

▼ Tähän lääkevalmisteeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti turvallisuutta koskevaa uutta tietoa. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan epäillyistä lääkkeen haittavaikutuksista. Ks. kohdasta 4.8, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

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 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 monilääkeresistentin keuhkotuberkuloosin (MDR-TB) tarkoituksenmukaista yhdistelmähoitoa, kun tehokasta hoitoa ei muutoin voida resistenssin tai siedettävyyteen liittyvien tekijöiden vuoksi toteuttaa (ks. kohdat 4.2, 4.4 ja 5.1). Hoidossa on huomioitava bakteerilääkkeiden asianmukaista käyttöä koskevat viralliset ohjeet.

4.2 Annostus ja antotapa

Hoito on aloitettava ja toteutettava monilääkeresistentin *Mycobacterium tuberculosis* -infektion hoitoon perehtyneen lääkärin valvonnassa.

Sopivaa yhdistelmähoitoa valittaessa on huomioitava WHO:n ohjeistot.

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

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 ^a
Aikuiset (18-vuotiaat ja vanhemmat)	400 mg suun kautta kerran vuorokaudessa	200 mg suun kautta kolme kertaa viikossa

^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 ^a
Vähintään 15 kg – alle 20 kg	160 mg suun kautta kerran vuorokaudessa	80 mg suun kautta kolme kertaa viikossa
Vähintään 20 kg – alle 30 kg	200 mg suun kautta kerran vuorokaudessa	100 mg suun kautta kolme kertaa viikossa
Vähintään 30 kg	400 mg suun kautta kerran vuorokaudessa	200 mg suun kautta kolme kertaa viikossa

^a Annosväli vähintään 48 tuntia

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

Hoidon kesto

SIRTURO-hoidon kokonaiskesto on 24 viikkoa. Tietoa pitemmästä hoitoajasta on vain hyvin vähän. Jos yli 24 viikkoa kestävä SIRTURO-hoidon katsotaan olevan tarpeen hoitotuloksen saavuttamiseksi, pitempää hoitojaksoa tarkassa valvonnassa voidaan harkita (ks. kohta 4.8).

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 (≥ 65-vuotiaat)

SIRTURO-tablettien käytöstä iäkkäiden potilaiden hoitoon on vähän kliinistä kokemusta (N = 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 monilääkeresistentti keuhkotuberkuloosi, joka on diagnosoitu monilääkeresistentin 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 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:

Lirottaminen 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 liuenneet, ja anna sitten astian sisältö heti ruoan kanssa suun kautta. Veteen liuotetun seoksen antoa 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. Varmista, että astiaan ei jää tablettien jäämiä, lisäämällä siihen pehmeää ruokaa ja antamalla astian sisältö heti potilaalle.

Ks. kohdasta 6.6 tiedot annosta syöttöletkun kautta.

SIRTURO 100 mg tabletit

SIRTURO 100 mg tabletit pitää niellä kokonaisina veden kanssa.

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, *Mycobacterium tuberculosis* -lajia lukuun ottamatta, aiheuttamat infektiot
- latentti *Mycobacterium tuberculosis* -infektio.

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

Bedakiliiniresistenssi

Bedakiliinia saa käyttää monilääkeresistentin tuberkuloosin hoitoon vain tarkoituksenmukaisena yhdistelmähoitona virallisten (esim. WHO:n) hoitosuositusten mukaisesti, jotta estetään bedakiliiniresistenssin kehittyminen.

Kuolleisuus

Aikuisilla tehdyssä 120 viikkoa kestäneessä tutkimuksessa C208, jossa SIRTURO-valmistetta annettiin 24 viikon ajan yhdistelmänä peruslääkehoidon kanssa, SIRTURO-hoitoryhmässä esiintyi enemmän kuolemantapauksia kuin lumelääkettä saaneessa ryhmässä (ks. kohta 5.1). Selitystä kuolemista todetulle epätasapainolle ei ole löydetty. Näyttöä syy-yhteydestä Sirturo-hoitoon ei ole löydetty. Ks. kohdasta 5.1 lisätietoja tutkimuksessa C209 tapahtuneista kuolemista.

Kardiovaskulaarinen turvallisuus

Bedakiliini pidentää QTc-aikaa. Sydänsähkökäyrä on rekisteröitävä ennen hoidon aloittamista ja vähintään kuukausittain bedakiliinihoidon aloittamisen jälkeen. 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).

Kun bedakiliinia käytetään samanaikaisesti muiden QTc-aikaa pidentävien lääkevalmisteiden kanssa (mukaan lukien delamanidi ja levofloksasiini), additiivista tai synergististä vaikutusta QT-ajan pitenemiseen ei voida sulkea pois (ks. kohta 4.5). Varovaisuutta suositellaan, kun bedakiliinia määrätään samanaikaiseen käyttöön muiden sellaisten lääkevalmisteiden kanssa, joihin tiedetään liittyvän QT-ajan pitenemisen riski. Jos tällaisia lääkevalmisteita on tarpeen käyttää samanaikaisesti

bedakiliinin kanssa, kliinistä seuranta, mukaan lukien tiheästi tehtävä sydänsähkökäyrän rekisteröinti, suositellaan.

Jos klofatsimiinin samanaikainen käyttö bedakiliinin kanssa on välttämätöntä, kliinistä seuranta suositellaan, mukaan lukien tiheästi tehtävä sydänsähkökäyrän rekisteröinti (ks. kohta 4.5).

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)
- potilas käyttää samanaikaisesti fluorokinoloniantibiootteja, joihin liittyy QT-ajan pitenemisen todennäköisyys (eli gatifloksasiinia, moksifloksasiinia tai sparfloksasiinia)
- potilaalla on hypokalemia.

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 tai suurentuneita aminotransferaasipitoisuuksia, 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 maksareservi on pienentynyt.

Pediatriiset potilaat

Keskimääräisen altistuksen ennakoidaan 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 induorit

Bedakiliini metaboloituu CYP3A4:n välityksellä. Bedakiliinin ja CYP3A4:ää indusoivien lääkevalmisteiden samanaikainen käyttö saattaa pienentää bedakiliinipitoisuutta plasmassa ja heikentää sen hoitovaikutusta. Bedakiliinin ja systeemisesti käytettävien kohtalaisten tai voimakkaiden CYP3A4:n indusoivien samanaikaista käyttöä on sen vuoksi vältettävä (ks. kohta 4.5).

CYP3A4:n estäjät

Bedakiliinin ja kohtalaisten tai voimakkaiden CYP3A4:n estäjien samanaikainen käyttö saattaa suurentaa systeemistä altistusta bedakiliinille, mikä saattaa suurentaa haittavaikutusriskiä (ks. kohta 4.5). Bedakiliinin ja systeemisesti käytettävien kohtalaisten tai voimakkaiden CYP3A4:n estäjien yhdistelmäkäyttöä pidempään kuin 14 peräkkäisen päivän ajan on vältettävä. Jos samanaikainen käyttö on välttämätöntä, sydänsähkökäyrää ja transaminaasipitoisuuksia suositellaan seuraamaan tiheämmin.

Ihmissen immuunikatovirusinfektiota (HIV-infektiota) sairastavat potilaat

Bedakiliinin turvallisuudesta ja tehosta samanaikaisesti antiretroviruslääkkeiden kanssa käytettynä ei ole kliinisiä tietoja.

Bedakiliinin tehosta aikuisille HIV-infektiopotilaille, jotka eivät saa antiretrovirushoitoa, on vain vähän kliinistä tietoa. Kaikkien tutkittujen potilaiden CD4+-solumäärä oli yli 250×10^6 solua/l (N = 22, ks. kohta 4.5).

Laktoosi-intoleranssi ja laktaasinpuutos

SIRTURO 100 mg tabletit

SIRTURO 100 mg tabletti sisältää laktoosia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, 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

CYP3A4:n indusorin samanaikainen antaminen saattaa pienentää altistusta bedakiliinille.

Terveille aikuisille tutkittaville annetuilla bedakiliinikerta-annoksilla ja kerran vuorokaudessa annettulla rifampisiinilla (voimakas indusori) toteutetussa yhteisvaikutustutkimuksessa altistus (AUC) bedakiliinille pieneni 52 % ([90 % CI (-57; -46)]. Bedakiliinin ja systeemisesti käytettävien kohtalaisten tai voimakkaiden CYP3A4:n indusoijien (esim. efavirensi, 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.

CYP3A4:n estäjät

CYP3A4:n estäjän samanaikainen antaminen saattaa suurentaa altistusta bedakiliinille.

Bedakiliinin ja ketokonatsolin (voimakas CYP3A4:n estäjä) samanaikainen anto terveille aikuisille tutkittaville lyhytkestoisesti suurensi altistusta (AUC) bedakiliinille 22 % [90 % CI (12; 32)]. Bedakiliinin ja ketokonatsolin tai muiden CYP3A4:n estäjien pitkäkestoisessa samanaikaisessa käytössä voidaan havaita bedakiliinin vaikutuksen voimistumista.

Toistetuilla hyväksytyä annosta suuremmilla bedakiliiniannoksilla toteutetuista tutkimuksista ei ole turvallisuustietoja. Bedakiliinin ja systeemisesti käytettävien kohtalaisten tai voimakkaiden CYP3A4:n estäjien (esim. siprofloksasiini, erytromysiini, flukonatsoli, klaritromysiini, ketokonatsoli, ritonaviiri) pitkäkestoista, yli 14 peräkkäisen päivän ajan kestävästä, samanaikaista käyttöä on vältettävä, koska lisääntynyt systeeminen altistus saattaa suurentaa haittavaikutusriskiä. Jos samanaikainen käyttö on

välttämätöntä, sydänsähkökäyrää ja transaminaasipitoisuuksia suositellaan seuraamaan tiheämmin (ks. kohta 4.4).

Muut tuberkuloosilääkkeet

Bedakiliinin lyhytkestoinen anto terveille tutkittaville 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 bedakiliinin kanssa.

Monilääkeresistenttiä *Mycobacterium tuberculosis* -infektiota sairastavilla potilailla tehdyssä lumekontrolloidussa kliinisessä tutkimuksessa bedakiliinin samanaikainen anto ei vaikuttanut merkityksellisesti etambutolin, kanamysiinin, pyratsiiniamidin, ofloksasiinin eikä sykloseriinin farmakokinetiikkaan.

Antiretroviruslääkevalmisteet

Bedakiliinikerta-annoksilla ja toistetuilla lopinaviiri/ritonaviiriannoksilla toteutetussa aikuisilla tehdyssä yhteisvaikutustutkimuksessa altistus (AUC) bedakiliinille pieneni 22 % ([90 % CI (11; 34)]. Bedakiliinin ja lopinaviirin/ritonaviirin pitkäkestoisessa samanaikaisessa käytössä saatetaan havaita voimakkaampi vaikutus bedakiliinialtistukseen plasmassa. Bedakiliinia osana lääkeresistentin tuberkuloosin hoitoa ja lopinaviiri-/ritonaviiripohjaista retroviruslääkehoitoa saaneita aikuisia potilaita koskevat julkaistut tiedot ovat osoittaneet, että 48 tunnin ajan mitattu bedakiliinialtistus (AUC) suureni noin kaksinkertaiseksi. Tämä suureneminen johtuu todennäköisesti ritonaviirista. Jos SIRTURO-hoidon hyödyt ovat sen riskejä suuremmat, sitä voidaan käyttää varoen samanaikaisesti lopinaviirin/ritonaviirin kanssa. Bedakiliinialtistuksen plasmassa voidaan olettaa suurentuvan, kun bedakiliinia käytetään samanaikaisesti muiden ritonaviirilla tehostettujen HIV-proteaaasin estäjien kanssa. On syytä huomioida, että bedakiliinin annostusta ei suositella muuttamaan, jos sitä käytetään yhdessä lopinaviirin/ritonaviirin tai jonkin ritonaviirilla tehostetun HIV-proteaaasin estäjän kanssa. Sellaisia tietoja ei ole, jotka tukisivat tällaisissa tilanteissa pienempää bedakiliiniannosta.

Bedakiliinikerta-annoksen ja toistuvien nevirapiiniannosten samanaikainen anto aikuisille ei johtanut kliinisesti olennaisiin muutoksiin altistuksessa bedakiliinille. Bedakiliinin ja antiretroviruslääkkeiden samanaikaisesta käytöstä aikuisille potilaille, joilla on samanaikaisesti ihmisen immuunikatovirusinfektio ja monilääkeresistentti *Mycobacterium tuberculosis* -infektio, ei ole saatavissa kliinistä tietoa (ks. kohta 4.4). Efavirensi on kohtalainen CYP3A4:n aktiivisuuden indusori, ja samanaikainen anto bedakiliinin kanssa saattaa johtaa pienentyneeseen bedakiliinialtistukseen ja vaikutuksen häviämiseen, joten näiden samanaikaista käyttöä ei suositella.

QT-aikaa pidentävät lääkevalmisteet

Bedakiliinin ja QT-aikaa pidentävien lääkevalmisteiden välisistä mahdollisista farmakodynaamisista yhteisvaikutuksista on vähän tietoa. Bedakiliinilla ja ketokonatsolilla toteutetussa aikuisilla tehdyssä yhteisvaikutustutkimuksessa havaittiin voimakkaampi vaikutus QTc-aikaan bedakiliinin ja ketokonatsolin toistuvan yhdistelmäkäytön jälkeen kuin käytettäessä näitä lääkevalmisteita toistuvasti yksinään. Bedakiliinin additiivista tai synergististä QT-aikaa pidentävää vaikutusta samanaikaisesti käytettyihin muihin QT-aikaa pidentäviin lääkevalmisteisiin ei voida sulkea pois, ja seurantaa tihein väliajoin suositellaan (ks. kohta 4.4).

QT-aika ja klofatsimiinin samanaikainen käyttö

QTcF-aika piteni avoimessa vaiheen IIb tutkimuksessa keskimäärin enemmän niillä 17 aikuisella tutkittavalla, jotka käyttivät viikolla 24 samanaikaisesti klofatsimiinia (keskimuutos viitearvosta 31,9 ms), verrattuna tutkittaviin, jotka eivät käyttäneet samanaikaisesti klofatsimiinia viikolla 24 (keskimuutos viitearvosta 12,3 ms) (ks. kohta 4.4).

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

Imetys

Ei tiedetä, erittykö bedakiliini tai sen metaboliitit ihmisen rintamaitoon.

Rotilla havaittiin maidossa 6–12-kertaisia bedakiliinipitoisuuksia verrattuna suurimpiin emon plasmassa todettuihin pitoisuuksiin. Suuria annoksia saaneessa ryhmässä havaittiin poikasten painon laskua laktaation aikana (ks. kohta 5.3).

Koska imettävälle lapselle saattaa aiheutua haittavaikutuksia, on päätettävä, lopetetaanko rintaruokinta vai lopetetaanko SIRTURO-hoito ottaen huomioon rintaruokinnasta aiheutuvat hyödyt lapselle ja hoidosta koituvat hyödyt äidille.

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 yhdistetyistä tiedoista 335 aikuisesta potilaasta, jotka saivat SIRTURO-valmistettä yhdistelmänä tuberkuloosilääkevalmisteista koostuvan peruslääkehoidon kanssa. SIRTURO-valmisteen ja haittavaikutusten välisen syy-yhteyden arviointiperusteet eivät rajoittuneet näihin tutkimuksiin, vaan myös aikuisista saatujen vaiheen I ja vaiheen IIa turvallisuutta koskevien yhdistettyjen tietojen läpikäyntiin. Yleisimmät haittavaikutukset (> 10,0 %:lla potilaista) kontrolloiduissa tutkimuksissa annetun SIRTURO-hoidon aikana olivat pahoinvointi (35,3 % SIRTURO-ryhmässä vs 25,7 % lumeryhmässä), nivelkipu (29,4 % vs 20,0 %), päänsärky (23,5 % vs 11,4 %), oksentelu (20,6 % vs 22,9 %) ja heitehuimaus (12,7 % vs 11,4 %). Ks. SIRTURO-valmisteen kanssa yhdistelmänä käytettävien lääkevalmisteiden haittavaikutukset kyseisten valmisteiden valmisteyhteenvedoista.

Haittavaikutustaulukko

Kontrolloiduissa tutkimuksissa raportoidut SIRTURO-hoidon haittavaikutukset 102:lla SIRTURO-hoitoa saaneella aikuisella potilaalla 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	Haittavaikutus
Hermosto	Hyvin yleiset	Päänsärky, heitehuimaus
Sydän	Yleiset	EKG:ssä todettu pidentynyt QT-aika
Ruoansulatuselimistö	Hyvin yleiset	Pahoinvointi, oksentelu
	Yleiset	Ripuli
Maksa ja sappi	Yleiset	Suurentunut transaminaasipitoisuus*
Luusto, lihakset ja sidekudos	Hyvin yleiset	Nivelsärky
	Yleiset	Lihassärky

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

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaukset

Sydän ja verisuonisto

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 24 viikkoa kestäneen SIRTURO-hoidon aikana lähtötilanteen arvoihin verrattuna oli 15,7 ms (viikolla 18). QTcF-ajan pidentymä väheni SIRTURO-ryhmässä vähitellen SIRTURO-hoidon päättymisen jälkeen (eli viikon 24 jälkeen). QTcF-ajan suurin keskimääräinen pidentyminen lumeryhmässä ensimmäisten 24 viikon aikana lähtötilanteen arvoihin verrattuna oli 6,2 ms (myös viikolla 18) (ks. kohta 4.4).

Vaiheen IIB avoimessa tutkimuksessa (C209) potilaat, joilla ei ollut hoitovaihtoehtoja, saivat tuberkuloosin hoitoon muita QT-aikaa pidentäviä lääkevalmisteita, mukaan lukien klofatsimiinia, jolloin SIRTURO-valmisteen samanaikainen käyttö johti additiiviseen QT-ajan pitenemiseen, mikä oli suhteessa hoitoon kuuluneiden QT-aikaa pidentävien lääkevalmisteiden lukumäärän kanssa.

Pelkkää SIRTURO-hoitoa ilman muuta QT-aikaa pidentävää lääkevalmistetta saaneiden potilaiden QTcF-ajan maksimaalinen pidentyminen hoidon alkutilanteesta oli keskimäärin 23,7 ms eikä QT-aika ylittänyt 480 ms:a, kun taas vähintään kahta muuta QT-aikaa pidentävää lääkevalmistetta käyttäneiden potilaiden QTcF-ajan maksimaalinen pidentyminen hoidon alkutilanteesta oli keskimäärin 30,7 ms, jolloin yhden potilaan QTcF-aika oli yli 500 ms.

Turvallisuustietokantaan ei kirjattu yhtään kääntyvien kärkien takykardiatapausta (torsades de pointes) (ks. kohta 4.4). Ks. klofatsimiinia samanaikaisesti käyttäviä potilaita koskevia lisätietoja kohdasta 4.5, QT-aika ja klofatsimiinin samanaikainen käyttö.

Suurentuneet transaminaasiarvot

Aminotransferaasipitoisuuden suurenemista vähintään kolminkertaiseksi normaalien viitearvojen ylärajaan nähden (ULN) kehittyi tutkimuksessa C208 (vaihe 1 ja 2) yleisemmin SIRTURO-hoitoryhmässä (11/102, [10,8 %] vs. 6/105 [5,7 %]) verrattuna lumehoitoryhmään. Tällainen suureneminen tapahtui SIRTURO-hoitoryhmässä useimmiten 24 viikon aikana ja oli korjautuvaa. Suurentuneita aminotransferaasipitoisuuksia raportoitiin tutkimuksen C208 vaiheen 2 tutkimusjakson aikana 7/79 (8,9 %) potilaalla SIRTURO-ryhmässä verrattuna 1/81 (1,2 %) potilaaseen lumehoitoryhmässä.

Pediatriset potilaat

Bedakiliinin turvallisuutta koskeva arvio perustuu 30:sta varmistettua tai todennäköistä monilääkeresistenttiä keuhkotuberkuloosia sairastavasta iältään vähintään 5-vuotiaasta pediatrisesta potilaasta saatuihin tietoihin (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 bedakiliinin akuutteja yliannoksia. Haittavaikutukset olivat 44 terveelle aikuiselle tutkittavalle annetuilla 800 mg:n SIRTURO-kerta-annoksilla tehdyssä 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 *Mycobacterium tuberculosis* -bakteerin energiatuotannon kannalta välttämätön entsyymi. ATP-synteesin estyminen johtaa bakterisidisiin vaikutuksiin sekä replikoituvan että replikoitumattoman tuberkuloosibasillin suhteen.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Bedakiliinilla on aktiivisuutta *Mycobacterium tuberculosis* -bakteeria kohtaan, ja pienin sen kasvua estävä lääkepitoisuus (MIC-arvo, minimal inhibitory concentration) lääkkeelle herkille ja resistenteille kannoille (monilääkeresistentit, mukaan lukien erittäin laajaa lääkeresistenssiä ennakoivat kannat, erittäin laajasti lääkkeille resistentit kannat) on $\leq 0,008\text{--}0,12$ 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 peritoneaalisissa 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* 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 vaiheen II tutkimuksissa vähän.

Herkkyytestauksen raja-arvot

Kliinisen mikrobiologian laboratorion on toimitettava lääkärille sairaalassa käytettävien mikrobilääkevalmisteiden *in vitro* -herkkyytestauksen tulokset, kun sellaiset ovat saatavissa, säännöllisinä raportteina sairaalasyntyisten ja kotisyntyisten patogeenien herkkyysprofiilista. Nämä raportit auttavat lääkärinä valitsemaan hoidossa käytettävän bakteerilääkevalmisteyhdistelmän.

Raja-arvot

Pienimpien bakteerien kasvun estävien pitoisuuksien (MIC) raja-arvot ovat seuraavat:

Epidemiologinen raja-arvo (ECOFF)	0,25 mg/l
Kliiniset raja-arvot	S \leq 0,25 mg/l; R > 0,25 mg/l
S = herkkä	
R = resistentti	

Yleisesti herkit lajit

Mycobacterium tuberculosis

Luonnostaan resistentit mikro-organismit

Mycobacterium xenopi

Mycobacterium novocastrense

Mycobacterium shimoidei

Ei-mykobakteerilajit

Kliininen teho ja turvallisuus

Resistenssiluokkia koskevat seuraavat määritelmät:

Monilääkeresistentti *Mycobacterium tuberculosis* (MDR_{H&R}-TB): isolaatti on resistentti ainakin isoniatsidille ja rifampisiinille, mutta herkkä fluorokinoloneille ja injektiona annettaville toisen linjan lääkeaineille.

Erittäin laajaa lääkeresistenssiä ennakoiva tuberkuloosi (pre-XDR-TB): isolaatti on resistentti isoniatsidille, rifampisiinille ja *joko* jollekin fluorokinolonille *tai* vähintään yhdelle injektiona annettavalle toisen linjan lääkeaineelle (mutta ei sekä jollekin fluorokinolonille että injektiona annettavalle toisen linjan lääkeaineelle).

Laajasti lääkeresistentti tuberkuloosi (XDR-TB): isolaatti on resistentti isoniatsidille, rifampisiinille, jollekin fluorokinolonille ja vähintään yhdelle injektiona annettavalle toisen linjan lääkeaineelle.

Vaiheen IIb lumekontrolloidussa, kaksoissokkoutetussa, satunnaistetussa tutkimuksessa (C208) arvioitiin SIRTURO-valmisteen antibakteerista aktiivisuutta, turvallisuutta ja siedettävyyttä aikuisilla potilailla, joilla oli äskettäin diagnosoitu yskösnäytteen perusteella värjäyspositiivinen monilääkeresistentti *Mycobacterium tuberculosis* -keuhkotuberkuloosi (MDR_{H&R}-TB) tai erittäin laajaa lääkeresistenssiä ennakoiva tuberkuloosi (pre-XDR-TB). Potilaat saivat 24 viikon ajan joko SIRTURO-hoitoa (N = 79) tai lumehoitoa (N = 81), joista kumpaakin käytettiin yhdistelmänä suositellun viidestä lääkkestä koostuvan peruslääkityksen (background regimen, BR) kanssa, joka koostui etionamidista, kanamysiinistä, pyratsiiniamidista, ofloksasiinista ja sykloseriinistä/teritsidonista. Peruslääkitystä jatkettiin 24 viikon tutkimusjakson jälkeen monilääkeresistentin *Mycobacterium tuberculosis* -infektion hoidon yhteensä 18–24 hoitokuukauden päättymiseen saakka. Lopullinen arvio tehtiin viikolla 120. 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 potilaista, joilla oli resistenssin kaikki ominaisuudet, 76 %:lla (84/111) oli MDR_{H&R}-TB -kannan infektio ja 24 %:lla (27/111) oli pre-XDR-TB-kannan infektio.

SIRTURO-annos oli ensimmäisten kahden viikon ajan 400 mg kerran vuorokaudessa ja seuraavien 22 viikon ajan 200 mg 3 kertaa viikossa.

Hoitotuloksen ensisijainen muuttuja oli aika yskösviljelyn konversioon (eli aikaväli ensimmäisestä SIRTURO-annoksesta ensimmäiseen kahdesta peräkkäisestä liuosviljelystä 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 erittäin laajaa lääkeresistenssiä ennakoiva tuberkuloosi tai monilääkeresistentti *Mycobacterium tuberculosis* -infektio.

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

Taulukko 3: Viljelytuloksen konvertoituminen

Viljelytuloksen	mITT-potilasjoukko
-----------------	--------------------

konvertoituminen, n (%)	N	SIRTURO/peruslääkitys	N	Lumelääke/peruslääkitys
Vasteen saaneita viikolla 24	66	52 (78,8 %)	66	38 (57,6 %)
Potilaat, joilla monilääkeresistentti <i>Mycobacterium tuberculosis</i>	39	32 (82,1 %)	45	28 (62,2 %)
Potilaat, joilla erittäin laajaa lääkeresistenssiä ennakoiva tuberkuloosikanta	15	11 (73,3 %)	12	4 (33,3 %)
Ei vastetta saaneita* viikolla 24	66	14 (21,2 %)	66	28 (42,4 %)
Vasteen saaneita viikolla 120				
Vasteen saaneita viikolla 120	66	41 (62,1 %)	66	29 (43,9 %)
Potilaat, joilla monilääkeresistentti <i>Mycobacterium tuberculosis</i>	39 [#]	27 (69,2 %)	46 ^{# §}	20 (43,5 %)
Potilaat, joilla erittäin laajaa lääkeresistenssiä ennakoiva tuberkuloosikanta	15 [#]	9 (60,0 %)	12 [#]	5 (41,7 %)
Ei vastetta saaneita* 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> [†]	66	6 (9,1 %)	66	10 (15,2 %)
<i>Vetäytyi tutkimuksesta, mutta konvertoitui</i>	66	11 (16,7 %)	66	12 (18,2 %)

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

† Tutkimuksessa relapsiksi määriteltiin positiivinen tulos yskösviljelystä aiemman konvertoituneen yskösviljelytuloksen jälkeen jatkettun hoidon jälkeen tai aikana.

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

§ Keskuslaboratorion testitulokset lääkkeen herkkydestä tulivat saataville vielä yhden lumehoitoa saaneen potilaan osalta viikolla 24 tehdyn välianalyysin jälkeen.

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 oli mukana kaikkiin kolmeen resistenssiluokkaan (MDR_{H&R}-TB, pre-XDR-TB ja XDR-TB) kuuluvia potilaita.

Ensisijainen tehon päätapahtuma 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) monilääkeresistenttiä *Mycobacterium tuberculosis* -infektiota sairastavilla potilailla, 77,3 % (34/44) erittäin laajaa lääkeresistenssiä ennakoivaa tuberkuloosia sairastavilla potilailla, ja pienin (54,1 %; 20/37) erittäin laajasti lääkkeille resistenttiä tuberkuloosia sairastavilla potilailla. Keskuslaboratorion lääkeherkkyystestaustuloksiin perustuvaa tietoa resistenssin laajuudesta ei ollut saatavissa 32 mITT-potilasjoukon potilaasta. Näitä tutkittavia ei otettu mukaan *Mycobacterium tuberculosis* -kannan resistenssin laajuutta selvittäneeseen alaryhmäanalyyysiin.

Viikolla 120 todettiin 148/205 potilaalla (72,2 %) yskösviljelytuloksen konvertoituminen. Konvertoitumisluku oli viikolla 120 suurin (73,1 %; 68/93) monilääkeresistenttiä *Mycobacterium tuberculosis* -infektiota sairastavilla potilailla, 70,5 % (31/44) erittäin laajaa lääkeresistenssiä ennakoivaa tuberkuloosia sairastavilla potilailla ja pienin (62,2 %; 23/37) erittäin laajasti lääkkeille resistenttiä tuberkuloosia sairastavilla potilailla.

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

Viikolla 24 vasteen saaneista 163 potilaasta 139 potilaalla (85,3 %) todettiin vaste edelleen viikolla 120. Näistä viikolla 24 vasteen saaneista potilaista 24 (14,7 %) potilaalla ei katsottu olleen vastetta viikolla 120, ja näistä 19 potilasta oli vetäytynyt tutkimuksesta yskösviljelyn konvertoiduttua ja 5 potilaalla oli esiintynyt relapsi. Niistä 42 potilaasta, joilla ei katsottu viikolla 24 olevan vastetta, 9 (21,4 %) potilaalla varmistui yskösviljelyn konvertoituminen viikon 24 jälkeen (eli sen jälkeen, kun bedakiliinihoito oli päättynyt, mutta hoito peruslääkityksellä jatkui), joka säilyi viikkoon 120 saakka.

Kuolleisuus

Kuolleisuuden todettiin satunnaistetussa vaiheen IIB tutkimuksessa (C208, vaihe 2) olevan suurempi SIRTURO-hoitoryhmässä (12,7 %; 10/79 potilasta) verrattuna lumehoitoryhmään (3,7 %; 3/81 potilasta). Sekä SIRTURO- että lumehoitoryhmässä raportoitiin yksi kuolema kummassakin 120 viikon aikaikkunan jälkeen. SIRTURO-ryhmässä kaikki viisi tuberkuloosista aiheutunutta kuolemaa tapahtuivat potilaille, joiden yskösviljelystatus viimeisellä käynnillä oli "ei konvertoitunut". Muut SIRTURO-ryhmän potilaiden kuolinsyyt olivat alkoholimyrkytys, hepatiitti/maksakirroosi, septinen sokki/peritoniitti, aivohalvaus ja moottorijoneuvo-onnettomuus. Yksi SIRTURO-ryhmän kymmenestä kuolintapauksesta (alkoholimyrkytyksestä aiheutunut) tapahtui 24 viikon hoitojakson aikana. SIRTURO-ryhmän muut yhdeksän kuolintapausta tapahtuivat tällä lääkeaineella annetun hoidon päättymisen jälkeen (vaihteluväli 86–911 vuorokautta SIRTURO-hoidon jälkeen; mediaani 344 vuorokautta). Kuolintapauksissa näiden kahden hoitoryhmän välillä todetulle epätasapainolle ei ole löydetty selitystä. Kuolemien ja yskösnäytteiden viljelytulosten konvertoitumisen, relapsin, herkkyyden muille tuberkuloosilääkkeille, ihmisen immuunivirusstatuksen tai taudin vaikeusasteen välillä ei myöskään havaittu selvää yhteyttä. Kuolleilla potilailla ei todettu tutkimuksen aikana edeltävää merkityksellistä QT-ajan pitenemistä eikä kliinisesti merkityksellisiä rytmihäiriöitä.

Vaiheen IIB avoimessa tutkimuksessa (C209) 6,9 % (16/233) potilaista kuoli. Yleisin tutkijan raportoima kuolinsyy oli tuberkuloosi (9 potilasta). Kaikkien tuberkuloosin seurauksena kuolleiden potilaiden yskösviljelystatus yhtä potilasta lukuun ottamatta oli "ei konvertoitunut" tai potilaalle ilmaantui relapsi. Muiden potilaiden kuolinsyyt vaihtelivat.

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 monilääkeresistentti keuhkotuberkuloosi-infektio.

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, 53,3 % oli mustaihaisia ja 13,3 % 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 monilääkeresistenttiä 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 valkoihoisia 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 monilääkeresistenttiä 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 monilääkeresistentin *Mycobacterium tuberculosis* -infektion hoidossa yhdessä tai useammassa pediatrisessa potilasryhmässä (ks. kohdasta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

Tämä lääkevalmiste on saanut ns. ehdollisen myyntiluvan. Se tarkoittaa, että lääkevalmisteesta odotetaan uutta tietoa. Euroopan lääkevirasto arvioi vähintään kerran vuodessa tätä lääkevalmistetta koskevat uudet tiedot, ja tarvittaessa tämä valmisteyhteenvedo päivitetään.

5.2 Farmakokinetiikka

Bedakiliinin farmakokinetiikkaa on tutkittu terveillä aikuisilla tutkittavilla ja monilääkeresistenttiä tuberkuloosi-infektiota sairastavilla 5-vuotiailla ja vanhemmilla potilailla. Altistus bedakiliinille oli monilääkeresistenttiä tuberkuloosi-infektiota sairastavilla potilailla pienempi verrattuna terveisiin tutkittaviin.

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 annokseen suurimpiin tutkittuihin annoksiin saakka (700 mg:n kerta-annos ja kerran vuorokaudessa annetut 400 mg:n toistuvat annokset). Bedakiliinin antaminen ruoan kanssa suurensi suhteellisen hyötyosuuden noin kaksinkertaiseksi verrattuna valmisteen antamiseen paastotilassa. Bedakiliini on siksi otettava ruoan kanssa oraalisen hyötyosuuden parantamiseksi.

Jakautuminen

Kaikilla tutkituilla lajeilla, ihminen mukaan lukien, > 99,9 % bedakiliinista sitoutuu plasman proteiineihin. *N*-monodesmetyylimetaboliitista (M2) vähintään 99,8 % sitoutuu ihmisellä plasman proteiineihin. Eläimillä bedakiliini ja sen aktiivinen *N*-monodesmetyylimetaboliitti (M2) jakautuvat laajasti useimpiin kudoksiin, mutta kertymä aivoihin oli vähäistä.

Biotransformaatio

CYP3A4 oli bedakiliinin metaboliaan ja *N*-monodesmetyylimetaboliitin (M2) muodostumiseen 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 aktiivisen *N*-monodesmetyylimetaboliitin (M2) 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.

Erytispotilasryhmät

Maksan vajaatoiminta

Kahdeksalla kohtalaista maksan vajaatoimintaa sairastavalla (Child–Pugh B) tutkittavalla tehty SIRTURO-kerta-annostutkimus osoitti, että altistus bedakiliinille ja M2:lle (AUC_{67h}) 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.

Pediatriiset potilaat

Pediatriisilla 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. Pediatriisilla 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. Pediatriisilla 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 pediatriisilla potilailla.

Iäkkäät potilaat

SIRTURO-valmisteen käytöstä vähintään 65-vuotiaiden tuberkuloosipotilaiden hoitoon on vähän kliinistä kokemusta (N = 2).

SIRTURO-hoitoa saaneiden tuberkuloosipotilaiden (ikä 18–68 vuotta) populaatiofarmakokineettisessä analyysissä iän ei havaittu vaikuttavan bedakiliinin farmakokineetiikkaan.

Rotu

SIRTURO-hoitoa saaneiden tuberkuloosipotilaiden farmakokineettisessä analyysissä altistuksen bedakiliinille todettiin olevan pienempi mustaihoisilla potilailla verrattuna muihin roturyhmiin kuuluviin potilaisiin. Tämän pienemmän altistuksen ei katsottu olevan kliinisesti oleellinen, sillä kliinisissä tutkimuksissa ei havaittu suoraa yhteyttä bedakiliinialtistuksen ja vasteen välillä. Bedakiliinia hoitojakson loppuun saakka käyttäneiden potilaiden vasteluku oli kliinisissä tutkimuksissa lisäksi verrannollinen eri roturyhmien välillä.

Sukupuoli

SIRTURO-hoitoa saaneiden tuberkuloosipotilaiden populaatiofarmakokineettisessä analyysissä ei havaittu altistuksessa kliinisesti oleellista eroa 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, mahalaukuun, 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. Monilääkeresistenttiä tuberkuloosia sairastavilla tutkittavilla tehdyssä 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 suurta bedakiliiniannosta saaneesta 24 urosrotasta ei onnistunut hedelmällisyystutkimuksessa tuottamaan jälkeläisiä. Näillä eläimillä todettiin lisäkiveksissä 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 laktaatiojakson 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 luustolihasien (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: 11. tammikuuta 2021

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

11/2021

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