

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Se pkt. 4.8 for informasjon om bivirkningsrapportering.

1. LEGEMIDLETS NAVN

SIRTURO 20 mg tabletter
SIRTURO 100 mg tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

SIRTURO 20 mg tabletter

Hver tablett inneholder bedakvilinfumarat tilsvarende 20 mg bedakvilin.

SIRTURO 100 mg tabletter

Hver tablett inneholder bedakvilinfumarat tilsvarende 100 mg bedakvilin.

Hjelpestoff med kjent effekt

Hver tablett inneholder 145 mg laktose (som monohydrat).

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

SIRTURO 20 mg tabletter

Tablett.

Udrasjert, hvit til nesten hvit, avlang tablett (12,0 mm lang x 5,7 mm bred), med delestrek på begge sider, preget med "2" og "0" på den ene siden og glatte på den andre siden.

Tabletten kan deles i like doser.

SIRTURO 100 mg tabletter

Tablett.

Udrasjert, hvit til nesten hvit, rund, bikonveks tablett, 11 mm i diameter, preget med "T" over "207" på den ene siden og "100" på den andre siden.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjon(er)

SIRTURO er indisert til bruk som del av et egnet kombinasjonsbehandlingsregime ved pulmonal multiresistent tuberkulose (MDR-TB) hos voksne og pediatriske pasienter (i alderen fra 5 år til under 18 år som veier minst 15 kg) når et effektivt behandlingsregime ikke kan settes sammen på annen måte grunnet resistens eller toleranse (se pkt. 4.2, 4.4 og 5.1). Offisielle retningslinjer for aktuell bruk av antibakterielle midler må vurderes.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandling med SIRTURO skal innledes og overvåkes av en lege med erfaring innen behandling av multiresistent *Mycobacterium tuberculosis*.

Det skal tas hensyn til WHO's retningslinjer for valg av egnet kombinasjonsregime.

SIRTURO skal kun brukes i kombinasjon med andre legemidler som pasientens MDR-TB-kultur er vist å være følsom for *in vitro*, eller sannsynligvis er følsom for. Se preparatomtalen for legemidlene som brukes i kombinasjon med SIRTURO med hensyn til spesifikke doseringsanbefalinger.

Det anbefales at SIRTURO administreres ved direkte observert terapi (DOT).

Dosering

Voksne pasienter

Anbefalt dosering av SIRTURO hos voksne (fra 18 års alder) pasienter er vist i tabell 1.

Tabell 1: Anbefalt dosering av SIRTURO hos voksne pasienter

Populasjon	Doseringsanbefaling	
	Uke 1 til 2	Uke 3 til 24 ^a
Voksne (fra 18 års alder)	400 mg oralt én gang daglig	200 mg oralt tre ganger per uke

^a Minst 48 timer mellom dosene

Total behandlingstid med SIRTURO er 24 uker. SIRTURO skal tas sammen med mat.

Pediatrike pasienter

Anbefalt dosering av SIRTURO hos pediatrike pasienter (i alderen fra 5 år til under 18 år) er basert på kroppsvekt og er vist i tabell 2.

Tabell 2: Anbefalt dosering av SIRTURO hos pediatrike pasienter (i alderen fra 5 år til under 18 år)

Kroppsvekt	Doseringsanbefaling	
	Uke 1 til 2	Uke 3 til 24 ^a
Mer enn eller lik 15 kg til mindre enn 20 kg	160 mg oralt én gang daglig	80 mg oralt tre ganger per uke
Mer enn eller lik 20 kg til mindre enn 30 kg	200 mg oralt én gang daglig	100 mg oralt tre ganger per uke
Mer enn eller lik 30 kg	400 mg oralt én gang daglig	200 mg oralt tre ganger per uke

^a Minst 48 timer mellom dosene

Total behandlingstid med SIRTURO er 24 uker. SIRTURO skal tas sammen med mat.

Behandlingstid

Total behandlingstid med SIRTURO er 24 uker. Det er svært begrenset med data på lengre behandlingstid. Når behandling med SIRTURO anses nødvendig utover 24 uker for å oppnå kurativ behandling, kan man vurdere lengre behandlingstid under nøye sikkerhetsovervåkning (se pkt. 4.8).

Glemte doser

Pasienter skal informeres om at SIRTURO må tas nøyaktig som forskrevet og at hele behandlingsskuren må fullføres.

Dersom en dose glemmes de første to behandlingssukene, skal pasienten ikke erstatte den glemte dosen, men fortsette med vanlig doseringsplan.

Dersom en dose glemmes fra og med uke 3, skal pasienten ta den glemte dosen så snart som mulig og deretter gjenoppta tre ganger i uken-regimet. Total dose av SIRTURO i en 7-dagersperiode skal ikke overskride den anbefalte ukentlige dosen (med minst 24 timer mellom hvert inntak).

Eldre populasjon (≥ 65 år)

Det foreligger begrensede kliniske data (N = 2) på bruk av SIRTURO hos eldre pasienter.

Nedsatt leverfunksjon

Dosejustering av SIRTURO er ikke nødvendig hos pasienter med lett eller moderat nedsatt leverfunksjon (se pkt. 5.2). SIRTURO skal brukes med forsiktighet hos pasienter med moderat nedsatt leverfunksjon (se pkt. 5.2). SIRTURO er ikke undersøkt hos pasienter med sterkt nedsatt leverfunksjon og er ikke anbefalt hos denne populasjonen.

Nedsatt nyrefunksjon

Dosejustering er ikke nødvendig hos pasienter med lett eller moderat nedsatt nyrefunksjon. Hos pasienter med sterkt nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance < 30 ml/min) eller terminal nyressvikt som krever hemodialyse eller peritonealdialyse, skal SIRTURO brukes med forsiktighet (se pkt. 5.2).

Pediatrik populasjon

Sikkerhet og effekt av SIRTURO hos barn i alderen < 5 år eller som veier mindre enn 15 kg har ennå ikke blitt fastslått.

Det finnes ingen tilgjengelige data.

SIRTURO kan inkluderes i behandlingsregimet til barn som er 5 år eller eldre og veier minst 15 kg med bekreftet eller sannsynlig MDR-TB-sykdom. Diagnosen baseres i slike tilfeller på kliniske tegn og symptomer på pulmonal MDR-TB, relevant epidemiologisk sammenheng og i samsvar med internasjonale/lokale retningslinjer (se pkt. 4.1).

Administrasjonsmåte

SIRTURO skal tas oralt sammen med mat, da inntak sammen med mat omtrent doubler den orale biotilgjengeligheten (se pkt. 5.2). Det er én administrasjonsmåte for SIRTURO 100 mg tablett og fire forskjellige alternativer for administrasjon av SIRTURO 20 mg tablett. Alle administrasjonsmåter krever at SIRTURO tas sammen med mat.

SIRTURO 20 mg tabletter

Administrasjon av 20 mg tabletter til pasienter som **kan** svelge hele tabletter:

SIRTURO 20 mg tablett skal svelges hel, eller i to like halvdelers delt langs den funksjonelle delestreken, med vann og tas sammen med mat.

Administrasjon av 20 mg tabletter til pasienter som **ikke kan** svelge hele tabletter:

Oppløst i vann og administrert med drikke eller myk mat

Hos pasienter som har vansker med å svelge hele tabletter, kan SIRTURO 20 mg tablett blandes i vann og administreres. Til hjelp ved administrasjonen kan vannet med den oppløste tabletten blandes med drikke (f.eks. vann, melkeprodukter, eplejuice, appelsinjuice, tranebærjuice eller kullsyreholdig drikke) eller myk mat (f.eks. yoghurt, eplemos, knust banan eller grøt) som følger:

- Bland tablettene i vann (maksimalt 5 tabletter i 5 ml vann) i et drikkebeholder.
- Bland innholdet i koppen godt til tablettene er helt oppløst og administrer umiddelbart koppens innhold oralt sammen med mat. Til hjelp ved administrasjonen kan vannet med den oppløste tabletten blandes med minst 5 ml drikke eller 1 teskje med myk mat, og deretter administreres umiddelbart koppens innhold oralt.
- Dersom total dose krever mer enn 5 tabletter, gjenta tilberedningstrinnene ovenfor med riktig antall tabletter til ønsket dose nås.
- Sørg for at det ikke er tablettrester igjen i koppen, skyll med drikke eller tilsett mer myk mat og administrer umiddelbart koppens innhold oralt.

Knust og blandet med myk mat

SIRTURO 20 mg tablett kan knuses og blandes med myk mat (f.eks. yoghurt, eplemos, knust banan eller grøt) umiddelbart før bruk og administreres oralt. Sørg for at det ikke er tablettrester igjen i koppen, tilsett mer myk mat og administrer umiddelbart innholdet oralt.

Se pkt. 6.6 for informasjon om administrasjon via ernæringssonde.

SIRTURO 100 mg tabletter

SIRTURO 100 mg tabletter skal svelges hele med vann.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Det foreligger ingen kliniske data for bruk av SIRTURO til behandling av:

- ekstrapulmonal tuberkulose (f.eks. i sentralnervesystemet, bein)
- infeksjoner som skyldes andre mykobakterier enn *Mycobacterium tuberculosis*
- latente infeksjoner med *Mycobacterium tuberculosis*

Det foreligger ingen kliniske data for bruk av SIRTURO som del av en kombinasjonsbehandling for legemiddelsensitive *Mycobacterium tuberculosis*.

Resistens mot bedakvilin

For å forebygge utvikling av resistens mot bedakvilin, skal bedakvilin kun brukes i et egnet kombinasjonsregime til MDR-TB-behandling, som anbefalt i offisielle retningslinjer, slik som fra WHO.

Mortalitet

I den 120 uker lange C208 -studien hos voksne hvor SIRTURO ble gitt i 24 uker i kombinasjon med et bakgrunnsregime, forekom det flere dødsfall i SIRTURO-behandlingsgruppen enn i placebogruppen (se pkt. 5.1). Ubalansen i antall dødsfall kan ikke forklares; Det er ikke funnet holdepunkter for en årsaksammenheng med SIRTURO-behandling. For ytterligere informasjon om dødsfall i C209-studien, se pkt. 5.1.

Kardiovaskulær sikkerhet

Bedakvilin forlenger QTc-intervallet. Et elektrokardiogram skal tas før behandlingsstart og minst én gang i måneden etter behandlingsstart med bedakvilin. Serumverdier av kalium, kalsium og magnesium skal måles ved baseline og korrigeres hvis de er unormale. Ved påvisning av QT-forlengelse bør det gjennomføres oppfølgende overvåkning av elektrolytter (se pkt. 4.5 og 4.8).

Når bedakvilin gis sammen med andre legemidler som forlenger QT-intervallet (inkludert delamanid og levofloksacin), kan en additiv eller synergistisk effekt på QT-forlengelse ikke utelukkes (se pkt. 4.5). Forsiktighet anbefales ved samtidig forskrivning av bedakvilin og legemidler med kjent risiko for QT-forlengelse. Dersom samtidig bruk av slike legemidler med bedakvilin er nødvendig, anbefales klinisk overvåking, inkludert hyppig elektrokardiogramvurdering.

Dersom samtidig bruk av klofazimin og bedakvilin er nødvendig, anbefales klinisk overvåking, inkludert hyppig elektrokardiogramvurdering (se pkt. 4.5).

Med mindre fordelene av bedakvilin anses å oppveie potensiell risiko, er oppstart av SIRTURO-behandling ikke anbefalt hos pasienter med følgende:

- Hjertesvikt
- QT-tid korrigert ved Fridericiametoden (QTcF) > 450 ms (bekreftet ved gjentatt elektrokardiogram)
- Personlig anamnese eller familieanamnese med medfødt QT-forlengelse
- Tidligere eller pågående hypothyroidisme;

- Tidligere eller pågående bradyarytmi;
- Tidligere Torsade de Pointes;
- Samtidig bruk av fluorokinolonantibiotika med potensial for signifikant QT-forlengelse (dvs. gatifloksacin, moksifloksacin og sparfloksacin)
- Hypokalemi

SIRTURO-behandling skal seponeres dersom pasienten utvikler:

- Klinisk signifikant ventrikkelarytmi
- QTcF-tid > 500 ms (bekreftet ved gjentatt elektrokardiogram)

Hvis synkope forekommer, skal elektrokardiogram tas for å avdekke eventuell QT-forlengelse.

Leversikkerhet

Økte transaminaser eller transaminaseøkninger sammen med totalbilirubin $\geq 2x$ ULN ble sett i kliniske studier hos voksne og pediatriske pasienter ved bruk av SIRTURO sammen med bakgrunnsregimet (se pkt. 4.8). Pasienter bør overvåkes under hele behandlingsforløpet da økning i leverenzymene kom langsomt og økte gradvis i løpet av 24 uker. Overvåk symptomer og laborietester (ALAT, ASAT, alkalisk fosfatase og bilirubin) ved baseline, månedlig under behandling og ved behov. Dersom ASAT eller ALAT overskrider 5 ganger øvre normalgrense, bør regimet revurderes og SIRTURO og/eller eventuelt levertoksisk bakgrunnslegemiddel seponeres.

Andre levertoksiske legemidler og alkohol bør unngås ved bruk av SIRTURO, spesielt hos pasienter med redusert leverkapasitet.

Pediatriske pasienter

Hos ungdom som veier mellom 30 og 40 kg forventes gjennomsnittlig eksponering å være høyere enn hos voksne pasienter (se pkt. 5.2). Dette kan være forbundet med en økt risiko for QT-forlengelse eller levertoksisitet.

Interaksjoner med andre legemidler

CYP3A4-induktorer

Bedakvilin metaboliseres av CYP3A4. Samtidig bruk av bedakvilin og legemidler som inducerer CYP3A4, kan redusere bedakvilins plasmakonsentrasjon og redusere dets terapeutiske effekt. Samtidig bruk av bedakvilin og moderate eller sterke CYP3A4-induktorer brukt systemisk, bør derfor unngås (se pkt. 4.5).

CYP3A4-hemmere

Samtidig bruk av bedakvilin og moderate eller sterke CYP3A4-hemmere kan øke den systemiske bedakvilineksponeringen, noe som potensielt kan øke risikoen for bivirkninger (se pkt. 4.5). Kombinasjon av bedakvilin og moderate eller sterke CYP3A4-hemmere brukt systemisk i mer enn 14 påfølgende dager, bør derfor unngås. Dersom samtidig bruk er nødvendig, anbefales hyppigere overvåking av elektrokardiogram og transaminaser.

Pasienter infisert med humant immunsviktvirus (HIV)

Det foreligger ingen kliniske data på sikkerhet og effekt av bedakvilin ved samtidig bruk av antiretrovirale legemidler.

Det foreligger kun begrensede kliniske data på effekt av bedakvilin hos HIV-infiserte voksne pasienter som ikke får antiretroviral (ARV) behandling. De pasientene som ble studert, hadde alle CD4+ celltall høyere enn 250×10^6 celler/l (N = 22, se pkt. 4.5).

Laktoseintoleranse og laktasemangel

SIRTURO 100 mg tabletter

SIRTURO 100 mg tablett inneholder laktose. Pasienter med sjeldne arvelige problemer med galaktoseintoleranse, total laktasemangel eller glukose-galaktose malabsorpsjon bør ikke ta SIRTURO 100 mg tablett.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Eliminasjon av bedakvilin er ikke fullstendig karakterisert *in vivo*. CYP3A4 er det viktigste CYP-isoenzymet involvert *in vitro* i bedakvilins metabolisme og dannelsen av *N*-monodesmetylmetylmetabolitten (M2). Urinutskillelse av bedakvilin er ubetydelig. Bedakvilin og M2 er ikke P-glykoproteinsubstrater eller -hemmere.

CYP3A4-induktorer

Bedakvilineksponeringen kan reduseres ved samtidig bruk av CYP3A4-induktorer.

I en interaksjonsstudie med enkeltdose bedakvilin og rifampicin (sterk induktor) én gang daglig hos friske voksne forsøkspersoner, ble bedakvilineksponeringen (AUC) redusert med 52 % [90 % KI (-57; -46)]. Grunnet mulighet for reduksjon av bedakvilins terapeutiske effekt som følge av redusert systemisk eksponering, bør samtidig bruk av bedakvilin og moderate eller sterke CYP3A4-induktorer (f.eks. efavirenz, etravirin, rifamyciner inkludert rifampicin, rifapentin og rifabutin, karbamazepin, fenytoin, johannesurt (*Hypericum perforatum*)) brukt systemisk unngås.

CYP3A4-hemmere

Bedakvilineksponeringen kan øke ved samtidig bruk av CYP3A4-hemmere.

Korttidsbruk av bedakvilin samtidig med ketokonazol (potent CYP3A4-hemmer) hos friske voksne forsøkspersoner økte bedakvilineksponeringen (AUC) med 22 % [90 % KI (12; 32)]. En mer uttalt effekt på bedakvilin kan observeres ved samtidig langtidsbruk av ketokonazol eller andre CYP3A4-hemmere.

Det foreligger ingen sikkerhetsdata fra studier med gjentatt dosering av bedakvilin med en høyere dose enn den anbefalte dosen. Grunnet mulig risiko for bivirkninger som følge av økt systemisk eksponering, bør langtidsbruk av bedakvilin samtidig med moderate eller sterke CYP3A4-hemmere (f.eks. ciprofloxacin, erytromycin, flikonazol, klaritromycin, ketokonazol, ritonavir) brukt systemisk i mer enn 14 påfølgende dager unngås. Dersom samtidig bruk er nødvendig, anbefales hyppigere overvåking av elektrokardiogram og transaminaser (se pkt. 4.4).

Andre legemidler mot tuberkulose

Korttidsbruk av bedakvilin samtidig med isoniazid/pyrazinamid hos friske voksne forsøkspersoner medførte ingen klinisk relevante endringer i eksponeringen (AUC) for bedakvilin, isoniazid eller pyrazinamid. Dosejustering av isoniazid eller pyrazinamid er ikke nødvendig ved samtidig bruk av bedakvilin.

I en placebokontrollert klinisk studie av pasienter med multiresistent *Mycobacterium tuberculosis*, ble det ikke observert noen stor påvirkning av farmakokinetikken til etambutol, kanamycin, pyrazinamid, ofloksacin eller cikloserin ved samtidig bruk av bedakvilin.

Antiretrovirale legemidler

I en interaksjonsstudie med enkeltdose bedakvilin og gjentatt dosering med lopinavir/ritonavir hos voksne økte bedakvilineksponeringen (AUC) med 22 % [90 % KI (11; 34)]. En mer uttalt effekt på bedakvilinplasmaeksponeeringen for bedakvilin kan observeres ved samtidig langtidsbruk av lopinavir/ritonavir. Publiserte data for voksne pasienter behandlet med bedakvilin som del av

behandlingen ved legemiddelresistent TB og lopinavir/ritonavirbasert ART har vist at bedakvilineksponeringen (AUC) over 48 timer var økt til omtrent det dobbelte. Denne økningen skyldes antagelig ritonavir. Hvis fordelene oppveier risikoen, kan SIRTURO brukes med forsiktighet ved samtidig bruk av lopinavir/ritonavir. Økning i bedakvilinplasmaeksponeringen for bedakvilin er forventet ved samtidig bruk av andre HIV-proteasehemmere forsterket med ritonavir. Merk at ingen endring i bedakvilindoseringen anbefales ved samtidig behandling med lopinavir/ritonavir eller andre HIV-proteasehemmere forsterket med ritonavir. Det foreligger ingen data som støtter redusert bedakvilindose i slike tilfeller.

Samtidig bruk av enkeltdose bedakvilin og gjentatt dosering med nevirapin hos voksne medførte ikke klinisk relevante endringer i bedakvilineksponeringen. Det foreligger ingen kliniske data på samtidig bruk av bedakvilin og antiretrovirale midler hos voksne pasienter med samtidig infeksjon med humant immunsviktvirus og multiresistent *Mycobacterium tuberculosis* (se pkt. 4.4). Efavirenz er en moderat induktor av CYP3A4-aktivitet, og samtidig bruk av bedakvilin kan føre til redusert bedakvilineksponering og tap av aktivitet, og anbefales følgelig ikke.

Legemidler som forlenger QT-tiden

Det foreligger begrenset informasjon om potensial for farmakodynamisk interaksjon mellom bedakvilin og legemidler som forlenger QT-tiden. I en interaksjonsstudie av bedakvilin og ketokonazol hos voksne ble det observert større effekt på QTc etter gjentatt dosering med bedakvilin og ketokonazol i kombinasjon enn etter gjentatt dosering med legemidlene hver for seg. En additiv eller synergistisk effekt på bedakvilins QT-forlengelse kan ikke utelukkes når det gis sammen med andre legemidler som forlenger QT-tiden, og hyppig overvåkning anbefales (se pkt. 4.4).

QT-tid og samtidig kloraziminbruk

I en åpen fase IIb-studie var gjennomsnittlig QTcF-økning i uke 24 større hos de 17 voksne forsøkspersonene som brukte klorazimin samtidig (gjennomsnittlig endring fra referanse 31,9 ms) enn hos forsøkspersoner som ikke brukte klorazimin samtidig i uke 24 (gjennomsnittlig endring fra referanse 12,3 ms) (se pkt. 4.4).

Pediatrik populasjon

Interaksjonsstudier har kun blitt utført hos voksne.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det foreligger begrensede data på bruk av SIRTURO hos gravide kvinner. Dyrestudier indikerer ingen direkte eller indirekte skadelige effekter med hensyn på reproduksjonstoksisitet (se pkt. 5.3). Som et forsiktighetstiltak, unngå bruk av SIRTURO under graviditet med mindre fordelene ved behandling anses å oppveie risikoen.

Amming

Bedakvilin skilles ut i morsmelk hos mennesker. Begrenset publisert litteratur rapporterer høyere bedakvilinkonsentrasjon i morsmelk hos mennesker enn i maternelt plasma. Hos ett spedbarn som ble ammet, var en enkel tilfeldig plasmakonsentrasjon av bedakvilin lik plasmakonsentrasjonen i maternelt plasma. Moren hadde høy bedakvilinkonsentrasjon i morsmelken, med et melk-til-plasmaforhold på 14:1. Dette er sammenfallende med data fra dyrestudier (se pkt. 5.3). Tilgjengelig informasjon indikerer at systemisk eksponering hos spedbarn som ammes, kan nå nivåer tilsvarende dem observert hos kvinner som ammer og behandles med bedakvilin. Den kliniske konsekvensen av denne eksponeringen er ukjent. Kvinner som behandles med bedakvilin, bør ikke amme.

Fertilitet

Det foreligger ingen data på bedakvilins påvirkning av fertilitet hos mennesker. Hos hunnrotter var det ingen effekter av bedakvilinbehandling på paring eller fertilitet, men det ble observert effekter hos hannrotter (se pkt. 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Bedakvilin kan ha en liten påvirkning på evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner. Svimmelhet har vært rapportert hos enkelte pasienter som tar bedakvilin, og bør tas hensyn til ved vurdering av en pasients evne til å kjøre bil eller bruke maskiner (se pkt. 4.8).

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

Bivirkninger av SIRTURO ble identifisert i sammenslåtte kliniske data fra fase IIb-studier (kontrollerte og ukontrollerte, C208 og C209) med 335 voksne pasienter som fikk SIRTURO i kombinasjon med et bakgrunnsregime med tuberkulosemidler. Grunnlaget for vurdering av årsakssammenheng mellom bivirkningene og SIRTURO var ikke begrenset til disse studiene, men omfattet også gjennomgang av sammenslåtte sikkerhetsdata fra fase I- og fase IIa-studier hos voksne. De hyppigste bivirkningene (> 10,0 % av pasientene) ved behandling med SIRTURO i de kontrollerte studiene var kvalme (35,3 % i SIRTURO-gruppen mot 25,7 % i placebogruppen), artralgi (29,4 % mot 20,0 %), hodepine (23,5 % mot 11,4 %), oppkast (20,6 % mot 22,9 %) og svimmelhet (12,7 % mot 11,4 %). Se preparatomtalen for legemidlene som brukes i kombinasjon med SIRTURO med hensyn til respektive bivirkninger.

Bivirkningstabell

Bivirkningene av SIRTURO rapportert i kontrollerte studier med 102 voksne pasienter behandlet med SIRTURO er presentert i tabellen nedenfor.

Bivirkningene er listet opp etter organklassesystem og frekvens. Frekvenskategorier er definert som følger: svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$) og mindre vanlige ($\geq 1/1\ 000$ til $< 1/100$).

Organklassesystem	Frekvenskategori	Bivirkninger
Nevrologiske sykdommer	Svært vanlige	Hodepine, svimmelhet
Hjertesykdommer	Vanlige	QT forlenget i elektrokardiogram
Gastrointestinale sykdommer	Svært vanlige	Kvalme, oppkast
	Vanlige	Diaré
Sykdommer i lever og galleveier	Vanlige	Økte transaminaser*
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Svært vanlige	Artralgi
	Vanlige	Myalgi

* Betegnelsen "økte transaminaser" omfatter økt ASAT, økt ALAT, økte leverenzymmer, leverfunksjonsforstyrrelser og økte transaminaser (se avsnitt nedenfor).

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Kardiovaskulære

I den kontrollerte fase IIb-studien (C208) ble det observert gjennomsnittlige økninger i forhold til baselineverdiene i QTcF fra og med første vurdering etter behandlingsstart (9,9 ms i uke 1 for SIRTURO og 3,5 ms for placebo). Største gjennomsnittlige økning i forhold til baselineverdiene for QTcF ved 24 ukers SIRTURO-behandling, var 15,7 ms (i uke 18). Etter avsluttet SIRTURO-behandling (dvs. etter uke 24) ble QTcF-økningen i SIRTURO-gruppen gradvis mindre uttalt. Største gjennomsnittlige økning i forhold til baselineverdiene for QTcF i placebogruppen de første 24 ukene, var 6,2 ms (også i uke 18) (se pkt. 4.4).

I den åpne fase IIb-studien (C209) hvor pasienter uten behandlingsalternativer fikk andre QT-forlengende legemidler til behandling av tuberkulose, inkludert klofazimin, resulterte samtidig bruk av SIRTURO i additiv QT-forlengelse, proporsjonalt til antall QT-forlengende legemidler i behandlingsregimet.

Pasienter som fikk SIRTURO alene uten andre QT-forlengende legemidler, utviklet en maksimal gjennomsnittlig QTcF-økning i forhold til baselineverdiene, på 23,7 ms uten noen QT-varighet på mer enn 480 ms, mens pasienter med minst 2 andre QT-forlengende legemidler, utviklet en maksimal gjennomsnittlig QTcF-forlengelse på 30,7 ms i forhold til baseline, hvilket resulterte i en QTcF-varighet på over 500 ms hos en pasient.

Det var ingen dokumenterte tilfeller av Torsade de Pointes i sikkerhetsdatabasen (se pkt. 4.4). Se pkt. 4.5, QT-intervall og samtidig klofaziminbruk, for ytterligere informasjon om pasienter som får klofazimin samtidig.

Økte transaminaser

I studie C208 (stadium 1 og 2) oppsto aminotransferaseøkning på minst 3 x ULN hyppigere i SIRTURO-behandlingsgruppen enn i placebobehandlingsgruppen (11/102 [10,8 %] mot 6/105 [5,7 %]). I SIRTURO-behandlingsgruppen forekom de fleste av disse økningene i behandlingsperioden på 24 uker og var reversible. I utprøvningsfasen av stadium 2 i studie C208 ble det rapportert økte aminotransferaser hos 7/79 (8,9 %) av pasientene i SIRTURO-behandlingsgruppen sammenlignet med 1/81 (1,2 %) hos placebo-behandlingsgruppen.

Pediatrik populasjon

Sikkerhetsvurderingen av bedakvilin er basert på data fra 30 pediatriske pasienter som var 5 år eller eldre med bekreftet eller sannsynlig MDR-TB-infeksjon (se pkt. 5.1).

Generelt var det ingen indikasjoner på forskjeller i sikkerhetsprofilen hos ungdommer i alderen 14 år til under 18 år (N = 15) sammenlignet med den som er observert i den voksne populasjonen.

Hos pediatriske pasienter i alderen 5 år til under 11 år (N = 15) var de vanligste bivirkningsreaksjonene relatert til økninger i leverenzymene (5/15, 33 %), rapportert som økt ALAT/ASAT og levertoksisitet; levertoksisitet medførte seponering av SIRTURO hos tre pasienter. Økninger i leverenzymene var reversible ved seponering av SIRTURO og bakgrunnsregime. Blant disse 15 pediatriske pasientene var det ingen dødsfall under behandling med SIRTURO.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Tilfeller av tilsiktet eller utilsiktet akutt overdosering med bedakvilin er ikke rapportert i de kliniske studiene. I en studie med 44 friske voksne forsøkspersoner som fikk en 800 mg enkeltdose av SIRTURO, samsvarte bivirkningene med de som ble observert i kliniske studier ved anbefalt dose (se pkt. 4.8).

Det foreligger ingen erfaring med behandling av akutt overdosering med SIRTURO. Generelle tiltak for å støtte basale vitale funksjoner, inkludert overvåking av vitale tegn og elektrokardiogram (QT-tid), bør iverksettes ved eventuell tilsiktet eller utilsiktet overdosering. Ytterligere behandling skal være som klinisk indisert eller som anbefalt av Giftinformasjonen, hvis tilgjengelig. Da bedakvilin i

høy grad er proteinbundet, er det lite sannsynlig at dialyse i signifikant grad vil fjerne bedakvilin fra plasma. Klinisk overvåking bør overveies.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antimykobakterielle midler, Midler til behandling av tuberkulose, ATC-kode: J04AK05

Virkningsmekanisme

Bedakvilin er et diarylkinolin. Bedakvilin hemmer spesifikt mykobakterielt ATP-syntase (adenosin 5'-trifosfat-syntase), et essensielt enzym ved energiproduksjon i *Mycobacterium tuberculosis*. Hemmingen av ATP-syntase gir baktericid effekt hos både replikerende og ikke-replikerende tuberkelbasiller.

Farmakodynamiske effekter

Bedakvilin har aktivitet overfor *Mycobacterium tuberculosis*, med minste hemmende konsentrasjon (MIC) for legemiddelfølsomme så vel som resistente stammer (multiresistente stammer, inkludert forstadier til super-resistente stammer, super-resistente stammer) i området $\leq 0,008-0,12$ mg/l. *N*-monodesmetylmetabolitten (M2) antas ikke å bidra signifikant til klinisk effekt, gitt lavere gjennomsnittlig eksponering (23 % til 31 %) hos mennesker og lavere antimykobakteriell aktivitet (3 til 6 ganger lavere) sammenlignet med modersubstansen.

Bedakvilins intracellulære baktericide aktivitet hos primære peritoneale makrofager og i en makrofaglignende cellelinje var høyere enn dets ekstracellulære aktivitet. Bedakvilin er også baktericid overfor tuberkelbasiller i dvale (ikke-replikerende). I musemodellen for TB-infeksjon har bedakvilin vist baktericid og steriliserende aktivitet.

Bedakvilin er bakteriostatisk for mange ikke-tuberkuløse mykobakteriestammer. *Mycobacterium xenopi*, *Mycobacterium novocastrense*, *Mycobacterium shimoidei*, og ikke-mykobakterier anses å ha innebygget resistens mot bedakvilin.

Farmakokinetiske/farmakodynamiske forhold

Innenfor konsentrasjonsområdet som oppnås ved terapeutisk dose, ble det ikke observert noe farmakokinetisk/farmakodynamisk forhold hos pasienter.

Resistensmekanismer

Ervervede resistensmekanismer som rammer bedakvilins MIC, inkluderer mutasjoner i *atpE*-genet, som koder for ATP-syntasemålet, og i *Rv0678*-genet, som regulerer uttrykk av MmpS5-MmpL5-efflukspumpen. Målbaserte mutasjoner generert i prekliniske studier medførte 8 til 133 ganger økning av bedakvilins MIC, med påfølgende MIC i området 0,25 til 4 mg/l. Effluksbaserte mutasjoner er sett i prekliniske og kliniske kulturer. Disse medførte 2 til 8 ganger økning av bedakvilins MIC, med påfølgende MIC i området 0,25 til 0,5 mg/l. Majoriteten av kulturer som er fenotypisk resistente mot bedakvilin er kryssresistente mot klofazimin. Kulturer som er resistente mot klofazimin kan likevel være følsomme overfor bedakvilin.

Betydningen av at bedakvilins MIC er høy ved baseline, forekomst av *Rv0678*-baserte mutasjoner ved baseline og/eller økning av bedakvilins MIC etter baseline for mikrobiologiske resultater er uklar som følge av den lave insidensen av slike tilfeller i fase II-studiene.

Grenseverdier ved følsomhetstesting

Hvis tilgjengelig, skal laboratoriet for klinisk mikrobiologi gi legen resultater fra *in vitro*-følsomhetstester for antimikrobielle legemidler som brukes på sykehus, i form av regelmessige rapporter som beskriver følsomhetsprofilen hos nosokomiale og generelt ervervede patogener. Disse rapportene skal gi legen grunnlag for valg av en kombinasjon av antibakterielle legemidler til behandling.

Grenseverdier

Grenseverdier for minste hemmende konsentrasjon (MIC) er som følger:

Epidemiologisk Cut-Off (ECOFF)	0,25 mg/l
Kliniske grenseverdier	S ≤ 0,25 mg/l; R > 0,25 mg/l
S = følsomme	
R = resistens	

Vanligvis følsomme arter

Mycobacterium tuberculosis

Opprinnelig resistente organismer

Mycobacterium xenopi

Mycobacterium novocastrense

Mycobacterium shimoides

Ikke-mykobakteriestammer

Klinisk effekt og sikkerhet

Følgende definisjoner gjelder for resistenskategoriene som brukes:

Multiresistent *Mycobacterium tuberculosis* (MDR_{H&R}-TB): kultur resistent overfor minst isoniazid og rifampicin, men følsom overfor fluorokinoloner og andrelinjemidler til injeksjon.

Forstadier til super-resistent tuberkulose (pre-XDR-TB): kultur resistent overfor isoniazid, rifampicin og *enten* et fluorokinolon *eller* minst ett andrelinjemiddel til injeksjon (men ikke overfor både et fluorokinolon og et andrelinjemiddel til injeksjon).

Super-resistent tuberkulose (XDR-TB): kultur resistent overfor isoniazid, rifampicin, et fluorokinolon, og minst ett andrelinjemiddel til injeksjon.

En placebokontrollert, dobbeltblindet, randomisert fase IIb-studie (C208) vurderte SIRTUROs antibakterielle aktivitet, sikkerhet og tolerabilitet hos voksne pasienter med nydiagnostisert pulmonal MDR_{H&R}- og pre-XDR-TB og positivt ekspektoratutstryk. Pasienter fikk SIRTURO (N = 79) eller placebo (N = 81) i 24 uker, begge i kombinasjon med et foretrukket bakgrunnsregime (BR) med 5 legemidler bestående av etionamid, kanamycin, pyrazinamid, ofloksacin og cikloserin/terizidon. Etter studieperioden på 24 uker fortsatte pasientene med bakgrunnsregimet og fullførte 18 til 24 måneders behandling av multiresistent *Mycobacterium tuberculosis*. En sluttvurdering ble foretatt i uke 120. Hoveddemografien var som følger: 63,1 % var menn, medianalder 34 år, 35 % var svarte og 15 % var HIV-positive. Kavitasjon i én lunge ble sett hos 58 % av pasientene, og i begge lunger hos 16 %. Blant pasienter med komplette kjennetegn for resistensstatus, var 76 % (84/111) infisert med en MDR_{H&R}-TB-stamme, og 24 % (27/111) med en pre-XDR-TB-stamme.

SIRTURO ble gitt som 400 mg én gang daglig de første 2 ukene, og som 200 mg 3 ganger/uke de påfølgende 22 ukene.

Den primære effektparameteren var tid til ekspektoratkulturkonvertering (dvs. tid mellom første SIRTURO-inntak og den første av to påfølgende negative flytende kulturer fra ekspektorat innhentet med minst 25 dagers mellomrom) ved behandling med SIRTURO eller placebo (median tid til

konvertering var 83 dager for SIRTURO-gruppen, 125 dager for placebogruppen (risikoforhold, 95 % KI: 2,44 [1,57; 3,80]), $p < 0,0001$).

I SIRTURO-gruppen ble det observert ingen eller kun små forskjeller i tid til kulturkonvertering og kulturkonverteringsgrad mellom pasienter med pre-XDR-TB og pasienter med MDR_{H&R}-TB.

Responsgrad i uke 24 og uke 120 (dvs. rundt 6 måneder etter opphør av all behandling) er presentert i tabell 3.

Tabell 3: Kulturkonverteringsstatus

Kulturkonverteringsstatus, n (%)	mITT populasjon			
	N	SIRTURO/BR	N	Placebo/BR
Total responder i uke 24	66	52 (78,8 %)	66	38 (57,6 %)
Pasienter med MDR _{H&R} -TB	39	32 (82,1 %)	45	28 (62,2 %)
Pasienter infisert med pre-XDR-TB	15	11 (73,3 %)	12	4 (33,3 %)
Total ikke-responder* i uke 24	66	14 (21,2 %)	66	28 (42,4 %)
<hr/>				
Total responder i uke 120	66	41 (62,1 %)	66	29 (43,9 %)
Pasienter med MDR _{H&R} -TB	39 [#]	27 (69,2 %)	46 ^{# §}	20 (43,5 %)
Pasienter infisert med pre-XDR-TB	15 [#]	9 (60,0 %)	12 [#]	5 (41,7 %)
Total ikke-responder* i uke 120	66	25 (37,9 %)	66	37 (56,1 %)
<i>Manglende konvertering</i>	66	8 (12,1 %)	66	15 (22,7 %)
<i>Tilbakefall[†]</i>	66	6 (9,1 %)	66	10 (15,2 %)
<i>Avbrutt, men konvertert</i>	66	11 (16,7 %)	66	12 (18,2 %)

* Pasienter som døde i løpet av studien eller avbrøt studien, ble ansett som ikke-respondere.

[†] Tilbakefall ble i studien definert som en positiv ekspektoratkultur etter eller under behandling etter tidligere ekspektoratkulturkonvertering.

[#] Resistensgrad basert på resultater av følsomhetstesting ved sentrallaboratorium var ikke tilgjengelig for 20 forsøkspersoner i mITT-populasjonen (12 i SIRTURO-gruppen og 8 i placebogruppen). Disse forsøkspersonene ble ekskludert fra subgruppeanalysen basert på resistensgrad for *M. tuberculosis*-stamme.

[§] Resultater av følsomhetstesting ved sentrallaboratorium ble tilgjengelige for ytterligere én forsøksperson i placebogruppen etter interimanalysen i uke 24.

Studie C209 vurderte sikkerhet, tolerabilitet og effekt av 24 ukers åpen behandling med SIRTURO som del av et individualisert behandlingsregime hos 233 voksne pasienter med positivt ekspektoratutstryk de siste 6 måneder før screening. Denne studien inkluderte pasienter i alle tre resistens kategorier (MDR_{H&R}-, pre-XDR- og XDR-TB).

Det primære effektendepunktet var tid til ekspektoratkulturkonvertering ved behandling med SIRTURO (median 57 dager for 205 pasienter med tilstrekkelige data). I uke 24 ble ekspektoratkulturkonvertering sett hos 163/205 (79,5 %) pasienter. Konverteringsgraden i uke 24 var høyest (87,1 %, 81/93) hos pasienter med MDR_{H&R}-TB, 77,3 % (34/44) hos pasienter med pre-XDR-TB og lavest (54,1 %, 20/37) hos pasienter med XDR-TB. Resistensgrad basert på resultater av følsomhetstesting ved sentrallaboratorium var ikke tilgjengelig for 32 forsøkspersoner i mITT-populasjonen. Disse forsøkspersonene ble ekskludert fra subgruppeanalysen basert på resistensgrad for *Mycobacterium tuberculosis*-stamme.

I uke 120 ble det observert ekspektoratkulturkonvertering hos 148/205 (72,2 %) pasienter. Konverteringsgraden i uke 120 var høyest (73,1%, 68/93) hos pasienter med MDR_{H&R}-TB, 70,5 % (31/44) hos pasienter med pre-XDR-TB og lavest (62,2 %, 23/37) hos pasienter med XDR-TB.

I både uke 24 og uke 120 var andelen av respondere høyere blant pasienter med 3 eller flere virkestoffer (*in vitro*) i bakgrunnsregimet.

Av de 163 pasientene som var respondere i uke 24, var 139 pasienter (85,3 %) fortsatt respondere i uke 120. Tjuefire av disse uke 24-responderne (14,7 %) ble ansett som ikke-respondere i uke 120, hvorav 19 pasienter hadde sluttet prematurt i studien under kulturkonvertering og 5 pasienter hadde fått tilbakefall. Av de 42 pasientene som var ikke-respondere i uke 24, ble bekreftet kulturkonvertering etter uke 24 (dvs. etter at bedakilindosering var avsluttet, men bakgrunnsregimet fortsatte) påvist hos 9 pasienter (21,4 %), og dette vedvarte i uke 120.

Mortalitet

I den randomiserte fase IIb-studien (C208, stadium 2) ble det observert en høyere dødsrate hos SIRTURO-behandlingsgruppen (12,7 %, 10/79 pasienter) sammenlignet med placebo-behandlingsgruppen (3,7 %, 3/81 pasienter). Ett dødsfall i SIRTURO-gruppen og ett dødsfall i placebogruppen ble rapportert etter uke 120-vinduet. I SIRTURO-gruppen forekom alle de fem dødsfallene som skyldtes tuberkulose hos pasienter hvor ekspektoratkultur var "ikke konvertert" ved siste besøk. Dødsårsakene hos de øvrige SIRTURO-pasientene var alkoholforgiftning, hepatitt/levercirrhose, septisk sjokk/peritonitt, cerebrovaskulær hendelse og motorkjøretøyulykke. Ett av de ti dødsfallene i SIRTURO-gruppen (forårsaket av alkoholforgiftning) forekom i løpet av 24 ukers behandlingsperioden. De andre ni dødsfallene blant dem som ble behandlet med SIRTURO forekom etter endt behandling med legemidlet (intervall: 86-911 dager etter SIRTURO, median: 344 dager). Den observerte ubalansen i antall dødsfall mellom de to behandlingsgruppene kan ikke forklares. Det kunne ikke observeres noe klart mønster mellom dødsfall og ekspektoratkulturkonvertering, tilbakefall, følsomhet overfor andre legemidler brukt til behandling av tuberkulose, humant immunsviktvirusstatus eller sykdommens alvorlighetsgrad. I løpet av studien var det ingen holdepunkter for forutgående signifikant QT-forlengelse eller klinisk signifikant dysrytmi hos noen av pasientene som døde.

I den åpne fase IIb-studien (C209) døde 6,9 % (16/233) av pasientene. Den vanligste dødsårsaken rapportert av utprøver var tuberkulose (9 pasienter). Alle bortsett fra én pasient som døde av tuberkulose, hadde ikke konvertert eller hadde hatt tilbakefall. Dødsårsaken hos resten av pasientene varierte.

Pediatrik populasjon

Farmakokinetikk, sikkerhet og tolerabilitet av SIRTURO i kombinasjon med et bakgrunnsregime ble evaluert i studie C211, en enarmet, åpen, multikohort fase II-studie hos 30 pasienter med bekreftet eller sannsynlig MDR-TB-infeksjon.

Pediatrike pasienter (i alderen 12 år til under 18 år)

Femten pasienter hadde en medianalder på 16 år (intervall: 14-17 år) og veide 38 til 75 kg. Det var 80 % jenter, 53,3 % fargede av afrikansk opprinnelse og 13,3 % asiater. Pasientene skulle fullføre minst 24 behandlingsuker med SIRTURO gitt som 400 mg én gang daglig de første 2 ukene og 200 mg 3 ganger/uke de påfølgende 22 ukene ved bruk av 100 mg tabletter.

I undergruppen av pasienter med positiv dyrkningsprøve for pulmonal MDR-TB ved baseline, medførte behandling som omfattet bedakvilin en endring fra positiv til negativ dyrkningsprøve hos 75,0 % (6/8 mikrobiologisk evaluerbare pasienter) i uke 24.

Pediatrike pasienter (i alderen 5 år til under 12 år)

Femten pasienter hadde en medianalder på 7 år (intervall: 5-10 år) og veide 14 til 36 kg. Det var 60 % jenter, 60 % fargede av afrikansk opprinnelse, 33 % hvite og 7 % asiater. Pasientene skulle fullføre

minst 24 behandlingsuker med SIRTURO gitt som 200 mg én gang daglig de første 2 ukene og 100 mg 3 ganger/uke de påfølgende 22 ukene ved bruk av 20 mg tabletter.

I undergruppen av pasienter med positiv dyrkningsprøve for pulmonal MDR-TB ved baseline, medførte behandling som omfattet bedakvilin en endring fra positiv til negativ dyrkningsprøve hos 100 % (3/3 mikrobiologisk evaluerbare pasienter) i uke 24.

Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) har utsatt forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med SIRTURO i én eller flere undergrupper av den pediatriiske populasjonen ved behandling av multiresistent *Mycobacterium tuberculosis* (se pkt. 4.2 for informasjon om pediatriisk bruk).

Dette legemidlet har blitt godkjent ved såkalt betinget godkjenning, i påvente av ytterligere dokumentasjon for legemidlet.

Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) vil, minst én gang i året, evaluere ny informasjon om legemidlet, og denne preparatomtalen vil bli oppdatert etter behov.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

De farmakokinetiske egenskapene til bedakvilin er undersøkt hos friske voksne forsøkspersoner og hos pasienter med multiresistent tuberkulose fra 5 års alder. Bedakvilineksponeringen var lavere hos pasienter med multiresistent tuberkulose enn hos friske forsøkspersoner.

Absorpsjon

Maksimal plasmakonsentrasjon (C_{max}) oppnås vanligvis ca. 5 timer etter dosering. C_{max} og arealet under plasmakonsentrasjonskurven (AUC) økte proporsjonalt opp til de høyeste undersøkte dosene (700 mg enkeltdose og gjentatt dosering med 400 mg én gang daglig). Inntak av bedakvilin sammen med mat gir omtrent dobbelt så høy relativ biotilgjengelighet sammenlignet med inntak i fastende tilstand. Bedakvilin bør derfor tas sammen med mat for å øke oral biotilgjengelighet.

Distribusjon

Bedakvilins plasmaproteinbinding var > 99,9 % hos alle undersøkte arter, inkludert mennesker. Plasmaproteinbindingen til *N*-monodesmetylmetylmetabolitten (M2) hos mennesker er minst 99,8 %. Hos dyr hadde bedakvilin og dets aktive *N*-monodesmetylmetylmetabolitt (M2) omfattende distribusjon til de fleste vev, men opptak i hjernen var lavt.

Biotransformasjon

CYP3A4 var det viktigste CYP-isoenzymet involvert *in vitro* i metabolisering av bedakvilin og dannelse av *N*-monodesmetylmetylmetabolitten (M2).

In vitro hemmet ikke bedakvilin signifikant aktiviteten til noen av de undersøkte CYP450-enzymene (CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8/9/10, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4, CYP3A4/5 og CYP4A), og det induserte ikke aktiviteten til CYP1A2, CYP2C9 eller CYP2C19.

Bedakvilin og M2 var ikke P-gp-substrater *in vitro*. Bedakvilin var et svakt OCT1-, OATP1B1- og OATP1B3-substrat *in vitro*, mens M2 ikke var det. Bedakvilin var ikke et substrat for MRP2 og BCRP *in vitro*. Bedakvilin og M2 hemmet ikke P-gp-transportørene OATP1B1, OATP1B3, BCRP, OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, MATE1 og MATE2 i klinisk relevante konsentrasjoner *in vitro*. En *in vitro*-studie indikerte at bedakvilin muligens kan hemme BCRP ved konsentrasjonene som oppnås i tarmen etter oralt inntak. Klinisk relevans er ukjent.

Eliminasjon

Basert på prekliniske studier elimineres mesteparten av en gitt dose i fæces. Urinutskillelsen av uendret bedakvilin var $< 0,001$ % av dosen i kliniske studier, noe som indikerer at nyreclearance av uendret virkestoff ikke er signifikant. Etter at C_{max} er nådd, faller bedakvilinkonsentrasjonen trieksponensielt. Gjennomsnittlig terminal eliminasjonshalveringstid for både bedakvilin og den aktive *N*-monodesmetylmethylmetabolitten (M2) er ca. 5 måneder (fra 2 til 8 måneder). Denne lange terminale eliminasjonsfasen gjenspeiler sannsynligvis langsom frisetting av bedakvilin og M2 fra perifert vev.

Spesielle populasjoner

Nedsatt leverfunksjon

En enkeltdosestudie av SIRTURO med 8 forsøkspersoner med moderat nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh B) viste at eksponeringen for bedakvilin og M2 (AUC_{672t}) var 19 % lavere enn hos friske forsøkspersoner. Dosejustering anses ikke nødvendig hos pasienter med lett eller moderat nedsatt leverfunksjon. Bedakvilin er ikke undersøkt hos pasienter med sterkt nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.2).

Nedsatt nyrefunksjon

SIRTURO er hovedsakelig undersøkt hos pasienter med normal nyrefunksjon. Nyreutskillelse av uendret bedakvilin er ikke signifikant ($< 0,001$ %).

I en populasjonsfarmakokinetisk analyse av tuberkulosepasienter behandlet med SIRTURO 200 mg tre ganger i uken, ble kreatininclearance (40 til 227 ml/minutt) ikke funnet å påvirke bedakvilins farmakokinetiske parametre. Det forventes derfor ikke at lett eller moderat nedsatt nyrefunksjon vil ha noen klinisk relevant effekt på bedakvilineksponeringen. Hos pasienter med sterkt nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance < 30 ml/min) eller terminal nyresykdom som krever hemodialyse eller peritonealdialyse, kan imidlertid bedakvilinkonsentrasjonen være økt som følge av endret absorpsjon, distribusjon og metabolisme av virkestoff sekundært til nedsatt nyrefunksjon. Da bedakvilin har høy plasmaproteinbindingsgrad, er det lite sannsynlig at det i signifikant grad fjernes fra plasma ved hemodialyse eller peritonealdialyse.

Pediatiske pasienter

Hos pediatiske pasienter i alderen 5 år til under 18 år som veier 15 kg til under 30 kg, er gjennomsnittlig plasmaeksponering for bedakvilin (AUC_{168h}) i uke 24 forventet å være 152 mikrog*time/ml (90 % prediksjonsintervall: 54,3-313 mikrog*time/ml) ved behandling med anbefalt vektbasert doseringsregime. Hos pediatiske pasienter som veier 30 til 40 kg, er gjennomsnittlig plasmaeksponering for bedakvilin (AUC_{168h}) i uke 24 forventet å være høyere (gjennomsnitt: 229 mikrog*time/ml, 90 % prediksjonsintervall: 68,0-484 mikrog*time/ml) sammenlignet med voksne pasienter. Hos pediatiske pasienter i alderen 5 år til under 18 år som veier mer enn 40 kg, er gjennomsnittlig plasmaeksponering for bedakvilin (AUC_{168h}) i uke 24 forventet å være 165 mikrog*time/ml (90 % prediksjonsintervall: 51,2-350 mikrog*time/ml) ved behandling med anbefalt vektbasert doseringsregime. Gjennomsnittlig plasmaeksponering for bedakvilin (AUC_{168h}) i uke 24 hos voksne var forventet å være 127 mikrog*time/ml (90 % prediksjonsintervall: 39,7-249 mikrog*time/ml).

Farmakokinetikken til SIRTURO hos pediatiske pasienter under 5 år eller som veier mindre enn 15 kg har ikke blitt fastslått.

Eldre pasienter

Det foreligger begrensede kliniske data ($N = 2$) på bruk av SIRTURO hos tuberkulosepasienter over 65 år.

I en populasjonsfarmakokinetisk analyse av tuberkulosepasienter (alder 18 år til 68 år) behandlet med SIRTURO, ble alder ikke funnet å påvirke bedakvilins farmakokinetikk.

Rase

I en populasjonsfarmakokinetisk analyse av tuberkulosepasienter behandlet med SIRTURO, ble bedakvilineksponeringen funnet å være lavere hos pasienter av afrikansk avstamning enn hos pasienter fra andre rasegrupper. Den lave eksponeringen ble ikke ansett som klinisk relevant da det ikke er observert noen klar sammenheng mellom bedakvilineksponering og respons i kliniske studier. I tillegg var responsgrad hos pasienter som fullførte bedakvilineksponeringsperioden, sammenlignbar for ulike rasegrupper i de kliniske studiene.

Kjønn

I en populasjonsfarmakokinetisk analyse av tuberkulosepasienter behandlet med SIRTURO, ble det ikke observert noen klinisk relevant forskjell i eksponering hos menn og kvinner.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Det er gjennomført toksikologistudier med dyr med bedakvilineksponering til mus i inntil 3 måneder, til rotter i inntil 6 måneder og til hunder i inntil 9 måneder. Eksponeringen av bedakvilineksponering i plasma (AUC) hos rotter og hunder var tilsvarende som observert hos mennesker. Bedakvilineksponering var forbundet med virkninger i målorganer, som inkluderte det monocyttefagocytiske system (MPS), skjelettmuskler, lever, mage, pankreas og hjertemuskel. Alle disse toksiske virkningene, unntatt MPS-effekter, ble overvåket klinisk. I MPS hos alle arter ble også pigmentfylte og/eller skumcellemakrofager sett i forskjellige vev, forenlig med fosfolipidose. Betydning av fosfolipidose hos mennesker er ukjent. De fleste observerte endringene forekom etter langvarig daglig dosering og påfølgende økninger i plasma- og vevskonsentrasjon av virkestoff. Etter avsluttet behandling viste alle indikasjoner på toksisitet delvis til god bedring.

I en karsinogenitetsstudie induserte bedakvilineksponering ingen behandlingsrelaterte økninger i tumorinsidens hos rotter, ved de høye dosene 20 mg/kg/døgn hos hanner og 10 mg/kg/døgn hos hunner. Sammenlignet med eksponering (AUC) observert hos forsøkspersoner med MDR-TB i fase II-studiene med bedakvilineksponering (AUC) hos rotter ved høye doser tilsvarende hos hanner og dobbelt så høy hos hunner for bedakvilineksponering, og tre ganger så høy hos hanner og dobbelt så høy hos hunner for M2.

Gentoksisitetstester *in vitro* og *in vivo* indikerte at bedakvilineksponering ikke hadde mutagene eller klastogene effekter.

Bedakvilineksponering påvirket ikke fertilitet når det ble undersøkt hos hunnrotter. Tre av 24 hannrotter behandlet med høye bedakvilineksponeringer, fikk intet avkom i fertilitetsstudien. Det ble registrert normal spermatogenese og normal mengde spermatozoer i testikler hos disse dyrene. Det ble ikke sett strukturelle avvik i testikler og bitestikler etter inntil 6 måneders bedakvilineksponering. Det ble ikke observert relevante bedakvilineksponeringrelaterte virkninger på utviklingstoksikositetsparametre hos rotter og kaniner. Den tilsvarende plasmaeksponeringen (AUC) var dobbelt så høy hos rotter som hos mennesker. Hos rotter ble det ikke observert bivirkninger i en studie av pre- og postnatal utvikling ved en maternal plasmaeksponering (AUC) tilsvarende eksponeringen hos mennesker, og ved en eksponering hos avkom 3 ganger høyere enn hos voksne mennesker. Det var ingen påvirkning av maternal eksponering med bedakvilineksponering ved noe dosenivå på seksuell modning, atferdsutvikling, paringsevne, fertilitet eller reproduksjonskapasitet hos F1-generasjonsdyr. Reduksjon i kroppsvekt hos avkom ble registrert i høydosegruppen i diegivingsperioden etter eksponering for bedakvilineksponering via melk, og var ikke en følge av eksponering *in utero*. Bedakvilineksponeringen i melk var 6 til 12 ganger høyere enn maksimalkonsentrasjonen observert i maternal plasma.

I en toksisitetstudie på juvenile rotter var høyeste nivå uten observerte bivirkninger (NOAEL, no observed adverse effect level) 15 mg/kg/døgn (maksimaldose 45 mg/kg/døgn) for observasjoner av diffus inflammasjon og/eller degenerasjon i skjelettmuskulatur (reversibel), øsofagus (reversibel) og tunge (reversibel), leverhypertrofi (reversibel) og kortikomedullær renal mineralisering (delvis restituering hos hanner og ingen restituering hos hunner innen 8 uker etter avsluttet eksponering). NOAEL tilsvarer et plasma AUC_{24h} på 13,1 og 35,6 mikrog*time/ml for bedakvilineksponering (~0,7 x klinisk

dose) og 10,5 og 16,3 mikrog*time/ml for bedakvilins N-monodesmetylmetylmetabolitt (M2) (~1,8 x klinisk dose) hos henholdsvis hanner og hunner.

Evaluering av miljørisiko (Environmental risk assessment, ERA)

Risikovurderingsstudier har vist at bedakvilin har potensial til å være vedvarende bioakkumulativ og toksisk for miljøet (se pkt. 6.6).

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpstoffer

SIRTURO 20 mg tabletter

Cellulose, mikrokrySTALLinsk
Krysspovidon
Silika, kolloidal vannfri
Hympromellose
Polysorbat 20
Natriumstearylfumarat

SIRTURO 100 mg tabletter

Laktosemonohydrat
Maisstivelse
Hympromellose
Polysorbat 20
MikrokrySTALLinsk cellulose
Krysskarmellosenatrium
Silika, kolloidal vannfri
Magnesiumstearat

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

SIRTURO 20 mg tabletter

- 3 år

SIRTURO 100 mg tabletter

- 3 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser vedrørende temperatur.

SIRTURO 20 mg tabletter

Oppbevares i originalbeholderen. Hold beholderen tett lukket for å beskytte mot lys og fuktighet. Ikke fjern tørkemidlet.

SIRTURO 100 mg tabletter

Oppbevares i originalbeholderen eller originalpakningen for å beskytte mot lys.

6.5 Emballasje (type og innhold)

SIRTURO 20 mg tabletter

Hvit, opak boks av høytetthetspolyetylen (HDPE), med barnesikret lokk av polypropylen (PP) med aluminiuminduksjonsforsegling. Hver boks inneholder 60 tabletter og tørkemiddel av silikagel.

SIRTURO 100 mg tabletter

Hvit HDPE-boks med barnesikret PP-lokk med aluminiuminduksjonsforsegling inneholdende 188 tabletter.

Eske inneholdende 4 gjennomtrykksblisterbrett (med 6 tabletter per brett). Tablettene er pakket i aluminium/aluminiumsfolie blisterpakninger.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Dette legemidlet kan utgjøre en miljørisiko (se pkt. 5.3).

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav (se pkt. 5.3).

SIRTURO 20 mg tablett kan også administreres via en ernæringssonde (8 French eller større) som følger:

- Løs opp inntil 5 tabletter i 50 ml vann uten kullsyre og bland godt. Blandingen skal være hvit til nesten hvit med synlige partikler.
- Administrer umiddelbart via ernæringssonde.
- Gjenta med flere tabletter til ønsket dose nås.
- Skyll med ytterligere 25 ml vann for å sørge for at det ikke er tablettrester igjen i materiell brukt til tilberedning eller i ernæringssonden.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 5. mars 2014
Dato for siste fornyelse: 20. desember 2022

10. OPPDATERINGSDATO

23/02/2023

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.