

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

SIRTURO 20 mg tabletit
SIRTURO 100 mg tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

SIRTURO 20 mg tabletit

Yksi tabletti sisältää bedakiliinifumaraattia määrän, joka vastaa 20 mg bedakiliinia.

SIRTURO 100 mg tabletit

Yksi tabletti sisältää bedakiliinifumaraattia määrän, joka vastaa 100 mg bedakiliinia.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan

Yksi 100 mg:n tabletti sisältää 145 mg laktoosia (monohydraattina).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

SIRTURO 20 mg tabletit

Tabletti.

Päällystämätön, valkoinen tai lähes valkoinen, pitkänomainen tabletti (12,0 mm pitkä x 5,7 mm leveä), jonka kummallakin puolella on jakourre ja jonka toiselle puolelle on kaiverrettu merkinnät ”2” ja ”0” ja vastakkaisella puolella ei ole merkintöjä.

Tabletin voi jakaa yhtä suuriin annoksiin.

SIRTURO 100 mg tabletit

Tabletti.

Päällystämätön, valkoinen tai lähes valkoinen, pyöreä, kaksoiskupera tabletti, jonka läpimitta on 11 mm ja jonka toiselle puolelle on kaiverrettu merkinnän ”207” yläpuolelle ”T” ja vastakkaiselle puolelle ”100”.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

SIRTURO on tarkoitettu aikuisille ja pediatrialle (iältään 5-vuotiaista alle 18-vuotiaisiin, joiden paino on vähintään 15 kg) potilaille osaksi keuhkotuberkuloosin (TB) tarkoituksenmukaista yhdistelmähoitoa, kun keuhkotuberkuloosin aiheuttaja on ainakin rifampisiinille ja isoniatsidille resistentti *Mycobacterium tuberculosis*.

Hoidossa on huomioitava bakteerilääkkeiden asianmukaista käyttöä koskevat viralliset ohjeet.

4.2 Annostus ja antotapa

Hoito on aloitettava ja toteutettava ainakin rifampisiinille ja isoniatsidille resistentin *M. tuberculosis* -bakteerin aiheuttaman tuberkuloosin hoitoon perehtyneen lääkärin valvonnassa.

Sopivaa yhdistelmähoitoa valittaessa on huomioitava WHO:n ohjeistot.

SIRTURO-valmistetta käytetään vain yhdistelmänä muiden lääkevalmisteiden kanssa, joille potilaan isolaatin on osoitettu olevan herkkä *in vitro* tai joille se todennäköisesti on herkkä. Ks. SIRTURO-valmisteen kanssa yhdistelmänä käytettävien lääkevalmisteiden erityiset annossuositukset kyseisten valmisteiden valmisteyhteenvetoista.

SIRTURO-hoito suositellaan antamaan valvottuna hoitona (DOT = Directly Observed Therapy).

Annostus

Aikuiset potilaat

Aikuisille (18-vuotiaille ja vanhemmille) suositeltu SIRTURO-annostus esitetään taulukossa 1.

Taulukko 1: Aikuisille potilaille suositeltu SIRTURO-annostus

Potilaat	Suositeltu annostus	
	Viikot 1–2	Viikot 3–24
Aikuiset (18-vuotiaat ja vanhemmat)	400 mg suun kautta kerran vuorokaudessa	200 mg suun kautta kolme kertaa viikossa^a

^a Annosväli vähintään 48 tuntia

SIRTURO-hoidon kokonaiskesto on 24 viikkoa. SIRTURO pitää ottaa ruoan kanssa.

Pediatriset potilaat

Pediatrisille potilaille (iältään 5-vuotiaista alle 18-vuotiaisiin) suositeltu SIRTURO-annostus perustuu painoon ja esitetään taulukossa 2.

Taulukko 2: Pediatrisille potilaille (iältään 5-vuotiaista alle 18-vuotiaisiin) suositeltu SIRTURO-annostus

Paino	Suositeltu annostus	
	Viikot 1–2	Viikot 3–24
Vähintään 15 kg – alle 20 kg	160 mg suun kautta kerran vuorokaudessa	80 mg suun kautta kolme kertaa viikossa^a
Vähintään 20 kg – alle 30 kg	200 mg suun kautta kerran vuorokaudessa	100 mg suun kautta kolme kertaa viikossa^a
Vähintään 30 kg	400 mg suun kautta kerran vuorokaudessa	200 mg suun kautta kolme kertaa viikossa^a

^a Annosväli vähintään 48 tuntia

SIRTURO-hoidon kokonaiskesto on 24 viikkoa. SIRTURO pitää ottaa ruoan kanssa.

Hoidon kesto

SIRTURO-hoidon kokonaiskesto on 24 viikkoa. Jos yli 24 viikkoa kestävä SIRTURO-hoidon katsotaan olevan tarpeen, aikuisten potilaiden hoitoa voidaan jatkaa enintään 40 viikkoa annoksella 200 mg kolme kertaa viikossa (ks. kohdat 4.8 ja 5.1).

Annoksen unohtuminen

Potilaalle on kerrottava, että SIRTURO-valmistetta on otettava tarkoin annetun ohjeen mukaan ja että lääkettä on käytettävä hoitojakson päättymiseen saakka.

Jos annoksen ottaminen unohtuu kahden ensimmäisen hoitoviikon aikana, potilas ei saa korvata unohtunutta annosta, vaan hänen on jatkettava hoitoa tavanomaisen hoito-ohjelman mukaisesti.

Jos annoksen ottaminen unohtuu hoitoviikolla kolme tai sen jälkeen, potilaan on otettava unohtunut annos mahdollisimman pian ja jatkettava sen jälkeen tablettien ottamista kolme kertaa viikossa.

SIRTURO-kokonaisannos 7 päivän aikana ei saa ylittää suositeltua viikoittaista annosta (annosväli vähintään 24 tuntia).

Iäkkäät potilaat

SIRTURO-tablettien käytöstä iäkkäiden potilaiden hoitoon on vähän kliinistä kokemusta (ks. kohta 5.2).

Maksan vajaatoiminta

Lievää ja keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden SIRTURO-annosta ei tarvitse muuttaa (ks. kohta 5.2). SIRTURO-valmisteen käytössä pitää olla varovainen, jos potilaalla on keskivaikea maksan vajaatoiminta (ks. kohta 5.2). SIRTURO-valmistetta ei ole tutkittu vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden hoidossa, joten sitä ei suositella tälle potilasryhmälle.

Munuaisten vajaatoiminta

Lievää tai keskivaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden annosta ei tarvitse muuttaa. SIRTURO-hoidossa on oltava varovainen, jos potilaalla on vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma < 30 ml/min) tai loppuvaiheen munuaissairaus, joka vaatii hemodialyysi- tai peritoneaalidialyysihoitoa (ks. kohta 5.2).

Pediatriset potilaat

SIRTURO-valmisteen turvallisuutta ja tehoa alle 5 vuoden ikäisten tai alle 15 kg:n painoisten lasten hoidossa ei ole vielä varmistettu.

Tietoja ei ole saatavilla.

SIRTURO voidaan liittää hoito-ohjelmaan vähintään 5-vuotiaille ja vähintään 15 kg:n painoisille lapsille, joilla on varmistettu tai todennäköinen keuhkotuberkuloosi, jonka aiheuttaja on ainakin rifampisiinille ja isoniatsidille resistentti *M. tuberculosis* -bakteeri ja joka on diagnosoitu keuhkotuberkuloosin kliinisten oireiden ja löydösten sekä asianmukaisen epidemiologisen tilanteen perusteella ja kansainvälisten/paikallisten ohjeistojen mukaan (ks. kohta 4.1).

Antotapa

SIRTURO otetaan suun kautta ruoan kanssa, sillä lääkkeen ottaminen ruoan kanssa suurentaa oraalisen hyötyosuuden noin kaksinkertaiseksi (ks. kohta 5.2). SIRTURO 100 mg tableteille on yksi antotapa ja SIRTURO 20 mg tableteille on neljä eri antotapavaihtoehtoa. SIRTURO on kaikilla antotavoilla otettava ruoan kanssa.

SIRTURO 100 mg tabletit

SIRTURO 100 mg tabletit pitää niellä kokonaisina veden ja ruoan kanssa.

SIRTURO 20 mg tabletit

20 mg:n tablettien antaminen potilaille, jotka pystyvät nielemään kokonaisia tabletteja:

SIRTURO 20 mg tabletti pitää niellä kokonaisena tai jakourteen kohdalta kahteen yhtä suureen annokseen jaettuna veden ja ruoan kanssa.

20 mg:n tablettien antaminen potilaille, jotka eivät pysty nielemään kokonaisia tabletteja:

Liuttaminen veteen ja antaminen juomaan tai pehmeään ruokaan sekoitettuna

Jos potilaalla on vaikeuksia niellä kokonaisia tabletteja, SIRTURO 20 mg tabletit voidaan liuottaa veteen antoa varten. Antoa voidaan helpottaa sekoittamalla vesi, johon tabletit on liuotettu, juomaan (esim. vesi, maitotuote, omenamehu, appelsiinimehu, karpalomehu tai hiilihapollinen juoma) tai pehmeään ruokaan (esim. jogurtti, omenasose, soseutettu banaani tai puuro) seuraavasti:

- Liuota tabletit juoma-astiassa veteen (enintään 5 tablettia 5 ml:aan vettä).
- Sekoita astian sisältöä hyvin, kunnes tabletit ovat kokonaan liunneet, ja anna sitten astian sisältö heti ruoan kanssa suun kautta. Veteen liuotetun seoksen antoa suun kautta voidaan helpottaa lisäämällä siihen vähintään 5 ml juomaa tai 1 teelusikallinen pehmeää ruokaa, minkä jälkeen astian sisältö annetaan heti potilaalle suun kautta.

- Jos kokonaisannokseen tarvitaan enemmän kuin 5 tablettia, toista halutun annoksen saamiseksi edellä mainitut valmisteluvaiheet lisätablettien osalta.
- Varmista, että astiaan ei jää tablettien jäämiä, huuhtelemalla se juomalla tai lisäämällä siihen pehmeää ruokaa ja antamalla astian sisältö heti potilaalle suun kautta.

Murskaaminen ja sekoittaminen pehmeään ruokaan

SIRTURO 20 mg tabletit voidaan murskata ja sekoittaa pehmeään ruokaan (esim. jogurtti, omenasose, soseutettu banaani tai puuro) juuri ennen käyttöä ja antaa suun kautta. Lisää astiaan pehmeää ruokaa ja anna astian sisältö heti potilaalle sen varmistamiseksi, ettei astiaan jää tablettien jäämiä.

Ks. kohdasta 6.6 tiedot annosta syöttöletkun kautta.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

SIRTURO-valmisteen käytöstä seuraavien sairauksien hoitoon ei ole kliinisiä tietoja:

- keuhkojen ulkopuolinen tuberkuloosi (esim. keskushermosto, luusto)
- muiden mykobakteerilajien, *M. tuberculosis* -lajia lukuun ottamatta, aiheuttamat infektiot
- latentti *M. tuberculosis* -infektio.

SIRTURO-valmisteen käytöstä osana lääkkeille herkän *M. tuberculosis* -infektion yhdistelmähoitoa ei ole kliinisiä tietoja.

Bedakiliiniresistenssi

Bedakiliinia saa käyttää ainakin rifampisiinille ja isoniatsidille resistentin *M. tuberculosis* -bakteerin aiheuttaman keuhkotuberkuloosin hoitoon vain tarkoituksenmukaisena yhdistelmähoitona virallisten (esim. WHO:n) hoitosuosituksen mukaisesti, jotta estetään bedakiliiniresistenssin kehittyminen (ks. kohta 4.2).

QT-ajan piteneminen

SIRTURO-valmiste saattaa pidentää QT-aikaa. Sydänsähkökäyrä on rekisteröitävä ennen SIRTURO-hoidon aloittamista ja vähintään kuukausittain hoidon aloittamisen jälkeen QTc-ajan seuraamiseksi. Seerumin kalium-, kalsium- ja magnesiumpitoisuus on määritettävä hoidon alussa ja korjattava, jos poikkeavuuksia todetaan. Jos QT-ajan pitenemistä havaitaan, elektrolyyttipitoisuutta on seurattava (ks. kohdat 4.5 ja 4.8).

SIRTURO- hoidon aloittamista ei suositella, jos jokin seuraavista koskee potilasta, ellei bedakiliinin hyötyjen katsota olevan mahdollisia riskejä suuremmat:

- potilaalla on sydämen vajaatoimintaa
- potilaan Fridericia-menetelmällä korjattu QT-aika (QTcF) on > 450 ms (varmistettu rekisteröimällä sydänsähkökäyrä uudelleen)
- potilaalla itsellään tai hänen suvussaan esiintyy synnynnäisesti pidentynyttä QT-aikaa
- potilaalla on aiemmin ollut tai on parhaillaan kilpirauhasen vajaatoimintaa
- potilaalla on aiemmin ollut tai on parhaillaan bradyarytmiaa
- potilaalla on aiemmin ollut kääntyvien kärkien takykardiaa (torsades de pointes)
- potilaalla on hypokalemia.

Kun bedakiliinia käytetään samanaikaisesti muiden QTc-aikaa pidentävien lääkevalmisteiden kanssa (mukaan lukien klotatsimiini, delamanidi tai fluorokinolonit), additiivinen vaikutus QT-ajan pitenemiseen on odotettavissa (ks. kohta 4.5). SIRTURO-hoitoa voidaan harkita, jos hyöty-riskiarvio on suotuisa ja jos hoito tapahtuu EKG-seurannassa.

SIRTURO-hoito on lopetettava, jos

- potilaalle kehittyy kliinisesti merkityksellisiä kammioperäisiä sydämen rytmihäiriöitä
- potilaan QTcF-aika on > 500 ms (varmistettu rekisteröimällä sydänsähkökäyrä uudelleen).

Jos potilaalla esiintyy synkopeeta, sydänsähkökäyrä on rekisteröitävä mahdollisen QT-ajan pitenemisen toteamiseksi.

Maksaan liittyvä turvallisuus

Aikuisilla ja pediatriisilla potilailla tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa havaittiin SIRTURO-valmisteeseen ja peruslääkehoidon käytön aikana suurentuneita transaminaasipitoisuuksia, mihin liittyi kokonaisbilirubiinipitoisuuden suureneminen vähintään kaksinkertaiseksi normaalien viitearvojen ylärajaan nähden (ULN) (ks. kohta 4.8). Potilaita on seurattava koko hoitajakson ajan, koska maksaentsyymipitoisuuden suureneminen ilmaantui hitaasti ja lisääntyi vähitellen 24 viikon ajan. Seuraa oireita ja laboratoriotuloksia (ALAT, ASAT, alkalinen fosfataasi ja bilirubiini) hoidon alussa, kuukausittain hoidon aikana sekä tarvittaessa. Jos ASAT- tai ALAT-arvo suurenee yli viisinkertaiseksi normaalien viitearvojen ylärajaan verrattuna, hoitoa on arvioitava uudelleen ja SIRTURO- ja/tai muu maksatoksinen peruslääkehoito on lopetettava.

SIRTURO-hoidon aikana on vältettävä muiden maksatoksisten lääkevalmisteiden ja alkoholin käyttöä, etenkin jos potilaan maksa-reservi on pienentynyt.

Pediatriiset potilaat

Keskimääräisen altistuksen ennakoitua olevan 30–40 kg:n painoisilla nuorilla potilailla suurempi kuin aikuisilla potilailla (ks. kohta 5.2). Tähän voi liittyä QT-ajan pitenemisen tai maksatoksisuuden suurentunut riski.

Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa

CYP3A4:n indusorit

Bedakiliini metaboloituu CYP3A4:n välityksellä. SIRTURO-valmisteeseen ja kohtalaisten tai voimakkaiden CYP3A4:n indusorien samanaikainen käyttö pienentää bedakiliinipitoisuutta plasmassa ja saattaa heikentää SIRTURO-valmisteeseen hoitovaikutusta. SIRTURO-valmisteeseen ja systeemisesti käytettävien kohtalaisten tai voimakkaiden CYP3A4:n indusorien, kuten efavirentsin ja rifamysiinien (eli rifampisiinin, rifapentiinin ja rifabutiinin) samanaikaista käyttöä on sen vuoksi vältettävä (ks. kohta 4.5).

Laktoosi-intoleranssi ja laktaasinpuutos

SIRTURO 100 mg tabletit

SIRTURO 100 mg tabletti sisältää laktoosimonohydraattia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi-imetyymishäiriö, ei pidä käyttää SIRTURO 100 mg tabletteja.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Bedakiliinin eliminaatiota ei ole täysin selvitetty *in vivo*. CYP3A4 on pääasiallinen bedakiliinin metaboliaan ja *N*-monodesmetyylimetaboliitin (M2) muodostumiseen osallistuva CYP-isoentsyymi *in vitro*. Bedakiliinia erittyy virtsaan hyvin vähän. Bedakiliini ja M2 eivät ole P-glykoproteiinin substraatteja eivätkä estäjiä.

CYP3A4:n indusorit

Terveille aikuisille annetuilla bedakiliinikerta-annoksilla ja kerran vuorokaudessa annetulla rifampisiinilla (voimakas indusori) toteutetussa yhteisvaikutustutkimuksessa bedakiliinialtistus (AUC)

pieneni 52 % ([90 % CI (-57; -46)]. Bedakiliinin ja systeemisesti käytettävien kohtalaisten tai voimakkaiden CYP3A4:n indusoidijien (esim. efavirentsi, etraviriini, rifamysiinit, kuten rifampisiini, rifapentiini ja rifabutiini, karbamatsepiini, fenytoiini, mäkikuisma [*Hypericum perforatum*]) samanaikaista käyttöä on vältettävä, koska bedakiliinin hoitovaikutus saattaa heikentyä systeemisen altistuksen pienenemisen vuoksi.

Vaiheen III tutkimuksessa heikon CYP3A4:n indusorin nevirapiinin ja SIRTURO-valmisteen samanaikainen käyttö osana yhdistelmähoitoa enintään 40 viikon ajan potilaille, joilla oli samanaikainen HIV-infektio, pienensi keskimääräistä bedakiliinialtistusta (AUC) hieman verrattuna niiden potilaiden alaryhmään, joilla ei ollut samanaikaista HIV-infektiota. Tähän eroon altistuksessa ei kuitenkaan liittynyt hoitotehon heikkenemistä. Sen vuoksi annosmuutos ei ole tarpeen, kun SIRTURO-valmistetta käytetään samanaikaisesti heikkojen CYP3A4:n indusorien kanssa.

CYP3A4:n estäjät

SIRTURO-valmisteen samanaikainen käyttö CYP3A4:n estäjien kanssa ei vaikuta bedakiliinialtistukseen kliinisesti oleellisesti. Sen vuoksi SIRTURO-valmisteen ja CYP3A4:n estäjien samanaikainen käyttö on sallittua eikä annoksen muuttaminen ole tarpeen.

Bedakiliinin ja ketokonatsolin (voimakas CYP3A4:n estäjä) lyhytkestoinen samanaikainen anto terveille aikuisille suurensi keskimääräistä bedakiliinialtistusta (AUC) 22 % (90 %:n luottamusväli [12–32]). Toisen voimakkaan CYP3A4:n estäjän klaritromysiinin anto terveille aikuisille 10 päivän ajan samanaikaisesti bedakiliinikerta-annoksen kanssa suurensi keskimääräistä bedakiliinialtistusta (AUC) 14 % (90 %:n luottamusväli [9–19]). Pitkäkestoisessa samanaikaisessa käytössä CYP3A4:n estäjien kanssa voidaan havaita selkeämpi vaikutus bedakiliiniin.

Vaiheen III tutkimuksessa SIRTURO-valmisteen pitkäkestoinen samanaikainen käyttö osana yhdistelmähoitoa ja lopinaviirin/ritonaviriin kanssa HIV-infektiota sairastaville potilaille johti hieman suurentuneeseen keskimääräiseen bedakiliinialtistukseen viikolla 24 verrattuna niiden potilaiden alaryhmään, joilla ei ollut samanaikaista HIV-infektiota. Annosta ei tarvitse muuttaa.

Avoimessa vaiheen IIB tutkimuksessa klofatsimiinin pitkäkestoinen samanaikainen käyttö SIRTURO-valmisteen kanssa osana yhdistelmähoitoa enimmillään 24 viikon ajan ei vaikuttanut bedakiliinialtistukseen.

Muut tuberkuloosilääkkeet

SIRTURO-valmisteen lyhytkestoinen anto terveille aikuisille samanaikaisesti isoniatsidin/pyratsiiniamidin kanssa ei aiheuttanut kliinisesti olennaisia muutoksia altistukseen (AUC) bedakiliinille, isoniatsidille tai pyratsiiniamidille. Isoniatsidin tai pyratsiiniamidin annosta ei tarvitse muuttaa, jos näitä käytetään samanaikaisesti SIRTURO-valmisteen kanssa.

Tuberkuloosia sairastavilla aikuisilla potilailla tehdyssä lumekontrolloidussa kliinisessä tutkimuksessa SIRTURO-valmisteen samanaikainen anto ei vaikuttanut merkityksellisesti etambutolin, kanamysiinin, pyratsiiniamidin, ofloksasiinin eikä sykloseriinin farmakokinetiikkaan.

QT-aikaa pidentävät lääkevalmisteet

QTcF-ajan havaittiin aikuisilla tehdyssä avoimessa vaiheen IIB tutkimuksessa pidentyneen additiivisesti niillä 17 potilaalla, jotka käyttivät viikolla 24 samanaikaisesti klofatsimiinia (keskimuutos QTcF-viitearvosta 31,9 ms verrattuna 12,3 ms:iin potilailla, jotka eivät käyttäneet samanaikaisesti klofatsimiinia).

Vaiheen III tutkimuksessa havaittiin QTcF-ajan additiivista pitenemistä, kun SIRTURO-hoitoon liitettiin klofatsimiini ja levofloksasiini (ks. kohdat 4.4 ja 4.8).

Terveillä aikuisilla tehdyssä bedakiliinia ja ketokonatsolia koskeneessa yhteisvaikutustutkimuksessa bedakiliinin ja ketokonatsolin yhdistelmän toistuvan annon jälkeen havaittiin suurempi vaikutus QTcF-aikaan kuin yksittäisten lääkkeiden toistuvan annon jälkeen (ks. kohdat 4.4 ja 4.8).

Pediatriset potilaat

Yhteisvaikutuksia on tutkittu vain aikuisille tehdyissä tutkimuksissa.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

On vain vähän tietoja SIRTURO-valmisteen käytöstä raskaana oleville naisille. Eläinkokeissa ei ole havaittu suoria tai epäsuoria lisääntymistoksisia vaikutuksia (ks. kohta 5.3).

Varotoimenpiteenä välttä SIRTURO-valmisteen käyttöä raskauden aikana, ellei hoidosta saatavan hyödyn katsota olevan riskejä suurempi.

Imetys

Bedakiliini erittyy ihmisen rintamaitoon. Suppeassa julkaistussa kirjallisuudessa raportoidaan, että bedakiliinipitoisuus on ihmisen rintamaidossa suurempi kuin äidin plasmassa. Yhdellä rintaruokitulla imeväisellä yksittäinen satunnainen bedakiliinipitoisuus plasmassa oli samankaltainen kuin pitoisuus äidin plasmassa; äidillä bedakiliinipitoisuus oli suuri rintamaidossa, ja maidon ja plasman välinen suhde oli 14:1, mikä on yhdenmukainen eläinkokeista saatujen tietojen kanssa (ks. kohta 5.3).

Saatavissa olevat tiedot osoittavat, että rintaruokituilla imeväisillä systeeminen altistus voi saavuttaa saman altistustason, joka havaitaan bedakiliinihoitoa saavilla imettävillä äideillä. Tämän altistuksen kliinisiä seurauksia ei tunneta. Bedakiliinihoitoa saavat naiset eivät saa imettää.

Hedelmällisyys

Bedakiliinin vaikutuksesta ihmisen hedelmällisyyteen ei ole tietoa. Bedakiliinihoito ei vaikuttanut naarasrottien paritteluun eikä hedelmällisyyteen, mutta urosrotilla havaittiin joitakin vaikutuksia (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Bedakiliinilla saattaa olla vähäinen vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn. Joillakin bedakiliinia käyttäneillä potilailla on raportoitu huimausta, mikä on otettava huomioon arvioitaessa potilaan ajokykyä ja koneidenkäyttökykyä (ks. kohta 4.8).

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

SIRTURO-valmisteen haittavaikutuksia selvitettiin vaiheen IIb kliinisten (sekä kontrolloitujen että kontrolloimattomien, C208 ja C209) tutkimusten tiedoista 335 aikuisesta potilaasta, jotka saivat SIRTURO-valmistetta 8 viikon tai 24 viikon ajan. Aktiivikontrolloidussa vaiheen III tutkimuksessa, jossa mukana olleet 354 potilasta saivat SIRTURO-valmistetta 40 viikon tai 28 viikon ajan, ei tunnistettu uusia haittavaikutuksia. Potilaat saivat näissä tutkimuksissa SIRTURO-valmistetta yhdistelmänä muiden mykobakteerilääkkeiden kanssa.

Yleisimmät haittavaikutukset (> 10,0 %:lla potilaista), joita raportoitiin avoimessa vaiheen III tutkimuksessa annetun SIRTURO-hoidon aikana, olivat QT-ajan piteneminen (SIRTURO-ryhmässä 61 % vs. vertailuryhmässä 56 %), pahoinvointi (54 % vs. 63 %), oksentelu (54 % vs. 62 %), nivelkipu (45 % vs. 33 %), suurentunut transaminaasipitoisuus (30 % vs. 29 %), heitehuimaus (18 % vs. 21 %) ja päänsärky (17 % vs. 18 %). Ks. SIRTURO-valmisteen kanssa yhdistelmänä käytettävien lääkevalmisteiden haittavaikutukset kyseisten valmisteiden valmisteyhteenvetoista.

Haittavaikutustaulukko

Vaiheen II ja vaiheen III tutkimuksista raportoitujen turvallisuutta koskevien tietojen perusteella SIRTURO-valmisteen haittavaikutukset SIRTURO-hoitoa saaneilla aikuisilla potilailla on esitetty alla olevassa taulukossa.

Haittavaikutukset on raportoitu elinjärjestelmittäin ja esiintyvyyden mukaan. Yleisyysluokat on määritelty seuraavasti: hyvin yleiset ($\geq 1/10$), yleiset ($\geq 1/100, < 1/10$) ja melko harvinaiset ($\geq 1/1\ 000, < 1/100$).

Elinjärjestelmä	Esiintyvyydsluokka^a	Haittavaikutus
Hermosto	Hyvin yleiset	Päänsärky, heitehuimaus
Ruoansulatuselimistö	Hyvin yleiset	Pahoinvointi, oksentelu
	Yleiset	Ripuli
Maksa ja sappi	Hyvin yleiset	Suurentunut transaminaasipitoisuus ^{b,c}
Luusto, lihakset ja sidekudos	Hyvin yleiset	Nivelsärky
	Yleiset	Lihassärky
Tutkimukset	Hyvin yleiset	EKG:ssä todettu pidentynyt QT-aika ^d

^a Esiintyvyydet perustuvat vaiheen III STREAM-tutkimuksen 40 viikon vaiheeseen 2, joka koski suun kautta otettavaa SIRTURO-, levofloksasiini-, klofatsimiini-, etambutoli- ja pyratsinamidihoitoa, joiden lisäksi annettiin ensimmäisten 16 viikon ajan suuria isoniatsidi- ja protionamidiannoksia (intensiivijakso).

^b Termi suurentunut transaminaasipitoisuus sisältää suurentuneen ASAT-arvon, suurentuneen ALAT-arvon, suurentuneen maksaentsyymipitoisuuden, maksan toiminnan poikkeavuudet, hypertransaminasemia ja suurentuneen transaminaasipitoisuuden (ks. kohta jäljempänä).

^c Suurentuneiden transaminaasipitoisuuksien ilmaantuvuus kontrolloidussa vaiheen IIB tutkimuksessa oli yleinen (SIRTURO-ryhmässä 6,9 % ja lumeryhmässä 1 %).

^d Pidentyneen QT-ajan ilmaantuvuus vaiheen IIB tutkimuksessa oli yleinen (SIRTURO-ryhmässä 2,9 % ja lumeryhmässä 3,8 %).

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaukset

QT-ajan piteneminen

Aikuisilla tuberkuloosipotilailla tehdyissä kliinisissä SIRTURO-tutkimuksissa todettiin kollektiivisesti vähäistä (< 10 ms) QTcF-ajan pitenemistä koko hoidon ajan, mikä liittyi bedakiliinin pääasialliseen M2-metaboliittiin. Muiden QT-aikaa pidentävien lääkkeiden (esim. klofatsimiini, delamanidi tai fluorokinolonit) kanssa yhdistelmänä käytettäessä havaittiin QTc-ajan enintään additiivinen piteneminen (ks. kohta 4.5).

Kontrolloidussa vaiheen IIB tutkimuksessa (C208) keskimääräisen QTcF-ajan havaittiin pidentyneen ensimmäisestä hoidon aikana tehdystä arviosta eteenpäin lähtötilanteen arvoihin verrattuna (SIRTURO-hoidossa 9,9 ms viikolla 1 ja lumelääkkeen käytössä 3,5 ms). QTcF-ajan suurin keskimääräinen pidentyminen (viikolla 18) 24 viikkoa kestäneen SIRTURO-hoidon aikana oli 15,7 ms verrattuna 6,2 ms:iin lumehoidossa. QTcF-aika lyheni vähitellen SIRTURO-hoidon päättymisen jälkeen, ja tutkimusviikkoon 60 mennessä keskimääräinen arvo oli samankaltainen kuin lumeryhmässä (ks. kohta 4.4).

Vaiheen IIB avoimessa tutkimuksessa (C209) potilaat, joilla ei ollut hoitovaihtoehtoja, saivat keuhkotuberkuloosin hoitoon muita QT-aikaa pidentäviä lääkevalmisteita, mukaan lukien klofatsimiinia, jolloin SIRTURO-valmisteen samanaikainen käyttö johti additiiviseen QT-ajan pitenemiseen. Niistä SIRTURO-hoitoa saaneista potilaista, jotka eivät käyttäneet muita QT-aikaa pidentäviä lääkkeitä, yhdenkään potilaan QTcF-aika ei ollut yli 480 ms, ja vähintään kahta muuta QT-aikaa pidentävää lääkettä käyttäneistä potilaista yhden potilaan QTcF-aika oli yli 500 ms.

Kontrolloidussa vaiheen III tutkimuksessa, jossa SIRTURO-valmistetta ja vaikuttavaa vertailuhoitoa 40 viikon ajan saaneissa ryhmissä hoitoon kuului sekä klofatsimiini että jokin fluorokinoloni,

keskimääräinen QTcF-aika piteni vähitellen lähtötilanteesta ensimmäisten 10–14 viikon ajan, minkä jälkeen saavutettiin tasanne ja havaittiin additiivinen QT-ajan piteneminen. Suurin keskimääräinen QTcF-ajan piteneminen lähtötilanteesta oli SIRTURO-valmistetta sisältänyttä hoitoa saaneessa ryhmässä 34,5 ms ja SIRTURO-valmistetta sisältämätöntä hoitoa saaneessa ryhmässä 29,9 ms. Keskimääräinen QTcF-ajan piteneminen koko hoidon aikana oli SIRTURO-valmistetta sisältänyttä hoitoa saaneessa ryhmässä alle 10 ms suurempi kuin vertailuryhmässä. Hoidon päätyttyä keskimääräinen QTcF-aika lyheni tasaisesti. QTcF-arvoja ≥ 500 ms havaittiin SIRTURO-valmistetta sisältänyttä hoitoa saaneessa ryhmässä 5,2 %:lla potilaista verrattuna 7,4 %:iin SIRTURO-valmistetta sisältämätöntä hoitoa saaneessa vertailuryhmässä (ks. kohdat 4.4 ja 4.5).

Suurentuneet transaminaasiarvot

Transaminaasipitoisuuden suurenemista vähintään kolminkertaiseksi normaalien viitearvojen ylärajaan nähden (ULN) kehittyi tutkimuksessa C208 (vaihe 1 ja 2) yleisemmin SIRTURO-hoitoryhmässä (11/101, [10,9 %] vs. 6/104 [5,8 %]) verrattuna lumehoitoryhmään. Tällainen suureneminen tapahtui SIRTURO-hoitoryhmässä useimmiten 24 viikon aikana ja oli korjautuvaa. Suurentuneita transaminaasipitoisuuksia raportoitiin tutkimuksen C208 vaiheen 2 tutkimusjakson aikana 7/78 (9,0 %) potilaalla SIRTURO-ryhmässä verrattuna 1/80 (1,3 %) potilaaseen lumehoitoryhmässä.

STREAM-tutkimuksen vaiheessa 2 suurentuneita transaminaasipitoisuuksia raportoitiin 40 viikon ajan SIRTURO-hoitoa saaneessa ryhmässä 63/211 (29,9 %) potilaalla verrattuna 59/202 (29,2 %) potilaaseen 40 viikon ajan vaikuttavaa vertailuvalmistetta saaneessa ryhmässä.

Pediatriset potilaat

Bedakiliinin turvallisuutta koskeva arvio perustuu tietoihin, jotka on saatu 30:sta varmistettua tai todennäköistä keuhkotuberkuloosia sairastavasta iältään vähintään 5-vuotiaasta pediatrisesta potilaasta, joiden keuhkotuberkuloosin aiheuttaja on ainakin rifampisiinille ja isoniatsidille resistentti *M. tuberculosis* (ks. kohta 5.1).

Turvallisuusprofiilissa ei kaiken kaikkiaan havaittu viitteitä eroista nuorten (iältään 14-vuotiaista alle 18-vuotiaisiin) (N = 15) ja aikuisten potilaiden välillä.

Pediatristen potilaiden (iältään 5-vuotiaista alle 11-vuotiaisiin) (N = 15) yleisimmät haittavaikutukset liittyivät kohonneisiin maksaentsyymipitoisuuksiin (5/15; 33 %), jotka raportoitiin suurentuneina ALAT-/ASAT-arvoina ja maksatoksisuutena; maksatoksisuus johti kolmen potilaan SIRTURO-hoidon lopettamiseen. Kohonneet maksaentsyymipitoisuudet korjautuivat SIRTURO-hoidon ja peruslääkehoidon lopettamisen jälkeen. Näiden 15 pediatrisen potilaan joukossa ei tapahtunut kuolemia SIRTURO-hoidon aikana.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Kliinisissä tutkimuksissa ei raportoitu tahallisia eikä tahattomia akuutteja SIRTURO-yliannoksia. Haittavaikutukset olivat 44 terveelle aikuiselle annetuilla 800 mg:n SIRTURO-kerta-annoksilla

tehdystä tutkimuksessa yhdenmukaisia kliinisissä tutkimuksissa suositusannosten käytön yhteydessä havaittujen haittavaikutusten kanssa (ks. kohta 4.8).

Akuutin SIRTURO-yliannoksen hoidosta ei ole kokemusta. Tahallisen tai tahattoman yliannoksen yhteydessä on ryhdyttävä peruselintoimintoja tukeviin yleisiin toimenpiteisiin, vitaalitoimintojen ja sydänsähkökäyrän (QT-ajan) seuranta mukaan lukien. Jatkohoidon pitää perustua kliiniseen tarpeeseen tai kansallisen myrkytystietokeskuksen suositukseen, jos sellainen on saatavissa. Koska bedakiliini sitoutuu voimakkaasti proteiineihin, dialyysi ei todennäköisesti poista bedakiliinia merkittävästi plasmasta. Kliinistä seuranta on harkittava.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Mykobakteerilääkkeet, tuberkuloosilääkkeet, ATC-koodi: J04AK05

Vaikutusmekanismi

Bedakiliini on diaryylikinoliini. Bedakiliini estää spesifisesti mykobakteerien ATP-syntaasia (adenosiini-5'-trifosfaatin synteesiä), joka on *M. tuberculosis* -bakteerin energiatuotannon kannalta välttämätön entsyymi. ATP-synteesin estyminen johtaa bakterisidisiin vaikutuksiin sekä replikoituvan että replikoitumattoman tuberkuloosibasillin suhteen.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Bedakiliinilla on aktiivisuutta *M. tuberculosis* -kompleksin kantoja kohtaan, ja pienin sen kasvua estävä lääkepitoisuus (MIC-arvo, minimal inhibitory concentration) on $\leq 0,008\text{--}0,25$ mg/l. *N*-monodesmetyylimetaboliitilla (M2) ei oletettavasti ole merkityksellistä osuutta kliiniseen tehoon, kun huomioidaan sen pienempi keskimääräinen altistus (23–31 %) ihmisellä sekä vähäisempi antimykobakteerinen aktiivisuus (3–6-kertaisesti vähäisempi) verrattuna kanta-aineeseen.

Bedakiliinin solunsisäinen bakterisidinen aktiivisuus pääasiassa peritoneaalisisä makrofageissa ja makrofagien kaltaisissa solulinjoissa oli suurempi kuin sen solunulkoisen aktiivisuus. Bedakiliinilla on bakterisidinen vaikutus myös inaktiivisiin (replikoitumattomiin) tuberkuloosibasilleihin. Bedakiliinilla on TB-infektion hiirimallissa osoitettu bakterisidinen ja steriloiva vaikutus.

Bedakiliini on moniin ei-tuberkuloottisiin mykobakteerilajeihin tehoava bakteriostaatti. *Mycobacterium xenopin*, *Mycobacterium novocastrensen*, *Mycobacterium shimoidein*, *Mycobacterium flavescensin* ja ei-mykobakteerilajien katsotaan olevan luonnostaan bedakiliinille resistenttejä.

Farmakokineettinen/farmakodynaaminen suhde

Potilailla ei todettu terapeuttisella annoksella saavutetuilla pitoisuuksilla farmakokineettistä/farmakodynaamista suhdetta.

Resistenssimekanismit

Bedakiliinin MIC-arvoihin vaikuttaviin hankinnaisiin resistenssimekanismeihin kuuluvat mutaatiot *atpE*-geenissä, joka koodaa ATP-syntaasikohdetta, ja *Rv0678*-geenissä, joka säätelee MmpS5-MmpL5-ulospumppausproteiinin (effluksiiniproteiinin) ilmentymistä. Prekliinisissä tutkimuksissa luodut kohdemutaatiot suurentavat bedakiliinin MIC-arvon 8–133-kertaiseksi, jolloin MIC-arvot ovat 0,25–4 mg/l. Prekliinisissä ja kliinisissä isolaateissa on havaittu effluksiin kohdistuneita mutaatioita. Nämä suurentavat bedakiliinin MIC-arvot 2–8-kertaisiksi, jolloin bedakiliinin MIC-arvot ovat 0,25–0,5 mg/l. Suurin osa isolaateista, jotka ovat fenotyypillisesti resistenttejä bedakiliinille, ovat ristiresistenttejä klorofatsimiinille. Klorofatsimiinille resistentit isolaatit voivat silti olla herkkiä bedakiliinille.

Bedakiliinin suurten lähtötilanteen MIC-arvojen, lähtötilanteessa esiintyvien Rv0678-mutaatioiden ja/tai lähtötilanteen jälkeen suurentuneiden bedakiliinin MIC-arvojen vaikutus mikrobiologisiin hoitotuloksiin on epäselvä, koska tällaisia tapauksia oli kliinisissä tutkimuksissa vähän.

Herkkyytestauksen raja-arvot

Mikrobilääkeherkkyyttä käsittelevä eurooppalainen komitea (EUCAST) on vahvistanut mikrobilääkeherkkyyden testausta koskevat MIC-arvon (pienin bakteerin kasvun estävä pitoisuus) tulkintakriteerit bedakiliinille, ja ne luetellaan täällä:

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

Yleisesti herkät lajit

Mycobacterium tuberculosis

Luonnostaan resistentit mikro-organismit

Mycobacterium xenopi

Mycobacterium novocastrense

Mycobacterium shimoidei

Mycobacterium flavescens

Ei-mykobakteerilajit

Kliininen teho ja turvallisuus

Vaiheen IIb lumekontrolloidussa, kaksoissokkoutetussa, satunnaistetussa tutkimuksessa (C208) arvioitiin SIRTURO-valmisteen antibakteerista aktiivisuutta, turvallisuutta ja siedettävyyttä aikuisilla potilailla, joilla oli äskettäin diagnosoitu yskösnäytteen perusteella värjäyspositiivinen ainakin rifampisiinille ja isoniatsidille resistentin *M. tuberculosis* -bakteerin aiheuttama keuhkotuberkuloosi, mukaan lukien potilaat, joilla oli resistenssi toisen linjan injisoitaville lääkkeille tai fluorokinoloneille. Potilaat saivat 24 viikon ajan joko SIRTURO-hoitoa (N = 79) tai lumehoitoa (N = 81), joista kumpaakin käytettiin yhdistelmänä suositellun viidestä lääkkeestä koostuvan peruslääkityksen (background regimen, BR) kanssa, joka koostui etionamidista, kanamysiinistä, pyrasiiniamidista, ofloksasiinista ja sykloseriinistä/teritsidonista. SIRTURO-annos oli ensimmäisten kahden viikon ajan 400 mg kerran vuorokaudessa ja seuraavien 22 viikon ajan 200 mg 3 kertaa viikossa. Peruslääkitystä jatkettiin 24 viikon tutkimusjakson jälkeen yhteensä 18–24 hoitokuukauden päättymiseen saakka. Lopullinen arvio tehtiin viikolla 120. Hoitoaikkeen mukaisen (ITT) potilasjoukon keskeiset demografiset ominaisuudet olivat: 63,1 % oli miehiä, iän mediaani oli 34 vuotta, 35 % potilaista oli mustaihaisia ja 15 % potilaista oli HIV-positiivisia. 58 %:lla potilaista oli pesäke toisessa keuhkossa, ja 16 %:lla pesäke havaittiin kummassakin keuhkossa. Niistä muokatun hoitoaikkeen mukaisen (mITT) potilasjoukon potilaista, joilla oli resistenssin kaikki ominaisuudet, 76 %:lla (85/112) oli rifampisiinille ja isoniatsidille resistentin *M. tuberculosis* -kannan infektio ja 24 %:lla (27/112) oli myös toisen linjan injisoitaville lääkkeille tai fluorokinoloneille resistentin *M. tuberculosis* -kannan infektio.

Hoitotuloksen ensisijainen muuttuja oli aika yskösviljelyn konversioon (eli aikaväli ensimmäisestä SIRTURO-annoksesta ensimmäiseen kahdesta peräkkäisestä MGIT-viljelystä saatuun negatiiviseen testitulokseen, kun yskösnäytteet kerättiin vähintään 25 vuorokauden välein) SIRTURO-hoidon tai lumehoidon aikana (ajan konversioon mediaani oli SIRTURO-ryhmässä 83 vuorokautta ja lumeryhmässä 125 vuorokautta (riskitiheysuhde, 95 % CI: 2,44 [1,57; 3,80]), $p < 0,0001$).

SIRTURO-ryhmässä ei havaittu eroja tai havaittiin vain vähäisiä eroja ajassa viljelytuloksen konvertoitumiseen ja viljelytuloksen konvertoitumislukuihin niiden potilaiden välillä, joilla oli rifampisiinille ja isoniatsidille resistentti *M. tuberculosis* -kanta tai myös toisen linjan injisoitaville lääkkeille tai fluorokinoloneille resistentti *M. tuberculosis* -kanta.

Vasteluvut viikolla 24 ja viikolla 120 (eli noin 6 kuukauden kuluttua kaiken hoidon lopettamisesta) esitetään taulukossa 3.

Taulukko 3: Viljelytuloksen konvertoituminen C208-tutkimuksessa

Viljelytuloksen konvertoituminen, n (%)	mITT-potilasjoukko			
	N	SIRTURO/peruslääkitys	N	Lumelääke/peruslääkitys
Vasteen saaneita viikolla 24	66	52 (78,8 %)	66	38 (57,6 %)
Potilaat, joilla rifampisiinille ja isoniatsidille resistentti <i>M. tuberculosis</i> -kanta	39	32 (82,1 %)	45	28 (62,2 %)
Potilaat, joilla rifampisiinille ja isoniatsidille ja myös toisen linjan injisoitaville lääkkeille tai fluorokinoloneille resistentti <i>M. tuberculosis</i> -kanta	15	11 (73,3 %)	12	4 (33,3 %)
Ei vastetta saaneita ^a viikolla 24	66	14 (21,2 %)	66	28 (42,4 %)
Vasteen saaneita viikolla 120	66	41 (62,1 %)	66	29 (43,9 %)
Potilaat, joilla rifampisiinille ja isoniatsidille resistentti <i>M. tuberculosis</i> -kanta	39 ^b	27 (69,2 %)	46 ^{b,c}	20 (43,5 %)
Potilaat, joilla rifampisiinille ja isoniatsidille ja myös toisen linjan injisoitaville lääkkeille tai fluorokinoloneille resistentin <i>M. tuberculosis</i> -kannan infektio	15 ^b	9 (60,0 %)	12 ^b	5 (41,7 %)
Ei vastetta saaneita ^a viikolla 120	66	25 (37,9 %)	66	37 (56,1 %)
<i>Ei konvertoitumista</i>	66	8 (12,1 %)	66	15 (22,7 %)
<i>Relapsi</i> ^d	66	6 (9,1 %)	66	10 (15,2 %)
<i>Vetäytyi tutkimuksesta, mutta konvertoitui</i>	66	11 (16,7 %)	66	12 (18,2 %)

^a Tutkimuksen aikana kuolleet tai tutkimuksesta vetäytyneet potilaat katsottiin ei vastetta saaneiksi.

^b Keskuslaboratorion testituloksiin perustuvaa tietoa lääkkeen resistenssin laajuudesta ei ollut saatavissa mITT-potilasjoukon 20 potilaan osalta (12 SIRTURO-ryhmässä ja 8 lumeryhmässä). Näitä potilaita ei otettu mukaan *M. tuberculosis* -kannan resistenssin laajuutta koskevaan alaryhmäanalyysiin.

^c Keskuslaboratorion testitulokset lääkkeen herkkyydestä tulivat saataville vielä yhden lumehoitoa saaneen potilaan osalta viikolla 24 tehdyn välianalyysin jälkeen.

^d Tutkimuksessa relapsiksi määriteltiin positiivinen tulos yskösviljelystä aiemman konvertoituneen yskösviljelytuloksen jälkeisen hoidon jälkeen tai aikana.

Tutkimuksen aikana kuoli 12,7 % (10/79) SIRTURO-hoitoryhmän potilaista (N = 79) verrattuna 3,7 %:iin (3/81) lumeryhmän potilaista (N = 81). Yksi kuolema tapahtui SIRTURO-valmisteen antamisen aikana. Muiden yhdeksän potilaan kuolemaan kuluneen ajan mediaani oli 344 päivää viimeisen SIRTURO-annoksen jälkeen. SIRTURO-hoitoryhmässä tutkijan raportoima yleisin

kuolinsyy oli tuberkuloosi (5 potilasta). Muiden SIRTURO-hoitoa saaneiden potilaiden kuolinsyyt vaihtelivat. Yhdelläkään kuolleella potilaalla ei havaittu tutkimuksen aikana edeltävää merkittävää QTcF-ajan pitenemistä eikä kliinisesti merkittäviä rytmihäiriöitä.

Tutkimuksessa C209 arvioitiin 24 viikkoa kestäneen avoimen SIRTURO-hoidon turvallisuutta, siedettävyyttä ja tehoa, kun hoito annettiin osana yksilöllistä hoitoa 233 aikuiselle potilaalle, joiden yskösnäyte oli värjäyspositiivinen 6 kuukautta ennen seulontajaksoa. Tässä tutkimuksessa mukana olleilla potilailla oli kaikkiin kolmeen resistenssiluokkaan (rifampisiinille ja isoniatsidille resistenttejä, myös toisen linjan injisoitaville lääkkeille tai fluorokinoloneille resistenttejä ja myös toisen linjan injisoitaville lääkkeille ja fluorokinoloneille resistenttejä) kuuluvia *M. tuberculosis* -kantoja.

Ensisijainen tehon päätetapahtuma oli aika yskösviljelytuloksen konvertoitumiseen SIRTURO-hoidon aikana (mediaani 57 vuorokautta niillä 205 potilaalla, joista on riittävästi tietoja). Viikolla 24 todettiin 163/205 potilaalla (79,5 %) yskösviljelytuloksen konvertoituminen. Konvertoitumisluku oli viikolla 24 suurin (87,1 %; 81/93) potilailla, joilla oli vain rifampisiinille ja isoniatsidille resistenttejä *M. tuberculosis* -isolaatteja, 77,3 % (34/44) rifampisiinille, isoniatsidille, toisen linjan injisoitaville lääkkeille tai fluorokinoloneille resistentin *M. tuberculosis* -bakteerin aiheuttamaa keuhkotuberkuloosia sairastavilla potilailla ja pienin (54,1 %; 20/37) potilailla, joilla oli rifampisiinille, isoniatsidille, toisen linjan injisoitaville lääkkeille ja fluorokinoloneille resistenttejä *M. tuberculosis* -isolaatteja. Keskuslaboratorion lääkeherkkyystestaustuloksiin perustuvaa tietoa resistenssin laajuudesta ei ollut saatavissa 31:stä mITT-potilasjoukon potilaasta. Näitä potilaita ei otettu mukaan *M. tuberculosis* -kannan resistenssin laajuutta selvittäneeseen alaryhmäanalyysiin.

Viikolla 120 todettiin 148/205 potilaalla (72,2 %) yskösviljelytuloksen konvertoituminen. Konvertoitumisluku oli viikolla 120 suurin (73,1 %; 68/93) potilailla, joilla oli vain rifampisiinille ja isoniatsidille resistenttejä *M. tuberculosis* -isolaatteja, 70,5 % (31/44) rifampisiinille, isoniatsidille, toisen linjan injisoitaville lääkkeille tai fluorokinoloneille resistentin *M. tuberculosis* -bakteerin aiheuttamaa keuhkotuberkuloosia sairastavilla potilailla ja pienin (62,2 %; 23/37) potilailla, joilla oli rifampisiinille, isoniatsidille, toisen linjan injisoitaville lääkkeille ja fluorokinoloneille resistenttejä *M. tuberculosis* -isolaatteja.

Vasteluvut olivat sekä viikolla 24 että viikolla 120 suuremmat, jos potilaan peruslääkitys sisälsi kolmea tai useampaa vaikuttavaa ainetta (*in vitro*).

Avoimessa C209-tutkimuksessa 6,9 % (16/233) potilaista kuoli. Tutkijan raportoima yleisin kuolinsyy oli tuberkuloosi (9 potilasta). Yhdeksästä tuberkuloosiin kuolleesta potilaasta kahdeksalla tuberkuloosi ei ollut konvertoitunut tai tuberkuloosi oli uusiutunut. Muiden potilaiden kuolinsyyt vaihtelivat.

STREAM-tutkimuksen vaihe 2 oli vaiheen III, avoin, aktiivikontrolloitu, satunnaistettu monikeskustutkimus, joka tehtiin SIRTURO-valmisteiden tehon ja turvallisuuden arvioimiseksi, kun valmistetta käytettiin 40 viikon ajan samanaikaisesti muiden suun kautta otettavien tuberkuloosilääkkeiden kanssa potilaille, joiden yskösnäytteen perusteella värjäyspositiivinen *M. tuberculosis* -bakteerin aiheuttama keuhkotuberkuloosi oli resistentti ainakin rifampisiinille, ja lisäksi resistentti tai ei-resistentti isoniatsidille ja/tai toisen linjan injisoitaville lääkkeille tai fluorokinoloneille (mutta ei molemmille).

Potilaat satunnaistettiin yhteen neljästä hoitoryhmästä:

- ryhmä A (N = 32): WHO:n vuoden 2011 hoito-ohjeistojen mukainen paikallisesti käytettävä hoito, jonka kestoksi suositellaan 20 kuukautta
- ryhmä B (N = 202): 40 viikkoa kestävä vertailuhoito moksifloksasiinilla tai levofloksasiinilla, klofatsimiinilla, etambutolilla, pyratsinamidilla, johon liitettiin ensimmäisten 16 viikon ajaksi injisoitava kanamysiini, suuret isoniatsidiannokset ja protionamidi (intensiivijakso)
- ryhmä C (N = 211): 40 viikkoa kestävä suun kautta otettava SIRTURO-valmisteesta, levofloksasiinista, klofatsimiinista, etambutolista ja pyratsinamidista koostuva hoito, johon liitettiin ensimmäisten 16 viikon ajaksi suuret isoniatsidiannokset ja protionamidi (intensiivijakso)

- ryhmä D (N = 143): 28 viikkoa kestävä hoito, joka käsittää SIRTURO-valmisteen, levofloksasiinin, klofatsimiinin ja pyratsinamidin, johon liitetään ensimmäisten 8 viikon ajaksi injisoitava kanamysiini sekä tavanomaista suurempi isoniatsidiannos (intensiivijakso).

SIRTURO-valmistetta annettiin 400 mg kerran päivässä ensimmäisten kahden viikon ajan ja 200 mg kolme kertaa viikossa seuraavien 38 viikon ajan (ryhmä C) tai 26 viikon ajan (ryhmä D). Hoito-ohjelman muutokset olivat sallittuja kaikissa ryhmissä tutkijan harkinnan perusteella. Potilaiden ottaminen mukaan ryhmiin A ja D lopetettiin ennenaikaisesti, koska tuberkuloosin hoitokäytäntöihin tehtiin muutoksia.

Ensisijainen tavoite oli arvioida, oliko niiden potilaiden osuus ryhmässä C, joilla oli suotuisa tehoa koskeva hoitotulos viikon 76 aikapisteessä, vähintään samanveroinen (non-inferior) kuin ryhmässä B. Ensisijainen tehoa koskeva hoitotulosmittari oli niiden potilaiden osuus, joilla oli suotuisa hoitotulos viikolla 76. Suotuisaksi hoitotulokseksi viikolla 76 määriteltiin negatiivinen tulos kahdesta viimeisimmästä peräkkäisestä viljelystä ja ei epäsuotuisaa hoitotulosta. Epäsuotuisa hoitotulos viikolla 76 käsitti kliinisesti oleellisia muutoksia hoidossa, mistä tahansa syystä aiheutuneen kuolleisuuden, positiivisen tuloksen vähintään toisessa kahdesta viimeisimmästä viljelystä tai ei viljelytuloksia viikon 76 aikaikkunassa.

Kokonaistutkimuspotilasjoukossa (N = 588) 59,9 % oli miehiä, iän mediaani oli 32,7 vuotta, 47,3 % oli aasialaisia, 36,6 % oli mustaihoisia, 16,2 % oli valkoihoisia ja 16,5 %:lla oli samanaikainen HIV-infektio. Valtaosalla potilaista oli pesäke (73,1 %), ja 55,3 %:lla potilaista oli useita pesäkkeitä. Ensisijaisen tehoa koskevan potilasjoukon 543 potilaasta (mITT-potilasjoukko, jonka määritelmä on positiivinen *M. tuberculosis* -viljelytulos seulonnan tai satunnaistamisen ajankohtana) 12,5 % potilaiden *M. tuberculosis* -isolaateista oli resistenttejä rifampisiinille, mutta herkkiä isoniatsidille, 76,4 % oli resistenttejä vähintään rifampisiinille ja isoniatsidille ja 11 % oli resistenttejä rifampisiinille, isoniatsidille ja joko toisen linjan injisoitaville lääkkeille tai fluorokinoloneille.

Taulukossa 4 esitetään niiden potilaiden osuus, joilla oli vaiheen III STREAM-tutkimuksen vaiheen 2 viikolla 76 suotuisa tai epäsuotuisa hoitotulos. Niiden tutkittavien osuus, joilla hoitotulos oli suotuisa viikolla 76, oli ryhmässä C 82,7 % ja ryhmässä B 71,1 %. Epäsuotuisan hoitotuloksen pääasiallinen syy molemmissa ryhmissä oli määrätyn hoito-ohjelman muuttaminen tai jatkaminen. Tutkimuksen rajoitteisiin kuului sen avoin tutkimusasetelma; osoitetun hoito-ohjelman muuttaminen oli sallittua, jos hoito epäonnistui, tauti uusiutui tai esiintyi vakavaa toksisuutta.

Taulukko 4: STREAM-tutkimuksen vaiheen 2 (vaiheen III tutkimus) ensisijainen analyysi

	mITT-potilasjoukko	
	SIRTURO ^a (N = 196)	Vaikuttava vertailuvalmiste ^b (N = 187)
Suotuisa hoitotulos viikolla 76 n (%)	162 (82,7)	133 (71,1)
Epäsuotuisa hoitotulos viikolla 76 n (%)	34 (17,3)	54 (28,9)
Epäsuotuisan hoitotuloksen syyt viikkoon 76 saakka ^c		
Hoitoa muutettu tai pidennetty	16 (8,2)	43 (23,0)
Ei viljelytuloksia viikon 76 aikaikkunassa	12 (6,1 %)	7 (3,7)
Kuolema viikkoon 76 mennessä	5 (2,6)	2 (1,1)
Positiivinen tulos vähintään toisessa kahdesta viimeisimmästä viljelystä viikolla 76	1 (0,5)	2 (1,1)

mITT = muutettu hoitoaika mukainen potilasjoukko (modified intent-to-treat)

- ^a Ryhmä C: 40 viikkoa kestänyt suun kautta otettava SIRTURO-valmisteesta, levofloksasiinista, klofatsimiinista, etambutolista ja pyratsinamidista koostuva hoito, johon liitettiin ensimmäisten 16 viikon ajaksi suuret isoniatsidiannokset ja protionamidi (intensiivijakso).
- ^b Ryhmä B: 40 viikkoa kestänyt vertailuhoito moksifloksasiinilla tai levofloksasiinilla, klofatsimiinilla, etambutolilla, pyratsinamidilla, johon liitettiin ensimmäisten 16 viikon ajaksi injisoitava kanamysiini, suuret isoniatsidiannokset ja protionamidi (intensiivijakso).
- ^c Potilaat luokiteltiin ensimmäisen sellaisen tapahtuman mukaan, jonka vuoksi potilaan hoitotulos oli epäsuotuisa. Niistä vertailuryhmän potilaista, joiden hoitotulos oli viikolla 76 epäsuotuisa, 29 potilaan hoitoa oli muutettu heille määrätystä hoidosta, johon SIRTURO-valmiste kuului osana salvage-hoitoa.

Kuolemien esiintyvyys oli viikkoon 132 saakka kaikissa hoitoryhmissä samankaltainen. 40 viikkoa SIRTURO-hoitoa saaneessa ryhmässä 11/211 (5,2 %) potilasta kuoli; yleisin kuolinsyy liittyi tuberkuloosiin (5 potilasta). 40 viikkoa vertailuhoitoa saaneessa ryhmässä kuoli 8/202 (4,0 %) potilasta, mukaan lukien neljä potilasta 29:stä, jotka saivat SIRTURO-valmistetta osana salvage-hoitoa; yleisin kuolinsyy liittyi hengityselinsairauteen. Vakioitu ero kuolemaan johtaneiden haittatapahtumien osuudessa 40 viikkoa SIRTURO-hoitoa saaneen ja 40 viikkoa vaikuttavalla vertailuvalmisteella hoitoa saaneen ryhmän välillä oli 1,2 % (95 %:n luottamusväli [-2,8–5,2 %]).

Pediatriset potilaat

SIRTURO-valmisteen farmakokinetiikkaa, turvallisuutta ja siedettävyyttä yhdistelmänä peruslääkehoidon kanssa selvitettiin avoimessa yhden hoitoryhmän, usean kohortin vaiheen II tutkimuksessa C211, jossa oli mukana 30 potilasta, joilla oli varmistettu tai todennäköinen ainakin rifampisiinille ja isoniatsidille resistentin *M. tuberculosis* -bakteerin aiheuttama keuhkotuberkuloosi.

Pediatriset potilaat (12-vuotiaista alle 18-vuotiaisiin)

Viidentoista potilaan iän mediaani oli 16 vuotta (vaihteluväli: 14–17 vuotta), paino oli 38–75 kg, ja heistä 80 % oli tyttöjä, 53 % oli mustaihoisia, 33 % oli valkoihaisia ja 13 % oli aasialaisia. Potilaat saivat SIRTURO-hoitoa vähintään 24 viikon ajan. SIRTURO-valmistetta annettiin 100 mg:n tabletteina ensimmäisten 2 viikon ajan 400 mg kerran vuorokaudessa ja seuraavien 22 viikon ajan 200 mg 3 kertaa viikossa.

Viljelypositiivista keuhkotuberkuloosia lähtötilanteessa sairastaneiden potilaiden osajoukossa hoito-ohjelman, johon kuului bedakiliini, todettiin viikolla 24 johtaneen viljelytuloksen konvertoitumiseen negatiiviseksi 75,0 %:lla potilaista (6 potilaalla 8 potilaasta, jotka olivat mikrobiologisesti arvioitavissa).

Pediatriset potilaat (5-vuotiaista alle 12-vuotiaisiin)

Viidentoista potilaan iän mediaani oli 7 vuotta (vaihteluväli: 5–10 vuotta), paino oli 14–36 kg, ja heistä 60 % oli tyttöjä, 60 % oli mustaihoisia, 33 % oli valkoihaisia ja 7 % aasialaisia. Potilaat saivat SIRTURO-hoitoa vähintään 24 viikon ajan. SIRTURO-valmistetta annettiin 20 mg:n tabletteina

ensimmäisten 2 viikon ajan 200 mg kerran vuorokaudessa ja seuraavien 22 viikon ajan 100 mg 3 kertaa viikossa.

Viljelypositiivista keuhkotuberkuloosia lähtötilanteessa sairastaneiden potilaiden osajoukossa hoito-ohjelman, johon kuului bedakiliini, todettiin viikolla 24 johtaneen viljelytuloksen konvertoitumiseen negatiiviseksi 100 %:lla potilaista (3 potilaalla 3 potilaasta, jotka olivat mikrobiologisesti arvioitavissa).

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt lykkäyksen velvoitteelle toimittaa tutkimustulokset SIRTURO-valmisteen käytöstä ainakin rifampisiinille ja isoniatsidille resistentin *M. tuberculosis* -infektion hoidossa yhdessä tai useammassa pediatriassa potilasryhmässä (ks. kohdasta 4.2 ohjeet käytöstä pediatrien potilaiden hoidossa).

5.2 Farmakokinetiikka

Bedakiliinin farmakokinetiikkaa on tutkittu terveillä aikuisilla ja aktiivista tuberkuloosia sairastavilla 5-vuotiailla ja vanhemmilla potilailla. Altistus bedakiliinille oli ainakin rifampisiinille ja isoniatsidille resistentin *M. tuberculosis* -bakteerin aiheuttamaa keuhkotuberkuloosia sairastavilla potilailla pienempi verrattuna terveisiin aikuisiin.

Kun keuhkotuberkuloosia sairastavat aikuiset potilaat olivat saaneet 400 mg bedakiliinia kerran päivässä kahden viikon ajan, bedakiliinin keskimääräinen (keskihajonta) C_{\max} -arvo oli 3060 (1124) ng/ml ja AUC_{24h} , ng·h/ml -arvo oli 41510 (15064) ng·h/ml ja M2-metaboliitin keskimääräinen (keskihajonta) C_{\max} -arvo oli 326 (135) ng/ml ja AUC_{24h} , ng·h/ml -arvo oli 7267 (3029) ng·h/ml. Kun 200 mg:n bedakiliiniannoksia oli annettu kolme kertaa viikossa 38 viikon ajan, bedakiliinin keskimääräinen (keskihajonta) C_{\max} -arvo oli 1787 (666) ng/ml ja AUC_{168h} , ng·h/ml -arvo oli 168376 (74476) ng·h/ml ja M2-metaboliitin keskimääräinen (keskihajonta) C_{\max} -arvo oli 246 (103) ng/ml ja AUC_{168h} , ng·h/ml -arvo oli 39540 (17220) ng·h/ml.

Imeytyminen

Maksimipitoisuus plasmassa (C_{\max}) saavutetaan tavallisesti noin 5 tunnin kuluttua annoksen ottamisesta. C_{\max} ja pitoisuus-pinta-alakäyrän alle jäävä alue (AUC) suurenevät suhteessa 700 mg:n kerta-annokseen saakka ja 14 päivän ajan kerran vuorokaudessa annettuihin 400 mg:n annoksiin saakka. Bedakiliinin antaminen ruoan kanssa suurensi suhteellisen hyötyosuuden noin kaksinkertaiseksi verrattuna valmisteen antamiseen paastotilassa. Bedakiliini on siksi otettava ruoan kanssa oraalisena hyötyosuuden parantamiseksi.

Jakautuminen

Kaikilla tutkituilla lajeilla, ihminen mukaan lukien, > 99,9 % bedakiliinista sitoutuu plasman proteiineihin. Sen aktiivisesta M2-metaboliitista vähintään 99,8 % sitoutuu ihmisellä plasman proteiineihin. Eläimillä bedakiliini ja M2 jakautuvat laajasti useimpiin kudoksiin, mutta kertymä aivoihin on vähäistä.

Biotransformaatio

CYP3A4 on bedakiliinin metaboliaan ja M2:n muodostumiseen ja metaboliaan osallistuva pääasiallinen CYP-isoentsyymi *in vitro*.

Bedakiliini ei estä merkityksellisesti minkään tutkitun CYP450-entsyymin (CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8/9/10, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4, CYP3A4/5 ja CYP4A) aktiivisuutta *in vitro* eikä indusoi CYP1A2:n, CYP2C9:n eikä CYP2C19:n aktiivisuutta.

Bedakiliini ja M2 eivät olleet P-gp:n substraatteja *in vitro*. Bedakiliini oli, mutta M2 ei ollut, OCT1:n, OATP1B1:n ja OATP1B3:n heikko substraatti *in vitro*. Bedakiliini ei ollut MRP2:n ja BCRP:n substraatti *in vitro*. Bedakiliini ja M2 eivät kliinisesti oleellisinä pitoisuuksina *in vitro* estäneet

kuljettajaentsyymejä P-gp, OATP1B1, OATP1B3, BCRP, OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, MATE1 ja MATE2. Eräs *in vitro* -tutkimus osoitti, että bedakiliini saattaa estää BCRP:tä pitoisuuksina, joita suolistossa esiintyy, kun lääke otetaan suun kautta. Tämän kliinistä merkitystä ei tiedetä.

Eliminaatio

Prekliinisten tutkimusten perusteella suurin osa annetusta annoksesta eliminoituu ulosteisiin. Muuttumatonta bedakiliinina erittyi kliinisissä tutkimuksissa virtsaan < 0,001 % annoksesta, mikä viittaa siihen, että muuttumattoman vaikuttavan aineen munuaispuhdistuma on merkityksetöntä. Bedakiliinin pitoisuus pienenee C_{max} -pitoisuuden saavuttamisen jälkeen trieksponentiaalisella nopeudella. Sekä bedakiliinin että M2:n terminaalisen eliminaation puoliintumisaika on keskimäärin noin 5 kuukautta (vaihtelee 2 kuukaudesta 8 kuukauteen). Tämä pitkä terminaalinen eliminaatiovaihe kuvastaa todennäköisesti bedakiliinin ja M2:n hidasta vapautumista perifeerisistä kudoksista.

Erityispopulaatio

Maksan vajaatoiminta

Kahdeksalla kohtalaista maksan vajaatoimintaa sairastavalla (Child–Pugh B) tutkittavalla tehty SIRTURO-kerta-annostutkimus osoitti, että altistus bedakiliinille ja M2:lle (AUC_{672h}) oli 19 % pienempi verrattuna terveisiin tutkittaviin. Lievää tai keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden annoksen muuttamista ei katsottu tarpeelliseksi. Bedakiliinia ei ole tutkittu vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden hoidossa (ks. kohta 4.2).

Munuaisten vajaatoiminta

SIRTURO-valmistetta on tutkittu pääasiassa potilailla, joiden munuaisten toiminta oli normaali. Muuttumattoman bedakiliinin munuaispuhdistuma on merkityksetöntä (< 0,001 %).

SIRTURO-valmistetta 200 mg kolme kertaa viikossa saaneiden tuberkuloosipotilaiden populaatiofarmakokineettisessä analyysissä kreatiniinipuhdistuman (vaihteluväli: 40–227 ml/min) ei todettu vaikuttavan bedakiliinin farmakokineettisiin parametreihin. Lievä tai keskivaikea munuaisten vajaatoiminta ei siten oletettavasti vaikuta kliinisesti merkityksellisesti altistukseen bedakiliinille. Bedakiliinipitoisuudet saattavat kuitenkin suurentua, jos potilas sairastaa vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa (kreatiniinipuhdistuma < 30 ml/min) tai hemodialyysi- tai peritonealidialyysihoidon vaativaa loppuvaiheen munuaissairautta, koska vaikuttavan aineen imeytymisessä, jakautumisessa ja metaboliassa saattaa esiintyä vaihtelua munuaisten toimintahäiriön seurauksena. Koska bedakiliini sitoutuu voimakkaasti plasman proteiineihin, hemodialyysi tai peritonealidialyysi ei todennäköisesti poista sitä merkittävästi plasmasta.

Pediatriset potilaat

Pediatrisilla potilailla, jotka olivat iältään 5-vuotiaista alle 18-vuotiaisiin ja jotka painoivat 15 kg:sta alle 30 kg:aan, ennakoitiin keskimääräisen bedakiliinialtistuksen (AUC_{168h}) plasmassa viikolla 24 olevan 152 mikrog·h/ml (90 %:n ennusteväli: 54,3–313 mikrog·h/ml), kun hoitoa annettiin suositeltuna painoon perustuvana hoito-ohjelmana. Pediatrisilla potilailla, joiden paino oli 30–40 kg, ennakoitiin keskimääräisen bedakiliinialtistuksen (AUC_{168h}) plasmassa viikolla 24 olevan suurempi (keskiarvo: 229 mikrog·h/ml; 90 %:n ennusteväli: 68,0–484 mikrog·h/ml) aikuisiin potilaisiin verrattuna. Pediatrisilla potilailla, jotka olivat iältään 5-vuotiaista alle 18-vuotiaisiin ja jotka painoivat yli 40 kg, ennakoitiin keskimääräisen bedakiliinialtistuksen (AUC_{168h}) plasmassa viikolla 24 olevan 165 mikrog·h/ml (90 %:n ennusteväli: 51,2–350 mikrog·h/ml), kun hoitoa annettiin suositeltuna painoon perustuvana hoito-ohjelmana. Aikuisilla ennakoitiin keskimääräisen bedakiliinialtistuksen (AUC_{168h}) plasmassa viikolla 24 olevan 127 mikrog·h/ml (90 %:n ennusteväli: 39,7–249 mikrog·h/ml).

SIRTURO-valmisteen farmakokineettisiä ominaisuuksia ei ole varmistettu alle 5-vuotiailla tai alle 15 kg:n painoisilla pediatrisilla potilailla.

Iäkkäät potilaat

SIRTURO-hoitoa saaneiden tuberkuloosipotilaiden populaatiofarmakokineettisessä analyysissä iän ei havaittu vaikuttavan bedakiliinin farmakokinetiikkaan.

Systeeminen bedakiliinialtistus oli viidellä 65–69-vuotiaalla potilaalla samankaltainen kuin muilla aikuisilla.

Rotu

SIRTURO-hoitoa saaneiden tuberkuloosipotilaiden farmakokineettisessä analyysissä altistuksen bedakiliinille todettiin olevan pienempi mustaihoisilla potilailla verrattuna muihin roturyhmiin kuuluihin potilaisiin. Tähän mustaihoisilla potilailla todettuun pienempään bedakiliinialtistukseen ei liittynyt kliinisissä tutkimuksissa heikompaa tehoa eikä annoksen muuttaminen ole tarpeen.

Sukupuoli

SIRTURO-hoitoa saaneiden tuberkuloosipotilaiden populaatiofarmakokineettisessä analyysissä ei havaittu altistuksessa kliinisesti oleellisia eroja miesten ja naisten välillä.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Bedakiliinia annettiin eläimillä tehdyissä toksikologisissa tutkimuksissa hiirille enimmillään 3 kuukauden ajan, rotille enimmillään 6 kuukauden ajan ja koirille enimmillään 9 kuukauden ajan. Bedakiliinialtistus (AUC) oli rottien ja koirien plasmassa samankaltainen kuin ihmisillä havaittiin. Bedakiliiniin liittyi kohde-elinvaikutuksia, jotka kohdistuivat monosyytti-makrofagijärjestelmään (MPS), luustolihaksiin, maksaan, mahalaukkuun, haimaan ja sydänlihakseen. Kaikkia näitä toksisia vaikutuksia seurattiin kliinisesti monosyytti-makrofagijärjestelmän vaikutuksia lukuun ottamatta. Kaikkien lajien monosyytti-makrofagijärjestelmässä eri kudoksissa havaittiin pigmenttiä sisältäviä ja/tai vaahtosoluja, mikä sopii fosfolipidoosiin. Fosfolipidoosin merkitystä ihmiselle ei tiedetä. Useimmat havaitut muutokset tapahtuivat valmisteen pitkäkestoisessa päivittäisessä käytössä sekä siitä aiheutuvan vaikuttavan aineen pitoisuuksien suurenemisen jälkeen plasmassa ja kudoksissa. Kaikki viitteet toksisuudesta hävisivät hoidon päättymisen jälkeen vähintään osittain tai hyvin.

Rotalla tehdyssä bedakiliinin karsinogeenisuustutkimuksessa uroksille annetut suuret annokset 20 mg/kg/vrk ja naaraille 10 mg/kg/vrk eivät lisänneet hoitoon liittyneiden kasvainten ilmaantuvuutta. Keuhkotuberkuloosia sairastavilla potilailla tehdyissä vaiheen II bedakiliinitutkimuksissa havaittuihin altistuksiin (AUC) verrattuna suuria annoksia saaneiden rottien altistukset (AUC) bedakiliinin osalta olivat uroksilla samankaltaiset ja naarilla kaksinkertaiset, ja M2:n osalta uroksilla kolminkertaiset ja naarilla kaksinkertaiset.

Geenitoksisuuskokeet *in vitro* ja *in vivo* osoittivat, että bedakiliinilla ei ollut mutageenisia eikä klastogeenisiä vaikutuksia.

Bedakiliini ei vaikuttanut tutkittujen naarasrottien hedelmällisyyteen. Kolme suuria bedakiliiniannoksia saaneesta 24 urosrotasta ei onnistunut hedelmällisyystutkimuksessa tuottamaan jälkeläisiä. Näillä eläimillä todettiin lisäksi normaali spermatogeneesi ja normaali siittiömäärä. Kiveksissä ja lisäkiveksissä ei havaittu rakenteellisia poikkeavuuksia pisimmillään 6 kuukautta kestäneen bedakiliinihoidon jälkeen. Rotilla ja kaniineilla ei havaittu olennaisia bedakiliiniin liittyviä vaikutuksia kehitystoksisuusparametreihin. Vastaava altistus plasmassa (AUC) oli rotalla kaksinkertainen verrattuna ihmiseen. Rotalla ei havaittu haitallisia vaikutuksia pre- ja postnataalista kehitystä selvittäneissä tutkimuksissa, kun emon altistus plasmassa (AUC) oli samankaltainen kuin ihmisellä ja jälkeläisen altistus oli kolminkertainen verrattuna altistukseen aikuisella ihmisellä. Emon bedakiliinihoito ei vaikuttanut millään annoksella F1-sukupolven eläinten sukupuoliseen kypsymiseen, käytöksen kehittymiseen, paritteluun, hedelmällisyyteen eikä lisääntymiseen. Poikasten painon havaittiin laskeneen suuria annoksia saaneessa ryhmässä laktatiojakson aikana maidon kautta saadun bedakiliinialtistuksen jälkeen eikä se johtunut altistuksesta *in utero*. Maidossa bedakiliinipitoisuudet olivat 6–12-kertaisia verrattuna suurimpiin emon plasmassa todettuihin pitoisuuksiin.

Nuorilla rotilla tehdyssä toksisuustutkimuksessa havaittujen diffuusin inflammaation ja/tai luustolihasten (korjautuva), ruokatorven (korjautuva) ja kielen (korjautuva) rappeuman, maksan hypertrofian (korjautuva) ja munuaisten kortikomedullaarisen mineralisaation (uroksilla osittain korjautuva, naaraat eivät toipuneet 8 viikon kuluessa altistuksen loppumisesta) suhteen

haittavaikutukseton altistustaso (no observed adverse effect level, NOAEL) oli 15 mg/kg/vrk (enimmäisannos 45 mg/kg/vrk). Haittavaikutukseton altistustaso vastaa bedakiliinin osalta plasman AUC_{24h}-arvoa 13,1 mikrog·h/ml (urokset) ja 35,6 mikrog·h/ml (naaraat) (~0,7 x kliininen annos) ja bedakiliinin N-monodesmetyylimetaboliitin (M2) osalta plasman AUC_{24h}-arvoa 10,5 mikrog·h/ml (urokset) ja 16,3 mikrog·h/ml (naaraat) (~1,8 x kliininen annos).

Ympäristöön kohdistuvien riskien arviointi

Ympäristön riskiarviointitutkimukset ovat osoittaneet, että bedakiliinilla voi olla ympäristöön kohdistuva pysyvä, biokertyvä ja toksinen vaikutus. (ks. kohta 6.6).

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

SIRTURO 20 mg tabletti

Mikrokiteinen selluloosa
Krospovidoni
Piidioksidi, kolloidinen, vedetön
Hypromelloosi
Polysorbaatti 20
Natriumstearyylifumaraatti

SIRTURO 100 mg tabletti

Laktoosimonohydraatti
Maissitärkkelys
Hypromelloosi
Polysorbaatti 20
Mikrokiteinen selluloosa
Kroskarmelloosinatrium
Piidioksidi, kolloidinen, vedetön
Magnesiumstearaatti

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

SIRTURO 20 mg tabletit

- 3 vuotta

SIRTURO 100 mg tabletit

- 3 vuotta

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi lämpötilan suhteen erityisiä säilytysolosuhteita.

SIRTURO 20 mg tabletit

Säilytä alkuperäispurkissa, ja pidä purkki tiiviisti suljettuna. Herkkä valolle. Herkkä kosteudelle. Älä poista kuivausainetta.

SIRTURO 100 mg tabletit

Säilytä alkuperäispurkissa tai -pakkauksessa. Herkkä valolle.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

SIRTURO 20 mg tabletit

Valkoinen, läpinäkymätön, suuritiheyksisestä polyeteenistä (HDPE) valmistettu purkki, jossa polypropeeninen (PP) turvasuljin ja alumiininen induktiosinetti. Yksi purkki sisältää 60 tablettia ja silikageelikuivausainetta.

SIRTURO 100 mg tabletit

Valkoinen HDPE-purkki, jossa on PP-turvasuljin ja alumiininen induktiosinetti ja joka sisältää 188 tablettia.

Kartonkikotelo sisältää 4 läpipainolevyä (yksi läpipainolevy sisältää 6 tablettia). Tabletit on pakattu alumiini/alumiinifolioläpipainopakkausiin.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Tällä lääkevalmisteella saattaa olla ympäristöriski (ks. kohta 5.3).

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti (ks. kohta 5.3).

SIRTURO 20 mg tabletti voidaan antaa myös syöttöletkun (vähintään French-koko 8) kautta seuraavasti:

- Dispergoi enintään 5 tablettia 50 ml:aan hiilihapotonta vettä ja sekoita hyvin. Seoksen pitää olla valkoista tai lähes valkoista, ja siinä oletettavasti näkyy partikkeleita.
- Anna heti syöttöletkun kautta.
- Toista lisätablettien osalta, kunnes tavoiteannos on saavutettu.
- Huuhtele ja huuhto vielä 25 ml:lla vettä varmistaaksesi, ettei valmistelussa käytettyihin materiaaleihin tai syöttöletkuun jää tabletin jäämiä.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 5. maaliskuuta 2014
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 20. joulukuuta 2022

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

06/2024

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <https://www.ema.europa.eu>.