

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

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

SIRTURO 100 mg tabletit

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

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

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 aikuispotilaille 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.

SIRTUROa pitää käyttää yhdistelmänä vähintään kolmen sellaisen lääkevalmisteen kanssa, joille potilaan isolaatin on osoitettu olevan herkkä *in vitro*. Jos *in vitro* -testituloksia ei ole saatavissa, SIRTURO-hoito voidaan aloittaa yhdistelmänä vähintään neljän sellaisen lääkevalmisteen kanssa, joille potilaan isolaatti todennäköisesti on herkkä. Sopivan yhdistelmähoidon valinnassa pitää huomioida WHO:n ohjeistot. Kun SIRTURO-hoito päättyy, hoitoa näillä muilla lääkevalmisteilla pitää jatkaa. Ks. SIRTURON kanssa yhdistelmänä käytettävien lääkevalmisteiden erityiset annossuositukset kyseisten valmisteiden valmisteyhteenvedoista.

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

## Annostus

Suositeltu SIRTURO-annostus on:

- viikot 1–2: 400 mg (neljä 100 mg:n tablettia) **kerran vuorokaudessa**
- viikot 3–24: 200 mg (kaksi 100 mg:n tablettia) **kolme kertaa viikossa** (annosväli vähintään 48 tuntia).

### *Hoidon kesto*

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

### *Annoksen unohtuminen*

Potilaalle on kerrottava, että SIRTUROa 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 200 mg:n annos mahdollisimman pian ja jatkettava sen jälkeen tablettien ottamista kolme kertaa viikossa.

### *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). SIRTUROn käytössä pitää olla varovainen, jos potilaalla on keskivaikea maksan vajaatoiminta (ks. kohta 5.2). SIRTUROa 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*

SIRTUROn turvallisuutta ja tehoa alle 18 vuoden ikäisten lasten hoidossa ei ole vielä varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

## Antotapa

SIRTURO otetaan suun kautta ruoan kanssa, sillä lääkkeen ottaminen ruoan kanssa suurentaa oraalisen hyötyosuuden noin kaksinkertaiseksi (ks. kohta 5.2). SIRTURO-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**

SIRTUROn 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:n 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) hoitosuosituksen mukaisesti, jotta estetään bedakiliiniresistenssin kehittyminen.

### Kuolleisuus

120 viikkoa kestäneessä tutkimuksessa C208, jossa SIRTUROa annettiin 24 viikon ajan yhdistelmänä peruslääkehoidon kanssa, SIRTURO-hoitoryhmässä esiintyi enemmän kuolemantapauksia kuin lumelääkettä saaneessa ryhmässä (ks. kohta 5.1). Selitystä kuolemissa 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 seurantaa, mukaan lukien tiheästi tehtävä sydänsähkökäyrän rekisteröinti, suositellaan.

Jos klofatsimiinin samanaikainen käyttö bedakiliinin kanssa on välttämätöntä, kliinistä seurantaa 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

Kliinisissä tutkimuksissa havaittiin SIRTUOn 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 laboratoriokokeiden tuloksia (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.

#### 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 indusorien 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.

#### Ihmisen immuunikatovirusinfektiota (HIV-infektiota) sairastavat potilaat

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

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

#### Laktoosi-intoleranssi ja laktaasinpuutos

SIRTURO sisältää laktoosia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, saamelaisilla esiintyvä laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei tule käyttää tätä lääkettä.

### **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 tutkittaville annetuilla bedakiliinikerta-annoksilla ja kerran vuorokaudessa annetulla rifampisiinilla (voimakas indusori) toteutetussa yhteisvaikutustutkimuksessa altistus (AUC) bedakiliinille pieneni 52 % ([90 % CI (-57; -46)]. Bedakiliinin ja systeemisesti käytettävien kohtalaisten tai voimakkaiden CYP3A4:n indusojien (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.

### CYP3A4:n estäjät

CYP3A4:n estäjän samanaikainen antaminen saattaa suurentaa altistusta bedakiliinille.

Bedakiliinin ja ketokonatsolin (voimakas CYP3A4:n estäjä) samanaikainen anto terveille 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 hyväksyttyä 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 kestävä, 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 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 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 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-proteasiin estäjien kanssa. On syytä huomioida, että bedakiliinin annostusta ei suositella muuttamaan, jos sitä käytetään yhdessä lopinaviirin/ritonaviirin tai jonkin ritonaviirilla tehostetun HIV-proteasiin estäjän kanssa. Sellaisia tietoja ei ole, jotka tukisivat tällaisissa tilanteissa pienempää bedakiliiniannosta.

Bedakiliinikerta-annoksen ja toistuvien nevirapiiniannosten samanaikainen anto ei johtanut kliinisesti olennaisiin muutoksiin altistuksessa bedakiliinille. Bedakiliinin ja antiretroviruslääkkeiden samanaikaisesta käytöstä 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 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 seuranta tihein väliajoin suositellaan (ks. kohta 4.4).

#### QT-aika ja klorfatsimiinin samanaikainen käyttö

QTcF-aika piteni avoimessa vaiheen IIb tutkimuksessa keskimäärin enemmän niillä 17 tutkittavalla, jotka käyttivät viikolla 24 samanaikaisesti klorfatsimiinia (keskimuutos viitearvosta 31,9 ms), verrattuna tutkittaviin, jotka eivät käyttäneet samanaikaisesti klorfatsimiinia 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 SIRTUOn käytöstä raskaana oleville naisille. Eläinkokeissa ei ole havaittu suoria tai epäsuoria lisääntymistoksisia vaikutuksia (ks. kohta 5.3). Varotoimenpiteenä vältä SIRTUOn käyttöä raskauden aikana, ellei hoidosta saatavan hyödyn katsota olevan riskejä suurempi.

#### Imetys

Ei tiedetä, erittyykö 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 SIRTUO-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 koneiden käyttökykyyn

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

## 4.8 Haittavaikutukset

### Turvallisuusprofiilin yhteenveto

SIRTUOn haittavaikutuksia selvitettiin vaiheen IIb kliinisten (sekä kontrolloitujen että kontrolloimattomien) tutkimusten yhdistetyistä tiedoista 335 potilaasta, jotka saivat SIRTUOn yhdistelmänä tuberkuloosilääkevalmisteista koostuvan peruslääkehoidon kanssa. SIRTUOn ja haittavaikutusten välisen syy-yhteyden arviointiperusteet eivät rajoittunut näihin tutkimuksiin, vaan myös 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. SIRTUOn kanssa yhdistelmänä käytettävien lääkevalmisteiden haittavaikutukset kyseisten valmisteiden valmisteyhteenvedoista.

### Haittavaikutustaulukko

Kontrolloiduissa tutkimuksissa raportoidut SIRTURO-hoidon haittavaikutukset 102 SIRTURO-hoitoa saaneella potilaalla on esitetty alla olevassa taulukossa.

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

Elinjärjestelmä	Esiintyvyyssluokka	Haittavaikutus
<b>Hermosto</b>	Hyvin yleiset	Päänsärky, heitehuimaus
<b>Sydän</b>	Yleiset	EKG:ssä todettu pidentynyt QT-aika
<b>Ruoansulatuselimistö</b>	Hyvin yleiset	Pahoinvointi, oksentelu
	Yleiset	Ripuli
<b>Maksa ja sappi</b>	Yleiset	Suurentunut transaminaasipitoisuus*
<b>Luusto, lihakset ja sidekudos</b>	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 SIRTUROn 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 normaaliin 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.

#### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

www-sivusto: [www.fimea.fi](http://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 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. Imeytymättömän bedakiliinin poistumista elimistöstä voidaan edistää antamalla lääkehiiltä. Koska bedakiliini sitoutuu voimakkaasti proteiineihin, dialyysi ei todennäköisesti poista bedakiliinia merkittävästi plasmasta. Kliinistä seurantaa 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 resistentille 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 solunulkoinen 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 terapeutisella 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 (effluksi-proteiinin) 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 fenotyypisesti resistenttejä bedakiliinille, ovat ristiresistenttejä klotatsimiinille. Klotatsimiinille 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.

## Herkkyystestauksen raja-arvot

Kliinisen mikrobiologian laboratorion on toimitettava lääkevalmistajille sairaalassa käytettävien mikrobilääkevalmisteiden *in vitro* -herkkyystestauksen tulokset, kun sellaiset ovat saatavissa, säännöllisinä raportteina sairaalasyntyisten ja kotisyrjäytyneiden patogeenien herkkyysprofiilista. Nämä raportit auttavat lääkäriä 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	$S \leq 0,25 \text{ mg/l}$ ; $R > 0,25 \text{ mg/l}$
S = herkkä	
R = resistentti	

## ***Yleisesti herkkä 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<sub>H&R</sub>-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 lumekontrollidussa, kaksoissokkoutetussa, satunnaistetussa tutkimuksessa (C208) arvioitiin SIRTUOn antibakteerista aktiivisuutta, turvallisuutta ja siedettävyyttä potilailla, joilla oli äskettäin diagnosoitu yskösnäytteen perusteella värjäyspositiivinen monilääkeresistentti *Mycobacterium tuberculosis* -keuhkotuberkuloosi (MDR<sub>H&R</sub>-TB) tai erittäin laajaa lääkeresistenssiä ennakoiva tuberkuloosi (pre-XDR-TB). Potilaat saivat 24 viikon ajan joko SIRTUO-hoitoa (n = 79) tai lumehoitoa (n = 81), joista kumpaakin käytettiin yhdistelmänä suositellun viidestä lääkkeestä 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 mustaihoisia 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<sub>H&R</sub>-TB -kannan infektiio ja 24 %:lla (27/111) oli pre-XDR-TB-kannan infektiio.

SIRTUO-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 SIRTUO-annoksesta ensimmäiseen kahdesta peräkkäisestä liuosviljelystä saatuun negatiiviseen testitulokseen, kun yskösnäytteet kerättiin vähintään 25 vuorokauden välein) SIRTUO-hoidon tai lumehoidon aikana (ajan konversioon mediaani oli SIRTUO-ryhmässä 83 vuorokautta ja lumeryhmässä 125 vuorokautta (riskitehyssuhde, 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 1.

<b>Taulukko 1: Viljelytuloksen konvertoituminen</b>				
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 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	66	41 (62,1 %)	66	29 (43,9 %)
Potilaat, joilla monilääkeresistentti <i>Mycobacterium tuberculosis</i>	39 <sup>#</sup>	27 (69,2 %)	46 <sup># §</sup>	20 (43,5 %)
Potilaat, joilla erittäin laajaa lääkeresistenssiä ennakoiva tuberkuloosikanta	15 <sup>#</sup>	9 (60,0 %)	12 <sup>#</sup>	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> <sup>†</sup>	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.

<sup>†</sup> Tutkimuksessa relapsiksi määriteltiin positiivinen tulos yskösviljelystä aiemman konvertoituneen yskösviljelytuloksen jälkeen jatkettua hoidon jälkeen tai aikana.

<sup>#</sup> 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.

<sup>§</sup> Keskuslaboratorion testitulokset lääkkeen herkkyydestä 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 potilaalle, joiden yskösnäyte oli värjäyspositiivinen 6 kuukautta ennen seulontajaksoa. Tässä tutkimuksessa oli mukana kaikkiin kolmeen resistenssiluokkaan (MDR<sub>H&R</sub>-TB, pre-XDR-TB ja XDR-TB) kuuluvia potilaita.

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) 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 tutkittavien kuolinsyyt olivat alkoholimyrkytys, hepatiitti/maksakirroosi, septinen sokki/peritoniitti, aivohalvaus ja moottoriajoneuvo-onnettomuus. Yksi SIRTURO-ryhmän kymmenestä kuolintapauksesta (alkoholimyrkytyksestä aiheutunut) tapahtui 24 viikon hoitojakson aikana. SIRTURO-ryhmän muut yhdeksän kuolintapausta tapahtuivat tällä lääkeaineella annettun 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, herkyyden muille tuberkuloosilääkkeille, ihmisen immuunikatovirusstatuksen 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

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt lykkäyksen velvoitteelle toimittaa tutkimustulokset SIRTURO-valmisteen käytöstä yhden tai useamman pediatrisen potilasryhmän monilääkeresistentin *Mycobacterium tuberculosis* -infektion hoidossa (ks. kohta 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 joka vuosi tätä lääkevalmistetta koskevat uudet tiedot ja tarvittaessa päivittää valmisteyhteenvetöä.

## 5.2 Farmakokinetiikka

Bedakiliinin farmakokinetiikkaa on tutkittu terveillä aikuisilla tutkittavilla ja monilääkeresistenttiä tuberkuloosi-infektiota sairastavilla 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 oraalisesti 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.

## Erityispotilasryhmät

### *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 munuaishäiriön merkityksetöntä ( $< 0,001$  %).

SIRTUROa 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 peritoneaalidialyysihoitoa vaativaa loppuvaiheen munuaissairautta, koska vaikuttavan aineen imeytymisessä, jakautumisessa ja metaboliassa saattaa esiintyä vaihtelua munuaisten toimintahäiriön seurauksena. Koska bedakiliini sitoutuu voimakkaasti plasman proteiineihin, hemodialyysi tai peritoneaalidialyysi ei todennäköisesti poista sitä merkittävästi plasmasta.

### *Pediatriset potilaat*

SIRTUROn farmakokineettisiä ominaisuuksia ei ole tutkittu pediatriassa potilailla.

### *Läkkäät potilaat*

SIRTUROn 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 farmakokinetiikkaan.

### *Rotu*

SIRTURO-hoitoa saaneiden tuberkuloosipotilaiden farmakokineettisessä analyysissä altistuksen bedakiliinille todettiin olevan pienempi mustaihoisilla potilailla verrattuna muihin roturyhmiin kuuluihin 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), luustolihakseen, 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 naarailla 10 mg/kg/vrk eivät lisänneet hoitoon liittyneiden kasvainta ilmaantuvuutta. Monilääkeresistenttiä tuberkuloosia sairastavilla tutkittavilla tehdyissä vaiheen II bedakiliinitutkimuksissa havaittuihin altistuksiin (AUC) verrattuna suuria annoksia saaneiden rottien altistukset (AUC) bedakiliinin osalta olivat uroksilla samankaltaiset ja naarailla kaksinkertaiset, ja M2:n osalta uroksilla kolminkertaiset ja naarailla 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 kypsyymiseen, 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.

#### 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**

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

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

### **6.3 Kestoaika**

Tabletit, jotka on pakattu:

- alumiini/alumiinifolioläpipainopakkauksiin: 3 vuotta
- valkoiseen suurtiheyspolyeteenipurkkiin (HDPE): 3 vuotta

## **6.4 Säilytys**

Tämä lääkevalmiste ei vaadi lämpötilan suhteen erityisiä säilytysolosuhteita.

Säilytä alkuperäispurkissa tai -pakkauksessa. Herkkä valolle.

## **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)**

Valkoinen HDPE-purkki, jossa on polypropeeninen (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**

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

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

## **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

## **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 5. maaliskuuta 2014  
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 11. tammikuuta 2019

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

02/2019

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