PRÍLOHA I

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

▼Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie. Informácie o tom, ako hlásiť nežiaduce reakcie, nájdete v časti 4.8.

1. NÁZOV LIEKU

SIRTURO 20 mg tablety
SIRTURO 100 mg tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

SIRTURO 20 mg tablety
Jedna tableta obsahuje bedachilín fumarát, čo zodpovedá 20 mg bedachilínu.

SIRTURO 100 mg tablety
Jedna tableta obsahuje bedachilín fumarát, čo zodpovedá 100 mg bedachilínu.

Pomocná látka so známym účinkom

Jedna tableta obsahuje 145 mg laktózy (vo forme monohydrátu).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

SIRTURO 20 mg tablety
Tableta.

Neobalená, biela až takmer biela podlhovastá tableta (12,0 mm dlhá x 5,7 mm široká) s deliacou ryhou na oboch stranách s označením „2“ a „0“ na jednej strane a bez označenia na druhej strane.

Tableta sa môže rozdeliť na rovnaké dávky.

SIRTURO 100 mg tablety
Tableta.

Neobalená, biela až takmer biela okrúhla bikonvexná tableta, s priemerom 11 mm, s označením „T“ cez „207“ na jednej strane a „100“ na druhej strane“.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

SIRTURO je indikovaný u dospelých a pediatrických pacientov (od 5 do menej ako 18 rokov a s hmotnosťou najmenej 15 kg) ako súčasť vhodnej kombinovanej liečby pľúcnej multirezistentnej tuberkulózy (MDR-TB), ak nie je možné inak zostaviť účinnú liečbu z dôvodu rezistencie alebo tolerancie (pozri časti 4.2, 4.4 a 5.1).
Do úvahy treba vziať oficiálne smernice pre správne používanie antibiotík.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečbu SIRTUROM má začať a sledovať lekár so skúsenosťami s liečbou multirezistentnej *Mycobacterium tuberculosis*.

Pri výbere vhodného kombinovaného režimu sa majú brať do úvahy odporúčania WHO.

SIRTURO užívajte len v kombinácii s inými liekmi, u ktorých sa potvrdilo, že je izolát MDR-TB pacienta na ne citlivý *in vitro*, alebo na ktoré je pravdepodobne citlivý. Prečítajte si súhrn charakteristických vlastností liekov, ktoré sa užívajú v kombinácii so SIRTUROM, s ohľadom na ich konkrétne odporúčania pre dávkovanie.

Odporúča sa, aby sa SIRTURO podával ako priamo kontrolovaná liečba (DOT, z angl. directly observed therapy).

Dávkovanie

Dospelí pacienti

Odporúčané dávkovanie SIRTURA u dospelých (vo veku 18 rokov a starších) pacientov je uvedené v tabuľke 1.

Tabuľka 1: Odporúčané dávkovanie SIRTURA u dospelých pacientov

Populácia	**Odporúčané dávkovanie**	
	1. až 2. týždeň	**3. až 24. týždeň[a]**
Dospelí (18 rokov a starší)	400 mg perorálne **jedenkrát denne**	200 mg perorálne **trikrát týždenne**

[a] najmenej 48 hodín medzi dávkami

Celkové trvanie liečby SIRTUROM je 24 týždňov. SIRTURO sa má užívať s jedlom.

Pediatrickí pacienti

Odporúčané dávkovanie SIRTURA u pediatrických pacientov (vo veku 5 rokov do menej ako 18 rokov) je založené na telesnej hmotnosti a je uvedené v tabuľke 2.

Tabuľka 2: Odporúčané dávkovanie SIRTURA u pediatrických pacientov (od 5 do menej ako 18 rokov)

Telesná hmotnosť	**Odporúčania týkajúce sa dávkovania**	
	1. až 2. týždeň	**3. až 24. týždeň[a]**
15 kg alebo viac až menej ako 20 kg	160 mg perorálne **jedenkrát denne**	80 mg perorálne **trikrát týždenne**
20 kg alebo viac až menej ako 30 kg	200 mg perorálne **jedenkrát denne**	100 mg perorálne **trikrát týždenne**
30 kg alebo viac	400 mg perorálne **jedenkrát denne**	200 mg perorálne **trikrát týždenne**

[a] najmenej 48 hodín medzi dávkami

Celkové trvanie liečby SIRTUROM je 24 týždňov. SIRTURO sa má užívať s jedlom.

Trvanie liečby
Celkové trvanie liečby SIRTUROM je 24 týždňov. Údaje o dlhšej liečbe sú veľmi obmedzené. Keď sa liečba SIRTUROM dlhšia ako 24 týždňov považuje za potrebnú pre dosiahnutie liečivého účinku, možno zvážiť dlhšiu liečbu za prísneho sledovania bezpečnosti (pozri časť 4.8).

Vynechané dávky
Pacientov treba upozorniť, aby užívali SIRTURO presne tak, ako to bolo predpísané a aby dokončili celú liečebnú procedúru.

Ak sa dávka vynechá počas prvých dvoch týždňov liečby, pacient nemá nahradiť vynechanú dávku a má pokračovať vo zvyčajnom dávkovacom cykle.

Ak sa dávka vynechá od tretieho týždňa ďalej, pacient má užiť vynechanú dávku čo najskôr, a potom pokračovať v užívaní trikrát týždenne. Celková dávka SIRTURA počas 7-dňového obdobia nemá prekročiť odporúčanú týždennú dávku (medzi každým užitím musí byť najmenej 24 hodín).

Staršia populácia (vo veku ≥ 65 rokov)
Klinické údaje o použití SIRTURA u starších pacientov sú obmedzené (n = 2).

Porucha funkcie pečene
U pacientov s ľahkou alebo stredne ťažkou poruchou funkcie pečene nie je potrebná úprava dávky SIRTURA (pozri časť 5.2). SIRTURO sa má používať opatrne u pacientov so stredne ťažkou poruchou funkcie pečene (pozri časť 5.2). SIRTURO sa neskúmal u pacientov s ťažkou poruchou funkcie pečene a v tejto populácii sa neodporúča.

Porucha funkcie obličiek
U pacientov s ľahkou alebo stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek nie je potrebná úprava dávky. U pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu < 30 ml/min) alebo s ochorením obličiek v koncovom štádiu, ktoré si vyžaduje hemodialýzu alebo peritoneálnu dialýzu, sa má SIRTURO používať s opatrnosťou (pozri časť 5.2).

Pediatrická populácia
Bezpečnosť a účinnosť SIRTURA u detí vo veku < 5 rokov alebo s hmotnosťou menej ako 15 kg neboli doteraz stanovené.
K dispozícii nie sú žiadne údaje.

SIRTURO sa môže zahrnúť do liečebného režimu pre deti vo veku 5 rokov alebo starších a s hmotnosťou najmenej 15 kg s potvrdeným alebo pravdepodobným ochorením MDR-TB, ktoré je diagnostikované na základe klinických prejavov a príznakov pľúcnej MDR-TB, vhodného epidemiologického kontextu a v súlade s medzinárodnými/miestnymi odporúčaniami (pozri časť 4.1).

Spôsob podávania

SIRTURO sa má užívať perorálne spolu s jedlom, pretože podanie s jedlom zvyšuje perorálnu biodostupnosť o približne 2-násobok (pozri časť 5.2). Existuje jeden spôsob podávania SIRTURA 100 mg tablety a štyri možnosti podávania SIRTURA 20 mg tablety. Každý spôsob podávania vyžaduje, aby sa SIRTURO užívalo s jedlom.

SIRTURO 20 mg tablety

*Podávanie 20 mg tabliet pacientom, ktorí **dokážu** prehltnúť celé tablety:*
SIRTURO 20 mg tableta sa má prehltnúť vcelku alebo v dvoch rovnakých poloviciach rozdelených podľa funkčnej deliacej ryhy s vodou a užívať s jedlom.

*Podávanie 20 mg tabliet pacientom, ktorí **nedokážu** prehltnúť celé tablety:*
Rozpustená vo vode a podávaná s nápojom alebo mäkkým jedlom
U pacientov, ktorí majú ťažkosti s prehĺtaním celých tabliet, sa môže SIRTURO 20 mg tableta rozpustiť vo vode a podať. Na uľahčenie podávania sa zmes rozpustená vo vode môže ďalej zmiešať s nápojom (napr. voda, mliečny výrobok, jablková šťava, pomarančová šťava, šťava z brusníc alebo sýtený nápoj) alebo s mäkkým jedlom (napr. jogurt, jablkové pyré, roztlačený banán alebo ovsená kaša) nasledujúcim spôsobom:

- Rozpustite tablety vo vode (maximálne 5 tabliet v 5 ml vody) v pohári na pitie.
- Obsah pohára dobre premiešajte, až kým sa tablety úplne nerozpustia, a potom ihneď perorálne podajte obsah pohára s jedlom. Na uľahčenie podávania sa zmes rozpustená vo vode môže ďalej zmiešať s najmenej 5 ml nápoja alebo 1 čajovou lyžičkou mäkkého jedla a potom ihneď perorálne podajte obsah pohára.

- Ak celková dávka vyžaduje viac ako 5 tabliet, opakujte vyššie uvedené kroky prípravy s príslušným počtom ďalších tabliet, až kým sa nedosiahne požadovaná dávka.
- Uistite sa, že v pohári nezostali žiadne zvyšky tabliet, opláchnite ho nápojom alebo pridajte ďalšie mäkké jedlo a obsah pohára ihneď podajte perorálne.

Rozdrvené a zmiešané s mäkkým jedlom
SIRTURO 20 mg tableta sa môže rozdrviť a zmiešať s mäkkým jedlom (napr. jogurt, jablkové pyré, roztlačený banán alebo ovsená kaša) bezprostredne pred použitím a podať perorálne. Uistite sa, že v nádobe nezostali žiadne zvyšky tabliet, pridajte ďalšie mäkké jedlo a obsah ihneď podajte.

Informácie o podávaní cez výživovú sondu nájdete v časti 6.6.

SIRTURO 100 mg tablety
SIRTURO 100 mg tablety sa majú prehltnúť celé a zapiť vodou.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

K dispozícii nie sú žiadne klinické údaje o použití SIRTURA na liečbu:
- mimopľúcnej tuberkulózy (napr. centrálneho nervového systému, kostí)
- infekcií spôsobenými inými druhmi mykobaktérií ako *Mycobacterium tuberculosis*
- latentnej infekcie *Mycobacterium tuberculosis*

K dispozícii nie sú žiadne klinické údaje o použití SIRTURA ako súčasti kombinovanej liečby na liečbu *Mycobacterium tuberculosis* citlivej na liek.

Rezistencia na bedachilín
Bedachilín sa musí používať výlučne vo vhodnej kombinovanej liečbe MDR-TB, ako sa odporúča v oficiálnych smerniciach, napríklad od WHO, aby sa zabránilo vzniku rezistencie na bedachilín.

Úmrtnosť

V 120-týždňovej štúdii C208 s dospelými, v ktorej sa SIRTURO podával 24 týždňov v kombinácii so základným režimom, sa viac úmrtí vyskytlo v skupine liečenej SIRTUROM ako v skupine s placebom (pozri časť 5.1). Nerovnováha v počte úmrtí je neobjasnená; nenašiel na žiadny dôkaz o kauzálnom vzťahu s liečbou SIRTUROM. Ďalšie informácie o úmrtiach v štúdii C209 nájdete v časti 5.1.

Kardiovaskulárna bezpečnosť

Bedachilín predlžuje QTc interval. Pred začatím liečby a najmenej jedenkrát za mesiac po začatí liečby bedachilínom treba urobiť vyšetrenie elektrokardiogramom. Na začiatku sa majú vyšetriť hladiny draslíka, vápnika a magnézia v sére a upraviť v prípade abnormálnych hodnôt. Ak sa zaznamená predĺženie QT, je potrebné následné monitorovanie hladiny elektrolytov (pozri časti 4.5 a 4.8).

Keď sa bedachilín podáva súbežne s inými liekmi, ktoré predlžujú QTc interval (vrátane delamanidu a levofloxacínu), nemožno vylúčiť dodatočný alebo synergický účinok na predĺženie QT (pozri časť 4.5). Opatrnosť sa odporúča pri predpisovaní bedachilínu súbežne s liekmi so známym rizikom predĺženia QT. V prípade, že je potrebné súbežné podávanie týchto liekov s bedachilínom, odporúča sa klinické sledovanie vrátane častého vyhodnocovania elektrokardiogramu.

V prípade, že je potrebné súbežné podávanie klofazimínu s bedachilínom, odporúča sa klinické sledovanie vrátane častého vyhodnocovania elektrokardiogramu (pozri časť 4.5).

Začatie liečby SIRTUROM sa neodporúča u pacientov s nasledujúcimi stavmi, ak sa nepovažujú prínosy bedachilínu za prevyšujúce potenciálne riziká:

- zlyhanie srdca;
- QT interval korigovaný podľa Fridericiovej metódy (QTcF) > 450 ms (potvrdené opakovaným elektrokardiogramom);
- osobná alebo rodinná anamnéza vrodeného predĺženia QT;
- hypotyreóza pretrvávajúca alebo v anamnéze;
- bradyarytmia pretrvávajúca alebo v anamnéze;
- Torsade de Pointes v anamnéze;
- súbežné podávanie flourochinolónových antibiotík, ktoré majú vysoký potenciál pre významné predĺženie QT (t. j., gatifloxacín, moxifloxacín a sparfloxacín);
- hypokaliémia.

Liečba SIRTUROM sa musí ukončiť, ak sa u pacienta rozvinie:

- Klinicky významná ventrikulárna arytmia
- QTcF interval > 500 ms (potvrdené opakovaným elektrokardiogramom).

Ak sa vyskytne synkopa, je potrebné vyšetrenie elektrokardiogramom, aby sa odhalilo predĺženie QT.

Hepatologická bezpečnosť

V klinických štúdiách u dospelých a pediatrických pacientov boli počas podávania SIRTURA so základným režimom pozorované zvýšenia transamináz alebo aminotransferázy sprevádzané celkovým bilirubínom ≥ 2x ULN (pozri časť 4.8). Počas liečby treba pacientov sledovať, pretože zvýšenia pečeňových enzýmov sa dostavili pomaly a zvyšovali sa postupne počas 24 týždňov. Sledujte príznaky a výsledky laboratórnych vyšetrení (ALT, AST, alkalická fosfatáza a bilirubín) v úvode, na mesačnej báze počas liečby a podľa potreby. Ak hodnota AST alebo ALT presiahne 5-násobne horný limit normy, treba režim prehodnotiť a podávanie SIRTURA a/alebo niektorého hepatotoxického lieku zo základného režimu treba ukončiť.
Pri užívaní SIRTURA sa treba vyhnúť užívaniu iných hepatotoxických liekov a alkoholu, najmä u pacientov so zníženou rezervou pečene.

Pediatrickí pacienti

U dospievajúcich s hmotnosťou medzi 30 a 40 kg je predikovaná vyššia priemerná expozícia v porovnaní s dospelými pacientmi (pozri časť 5.2). Môže to byť spojené so zvýšeným rizikom predĺženia QT intervalu alebo hepatotoxicitou.

Liekové interakcie

Induktory CYP3A4
Bedachilín je metabolizovaný CYP3A4. Súbežné podávanie bedachilínu a liekov, ktoré indukujú CYP3A4, môže znížiť koncentrácie bedachilínu v plazme a znížiť jeho terapeutický účinok. Z toho dôvodu sa treba vyhnúť súbežnému podávaniu bedachilínu a miernych alebo silných induktorov CYP3A4 užívaných systémovo (pozri časť 4.5).

Inhibítory CYP3A4
Súbežné podávanie bedachilínu a miernych alebo silných inhibítorov CYP3A4 môže zvyšovať systémovú expozíciu bedachilínu, čo môže potenciálne zvýšiť riziko nežiaducich reakcií (pozri časť 4.5). Z toho dôvodu sa treba vyhnúť kombinácii bedachilínu s miernymi alebo silnými inhibítormi CYP3A4 užívanými systémovo dlhšie ako 14 po sebe idúcich dní. Ak je ich súbežné podávanie potrebné, odporúča sa častejšie sledovať elektrokardiogram a transaminázy.

Pacienti infikovaní vírusom ľudskej imunodeficiencie (HIV)

K dispozícii nie sú žiadne klinické údaje o bezpečnosti a účinnosti bedachilínu, keď sa podáva súbežne s antivirotikami.

K dispozícii sú obmedzené údaje o účinnosti bedachilínu u dospelých pacientov infikovaných HIV, ktorí nedostávajú antivirotickú (ARV) liečbu. Všetci sledovaní pacienti mali počty CD4+ buniek väčšie ako 250 x 10^6 buniek/l (N = 22; pozri časť 4.5).

Intolerancia laktózy a deficiencia laktázy

SIRTURO 100 mg tablety
SIRTURO 100 mg tableta obsahuje laktózu. Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, celkovým deficitom laktázy alebo glukózo-galaktózovou malabsorpciou nesmú užívať SIRTURO 100 mg tablety.

4.5 Liekové a iné interakcie

Eliminácia bedachilínu nebola úplne opísaná *in vivo*. CYP3A4 je hlavným izoenzýmom CYP zúčastňujúcim sa *in vitro* na metabolizme bedachilínu a tvorbe *N*-monodesmetyl metabolitu (M2). Vylučovanie bedachilínu močom je zanedbateľné. Bedachilín a M2 nie sú substrátmi ani inhibítormi P-glykoproteínu.

Induktory CYP3A4

Expozícia bedachilínu môže byť počas súbežného podávania s induktormi CYP3A4 znížená.

V interakčnej štúdii s jednorazovou dávkou bedachilínu a rifampicínom (silný induktor) podávaným jedenkrát denne zdravým dospelým jedincom bola expozícia (AUC) bedachilínu znížená o 52 % [90 % CI (-57; -46)]. Vzhľadom na možné zníženie terapeutického účinku bedachilínu kvôli zníženiu systémovej expozície, sa treba vyhnúť súbežnému podávaniu bedachilínu a miernych alebo silných induktorov CYP3A4 (napr. efavirenz, etravirín, rifamycíny vrátane rifampicínu, rifapentínu a rifabutínu, karbamazepín, fenytoín, ľubovník bodkovaný (*Hypericum perforatum*)) užívaných systémovo.

Inhibítory CYP3A4

Expozícia bedachilínu môže byť počas súbežného podávania s inhibítormi CYP3A4 zvýšená.

Krátkodobé súbežné podávanie bedachilínu a ketokonazolu (silný inhibítor CYP3A4) zdravým dospelým jedincom zvýšilo expozíciu (AUC) bedachilínu o 22 % [90 % CI (12; 32)]. Výraznejší účinok na bedachilín možno pozorovať počas predĺženého súbežného podávania ketokonazolu alebo iných inhibítorov CYP3A4.

Nie sú k dispozícii žiadne údaje o bezpečnosti zo štúdií s viacnásobnými dávkami bedachilínu, v ktorých sa používala vyššia ako indikovaná dávka. Vzhľadom na možné riziko nežiaducich reakcií kvôli zvýšeniu systémovej expozície, sa treba vyhnúť predĺženému súbežnému podávaniu bedachilínu a miernych alebo silných inhibítorov CYP3A4 (napr. ciprofloxacín, erytromycín, flukonazol, klaritromycín, ketokonazol, ritonavir) užívaných systémovo dlhšie ako 14 po sebe idúcich dní. Ak je ich súbežné podávanie potrebné, odporúča sa častejšie sledovať elektrokardiogram a transaminázy (pozri časť 4.4).

Iné antituberkulotiká

Krátkodobé súbežné podávania bedachilínu s izoniazidom/pyrazínamidom zdravým dospelým jedincom nemalo za následok klinicky významné zmeny v expozícii (AUC) bedachilínu, izoniazidu

alebo pyrazinamidu. Počas súbežného užívania s bedachilínom nie je potrebná úprava dávky izoniazidu alebo pyrazinamidu.
V placebom kontrolovanej klinickej štúdii u pacientov s multirezistentnou *Mycobacterium tuberculosis* sa nepozoroval významnejší vplyv súbežného podávania bedachilínu na farmakokinetiku etambutolu, kanamycínu, pyrazinamidu, ofloxacínu alebo cykloserínu.

Antiretrovirotiká

V interakčnej štúdii s dospelými s jednorazovou dávkou bedachilínu a viacnásobnou dávkou lopinaviru/ritonaviru sa zvýšila expozícia (AUC) bedachilínu o 22 % [90 % CI (11; 34)]. Výraznejší účinok na expozíciu bedachilínu v plazme možno pozorovať počas predĺženého súbežného podávania s lopinavirom/ritonavirom. Publikované údaje o dospelých pacientoch liečených bedachilínom ako súčasť liečby tuberkulózy rezistentnej na lieky a antiretrovírusovej liečby (ART, z angl. antiretroviral treatment) na báze lopinaviru/ritonaviru ukázali, že expozícia (AUC) bedachilínu po dobu viac ako 48 hodín bola zvýšená približne 2-násobne. Toto zvýšenie je pravdepodobne kvôli ritonaviru. Ak prínos preváži nad rizikom, môže sa SIRTURO používať opatrne pri súčasnom užívaní s lopinavirom/ritonavirom. Zvýšenie expozície bedachilínu v plazme sa očakáva, keď sa užíva súbežne s inými HIV proteázovými inhibítormi posilnenými ritonavirom. Dôležité je, že sa neodporúča žiadna zmena v dávkovaní bedachilínu v prípade súbežného podávania s lopinavirom/ritonavirom alebo inými HIV proteázovými inhibítormi posilnenými ritonavirom. K dispozícii nie sú žiadne údaje, ktoré by za takýchto okolností podporovali zníženú dávku bedachilínu.

Súbežné podávanie jednorazovej dávky bedachilínu a viacnásobnej dávky nevirapínu dospelým nemalo za následok klinicky významné zmeny v expozícii bedachilínu. Klinické údaje o súbežnom užívaní bedachilínu a antivirotík u dospelých pacientov koinfikovaných vírusom ľudskej imunodeficiencie a multirezistentnou *Mycobacterium tuberculosis* nie sú dostupné (pozri časť 4.4). Efavirenz je mierny induktor aktivity CYP3A4 a súbežné užívanie s bedachilínom môže viesť k zníženej expozícii bedachilínu a strate účinku, a preto sa neodporúča.

Lieky predlžujúce QT interval

Dostupné sú obmedzené údaje o potenciálnej možnosti farmakodynamickej interakcie medzi bedachilínom a liekmi, ktoré predlžujú QT interval. V interakčnej štúdii s bedachilínom a ketokonazolom u dospelých bol pozorovaný väčší vplyv na QTc po opakovaných dávkach bedachilínu a ketokonazolu v kombinácii ako po opakovaných dávkach týchto liekov samostatne. Nemožno vylúčiť dodatočný alebo synergický účinok bedachilínu na predĺženie QT, keď sa súbežne podáva s inými liekmi, ktoré predlžujú QT interval a odporúča sa časté sledovanie (pozri časť 4.4).

QT interval a súbežné užívanie klofazimínu

V otvorenej štúdii fázy IIb, boli priemerné zväčšenia QTcF dlhšie u 17 dospelých jedincov, ktorí súčasne užívali klofazimín v 24. týždni (priemerná zmena oproti referenčnej hodnote 31,9 ms) ako u jedincov, ktorí súčasne neužívali klofazimín v 24. týždni (priemerná zmena oproti referenčnej hodnote 12,3 ms) (pozri časť 4.4).

Pediatrická populácia

Interakčné štúdie sa uskutočnili len u dospelých.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

K dispozícii sú iba obmedzené údaje o použití SIRTURA u gravidných žien. Štúdie na zvieratách nepreukázali priame alebo nepriame účinky z hľadiska reprodukčnej toxicity (pozri časť 5.3).

Ako preventívne opatrenie sa vyhnite užívaniu SIRTURA počas gravidity, ak sa nepredpokladá, že prínos liečby preváži nad rizikom.

Dojčenie

Bedachilín sa vylučuje do ľudského mlieka. Limitované hlásenia z publikovanej literatúry uvádzajú vyššie koncentrácie bedachilínu v ľudskom mlieku ako v plazme matky. U jedného dojčeného dieťaťa bola jedna náhodná plazmatická koncentrácia bedachilínu podobná plazmatickej koncentrácii matky; matka mala vysokú koncentráciu bedachilínu v materskom mlieku, s pomerom mlieka k plazme 14:1. Je to v súlade s údajmi zo štúdií na zvieratách (pozri časť 5.3). Dostupné informácie naznačujú, že systémová expozícia u dojčených detí môže dosiahnuť hladiny podobné hladinám pozorovaným u dojčiacich matiek liečených bedachilínom. Klinický dôsledok tejto expozície nie je známy. Ženy liečené bedachilínom nemajú dojčiť.

Fertilita

Nie sú k dispozícii žiadne údaje o vplyve bedachilínu na fertilitu u ľudí. U samíc potkanov nemala liečba bedachilínom žiadny vplyv na párenie alebo fertilitu, u samcov potkanov sa však nejaký účinok pozoroval (pozri časť 5.3).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Bedachilín môže mať malý vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. U niektorých pacientov užívajúcich bedachilín bolo hlásené točenie hlavy a má sa vziať do úvahy, keď sa posudzuje schopnosť pacienta viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje (pozri časť 4.8).

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Nežiaduce reakcie na SIRTURO boli identifikované zo zlúčených údajov klinických štúdií fázy IIb (kontrolovaných a nekontrolovaných, C208 a C209) zahŕňajúcich 335 dospelých pacientov, ktorí užívali SIRTURO v kombinácii so základným režimom pozostávajúcim z antituberkulotík. Princíp vyhodnocovania kauzality medzi nežiaducimi reakciami na liek a SIRTUROM sa neobmedzoval na tieto štúdie, ale zahŕňal aj vyhodnotenie zlúčených údajov o bezpečnosti fázy I a fázy IIa u dospelých pacientov. Počas liečby SIRTUROM v kontrolovaných štúdiách boli najčastejšie nežiaduce reakcie na liek (> 10,0 % pacientov) nauzea (35,3 % v skupine so SIRTUROM oproti 25,7 % v skupine s placebom), artralgia (29,4 % oproti 20,0 %), bolesť hlavy (23,5 % oproti 11,4 %), vracanie (20,6 % oproti 22,9 %) a závrat (12,7 % oproti 11,4 %). Prečítajte si súhrn charakteristických vlastností liekov, ktoré sa užívajú v kombinácii so SIRTUROM, s ohľadom na ich príslušné nežiaduce reakcie.

Zoznam nežiaducich reakcií v tabuľkách

Nežiaduce reakcie na SIRTURO hlásené v kontrolovaných štúdiách na 102 dospelých pacientoch liečených SIRTUROM sú uvedené v tabuľke nižšie.
Nežiaduce reakcie na liek sa uvádzajú podľa triedy orgánových systémov a frekvencie. Kategórie frekvencií sú definované nasledovne: veľmi časté (≥ 1/10), časté (≥ 1/100 až < 1/10) a menej časté (≥ 1/1 000 až < 1/100).

Trieda orgánových systémov	**Frekvencia**	**Nežiaduca reakcia na liek**
Poruchy nervového systému	Veľmi časté	bolesť hlavy, závrat
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	Časté	predĺženie QT intervalu na elektrokardiograme
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Veľmi časté	žalúdočná nevoľnosť, vracanie
	Časté	diarea
Poruchy pečene a žlčových ciest	Časté	zvýšenie transamináz*

Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	Veľmi časté	artralgia
	Časté	myalgia

* Pojem 'zvýšenie transamináz' zahŕňa zvýšenie AST, zvýšenie ALT, zvýšenie hladiny hepatálnych enzýmov, abnormálna funkcia pečene a zvýšenie transamináz (pozri časť nižšie).

Opis vybraných nežiaducich reakcií

Kardiovaskulárna príhoda
V kontrolovanej štúdii fázy IIb (C208) sa priemerné zvýšenia oproti východiskovým hodnotám QTcF pozorovali od prvého vyhodnotenia liečby ďalej (9,9 ms v 1. týždni pre SIRTURO a 3,5 ms pre placebo). Najdlhšie priemerné zvýšenie oproti východiskovým hodnotám QTcF počas 24-týždňovej liečby SIRTUROM bolo 15,7 ms (v 18. týždni). Po ukončení liečby SIRTUROM (t. j. po 24. týždni), sa zvýšenia QTcF v skupine so SIRTUROM postupne stávali menej zjavnými. Najdlhšie priemerné zvýšenie oproti východiskovým hodnotám QTcF v skupine s placebom počas prvých 24 týždňov bolo 6,2 ms (tiež v 18. týždni) (pozri časť 4.4).
Vo fáze IIb otvorenej štúdie (C209), kde pacienti bez možností liečby dostávali iné lieky na liečbu tuberkulózy predlžujúce QT, vrátane klofazimínu, súbežné užívanie so SIRTUROM viedlo k ďalšiemu predĺženiu QT, úmernému počtu liekov predlžujúcich QT v liečebnom režime. U pacientov užívajúcich SIRTURO samostatne bez ďalších liekov predlžujúcich QT sa vyvinul maximálny priemerný nárast QTcF oproti východiskovej hodnote o 23,7 ms, pričom žiadne trvanie QT nepresahovalo 480 ms, zatiaľ čo u pacientov sa najmenej 2 ďalšími liekmi predlžujúcimi QT sa vyvinulo maximálne priemerné predĺženie QTcF o 30,7 ms nad východiskovú hodnotu, čo viedlo u jedného pacienta k trvaniu QTcF presahujúcemu 500 ms.
V databáze bezpečnosti neboli zaznamenané žiadne prípady Torsade de Pointes (pozri časť 4.4). Ďalšie informácie o pacientoch užívajúcich súbežne klofazimín nájdete v časti 4.5, QT interval a súbežné užívanie klofazimínu.

Zvýšenie transamináz
V štúdii C208 (1. a 2. etapa), sa zvýšenia aminotransferázy najmenej 3xULN rozvinuli častejšie v skupine so SIRTUROM (11/102 [10,8 %] verzus 6/105 [5,7 %]) v skupine s placebom. V skupine so SIRTUROM sa väčšina týchto zvýšení vyskytla počas 24-týždňovej liečby a bola reverzibilná. Počas investigačnej fázy 2. etapy štúdie C208 bolo zvýšenie aminotransferázy hlásené u 7/79 (8,9 %) pacientov v skupine liečenej SIRTUROM v porovnaní s 1/81 (1,2 %) v skupine dostávajúcej placebo.

Pediatrická populácia

Hodnotenie bezpečnosti bedachilínu je založené na údajoch od 30 pediatrických pacientov vo veku 5 rokov alebo starších s potvrdenou alebo pravdepodobnou infekciou MDR-TB (pozri časť 5.1).

Celkovo sa nepreukázali žiadne rozdiely v bezpečnostnom profile u dospievajúcich vo veku od 14 rokov do menej ako 18 rokov (N = 15) v porovnaní s profilom pozorovaným v dospelej populácii.

U pediatrických pacientov vo veku od 5 rokov do menej ako 11 rokov (N = 15) sa najčastejšie nežiaduce reakcie na liek týkali zvýšenia pečeňových enzýmov (5/15, 33 %), hlásených ako zvýšenie ALT/AST a hepatotoxicita; hepatotoxicita viedla k ukončeniu liečby SIRTUROM u troch pacientov. Zvýšenie pečeňových enzýmov bolo reverzibilné po ukončení liečby SIRTUROM a základným režimom. Medzi týmito 15 pediatrickými pacientmi sa počas liečby SIRTUROM nevyskytli žiadne úmrtia.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na Štátny ústav pre kontrolu liečiv, Sekcia klinického skúšania liekov a farmakovigilancie, Kvetná ul. 11, SK-825 08 Bratislava 26, Tel: + 421 2 507 01 206, e-mail: neziaduce.ucinky@sukl.sk. Tlačivo na hlásenie nežiaduceho účinku je na webovej stránke

www.sukl.sk v časti Bezpečnosť liekov/Hlásenie o nežiaducich účinkoch. Formulár na elektronické podávanie hlásení: https://portal.sukl.sk/eskadra/.

4.9 Predávkovanie

V klinických štúdiách neboli hlásené prípady úmyselného alebo náhodného akútneho predávkovania bedachilínom. V jednej štúdii 44 zdravých dospelých jedincov dostalo jednorazovú 800 mg dávku SIRTURA, nežiaduce reakcie boli v súlade s reakciami pozorovanými v klinických štúdiách s odporúčanou dávkou (pozri časť 4.8).

Nie sú žiadne skúsenosti s liečbou akútneho predávkovania SIRTUROM. V prípade úmyselného alebo náhodného predávkovania treba aplikovať všeobecné opatrenia na podporu základných životných funkcií, vrátane sledovania známok života a sledovania elektrokardiogramu (QT interval). Ďalšia liečba ochorenia má byť podľa klinickej indikácie alebo podľa odporúčaní národného toxikologického centra, ak sú k dispozícii. Keďže sa bedachilín vysoko viaže na bielkoviny, dialýza pravdepodobne výrazne neodstráni bedachilín z plazmy. Treba zvážiť klinické sledovanie.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antimykobakteriálne látky, antituberkulotiká, ATC kód: J04AK05

Mechanizmus účinku

Bedachilín je diaryl-chinolín. Bedachilín obzvlášť inhibuje mykobakteriálnu ATP (adenozín 5'-trifosfát) syntázu, kľúčový enzým v produkcii energie v *Mycobacterium tuberculosis*. Inhibícia ATP syntázy vedie k baktericídnym účinkom na replikujúci i nereplikujúci sa bacil tuberkulózy.

Farmakodynamické účinky

Bedachilín je aktívny proti *Mycobacterium tuberculosis* s minimálnou inhibičnou koncentráciou (MIC) rovnako pre kmene citlivé ako aj rezistentné na liek (multilieková rezistencia vrátane pre-extenzívne rezistentných kmeňov, extenzívne rezistentných kmeňov) v rozsahu ≤ 0,008-0,12 mg/l. Nepredpokladá sa, že *N*-monodesmetyl metabolit (M2) významne prispieva ku klinickej účinnosti vzhľadom na jeho nižšiu priemernú expozíciu (23 % až 31 %) u ľudí a nižšiu antimykobakteriálnu činnosť (3- až 6-násobne nižšiu) v porovnaní s materským liečivom.

Medzibunková baktericídna aktivita bedachilínu u primárnych peritoneálnych makrofágov a u bunkovej línii podobnej makrofágom bola väčšia ako jej mimobunková aktivita. Bedachilín je tiež baktericídny voči latentnému (nereplikujúcemu sa) bacilu tuberkulózy. Na myších modeloch pre infekciu TB preukázal bedachilín baktericídnu a sterilizujúcu aktivitu.

Bedachilín je bakteriostatický pre mnohé netuberkulózne mykobakteriálne kmene. *Mycobacterium xenopi*, *Mycobacterium novocastrense*, *Mycobacterium shimoidei* a nemykobacteriálne druhy sa považujú vo svojej podstate za rezistentné na bedachilín.

Farmakokinetický/farmakodynamický vzťah

V rámci rozsahu koncentrácií dosiahnutých s terapeutickou dávkou nebol u pacientov pozorovaný žiadny farmakokinetický/farmakodynamický vzťah.

Mechanizmus rezistencie

Mechanizmus získanej rezistencie, ktorý ovplyvňuje MIC bedachilínu, zahŕňa mutáciu v géne *atpE*, ktorý sa kóduje na cieľovú ATP syntázu, a v géne *Rv0678*, ktorý usmerňuje expresiu efluxnej pumpy

MmpS5-MmpL5. Mutácie založené na cieli vzniknuté v predklinických štúdiách viedli k 8- až 133-násobnému zvýšeniu MIC bedachilínu, následkom čoho bol rozsah MIC bedachilínu od 0,25 do 4 mg/l. Mutácie založené na efluxe boli pozorované u preklinických a klinických izolátov. Viedli k 2- až 8-násobnému zvýšeniu MIC bedachilínu, následkom čoho bol rozsah MIC bedachilínu od 0,25 do 0,5 mg/l. Väčšina izolátov, ktoré sú fenotypovo rezistentné na bedachilín, je krížovo rezistentná na klofazimín. Izoláty, ktoré sú rezistentné na klofazimín, môžu byť stále citlivé na bedachilín.

Vplyv vysokej východiskovej hodnoty MIC bedachilínu, prítomnosti mutácií spôsobených *Rv0678* na začiatku liečby a/alebo zvýšených hodnôt MIC bedachilínu po začiatku liečby na mikrobiologické výsledky nie je jasný pre nízku incidenciu takýchto prípadov v štúdiách fázy II.

Hraničné hodnoty testovania citlivosti

Ak je to možné, laboratórium klinickej mikrobiológie má poskytnúť lekárovi výsledky testu citlivosti *in vitro* na antibiotiká v miestnej nemocnici vo forme periodických správ, ktoré popisujú profil citlivosti na nozokomiálne a získané patogény. Tieto správy majú pomôcť lekárovi pri výbere kombinácie antibiotík na liečbu.

Hraničné hodnoty

Hraničné hodnoty minimálnej inhibičnej koncentrácie (MIC) sú nasledovné:

Epidemiologická hraničná hodnota (ECOFF)	0,25 mg/l
Klinické hraničné hodnoty	C ≤ 0,25 mg/l; R > 0,25 mg/l

C = citlivé
R = rezistentné

Bežne citlivé kmene
Mycobacterium tuberculosis

Organizmy s prirodzenou rezistenciou
Mycobacterium xenopi
Mycobacterium novocastrense
Mycobacterium shimoidei
Nemykobakteriálne druhy

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Na použité kategórie rezistencie sa vzťahujú nasledovné definície:

Multirezistentná *Mycobacterium tuberculosis* ($MDR_{H\&R}$-TB): izolát rezistentný minimálne na izoniazid a rifampicín, ale citlivý na fluorochinolóny a druhú líniu liečiv podávaných injekčne.
Pre-extenzívne rezistentná tuberkulóza (pre-XDR-TB): izoláty rezistentné na izoniazid, rifampicín a *buď* na fluorochinolón *alebo* minimálne na jednu druhú líniu liečiv podávaných injekčne (ale nie na obe fluorochinolón a na druhú líniu liečiv podávaných injekčne).
Extenzívne rezistentná tuberkulóza (XDR-TB): izolát rezistentný na izoniazid, rifampicín, ktorýkoľvek fluorochinolón a minimálne na jednu druhú líniu liečiv podávaných injekčne.

Placebom kontrolovaná dvojito zaslepená randomizovaná štúdia fázy IIb (C208) hodnotila antibakteriálnu aktivitu, bezpečnosť a znášanlivosť SIRTURA u novo diagnostikovaných dospelých pacientov s testom spúta pozitívnym na $MDR_{H\&R}$- a pre-XDR-TB. Pacienti 24 týždňov dostávali buď SIRTURO (n = 79) alebo placebo (n = 81) v kombinácii s prioritným 5-zložkovým základným režimom liečby pozostávajúcim z etionamidu, kanamycínu, pyrazinamidu, ofloxacínu a cykloserínu/terizidónu. Po 24-týždňovom období skúmania základný režim pokračoval do zavŕšenia 18 alebo 24 mesiacov celkovej liečby multirezistentnej *Mycobacterium tuberculosis*. Záverečné vyhodnotenie sa uskutočnilo v 120. týždni. Hlavné demografické zloženie bolo nasledovné: 63,1 % bolo mužov, priemerný vek 34 rokov, 35 % bolo černochov a 15 % bolo HIV pozitívnych. Kavitácia v jednej polovici pľúc bola pozorovaná u 58 % pacientov a v oboch pľúcach bola pozorovaná u 16 %.

U pacientov s plne charakteristickou rezistenciou bolo 76 % (84/111) infikovaných kmeňom $MDR_{H\&R}$- TB a 24 % (27/111) kmeňom pre-XDR-TB.

SIRTURO bol podávaný v dávke 400 mg jedenkrát denne prvé 2 týždne a v dávke 200 mg 3-krát/týždeň počas nasledujúcich 22 týždňov.

Primárny výsledný parameter bol čas do zmeny kultivácie spúta (t. j. interval medzi prvým užitím SIRTURA a prvým z dvoch po sebe nasledujúcich negatívnych kvapalných kultivácií spúta odobratého minimálne s odstupom 25 dní) počas liečby SIRTUROM alebo placebom (medián času do konverzie bol 83 dní pre skupinu so SIRTUROM, 125 dní pre skupinu s placebom (hazard ratio, 95 % CI: 2,44 [1,57; 3,80]), p < 0,0001).

V skupine so SIRTUROM sa medzi pacientmi s pre-XDR-TB a pacientmi s $MDR_{H\&R}$-TB nepozorovali žiadne alebo len minimálne rozdiely v čase do zmeny kultivácie a v podieloch zmeny kultivácie.

Podiel odpovedí v 24. a 120. týždni (t. j. približne 6 mesiacov po kompletnom ukončení liečby) sa uvádza v tabuľke 3.

Tabuľka 3: Stav zmeny kultivácie

Stav zmeny kultivácie, n (%)	populácia mITT			
	N	SIRTURO/BR	N	Placebo/BR
Celkový respondér v 24. týždni	66	52 (78,8 %)	66	38 (57,6 %)
Pacienti s $MDR_{H\&R}$-TB	39	32 (82,1 %)	45	28 (62,2 %)
Pacienti infikovaní s pre-XDR-TB	15	11 (73,3 %)	12	4 (33,3 %)
Celkový nerespondér* v 24. týždni	66	14 (21,2 %)	66	28 (42,4 %)
Celkový respondér v 120. týždni	66	41 (62,1 %)	66	29 (43,9 %)
Pacienti s $MDR_{H\&R}$-TB	39	27 (69,2 %)	46[# §]	20 (43,5 %)
Pacienti infikovaní s pre-XDR-TB	15	9 (60,0 %)	12[#]	5 (41,7 %)
Celkový nerespondér* v 120. týždni	66	25 (37,9 %)	66	37 (56,1 %)
Zlyhanie zmeny	66	*8 (12,1 %)*	66	*15 (22,7 %)*
Recidíva[†]	66	*6 (9,1 %)*	66	*10 (15,2 %)*
Ukončenie, ale so zmenou	66	*11 (16,7 %)*	66	*12 (18,2 %)*

* Pacienti, ktorí zomreli počas štúdie alebo štúdiu ukončili, boli považovaní za nerespondérov.

† Recidíva bola v štúdii definovaná ako pozitívna kultivácia spúta po alebo počas liečby po predchádzajúcej zmene kultivácie spúta.

\# Na základe výsledkov skúšania citlivosti na liek centrálnym laboratóriom nebol k dispozícii rozsah rezistencie u 20 pacientov v populácii mITT (12 v skupine so SIRTUROM a 8 v skupine s placebom). Títo pacienti boli vylúčení z analýzy podskupiny podľa rozsahu rezistencie na kmeň *M tuberculosis*.

§ Výsledky skúšania citlivosti na liek centrálnym laboratóriom boli dostupné u jedného ďalšieho pacienta v skupine s placebom po predbežnej analýze v 24. týždni.

Štúdia C209 hodnotila bezpečnosť, znášanlivosť a účinnosť 24-týždňovej liečby s odslepeným SIRTUROM ako súčasť individualizovanej liečby u 233 dospelých pacientov, ktorí mali pozitívny test spúta v rámci 6 mesiacov pred vyšetrením. Do štúdie boli zahrnutí pacienti so všetkými kategóriami rezistencie ($MDR_{H\&R}$-, pre-XDR- a XDR-TB).

Primárny cieľ účinnosti bol čas do zmeny kultivácie spúta počas liečby SIRTUROM (medián 57 dní u 205 pacientov s dostatočnými údajmi). V 24. týždni bola zmena kultivácie spúta pozorovaná u 163/205 (79,5 %) pacientov. Podiely zmeny boli v 24. týždni najvyššie (87,1 %; 81/93) u pacientov s $MDR_{H\&R}$-TB, 77,3 % (34/44) u pacientov s pre-XDR-TB a najnižšie (54,1 %; 20/37) u pacientov s XDR-TB. Na základe výsledkov skúšania citlivosti na liek centrálnym laboratóriom nebol k dispozícii rozsah rezistencie u 32 pacientov v populácii mITT. Títo pacienti boli vylúčení z analýzy podskupiny podľa rozsahu rezistencie na kmeň *Mycobacterium tuberculosis*.

V 120. týždni bola zmena kultivácie spúta pozorovaná u 148/205 (72,2 %) pacientov. Podiely zmeny boli v 120. týždni najvyššie (73,1 %; 68/93) u pacientov s $MDR_{H\&R}$-TB, 70,5 % (31/44) u pacientov s pre-XDR-TB a najnižšie (62,2 %; 23/37) u pacientov s XDR-TB.

V oboch, v 24. aj 120. týždni boli podiely respondérov vyššie u pacientov užívajúcich v základnom režime 3 alebo viac liečiv (*in vitro*).

Spomedzi 163 pacientov, ktorí boli respondérmi v 24. týždni, boli 139 pacienti (85,3 %) respondérmi ešte v 120. týždni. Dvadsiati štyria z týchto respondérov v 24. týždni (14,7 %) boli považovaní za nerespondérov v 120. týždni, pričom 19 pacientov predčasne ukončilo štúdiu, keď sa zmenila kultivácia a 5 pacientov malo recidívu. Spomedzi 42 pacientov, ktorí boli nerespondérmi v 24. týždni, sa u 9 pacientov (21,4 %) potvrdila zmena kultivácie po 24. týždni (t. j. po ukončení dávkovania bedachilínu, ale pri pokračovaní základného režimu) a bola udržaná v 120. týždni.

Úmrtnosť

V randomizovanej štúdii fázy IIb (C208, 2. etapa) bola vyššia miera úmrtí zaznamenaná v skupine liečenej SIRTUROM (12,7 %; 10/79 pacientov) v porovnaní so skupinou, ktorá dostávala placebo (3,7 %; 3/81 pacientov). Po okne v 120. týždni bolo hlásené jedno úmrtie v skupine so SIRTUROM a jedno úmrtie v skupine s placebom. V skupine so SIRTUROM sa všetkých päť úmrtí z dôvodu tuberkulózy vyskytlo u pacientov, ktorých stav kultivácie spúta bol pri poslednej návšteve „nezmenený“. Príčiny smrti u ostatných pacientov liečených SIRTUROM boli otrava alkoholom, hepatitída/cirhóza pečene, septický šok/peritonitída, cerebrovaskulárna príhoda a autonehoda. K jednému z desiatich úmrtí v skupine liečenej SIRTUROM (z dôvodu otravy alkoholom) došlo počas 24 týždňov trvajúceho liečebného obdobia. Zvyšných deväť úmrtí spomedzi pacientov liečených SIRTUROM sa vyskytlo po ukončení liečby týmto liečivom (rozpätie 86-911 dní po podaní SIRTURA; medián 344 dní). Pozorovaná nerovnováha v počte úmrtí medzi dvoma liečenými skupinami je neobjasnená. Nebol pozorovaný žiadny zreteľný vzorec medzi smrťou a zmenou kultivácie spúta, recidívou, citlivosťou na iné lieky používané na liečbu tuberkulózy, stavom infekcie vírusom ľudskej imunodeficiencie alebo závažnosťou ochorenia. U žiadneho z pacientov, ktorí zomreli, nebolo počas štúdie zrejmé žiadne predošlé predĺženie QT ani žiadna klinicky významná dysrytmia.

Vo fáze IIb otvorenej štúdie (C209) zomrelo 6,9 % (16/233) pacientov. Najčastejšou príčinou smrti bola podľa hlásení skúšajúcich tuberkulóza (9 pacientov). Všetci pacienti okrem jedného, ktorí zomreli na tuberkulózu, boli nezmenení resp. mali recidívu. Príčiny smrti sa u ostatných pacientov líšili.

Pediatrická populácia

Farmakokinetika, bezpečnosť a znášanlivosť SIRTURA v kombinácii so základným režimom boli hodnotené v štúdii C211, jednoramennej otvorenej štúdii fázy II s viacerými kohortami zahŕňajúcej 30 pacientov s potvrdenou alebo pravdepodobnou infekciou MDR-TB.

Pediatrickí pacienti (vo veku od 12 rokov do menej ako 18 rokov)
U 15 pacientov bol medián veku 16 rokov (rozsah: 14-17 rokov), ich hmotnosť bola 38 až 75 kg, 80 % bolo ženského pohlavia, 53,3 % černosi a 13,3 % Ázijci. Pacienti mali ukončiť najmenej 24-týždňovú liečbu SIRTUROM podávanú ako 400 mg jedenkrát denne počas prvých 2 týždňov a 200 mg 3-krát týždenne počas nasledujúcich 22 týždňov použitím 100 mg tabliet.

V podskupine pacientov s pozitívnou kultiváciou pľúcnej MDR-TB na začiatku liečby viedla liečba režimom zahŕňajúcim bedachilín v 24. týždni ku konverzii na negatívnu kultiváciu u 75,0 % (6/8 mikrobiologicky hodnotiteľných pacientov).

Pediatrickí pacienti (vo veku od 5 rokov až menej ako 12 rokov)
U 15 pacientov bol medián veku 7 rokov (rozsah: 5 – 10 rokov), ich hmotnosť bola 14 až 36 kg, 60 % boli dievčatá, 60 % černosi, 33 % belosi a 7 % Ázijci. Pacienti mali ukončiť najmenej 24-týždňovú liečbu SIRTUROM podávanú ako 200 mg jedenkrát denne počas prvých 2 týždňov a 100 mg 3-krát týždenne počas nasledujúcich 22 týždňov s použitím 20 mg tabliet.

V podskupine pacientov s pozitívnou kultiváciou pľúcnej MDR-TB na začiatku liečby viedla liečba režimom zahŕňajúcim bedachilín v 24. týždni ku konverzii na negatívnu kultiváciu u 100 % (3/3 mikrobiologicky hodnotiteľných pacientov).

Európska agentúra pre lieky udelila odklad z povinnosti predložiť výsledky štúdií so SIRTUROM v jednej alebo vo viacerých podskupinách pediatrickej populácie v liečbe multirezistentnej *Mycobacterium tuberculosis* (informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2).

Tento liek bol registrovaný s tzv. podmienkou. To znamená, že sa očakávajú ďalšie údaje o tomto lieku.
Európska agentúra pre lieky najmenej raz ročne posúdi nové informácie o tomto lieku a tento súhrn charakteristických vlastností lieku bude podľa potreby aktualizovať.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetické vlastnosti bedachilínu sa hodnotili u zdravých dospelých jedincov a u pacientov infikovaných multirezistentnou tuberkulózou vo veku 5 rokov a starších. U pacientov infikovaných multirezistentnou tuberkulózou bola expozícia bedachilínu nižšia ako u zdravých jedincov.

Absorpcia

Maximálne koncentrácie v plazme (C_{max}) sú zvyčajne dosiahnuté približne 5 hodín po podaní dávky. C_{max} a plocha pod krivkou plazmatickej koncentrácie a času (AUC) sa úmerne zvýšili až po najvyššie skúmané dávky (jednorazová dávka 700 mg a viacnásobné dávky 400 mg jedenkrát denne). Podanie bedachilínu s jedlom zvýšilo relatívnu biodostupnosť o približne 2-násobok v porovnaní s podaním nalačno. Preto sa na zosilnenie perorálnej biodostupnosti má bedachilín užívať spolu s jedlom.

Distribúcia

Viazanie bedachilínu na bielkoviny v plazme je > 99,9 % u všetkých skúšaných druhov živočíchov, vrátane človeka. Viazanie *N*-monodesmetyl metabolitu (M2) na bielkoviny v plazme je u ľudí minimálne 99,8 %. U zvierat sa bedachilín a jeho aktívny *N*-monodesmetyl metabolit (M2) rozsiahle distribuuje do väčšiny tkanív, absorpcia v mozgu však bola nízka.

Biotransformácia

CYP3A4 bol hlavným izoenzýmom CYP podieľajúcim sa *in vitro* na metabolizme bedachilínu a na vzniku *N*-monodesmetyl metabolitu (M2).

In vitro, bedachilín výrazne neinhibuje aktivitu žiadneho zo skúšaných enzýmov CYP450 (CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8/9/10, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4, CYP3A4/5 a CYP4A) a neindukuje aktivitu CYP1A2, CYP2C9 ani CYP2C19.

Bedachilín a M2 neboli substrátmi P-gp *in vitro*. Bedachilín bol slabým substrátom OCT1, OATP1B1 a OATP1B3 *in vitro*, zatiaľ čo M2 nebol. Bedachilín nebol substrátom MRP2 a BCRP *in vitro*. Bedachilín a M2 neinhibovali *in vitro* transportérov P-gp, OATP1B1, OATP1B3, BCRP, OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, MATE1 a MATE2 v klinicky relevantných koncentráciách. *In vitro* štúdia

naznačila potenciál bedachilínu inhibovať BCRP pri koncentráciách dosiahnutých v čreve po perorálnom podaní. Klinická významnosť nie je známa.

Eliminácia

Na základe predklinických štúdií sa podstatná časť podanej dávky vylučuje stolicou. Vylučovanie nezmeneného bedachilínu močom bolo v klinických štúdiách < 0,001 % dávky, čo znamená, že renálny klírens nezmeneného liečiva je zanedbateľný. Po dosiahnutí C_{max} koncentrácie bedachilínu klesnú tri-exponenciálne. Priemerný eliminačný polčas oboch bedachilínu a aktívneho *N*-monodesmetyl metabolitu (M2) je približne 5 mesiacov (v rozpätí od 2 do 8 mesiacov). Táto dlhá eliminačná fáza pravdepodobne odzrkadľuje pomalé uvoľňovanie bedachilínu a M2 z periférnych tkanív.

Osobitné skupiny pacientov

Porucha funkcie pečene
Štúdia s jednorazovou dávkou SIRTURA u 8 pacientov so stredne ťažkou poruchou funkcie pečene (Childova-Pughova trieda B) preukázala, že expozícia bedachilínu a M2 (AUC_{672h}) bola o 19 % nižšia v porovnaní so zdravými jedincami. Úprava dávky u pacientov s ľahkou alebo stredne ťažkou poruchou funkcie pečene nie je potrebná. Bedachilín sa nesledoval u pacientov s ťažkou poruchou funkcie pečene (pozri časť 4.2).

Porucha funkcie obličiek
SIRTURO sa skúšal predovšetkým u pacientov s normálnou funkciou obličiek. Vylučovanie nezmeneného bedachilínu obličkami je zanedbateľné (< 0,001 %).

V analýze farmakokinetiky v populácii u pacientov s tuberkulózou, ktorí boli liečení SIRTUROM 200 mg trikrát za týždeň, sa nezistil vplyv klírensu kreatinínu (rozpätie: 40 až 227 ml/min) na farmakokinetické parametre bedachilínu. Z toho dôvodu sa neočakáva klinicky významný účinok ľahkej alebo stredne ťažkej poruchy funkcie obličiek na expozíciu bedachilínu. U pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu < 30 ml/min) alebo u pacientov s poruchou obličiek v koncovom štádiu, ktoré si vyžadujú hemodialýzu alebo peritoneálnu dialýzu, však môžu byť koncentrácie bedachilínu zvýšené z dôvodu zmenenej absorpcie, distribúcie a metabolizmu liečiva sekundárne k dysfunkcii obličiek. Keďže sa bedachilín vysoko viaže na bielkoviny v plazme, nie je pravdepodobné, že ho hemodialýza alebo peritoneálna dialýza z plazmy výrazne odstránia.

Pediatrickí pacienti
U pediatrických pacientov vo veku od 5 rokov do menej ako 18 rokov s telesnou hmotnosťou 15 kg až menej ako 30 kg je priemerná plazmatická expozícia bedachilínu (AUC_{168h}) v 24. týždni predikovaná na 152 µg*h/ml (90 % predikčný interval: 54,3-313 µg*h/ml) pri liečbe odporúčaným dávkovacím režimom založeným na telesnej hmotnosti. U pediatrických pacientov s hmotnosťou od 30 do 40 kg je v 24. týždni predikovaná vyššia (priemer: 229 µg*h/ml; 90 % predikčný interval: 68,0-484 µg*h/ml) priemerná plazmatická expozícia bedachilínu (AUC_{168h}) v porovnaní s dospelými pacientami.
U pediatrických pacientov vo veku od 5 rokov do menej ako 18 rokov s telesnou hmotnosťou vyššou ako 40 kg je priemerná plazmatická expozícia bedachilínu (AUC_{168h}) v 24. týždni predikovaná na 165 µg*h/ml (90 % predikčný interval: 51,2-350 µg*h/ml) pri liečbe odporúčaným dávkovacím režimom založeným na telesnej hmotnosti. Priemerná plazmatická expozícia bedachilínu (AUC_{168h}) v 24. týždni bola u dospelých predikovaná na 127 µg*h/ml (90 % predikčný interval: 39,7-249 µg*h/ml).

Farmakokinetika SIRTURA u pediatrických pacientov mladších ako 5 rokov alebo s hmotnosťou menej ako 15 kg nebola stanovená.

Starší pacienti
K dispozícii sú obmedzené klinické údaje (n = 2) o použití SIRTURA u pacientov s tuberkulózou vo veku 65 rokov a starších.

V analýze farmakokinetiky v populácii u pacientov s tuberkulózou (vo veku 18 až 68 rokov), ktorí boli liečení SIRTUROM, sa nezistil vplyv veku na farmakokinetiku bedachilínu.

Rasa
V analýze farmakokinetiky v populácii u pacientov s tuberkulózou, ktorí boli liečení SIRTUROM, sa zistilo, že expozícia bedachilínu je nižšia u černochov ako u pacientov z iných rás. Táto nízka expozícia sa nepovažovala za klinicky významnú, pretože v klinických štúdiách sa nepozoroval žiadny jasný vzťah medzi expozíciou bedachilínu a odpoveďou. Navyše, v klinických štúdiách boli miery odpovedí u pacientov, ktorí dokončili liečbu bedachilínom, medzi jednotlivými rasami porovnateľné.

Pohlavie
V analýze farmakokinetiky v populácii u pacientov s tuberkulózou, ktorí boli liečení SIRTUROM, sa medzi mužmi a ženami nepozoroval žiadny klinicky významný rozdiel v expozícii.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Štúdie toxikológie na zvieratách sa uskutočnili podávaním bedachilínu až do 3 mesiacov myšiam, do 6 mesiacov potkanom a do 9 mesiacov psom. Expozícia bedachilínu v plazme (AUC) u potkanov a u psov bola podobná expozícii pozorovanej u ľudí. Bedachilín sa spája s účinkom na cieľové orgány, čo zahŕňalo mononukleárny fagocytárny systém (MFS), kostrové svalstvo, pečeň, žalúdok, pankreas a srdcový sval. Všetky toxicity, okrem účinkov na MFS, boli klinicky sledované. V MFS všetkých druhov sa vo viacerých tkanivách pozorovali tiež pigment obsahujúce a/alebo penové makrofágy, zhodne s fosfolipidózou. Význam fosfolipidózy u ľudí nie je známy. Väčšina pozorovaných zmien sa vyskytla po predĺženom dennom dávkovaní a následnom zvýšení koncentrácií liečiva v plazme a tkanivách. Po ukončení liečby, všetky známky toxicity vykazovali čiastočné až dobré zlepšenie.

V štúdiách karcinogenity u potkanov neindukoval bedachilín u samcov potkanov pri vysokých dávkach 20 mg/kg/deň a u samíc potkanov v dávkach 10 mg/kg/deň žiadne zvýšenie incidencií tumorov súvisiacich s liečbou. V porovnaní s expozíciami (AUC) pozorovanými u osôb s MDR-TB v klinických štúdiách fázy II s bedachilínom, expozície (AUC) u potkanov pri vysokých dávkach boli podobné u samcov a 2-násobne vyššie u samíc v prípade bedachilínu a 3-násobne vyššie u samcov a 2-násobne vyššie u samíc v prípade M2.

Skúšky genotoxicity *in vitro* a *in vivo* ukázali, že bedachilín nemal mutagénny ani klastogénny účinok.

Bedachilín nemal žiadny účinok na fertilitu, keď sa skúšal u samíc potkanov. V štúdii fertility traja z 24 samcov potkanov liečených vysokými dávkami bedachilínu zlyhali v splodení potomkov. U týchto zvierat sa zistila normálna spermatogenéza a normálne množstvo spermií v nadsemenníkoch. Po 6 mesiacoch liečby bedachilínom neboli pozorované žiadne štrukturálne abnormality v semenníkoch a nadsemeníkoch. U potkanov a zajacov sa nepozorovali žiadne relevantné s bedachilínom súvisiace účinky na parametre vývojovej toxicity. Príslušná expozícia v plazme (AUC) bola 2-násobne vyššia u potkanov v porovnaní s ľuďmi. U potkanov sa v pre- a postnatálnej vývojovej štúdii nepozorovali žiadne nežiaduce účinky pri expozícii (AUC) v plazme matky podobnej ako u ľudí a expozícia u potomkov bola 3-násobne vyššia ako u dospelých ľudí. Pri žiadnej dávke lieku sa nepozorovali účinky liečby matky bedachilínom na sexuálne dospievanie, behaviorálny vývoj, párenie, fertilitu ani reprodukčnú kapacitu F1 generácie zvierat. Poklesy telesnej hmotnosti mláďat sa zaznamenali v skupinách s vysokou dávkou počas obdobia laktácie po expozícii bedachilínu prostredníctvom mlieka a neboli dôsledkom expozície v maternici. Koncentrácie bedachilínu v mlieku boli 6- až12-násobne vyššie ako maximálne koncentrácie zaznamenané v plazme matky.

V štúdii toxicity u juvenilných potkanov bola hladina bez pozorovaných nežiaducich účinkov (NOAEL) 15 mg/kg/deň (maximálna dávka 45 mg/kg/deň) pri pozorovaniach difúzneho zápalu a/alebo degenerácie kostrového svalu (reverzibilné), pažeráka (reverzibilné) a jazyka (reverzibilné), hypertrofie pečene (reverzibilné) a kortikomedulárnej renálnej mineralizácie (čiastočné zotavenie u samcov a žiadne zotavenie u samíc do 8 týždňov po ukončení expozície). NOAEL zodpovedá plazmatickej hodnote AUC_{24h} 13,1 resp. 35,6 µg.h/ml bedachilínu (~ 0,7-násobok klinickej dávky) a

10,5 resp. 16,3 µg.h/ml N-monodemetyl metabolitu bedachilínu (M2) u samcov resp. samíc (~ 1,8-násobok klinickej dávky).

Hodnotenie environmentálneho rizika (ERA)

Štúdie hodnotiace environmentálne riziko preukázali, že bedachilín má potenciál byť perzistentný, biokumulatívny a toxický pre životné prostredie (pozri časť 6.6).

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

SIRTURO 20 mg tableta
mikrokryštalická celulóza
krospovidón
koloidný oxid kremičitý bezvodý
hypromelóza
polysorbát 20
sodná soľ stearylfumarátu

SIRTURO 100 mg tableta
monohydrát laktózy
kukuričný škrob
hypromelóza
polysorbát 20
mikrokryštalická celulóza
sodná soľ kroskarmelózy
koloidný oxid kremičitý
stearát horečnatý

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

SIRTURO 20 mg tablety
- 3 roky

SIRTURO 100 mg tablety
- 3 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

SIRTURO 20 mg tablety
Uchovávajte v pôvodnom obale a obal udržiavajte dôkladne uzavretý na ochranu pred svetlom a vlhkosťou. Neodstraňujte vysušovadlo.

SIRTURO 100 mg tablety
Uchovávajte v pôvodnom obale alebo balení na ochranu pred svetlom.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

SIRTURO 20 mg tablety
Biela, nepriehľadná fľaša z polyetylénu s vysokou hustotou (HDPE) s detským bezpečnostným polypropylénovým (PP) uzáverom s hliníkovou tesniacou fóliou. Každá fľaša obsahuje 60 tabliet a silikagélové vysušovadlo.

SIRTURO 100 mg tablety
Fľaša z bieleho HDPE s detským bezpečnostným PP uzáverom s hliníkovou tesniacou fóliou obsahujúca 188 tabliet.

Škatuľa obsahujúca 4 pretláčacie blistrové stripy (každý strip obsahuje 6 tabliet). Tablety sú zabalené v Alu/Alu blistroch.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Tento liek môže predstavovať riziko pre životné prostredie (pozri časť 5.3).

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami (pozri časť 5.3).

SIRTURO 20 mg tableta sa môže podávať aj cez výživovú sondu (8 francúzskych jednotiek alebo väčšia) nasledovne:

- Rozpustite 5 tabliet alebo menej v 50 ml nesýtenej vody a dobre premiešajte. Zmes má byť biela až takmer biela s predpokladanými viditeľnými časticami.
- Ihneď podajte cez výživovú sondu.
- Opakujte s ďalšími tabletami, kým sa nedosiahne požadovaná dávka.
- Opláchnite a prepláchnite ďalšími 25 ml vody, aby ste sa uistili, že nezostali žiadne zvyšky tabliet v materiáloch použitých na prípravu alebo vo výživovej sonde.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

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

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĺŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 5. marec 2014
Dátum posledného predĺženia registrácie: 20. december 2022

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

02/2023

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky http://www.ema.europa.eu.