 %)
<i>Avbröt – men konverterade</i>	66	11 (16,7 %)	66	12 (18,2 %)

^a Patienter som avled under studien eller avbröt studien betraktades som non-responders.

^b Grad av resistens baserat på test av läkemedelskänslighet i ett centrallaboratorium fanns inte tillgängligt för 20 patienter i MITT-populationen (12 i SIRTURO-gruppen och 8 i placebogruppen). Dessa patienter exkluderades från subgruppsanalysen avseende grad av resistens mot *M. tuberculosis*-stam.

^c Testresultat för läkemedelskänslighet från ett centrallaboratorium blev tillgängligt för ytterligare en patient i placebogruppen efter 24-veckors interimanalysen.

^d Relaps definierades i studien som att ha en positiv sputumodling efter eller under behandling efter tidigare sputumodlingskonvertering.

Under studien avled 12,7 % (10/79) av patienterna i behandlingsgruppen med SIRTURO (N = 79) jämfört med 3,7 % (3/81) av patienterna i placebogruppen (N = 81). Ett dödsfall inträffade under administrering av SIRTURO. Mediantiden till dödsfall för de återstående nio patienterna var 344 dagar efter det sista intaget av SIRTURO. I behandlingsgruppen med SIRTURO var den vanligaste dödsorsaken som rapporterades av prövaren tuberkulos (5 patienter). Dödsorsakerna hos de återstående patienterna som behandlades med SIRTURO varierade. Under studien fanns det inga tecken på föregående signifikant QTcF-förlängning eller kliniskt signifikant dysrytmi hos någon av de patienter som avled.

Studie C209 utvärderade säkerhet, tolerans och effekt av 24 veckors öppen behandling med SIRTURO som en del av en individualiserad behandlingsregim till 233 vuxna patienter som var sputum-mikroskopi positiva inom de sista 6 månaderna före screening. Studien inkluderade patienter med *M. tuberculosis*-stammar från alla tre resistenskategorierna (resistenta mot rifampicin och isoniazid, även resistenta mot andra linjens injicerbara läkemedel eller fluorokinoloner och även resistenta mot andra linjens injicerbara läkemedel och fluorokinoloner).

Det primära effektmåttet var tid till sputumkonvertering under behandling med SIRTURO (median 57 dagar för 205 patienter med tillräckliga data). Vid vecka 24 sågs sputumkonvertering hos 163/205 (79,5 %) av patienterna. Andelen som konverterat vid vecka 24 var högst (87,1 %, 81/93) hos patienter med *M. tuberculosis*-isolat som är resistenta mot endast rifampicin och isoniazid, 77,3 % (34/44) hos patienter med TB i lungorna orsakad av *M. tuberculosis* som är resistent mot rifampicin, isoniazid, andra linjens injicerbara läkemedel eller fluorokinoloner och lägst (54,1 %, 20/37) hos patienter med *M. tuberculosis*-isolat som är resistenta mot rifampicin, isoniazid, andra linjens injicerbara läkemedel och fluorokinoloner. Grad av utgångsresistens baserat på testresultat vid centrallaboratorium saknades för 31 patienter i MITT-populationen. Dessa patienter exkluderades från subgruppsanalysen baserad på grad av resistens hos *M. tuberculosis*-isolatet.

Vid vecka 120 sågs sputumodlingskonvertering hos 148/205 (72,2 %) patienter. Andelen som konverterat vid vecka 120 var högst (73,1 %; 68/93) hos patienter med *M. tuberculosis*-isolat som är resistent mot endast rifampicin och isoniazid, 70,5 % (31/44) hos patienter med TB i lungorna orsakad av *M. tuberculosis* som är resistent mot rifampicin, isoniazid, andra linjens injicerbara läkemedel eller fluorokinoloner och lägst (62,2 %; 23/37) hos patienter med *M. tuberculosis*-isolat som är resistent mot rifampicin, isoniazid, andra linjens injicerbara läkemedel och fluorokinoloner.

Vid både vecka 24 och vecka 120 var andelen responders högre hos patienter med 3 eller flera aktiva substanser (*in vitro*) i sin bakgrundsbehandling.

I den öppna studien C209 avled 6,9 % (16/233) av patienterna. Den vanligaste dödsorsaken som rapporterades av prövaren var TB (9 patienter). Åtta av de nio patienter som dog av TB hade inte konverterat eller hade fått återfall. Dödsorsakerna hos de återstående patienterna varierade.

STREAM etapp 2 var en öppen, aktivt kontrollerad, randomiserad fas III-multicenterstudie för att utvärdera effekten och säkerheten av SIRTURO administrerat samtidigt med andra orala läkemedel mot tuberkulos under 40 veckor hos patienter med sputummikroskopi-positiv TB i lungorna orsakad av *M. tuberculosis* som var resistent mot åtminstone rifampicin med eller utan ytterligare resistens mot isoniazid och/eller andra linjens injicerbara läkemedel eller fluorokinoloner (men inte båda).

Patienterna randomiserades till en av fyra behandlingsgrupper:

- Grupp A (N = 32), den lokalt använda behandlingen i enlighet med WHO:s behandlingsriktlinjer från 2011 med en rekommenderad behandlingstid på 20 månader.
- Grupp B (N = 202), en 40 veckor lång kontrollbehandling med moxifloxacin eller levofloxacin, klofazimin, etambutol, pyrazinamid, kompletterad med injicerbart kanamycin, högdos-isoniazid och protionamid under de första 16 veckorna (intensiv fas).
- Grupp C (N = 211), 40 veckor lång helt oral behandling med SIRTURO, levofloxacin, klofazimin, etambutol och pyrazinamid, kompletterad med högdos-isoniazid och protionamid under de första 16 veckorna (intensiv fas).
- Grupp D (N = 143), en 28 veckor lång behandling bestående av SIRTURO, levofloxacin, klofazimin och pyrazinamid, kompletterad med injicerbart kanamycin och en högre dos isoniazid under de första 8 veckorna (intensiv fas).

SIRTURO administrerades som 400 mg en gång dagligen under de första 2 veckorna och 200 mg 3 gånger/vecka under de följande 38 veckorna (i grupp C) eller 26 veckorna (i grupp D). Ändringar i behandlingsregimen tilläts efter prövarens bedömning i alla grupper. Rekrytering till grupperna A och D avbröts i förtid på grund av förändringar i standardbehandlingen för tuberkulosbehandling.

Det primära målet var att bedöma om andelen patienter med ett gynnsamt effektresultat i grupp C inte var sämre än andelen patienter i grupp B vid vecka 76. Det primära effektmåttet var andelen patienter med ett gynnsamt utfall vid vecka 76. Ett gynnsamt utfall vid vecka 76 definierades som de 2 sista på varandra följande negativa odlingar och inget ogynnsamt utfall. Ett ogynnsamt utfall vid vecka 76 omfattade kliniskt relevanta förändringar i behandlingen, total dödlighet, minst 1 positivt odlingsresultat av de 2 senaste eller inga odlingsresultat inom fönstret för vecka 76.

I den totala studiepopulationen (N = 588) var 59,9 % män, medianåldern var 32,7 år, 47,3 % var asiater, 36,6 % var svarta, 16,2 % var vita och 16,5 % var hiv-smittade. De flesta patienterna hade kavernbildning (73,1 %) med multipla kaviteter hos 55,3 % av patienterna. Av de 543 patienterna i den primära effektpopulationen (mITT-population, definierad som patienter med en positiv odling för *M. tuberculosis* vid screening eller randomisering) var 12,5 % av patientens *M. tuberculosis*-isolat resistent mot rifampicin men känsliga för isoniazid, 76,4 % var resistent mot åtminstone rifampicin och isoniazid och 11 % var resistent mot rifampicin, isoniazid och antingen andra linjens injicerbara läkemedel eller fluorokinoloner.

Tabell 4 visar andelen patienter med ett gynnsamt eller ogynnsamt utfall vid vecka 76 i fas III-studien STREAM etapp 2. Andelen deltagare med ett gynnsamt utfall vid vecka 76 var 82,7 % i grupp C

jämfört med 71,1 % i grupp B. Den främsta orsaken till ett ogynnsamt utfall i båda grupperna var förlängning eller modifiering av den tilldelade behandlingsregimen. Studiens begränsningar inkluderade dess öppna design; ändringar av de tilldelade behandlingsregimerna var tillåtna vid behandlingssvikt, återfall eller allvarlig toxicitet.

Tabell 4: Primär analys i STREAM etapp 2 (fas III-studie)

	mITT-population	
	SIRTURO ^a (N = 196)	Aktiv kontroll ^b (N = 187)
Gynnsamt utfall vid vecka 76 n (%)	162 (82,7)	133 (71,1)
Ogynnsamt utfall vid vecka 76 n (%)	34 (17,3)	54 (28,9)
Skäl till ogynnsamt utfall till och med vecka 76 ^c		
Modifierad eller förlängd behandling	16 (8,2)	43 (23,0)
Inga odlingsresultat inom fönstret för vecka 76	12 (6,1 %)	7 (3,7)
Dödsfall fram till vecka 76	5 (2,6)	2 (1,1)
Minst en av de senaste 2 odlingarna var positiv vid vecka 76	1 (0,5)	2 (1,1)

mITT = modifierad intent-to-treat

- ^a Grupp C 40 veckor lång helt oral behandling med SIRTURO, levofloxacin, klofazimin, etambutol och pyrazinamid, kompletterad med högdos-isoniazid och protionamid under de första 16 veckorna (intensiv fas).
- ^b Grupp B 40 veckor lång kontrollbehandling med moxifloxacin eller levofloxacin, klofazimin, etambutol, pyrazinamid, kompletterad med injicerbart kanamycin, högdos-isoniazid och protionamid under de första 16 veckorna (intensiv fas).
- ^c Patienterna klassificerades efter den första händelse som gav ett ogynnsamt utfall. Av patienterna med ett ogynnsamt utfall vid vecka 76 i kontrollgruppen hade 29 patienter en behandlingsmodifiering från sin tilldelade behandling som inkluderade SIRTURO som en del av en salvage-behandling.

Frekvensen av dödsfall var likartad mellan behandlingsgrupperna till och med vecka 132. I 40-veckors SIRTURO-gruppen avled 11/211 (5,2 %) patienter och den vanligaste dödsorsaken var relaterad till tuberkulos (5 patienter). I den 40 veckor långa aktiva kontrollgruppen dog 8/202 (4,0 %) patienter, inklusive 4 av 29 patienter som fick SIRTURO som en del av en salvage-behandling. Den vanligaste dödsorsaken var relaterad till luftvägssjukdomar. Den justerade skillnaden i andelen dödliga biverkningar mellan den 40 veckor långa SIRTURO-gruppen och den 40 veckor långa aktiva kontrollgruppen var 1,2 % [95 % KI (-2,8 %; 5,2 %)].

Pediatrik population

Farmakokinetik, säkerhet och tolerabilitet för SIRTURO i kombination med en bakgrundsbehandling har utvärderats i studien C211, en öppen, multikohort fas 2-studie med 30 patienter med bekräftad eller trolig TB i lungorna orsakad av *M. tuberculosis* som är resistent mot åtminstone rifampicin och isoniazid.

Pediatrika patienter (12 år upp till 18 år)

Femton patienter med en medianålder på 16 år (14 till 17 år), vägde 38 till 75 kg och där 80 % var av kvinnligt kön, 53 % svarta, 33 % vita och 13 % asiater. Patienterna fullföljde minst 24 veckors behandling med SIRTURO administrerat som 400 mg en gång dagligen under de första 2 veckorna och 200 mg 3 gånger per vecka de efterföljande 22 veckorna vid användning av 100 mg tabletter.

I gruppen patienter med odlingspositiv TB i lungorna vid baslinjenledd behandling med en regimen som inkluderade bedakilin till en konvertering till ett negativt odlingsprov hos 75,0 % (6/8 av patienterna som kunde bedömas mikrobiologiskt) i vecka 24.

Pediatrika patienter (5 år upp till 12 år)

Femton patienter med en medianålder på 7 år (5 till 10 år), vägde 14 till 36 kg och där 60 % var av kvinnligt kön, 60 % svarta, 33 % vita och 7 % asiater. Patienterna fullföljde minst 24 veckors

behandling med SIRTURO administrerat som 200 mg en gång dagligen under de första 2 veckorna och 100 mg 3 gånger/vecka de efterföljande 22 veckorna vid användning av 20 mg tabletter.

I gruppen patienter med odlingspositiv TB i lungorna vid baslinjen ledde behandling med en regimen som inkluderade bedakilin till en konvertering till ett negativt odlingsprov hos 100 % (3/3 av patienterna som kunde bedömas mikrobiologiskt) i vecka 24.

Europeiska läkemedelsmyndigheten har senarelagt kravet att skicka in studieresultat för SIRTURO för en eller flera grupper av den pediatrika populationen för behandling av *M. tuberculosis* som är resistent mot åtminstone rifampicin och isoniazid (se avsnitt 4.2 för information om pediatrik användning).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Bedakilins farmakokinetiska egenskaper har utvärderats hos friska vuxna och patienter infekterade med aktiv TB som är 5 år eller äldre. Exponeringen för bedakilin var lägre hos patienter med TB i lungorna orsakad av *M. tuberculosis* som är resistent mot åtminstone rifampicin och isoniazid än hos friska vuxna.

Hos vuxna patienter med TB i lungorna, efter 2 veckors behandling med 400 mg bedakilin en gång dagligen, var medelvärde (SD) för $C_{\max}$ och AUC_{24h} , ng·h/ml 3 060 (1 124) ng/ml respektive 41 510 (15 064) ng·h/ml för bedakilin och 326 (135) ng/ml respektive 7 267 (3 029) ng·h/ml för M2-metaboliten. Efter 38 veckor med 200 mg bedakilin tre gånger i veckan var medelvärde (SD) för $C_{\max}$ och AUC_{168h} , ng·h/ml 1 787 (666) ng/ml respektive 168 376 (74 476) ng·h/ml för bedakilin och 246 (103) ng/ml respektive 39 540 (17 220) ng·h/ml för M2-metaboliten.

Absorption

Maximal plasmakoncentration ($C_{\max}$) uppnås vanligen ca 5 timmar efter dosering. $C_{\max}$ och arean-under-plasmakoncentrationskurvan (AUC) ökade proportionellt upp till 700 mg engångsdos och 400 mg en gång dagligen i 14 dagar. Administrering av bedakilin med föda ökade den relativa biotillgängligheten cirka 2 gånger jämfört med administrering vid fasta. Bedakilin bör därför tas med föda för att öka dess orala biotillgänglighet.

Distribution

Plasmaproteinbindningen av bedakilin är > 99,9 % hos alla studerade arter, inklusive människa. Plasmaproteinbindningen av dess aktiva metabolit, M2, är minst 99,8 % i människa. I djur distribueras bedakilin och M2 i stor utsträckning till de flesta vävnader, men upptaget i hjärnan är lågt.

Metabolism

In vitro är CYP3A4 det huvudsakliga CYP-isoenzymet involverat i metabolismen av bedakilin och bildandet och metabolismen av M2.

Bedakilin hämmar inte signifikant aktiviteten hos något av de testade CYP450-enzymerna *in vitro* (CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8/9/10, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4, CYP3A4/5 och CYP4A) och inducerar inte aktiviteten hos CYP1A2, CYP2C9 eller CYP2C19.

Bedakilin och M2 var inte P-gp-substrat *in vitro*. Bedakilin, men inte M2, var ett svagt OCT1, OATP1B1 och OATP1B3-substrat *in vitro*. Bedakilin var inte ett MRP2- och BCRP-substrat *in vitro*. Bedakilin och M2 hämmade inte transportörerna P-gp, OATP1B1, OATP1B3, BCRP, OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, MATE1 och MATE2 vid kliniskt relevanta koncentrationer *in vitro*. En *in vitro*-studie indikerade att bedakilin skulle kunna hämma BCRP vid de koncentrationer som uppnås i tarmen efter oral administrering. Den kliniska relevansen är okänd.

Eliminering

Baserat på prekliniska studier elimineras majoriteten av den administrerade dosen i faeces. Urinutsöndringen av oförändrat bedakilin var $< 0,001$ % av dosen i kliniska studier, vilket indikerar att renal utsöndring av oförändrad aktiv substans är obetydlig. Efter att ha nått $C_{\max}$ minskar bedakilinkoncentrationerna tri-exponentiellt. Den genomsnittliga terminala halveringstiden för både bedakilin och M2 är cirka 5 månader (från 2 till 8 månader). Den långa terminala eliminationsfasen återspeglar sannolikt långsam frisättning av bedakilin och M2 från perifera vävnader.

Speciella populationer

Nedsatt leverfunktion

En studie med endosadministration av SIRTURO hos 8 deltagare med måttligt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh B) visade att exponeringen för bedakilin och M2 (AUC_{672h}) var 19 % lägre jämfört med friska deltagare. Ingen dosjustering behövs hos patienter med lätt till måttligt nedsatt leverfunktion. Bedakilin har inte studerats hos patienter med gravt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.2).

Nedsatt njurfunktion

SIRTURO har huvudsakligen studerats på patienter med normal njurfunktion. Renal utsöndring av oförändrat bedakilin är obetydlig ($< 0,001$ %).

I en populationsfarmakokinetisk analys av tuberkulospatienter som behandlats med SIRTURO 200 mg tre gånger i veckan visades inte kreatininclearance (intervall: 40 till 227 ml/min) påverka de farmakokinetiska parametrarna hos bedakilin. Mild eller måttligt nedsatt njurfunktion förväntas därför inte ha någon kliniskt relevant effekt på exponeringen för bedakilin. Hos patienter med kraftigt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance < 30 ml/min) eller terminal njursjukdom som kräver hemodialys eller peritonealdialys kan bedakilinkoncentrationerna öka på grund av absorptionsförändring av aktiv substans, distribution och metabolism, sekundärt till nedsatt njurfunktion. Eftersom bedakilin är högradigt bundet till plasmaproteiner är det osannolikt att det nämnvärt kommer att elimineras från plasma genom hemodialys eller peritonealdialys.

Pediatrika patienter

Hos pediatrika patienter i åldern 5 år upp till 18 år som väger 15 kg upp till < 30 kg förväntas den genomsnittliga plasmaexponeringen av bedakilin (AUC_{168h}) i vecka 24 vara 152 mikrog h/ml (90 % prediktionsintervall: 54,3 till 313 mikrog h/ml) vid behandling med den rekommenderade viktbaserade doseringsregimen. Hos pediatrika patienter med en vikt på mellan 30 och 40 kg förväntas den genomsnittliga plasmaexponeringen av bedakilin (AUC_{168h}) i vecka 24 vara högre (genomsnitt: 229 mikrog h/ml, 90 % prediktionsintervall: 68,0 till 484 mikrog h/ml) jämfört med hos vuxna patienter. Hos pediatrika patienter i åldern 5 år upp till 18 år som väger mer än 40 kg, förväntas den genomsnittliga plasmaexponeringen av bedakilin (AUC_{168h}) i vecka 24 vara 165 mikrog h/ml (90 % prediktionsintervall: 51,2 till 350 mikrog h/ml) vid behandling med den rekommenderade viktbaserade doseringsregimen. Den genomsnittliga plasmaexponeringen av bedakilin (AUC_{168h}) i vecka 24 hos vuxna förväntades vara 127 mikrog h/ml (90 % prediktionsintervall: 39,7 till 249 mikrog h/ml). Farmakokinetiken hos SIRTURO har inte fastställts hos barn yngre än 5 år eller som väger mindre än 15 kg.

Äldre patienter

I en populationsfarmakokinetisk analys av tuberkulospatienter behandlade med SIRTURO befanns åldern inte påverka bedakilins farmakokinetik.

Hos fem patienter i åldern 65 till 69 år liknade den systemiska bedakilinoxponeringen den hos andra vuxna.

Etnicitet

I en populationsfarmakokinetisk analys av tuberkulospatienter behandlade med SIRTURO var exponeringen för bedakilin lägre hos svarta patienter än hos patienter av annan etnicitet. Denna lägre

bedakilinoxponering hos svarta patienter var inte förknippad med lägre effekt i kliniska prövningar och ingen dosjustering behövs.

Kön

I en populationsfarmakokinetisk analys av tuberkulospatienter behandlade med SIRTURO sågs inga kliniskt relevanta skillnader mellan män och kvinnor.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Toxikologiska studier på djur har utförts med administrering av bedakilin i upp till 3 månader i mus, upp till 6 månader i råttor och upp till 9 månader i hund. Exponering av bedakilin i plasma (AUC) i råttor och hund var likartad den som observerats hos människa. Bedakilin var förknippat med effekter i målorgan som inkluderade mononukleära fagocytssystemet (MPS), skelettmuskler, lever, magsäck, bukspottkörtel och hjärtmuskel. Samtliga av ovanstående effekter, förutom effekter på MPS, monitorerades i de kliniska studierna. I MPS sågs hos alla arter makrofager med pigment och/eller av skumcellstyp också i olika vävnader, överensstämmande med fosfolipidos. Betydelsen av fosfolipidos hos människa är okänd. De flesta av de observerade förändringarna inträffade efter daglig dosering under längre tid och därav följande ökning av plasma- och vävnadskoncentrationer av den aktiva substansen. Alla tecken på toxicitet visade partiell till full reversion efter avslutad behandling.

I en karcinogenicitetsstudie på råttor inducerade bedakilin inte några behandlingsrelaterade öknings i tumörincidensen hos råttor vid de höga doserna 20 mg/kg/dag hos hanar och 10 mg/kg/dag hos honor. Jämfört med exponeringen (AUC) som setts hos patienter med TB i lungorna i fas II-studierna med bedakilin var exponeringen (AUC) hos råttor vid höga doser jämförbar hos hanar och dubbelt så hög hos honor för bedakilin, och tre gånger så hög hos hanar och dubbelt så hög hos honor för M2.

Mutagena eller klastogena effekter sågs varken *in vitro* eller *in vivo* i *genotoxiska tester*.

Bedakilin hade inga effekter på fertiliteten vid utvärdering i honråttor. Tre av 24 hanråttor som behandlats med höga doser bedakilin misslyckades att producera avkomma. Normal spermatogenes och en normal mängd spermier i bitestiklarna noterades i dessa djur. Inga strukturella avvikelser i testiklar och bitestiklar sågs efter upp till 6 månaders behandling med bedakilin. Inga relevanta bedakilinrelaterade effekter på utvecklingstoxicitetsparametrar observerades hos råttor och kanin. Motsvarande plasma exponering (AUC) var två gånger högre hos råttor jämfört med människa. Hos råttor observerades inga biverkningar i en pre- och postnatal utvecklingsstudie vid exponering i moderns plasma (AUC) jämförbar med den som uppnås hos människa, och en exponering hos avkomman som var tre gånger högre än hos vuxna människor. Ingen effekt av behandling med bedakilin sågs hos modern vid någon dosnivå på könsmognad, beteendemässig utveckling, parning, fertilitet eller reproduktionsförmåga hos djuren i F1-generationen. Minskad kroppsvikt hos avkomman noterades i högdosgrupperna under amningsperioden efter exponering för bedakilin via mjölk, och var inte en följd av exponering i uterus. Halterna av bedakilin i mjölk var 6 till 12 gånger högre än den högsta koncentrationen som observerats i moderns plasma.

I toxicitetsstudie på unga råttor var NOAEL (*no observed adverse effect level*) 15 mg/kg/dag (maximal dos 45 mg/kg/dag) för observationer av diffus inflammation och/eller degeneration av skelettmuskulatur (reversibel), esofagus (reversibel) och tunga (reversibel), leverhypertrofi (reversibel) och kortikomedullär njurmineralisering (delvis återhämning hos hanar och ingen återhämning hos honor inom 8 veckor efter avslutad exponering). NOAEL motsvarar plasma AUC_{24h} på 13,1 och 35,6 mikrog h/ml av bedakilin (~0,7 gånger klinisk dos) och 10,5 och 16,3 mikrog h/ml för *N*-monodesmetylmetylmetaboliten av bedakilin (M2) hos hanar respektive honor (~1,8 gånger klinisk dos).

Miljöriskbedömning

Studier för bedömning av miljörisker har visat att bedakilin är potentiellt långlivad, bioackumulerande och toxisk för miljön (se avsnitt 6.6).

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

SIRTURO 20 mg tablett

Mikrokristallin cellulosa
Krospovidon
Kiseldioxid, kolloidal, vattenfri
Hypromellos
Polysorbat 20
Natriumstearyl fumarat

SIRTURO 100 mg tablett

Laktosmonohydrat
Majsstärkelse
Hypromellos
Polysorbat 20
Mikrokristallin cellulosa
Kroskarmellosnatrium
Kiseldioxid, kolloidal, vattenfri
Magnesiumstearat

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

SIRTURO 20 mg tabletter

3 år

SIRTURO 100 mg tabletter

3 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda temperaturanvisningar.

SIRTURO 20 mg tabletter

Förvaras i originalförpackningen. Tillslut förpackningen väl. Ljuskänsligt. Fuktkänsligt. Ta inte ut torkmedlet.

SIRTURO 100 mg tabletter

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

SIRTURO 20 mg tabletter

Vit, opak burk av högdensitetspolyeten (HDPE) med barnsäkert lock av polypropylen (PP) med aluminiumförslutning. Varje burk innehåller 60 tabletter och torkmedel av kiselgel.

SIRTURO 100 mg tabletter

Vit burk av HDPE med barnsäkert lock av PP med aluminiumförslutning innehållande 188 tabletter.

Kartong innehållande 4 blisterstrips som tryckförpackning (innehållande 6 tabletter per strip).
Tabletterna är förpackade i aluminium/aluminiumfolieblister.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Detta läkemedel kan utgöra en miljörisk (se avsnitt 5.3).

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar (se avsnitt 5.3).

SIRTURO 20 mg tablett kan också administreras via en matningssond (8 French eller större) enligt följande:

- Lös upp 5 tabletter eller färre i 50 ml vatten utan kolsyra och blanda ordentligt. Blandningen ska vara vit till nästan vit med förväntade synliga partiklar.
- Administrera omedelbart genom matningssonden.
- Upprepa med ytterligare tabletter tills önskad dos nås.
- Skölj och spola med ytterligare 25 ml vatten för att säkerställa att inga tablettrester finns kvar i det material som använts för beredning eller i matningssonden.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 5 mars 2014
Datum för den senaste förnyelsen: 20 december 2022

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

06/2024

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <https://www.ema.europa.eu>.

