

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod 4.8.

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

SIRTURO 100 mg tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tableta obsahuje bedaquilini fumaras ekvivalentní bedaquilinum 100 mg.

Pomocná látka se známým účinkem

Jedna tableta obsahuje 145 mg laktózy (jako monohydrátu laktosy).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tableta.

Nepotahovaná, bílá až téměř bílá kulatá bikonvexní tableta o průměru 11 mm s vyraženým „T“ nad „207“ na jedné straně a „100“ na druhé straně.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek SIRTURO je indikován jako součást vhodné kombinované léčby plicní multirezistentní tuberkulózy (MDR-TB) u dospělých pacientů, u kterých nelze jinak vytvořit účinný léčebný režim z důvodů rezistence nebo tolerability (viz body 4.2, 4.4 a 5.1).

Je nutné respektovat oficiální pokyny pro správné používání antituberkulotik.

4.2 Dávkování a způsob podání

Léčbu přípravkem SIRTURO musí zahájit a sledovat lékař se zkušenostmi s léčbou infekce multirezistentními kmeny *Mycobacterium tuberculosis*.

Přípravek SIRTURO se musí používat pouze v kombinaci s nejméně třemi léčivými přípravky, vůči kterým byla prokázána citlivost izolátu pacienta *in vitro*. Pokud výsledky testů *in vitro* nejsou k dispozici, smí být léčba přípravkem SIRTURO zahájena v kombinaci s nejméně čtyřmi jinými léčivými přípravky, ke kterým je izolát pacienta pravděpodobně citlivý. Při volbě vhodného kombinovaného režimu je nutno vzít v potaz doporučení WHO. Po dokončení léčby přípravkem SIRTURO je nutno pokračovat v léčbě dalšími látkami, které byly v daném režimu použity. Specifická doporučení pro dávkování léčivých přípravků, které se užívají v kombinaci s přípravkem SIRTURO - viz příslušné souhrny údajů o přípravku.

Doporučuje se podávat SIRTURO prostřednictvím přímo kontrolované terapie (DOT).

Dávkování

Doporučené dávkování přípravku je:

- Týdny 1 - 2: 400 mg (4 tablety 100 mg) **jednou denně**
- Týdny 3 - 24: 200 mg (2 tablety 100 mg) **tříkrát týdně** (s intervalem nejméně 48 hodin mezi jednotlivými dávkami).

Trvání léčby

Celková doba trvání léčby přípravkem SIRTURO je 24 týdnů. Údaje z delší doby léčby jsou velmi omezené. U pacientů se značnou rezistencí k léku, kde je SIRTURO považováno za nezbytné podávat déle než 24 týdnů k dosažení léčebné odpovědi, může být dlouhodobá léčba zvažena pouze na principu případ od případu a pod přísným bezpečnostním dohledem (viz bod 4.8).

Vynechané dávky

Pacienti musí být upozorněni, aby užívali SIRTURO přesně dle předpisu a dokončili celou léčebnou kúru.

Pokud během prvních dvou týdnů léčby dojde k vynechání dávky, nemají pacienti vynechanou dávku brát, ale mají pokračovat v obvyklém dávkovacím režimu.

Pokud dojde k vynechání dávky od třetího týdne dále, mají si pacienti vynechanou dávku 200 mg vzít ihned, jak je to možné a poté obnovit dávkovací režim třikrát týdně.

Starší populace (≥ 65 let věku)

O použití přípravku SIRTURO u starších pacientů jsou k dispozici pouze omezené klinické údaje (n = 2).

Porucha funkce jater

U pacientů s mírným až středně závažnou poruchou funkce jater není nutná žádná úprava dávkování přípravku SIRTURO (viz bod 5.2). Přípravek SIRTURO je nutné používat s opatrností u pacientů se středně těžkou poruchou funkce jater (viz bod 5.2). Přípravek SIRTURO nebyl hodnocen u pacientů s těžkou poruchou funkce jater a pro tuto populaci se nedoporučuje.

Porucha funkce ledvin

U pacientů s mírnou až středně závažnou poruchou funkce ledvin není nutná žádná úprava dávkování. U pacientů se závažnou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu < 30 ml/min) nebo v konečné fázi onemocnění ledvin vyžadující hemodialýzu či peritoneální dialýzu je nutné při podávání přípravku SIRTURO dbát opatrnosti (viz bod 5.2).

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost přípravku SIRTURO u dětí ve věku < 18 let nebyla dosud stanovena. Nejsou dostupné žádné údaje.

Způsob podání

SIRTURO se užívá pouze perorálně s jídlem, neboť jeho podávání spolu s jídlem zvyšuje přibližně dvojnásobně jeho perorální biologickou dostupnost (viz bod 5.2). Tabletů přípravku SIRTURO je třeba spolknout vcelku a zapít vodou.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Nejsou k dispozici klinická data pro přípravek SIRTURO použitý k léčbě:

- extrapulmonální tuberkulózy (např. centrálního nervového systému, kostí)

- infekce způsobené druhem mykobakterií jiným než je *Mycobacterium tuberculosis*
- latentní infekce způsobené bakterií *Mycobacterium tuberculosis*

Nejsou k dispozici klinická data o užívání přípravku SIRTURO jako součásti léčby s přípravky citlivými na *Mycobacterium tuberculosis*.

Rezistence na bedachilin

Aby se zabránilo vzniku rezistence na bedachilin, smí se bedachilin používat ve vhodném kombinovaném režimu k léčbě MDR-TB pouze podle oficiálních doporučení, jako jsou doporučení WHO.

Mortalita

Ve 120týdenním klinickém hodnocení C208 byl přípravek SIRTURO podáván 24 týdnů v kombinaci se základním režimem, ve skupině léčené přípravkem SIRTURO se vyskytlo více úmrtí než ve skupině s placebem (viz bod 5.1). Nevyváženost v úmrtích není objasněna; nebyl nalezen žádný důkaz příčinné souvislosti s léčbou přípravkem SIRTURO. Další informace o úmrtích v klinickém hodnocení C209 viz bod 5.1.

Kardiovaskulární bezpečnost

Bedachilin prodlužuje QTc interval. Je nutné kontrolovat elektrokardiogram před zahájením léčby a po zahájení léčby bedachininem minimálně v měsíčním intervalu. Je třeba zjistit počáteční hladiny kaliumu, kalcia a magnesia v krvi a upravit je, pokud jsou abnormální. V případě zjištění prodloužení QTc intervalu je nutné provádět následné monitorování elektrolytů (viz body 4.5 a 4.8).

Nelze vyloučit aditivní nebo synergické působení bedachilinu na prodloužení QT intervalu při současném podávání jiných léčivých přípravků (vč. delamanidu a levofloxacinu), které prodlužují QT interval (viz bod 4.5). Při předepisování bedachilinu konkomitantně s léčivými přípravky se známým rizikem prodloužení QT intervalu se doporučuje dbát opatrnosti. V případě, kdy je současné podávání takovýchto léčivých přípravků s bedachininem nutné, doporučuje se klinické sledování včetně častého vyšetření EKG.

V případě, že je současné podávání klofaziminu s bedachininem nutné, doporučuje se klinické sledování včetně častého vyšetření EKG (viz bod 4.5).

Zahájení léčby přípravkem SIRTURO se nedoporučuje u následujících pacientů, pokud nebude přínos léčby bedachininem převažovat nad potencionálním rizikem:

- se selháním srdce;
- s QT intervalem korigovaným Fridericiovou metodou (QTcF) > 450 ms (potvrzeno opakovaným EKG);
- s osobní nebo rodinnou anamnézou kongenitálního prodloužení QT intervalu;
- s hypotyreózou aktivní nebo v anamnéze
- s bradyarytmií aktivní nebo v anamnéze
- torsade de pointes v anamnéze
- konkomitantním podáváním fluorochinolonových antibiotik, která mají potenciál pro významné prodloužení QT intervalu (tj. gatifloxacin, moxifloxacin a sparfloxacin);
- hypokalemií.

Léčba přípravkem SIRTURO musí být přerušena, pokud se u pacienta objeví:

- klinicky významná ventrikulární arytmie;
- QTcF interval > 500 ms (potvrzeno opakovaným EKG).

Jestliže se objeví synkopa, je třeba vyšetřit EKG pro detekci možného prodloužení QT intervalu.

Hepatální bezpečnost

V klinických hodnoceních bylo při podávání přípravku SIRTURO se základním režimem pozorováno zvýšení hladin transamináz nebo zvýšení hladin aminotransferáz doprovázená hodnotou celkového bilirubinu $\geq 2x$ ULN (viz bod 4.8). Pacienti musí být po celou dobu léčby sledováni, protože zvýšení hladin jaterních enzymů se objevuje pomalu a zvyšuje se pozvolna během 24 týdnů. Je třeba sledovat příznaky a laboratorní testy (ALT, AST, alkalickou fosfatázu a bilirubin) na počátku léčby, měsíčně během léčby a dále dle potřeby. Pokud AST nebo ALT překročí pětikrát horní limit normálu, je nutné přehodnotit režim a přerušit podávání přípravku SIRTURO a/nebo jiného hepatotoxického základního léčivého přípravku.

Během léčby přípravkem SIRTURO je nutné vyvarovat se jiných hepatotoxických léčivých přípravků a alkoholu, a to zejména u pacientů se sníženou jaterní rezervou.

Interakce s jinými léčivými přípravky:

Induktory CYP3A4 Bedachilin je metabolizován CYP3A4. Současné podávání bedachilinu a léčivých přípravků, které indukují CYP3A4 může snížit koncentraci bedachilinu v plazmě a snížit jeho terapeutický účinek. Je proto nutné vyvarovat se současného podávání bedachilinu a středně silných až silných induktorů CYP3A4 užívaných systémově (viz bod 4.5).

Inhibitory CYP3A4

Současné podávání bedachilinu a středně silných až silných inhibitorů CYP3A4 může zvýšit systémovou expozici bedachilinu, což by mohlo případně zvýšit riziko nežádoucích účinků (viz bod 4.5). Proto je nutné vyvarovat se systémového užívání kombinace bedachilinu a středně silných až silných inhibitorů CYP3A4 po dobu více než 14 po sobě následujících dnů. Pokud je současné podávání nutné, doporučuje se častější monitorování EKG a sledování transamináz.

Pacienti infikovaní virem lidské imunodeficience (HIV)

Neexistují žádné klinické údaje o bezpečnosti a účinnosti bedachilinu podávaného současně s antiretroviroty.

Existují pouze omezené klinické údaje o účinnosti bedachilinu u pacientů infikovaných virem HIV, kteří nedostávají žádnou antiretrovirovou léčbu (ARV).

Všichni sledovaní pacienti měli počet CD4+ buněk vyšší než 250×10^6 buněk/l (N=22; viz bod 4.5).

Laktosová intolerance a laktázová deficience

SIRTURO obsahuje laktosu. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktosy, vrozeným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukosy a galaktosy nesmějí tento léčivý přípravek užívat.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Eliminace bedachilinu *in vivo* nebyla plně popsána. CYP3A4 je hlavní izoenzym CYP podílející se na metabolismu bedachilinu *in vitro* a tvorbě metabolitu *N*-monodesmethylu (M2). Vylučování bedachilinu močí je zanedbatelné. Bedachilin a M2 nejsou substráty nebo inhibitory P-glykoproteinu.

Induktory CYP3A4

Expozice bedachilinu může být při současném podávání s induktory CYP3A4 snížena.

V hodnocení interakcí jednorázové dávky bedachilinu a rifampicinu (silného induktora) jednou denně se zdravými dobrovolníky byla expozice (AUC) bedachilinu snížena o 52 % [90 % CI (-57; -46)].

Z důvodu možného snížení terapeutického účinku bedachilinu kvůli snížení systémové expozice je nutné se vyvarovat současného podávání bedachilinu a středně silných až silných induktorů CYP3A4

(např. efavirenzu, etravirinu, rifamycinů zahrnujících rifampicin, rifapentin a rifabutin, karbamazepin, fenytoin, třezalku tečkovanou (*Hypericum perforatum*)), užívaných systémově.

Inhibitory CYP3A4

Expozice bedachilinu může být zvýšena při jeho současném podávání s inhibitory CYP3A4.

Krátkodobé současné podávání bedachilinu a ketokonazolu (silného inhibitoru) zvýšilo u zdravých dobrovolníků expozici (AUC) bedachilinu o 22 % [90 % CI (12; 32)]. Výraznější účinek bedachilinu lze pozorovat při prolongovaném současném podávání ketokonazolu nebo jiných inhibitorů CYP3A4.

Neexistují žádné údaje o bezpečnosti z hodnocení více dávek bedachilinu s použitím vyšších dávek, než je indikovaná dávka. Z důvodu možného rizika nežádoucích účinků kvůli zvýšení systémové expozice je nutné se vyvarovat prolongovaného současného podávání bedachilinu a středně silných až silných inhibitorů CYP3A4 (např. ciprofloxacinu, erythromycinu, flukonazolu, klarithromycinu, ketokonazolu, ritonaviru), užívaných systémově po dobu více než 14 po sobě následujících dnů. Pokud je současné podávání nutné, doporučuje se častější monitorování EKG a sledování transamináz (viz bod 4.4).

Jiná antituberkulotika

Krátkodobé současné podávání bedachilinu s isoniazidem/pyrazinamidem nevedlo u zdravých dobrovolníků ke klinicky relevantním změnám v expozici (AUC) bedachilinu, isoniazidu nebo pyrazinamidu. Při současném podávání s bedachilinem není zapotřebí žádná úprava dávek isoniazidu nebo pyrazinamidu.

V placebem kontrolovaném klinickém hodnocení u pacientů s multirezistentními kmeny bakterie *Mycobacterium tuberculosis* nebyl pozorován žádný podstatný vliv současného podávání bedachilinu na farmakokinetiku ethambutolu, kanamycinu, pyrazinamidu, ofloxacinu nebo cykloserinu.

Antiretrovirotika

V hodnocení interakcí jednorázové dávky bedachilinu a více dávek lopinaviru/ritonaviru se expozice (AUC) bedachilinu zvýšila o 22 % [90 % CI (11; 34)]. Výraznější účinek na plasmatickou expozici bedachilinu lze pozorovat při prolongovaném současném podávání lopinaviru/ritonaviru. Toto zvýšení je pravděpodobně způsobeno ritonavirem. Údaje publikované o pacientech léčených bedachilinem, jako součásti terapie TB a antiretrovirové terapie založené na lopinaviru a ritonaviru, prokazují, že expozice bedachilinu (AUC) byla v průběhu 48 hodin zvýšena přibližně dvojnásobně. Přípravek SIRTURO lze použít s opatrností při současném podání lopinaviru/ritonaviru, pokud přínos převažuje nad rizikem. Zvýšení plasmatické expozice bedachilinu lze očekávat, pokud je současně podáván s jinými ritonavir zesilujícími HIV proteázovými inhibitory s využitím booster efektu ritonaviru. Je třeba poznamenat, že není doporučena žádná změna dávkování bedachilinu v případě souběžné léčby s lopinavirem / ritonavirem nebo jinými inhibitory HIV proteázy potencovanými ritonavirem. Neexistují žádné údaje, které by podpořily snížení dávky bedachilinu za těchto okolností.

Současné podávání jednorázové dávky bedachilinu a více dávek nevirapinu nevedlo ke klinicky relevantním změnám v expozici bedachilinu. Klinické údaje o současném podání bedachilinu a antiretrovirotik u pacientů infikovaných současně virem lidské imunodeficiency a multirezistentními kmeny bakterie *Mycobacterium tuberculosis* nejsou k dispozici (viz bod 4.4). Efavirenz je středně silný induktor aktivity CYP3A4 a současné podání s bedachilinem může způsobit snížení expozice bedachilinu a ztrátu aktivity, a proto se nedoporučuje.

Léčivé přípravky prodlužující QT interval

K dispozici jsou pouze omezené údaje o možných farmakodynamických interakcích mezi bedachilinem a léčivými přípravky, které prodlužují QT interval. V hodnocení interakcí bedachilinu a ketokonazolu byl pozorován větší vliv na QTc po opakovaných dávkách u bedachilinu a ketokonazolu v kombinaci, než po opakovaných dávkách u jednotlivých léčivých přípravků. Aditivní nebo

synergické působení bedachilinu na prodloužení QT intervalu při jeho současném podávání s jinými léčivými přípravky, které prodlužují QT interval, nelze vyloučit a doporučuje se časté monitorování (viz bod 4.4).

QT interval a současné užívání klofaziminu

V nezaslepeném klinickém hodnocení fáze IIb bylo průměrné prodloužení QTcF větší u 17 pacientů, kteří současně užívali klofazimin v týdnu 24 (průměrná změna od referenční hodnoty 31,9 ms) než u pacientů, kteří současně neužívali klofazimin v týdnu 24 (průměrná změna od referenční hodnoty 12,3 ms) (viz bod 4.4).

Pediatrická populace

Studie interakcí byly provedeny pouze u dospělých.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

O použití přípravku SIRTURO u těhotných žen existují pouze omezené údaje. Studie na zvířatech neukazují na přímé ani nepřímé škodlivé působení týkající se reprodukční toxicity (viz bod 5.3). Jako bezpečnostní opatření se vyvarujte použití přípravku SIRTURO v těhotenství, pokud se přínos terapie nepovažuje za vyvažující tato rizika.

Kojení

Není známo, zda jsou bedachilin nebo jeho metabolity vylučovány do mateřského mléka.

U potkanů byly koncentrace bedachilinu v mléce šesti až dvanáctinásobně vyšší než maximální koncentrace pozorovaná v mateřské plazmě. Ve skupinách s vysokou dávkou bylo v období laktace zaznamenáno snížení tělesné hmotnosti u mláďat (viz bod 5.3).

Z důvodu možných nežádoucích účinků u kojených dětí musí být rozhodnuto, zda přerušit kojení nebo zda přerušit léčbu/zdržet se léčby přípravkem SIRTURO a zvážit při tom přínos kojení pro dítě a přínos terapie pro matku.

Fertilita

Nejsou k dispozici žádné údaje o vlivu bedachilinu na fertilitu u lidské populace. U samic potkanů nebyl pozorován žádný vliv na páření nebo fertilitu při léčbě bedachilinem, u samců potkanů však byly nějaké účinky pozorovány (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Bedachilin může mít malý vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje. U některých pacientů užívajících bedachilin byly hlášeny závratě, což je nutno zvážit při hodnocení pacientovy schopnosti řídit nebo obsluhovat stroje (viz bod 4.8).

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Nežádoucí účinky přípravku SIRTURO byly zjištěny ze sdružených údajů klinických hodnocení fáze IIb (jak kontrolovaných, tak nekontrolovaných) zahrnujících 335 pacientů, kteří dostávali SIRTURO v kombinaci se základním režimem antituberkulotik. Podstata vyhodnocení kauzality mezi nežádoucími účinky a přípravkem SIRTURO se neomezila pouze na tato hodnocení, ale zahrnovala také přehled sdružených údajů o bezpečnosti z fáze I a fáze IIa. Nejčastějšími nežádoucími účinky

(> 10,0 % pacientů) při léčbě přípravkem SIRTURO v kontrolovaných klinických hodnoceních byly nauzea (35,3 % ve skupině léčené přípravkem SIRTURO v porovnání s 25,7 % ve skupině s placebem), artralgie (29,4 % vs. 20,0 %), bolest hlavy (23,5 % vs. 11,4 %), zvracení (20,6 % vs. 22,9 %) a závratě (12,7 % vs. 11,4 %). Viz souhrn údajů o přípravku léčivých přípravků, které se užívají v kombinaci s přípravkem SIRTURO pro jejich eventuální nežádoucí účinky.

Tabulkový přehled nežádoucích účinků

Nežádoucí účinky přípravku SIRTURO hlášené z kontrolovaných hodnocení u 102 pacientů léčených přípravkem SIRTURO jsou uvedeny v tabulce níže.

Nežádoucí účinky jsou uvedeny podle tříd orgánových systémů a četnosti: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$) a méně časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$).

Třída orgánových systémů	Kategorie četnosti	Nežádoucí účinky
Poruchy nervového systému	Velmi časté	Bolest hlavy, závrať
Srdeční poruchy	Časté	Prodloužený QT interval na EKG
Gastrointestinální poruchy	Velmi časté	Nauzea, zvracení
	Časté	Průjem
Poruchy jater a žlučových cest	Časté	Zvýšená hladina aminotransferázy*
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	Velmi časté	Artralgie
	Časté	Myalgie

* Termín prezentovaný jako „zvýšená hladina aminotransferázy“ zahrnuje zvýšenou hladinu AST, zvýšenou hladinu ALT, zvýšenou hladinu jaterních enzymů, abnormální funkci jater a zvýšenou hladinu aminotransferázy (viz bod níže).

Popis vybraných nežádoucích účinků

Kardiiovaskulární

V kontrolovaném hodnocení fáze IIb (C208) bylo pozorováno průměrné zvýšení počátečních hodnot QTcF od prvního vyhodnocení během užívání léčivého přípravku dále (9,9 ms v týdnu 1 u přípravku SIRTURO a 3,5 ms u placeba). Největší průměrné zvýšení počátečních hodnot QTcF během 24 týdnů léčby přípravkem SIRTURO bylo 15,7 ms (v týdnu 18). Po skončení léčby přípravkem SIRTURO (tj. po týdnu 24) bylo prodloužení QTcF ve skupině léčené přípravkem SIRTURO postupně méně výrazné. Největší střední zvýšení počátečních hodnot QTcF ve skupině s placebem během prvních 24 týdnů bylo 6,2 ms (také v týdnu 18) (viz bod 4.4).

V otevřeném klinickém hodnocení fáze IIb (C209), ve kterém pacienti bez možnosti volby užívali jiné léčivé přípravky prodlužující QT interval, používané k léčbě tuberkulózy, včetně klofaziminu, současné užívání s přípravkem SIRTURO vedlo k dalšímu prodloužení QT intervalu, které bylo úměrné počtu léčivých přípravků prodlužujících QT interval v léčebném režimu.

U pacientů, kteří dostávali přípravek SIRTURO bez dalších léčivých přípravků prodlužujících QT interval, došlo k maximálnímu průměrnému zvýšení QTcF oproti počátečnímu stavu 23,7 ms, bez překročení 480 ms v průběhu QT, zatímco u pacientů užívajících další dva léčivé přípravky prodlužující QT interval, došlo k maximálnímu průměrnému prodloužení QTcF na 30,7 ms oproti počátečnímu stavu, vedoucí k překročení 500 ms v průběhu QTcF u jednoho pacienta.

V databázi bezpečnostních údajů nebyly zaznamenány případy torsade de pointes (viz bod 4.4). Další informace týkající se pacientů užívajících současně klofazimin, QT intervalu a současného užívání klofaziminu, viz bod 4.5.

Zvýšená hladina aminotransferázy

V hodnocení C208 (stupeň 1 a 2) došlo k elevaci aminotransferázy nejméně 3x nad horní hranici normálu častěji ve skupině léčené přípravkem SIRTURO [11/102 (10,8 %) versus 6/105 (5,7 %)] ve skupině užívající placebo. Ve skupině léčené přípravkem SIRTURO docházelo k většině těchto zvýšení v celém průběhu 24 týdnů léčby a tato zvýšení byla reverzibilní. Během investigativní fáze stupně 2 hodnocení C208 bylo hlášeno zvýšení aminotransferáz u 7/79 (8,9 %) pacientů ze skupiny léčené přípravkem SIRTURO ve srovnání s 1/81 (1,2 %) u pacientů ze skupiny užívajících placebo.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek

4.9 Předávkování

Během klinických hodnocení nebyly hlášeny případy záměrného nebo nechtěného akutního předávkování bedachilinem. V hodnocení se 44 zdravými dobrovolníky, kteří dostali jednorázovou dávku 800 mg přípravku SIRTURO, byly nežádoucí účinky shodné s účinky pozorovanými v klinických hodnoceních při doporučené dávce (viz bod 4.8).

Neexistuje žádná zkušenost s léčbou akutního předávkování přípravkem SIRTURO. V případě záměrného nebo nechtěného předávkování je nutné provést obecná opatření pro podporu základních životních funkcí včetně monitorování vitálních známek a EKG monitorování (QT interval). Odstranění nevstřebaného bedachilinu lze podpořit podáním živočišného uhlí. Protože bedachilin je vysoce vázán na proteiny, dialýza pravděpodobně neodstraní bedachilin z plazmy. Je nutné zvážit klinické sledování.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antimykobakteriální léčiva, jiná léčiva k terapii tuberkulózy, ATC kód: J04AK05

Mechanismus účinku

Bedachilin je diarylchinolin. Bedachilin specificky inhibuje mykobakteriální ATP (adenosin 5'-trifosfát)syntázu, enzym nezbytný pro tvorbu energie v *Mycobacterium tuberculosis*. Inhibice ATP syntázy vede k baktericidnímu působení na replikující se i nereplikující se tuberkulózní bakterie.

Farmakodynamické účinky

Bedachilin působí proti *Mycobacterium tuberculosis* při minimální inhibiční koncentrací (MIC) u kmenů citlivých na léčivo i rezistentních vůči léčivu (multirezistentní, včetně preextenzivně rezistentních kmenů, extenzivně rezistentních kmenů) v rozmezí $\leq 0,008 - 0,12$ mg/l.

N-monodesmethylmetabolit (M2) není považován za faktor přispívající významně ke klinické účinnosti díky jeho nízké průměrné expozici (23 % až 31 %) u člověka a nízké antimykobakteriální aktivitě (tři až šestkrát nižší) v porovnání s původní látkou.

Intracelulární baktericidní aktivita bedachilinu v primárních peritoneálních makrofázích a v buněčně linii podobné makrofágům byla vyšší než jeho extracelulární aktivita. Bedachilin je také baktericidní vůči dormantním (nereplikujícím se) tuberkulózním bacilům. Na myším modelu infekce TBC prokázal bedachilin baktericidní a sterilizační působení.

Bedachilin je bakteriostatický pro mnoho netuberkulózních mykobakteriálních kmenů. *Mycobacterium xenopi*, *Mycobacterium novocastrense*, *Mycobacterium shimoidei* a nemykobakteriální kmeny jsou považovány za inherentně rezistentní na bedachilin.

Farmakokinetický/farmakodynamický vztah

V rozmezí koncentrací dosažených při terapeutické dávce nebyl u pacientů pozorován žádný farmakokinetický/farmakodynamický vztah.

Mechanismus rezistence

Získané mechanismy rezistence, které ovlivňují MIC bedachilinu, zahrnují mutace genu *atpE*, který kóduje cílový enzym- ATP syntázu, a gen *Rv0678*, který reguluje expresi efluxní pumpy MmpS5-MmpL5. Mutace genu kódujícího cílový enzym generované v preklinických studiích vedly k 8 až 133krát vyšší MIC bedachilinu, což vyústilo k MIC v rozsahu 0,25 až 4 mg/l. V preklinických a klinických izolátech byly pozorovány mutace genu regulujícího expresi efluxní pumpy. Ty vedly ke 2 až 8krát vyšší MIC bedachilinu a z toho vyplývající MIC bedachilinu v rozmezí 0,25 až 0,5 mg/l. Většina izolátů, které jsou na bedachilin fenotypicky rezistentní, jsou zkříženě rezistentní na klofazimin. Izoláty, které jsou rezistentní na klofazimin, mohou na bedachilin stále být citlivé.

Vliv vysokých výchozích hodnot MIC bedachilinu, přítomnost výchozích mutací genu *Rv0678* a/nebo zvýšené hodnoty MIC bedachilinu po zahájení léčby na mikrobiologické výsledky není kvůli nízké incidenci takových případů v klinických hodnocení fáze II jasný.

Hraniční hodnoty při testování citlivosti

Pokud je to možné, má klinická mikrobiologická laboratoř poskytovat lékařům výsledky testu citlivosti *in vitro* pro antimikrobiální léčivé přípravky používané ve veřejných nemocnicích formou pravidelných zpráv, které uvádějí profil citlivosti nozokomiálních a komunitně získaných patogenů. Tyto zprávy by měly lékařům pomoci při volbě kombinace antibakteriálních léčivých přípravků pro terapii.

Hraniční hodnoty

Hraniční hodnoty minimální inhibiční koncentrace (MIC) jsou následující:

Epidemiologický předěl (ECOFF)	0,25 mg/l
Klinické hraniční hodnoty	S ≤ 0,25 mg/l ; R>0,25 mg/l
S = citlivé	
R= rezistentní	

Běžně citlivé druhy

Mycobacterium tuberculosis

Inherentně rezistentní organismy

Mycobacterium xenopi

Mycobacterium novocastrense

Mycobacterium shimoidei

Nemykobakteriální kmeny

Klinická účinnost a bezpečnost

Následující definice jsou používány pro kategorizaci rezistence:

Multirezistentní *Mycobacterium tuberculosis* (MDR_{H&R}-TB): izolovaně rezistentní nejméně k isoniazidu a rifampicinu, ale citlivé na fluorchinolony a injikované agens v druhé linii.

Preextenzivně rezistentní kmen tuberkulózy (pre-XDR-TB): izolovaně rezistentní k isoniazidu, rifampicinu a buď k některému fluorchinolonu nebo nejméně k jednomu z injikovaných agens v druhé linii (ale nikoli k obojímu, k fluorchinolonu i injikovanému agens v druhé linii)

Extenzivně rezistentní kmen tuberkulózy (XDR-TB): izolovaně rezistentní k isoniazidu, rifampicinu, některému fluorchinolonu, a k nejméně jednomu injikovanému agens druhé linie.

Bylo provedeno placebem kontrolované dvojité zaslepené randomizované klinické hodnocení fáze IIb (C208) k vyhodnocení antibakteriální aktivity, bezpečnosti a snášenlivosti přípravku SIRTURO u nově diagnostikovaných pacientů s MDR_{H&R}-TB a pre-XDR-TB v nátěru sputa. Pacienti byli randomizováni do skupin léčených buď přípravkem SIRTURO (n = 79) nebo placebem (n = 81) po dobu 24 týdnů v kombinaci s preferovaným pětিলékovým základním režimem (BR) léčby sestávající z ethionamidu, kanamycinu, pyrazinamidu, ofloxacinu a cykloserinu/terizidonu. Po období hodnocení pokračoval základní režim do dovršení 18 až 24 měsíců celkové léčby multirezistentní *Mycobacterium tuberculosis*. Konečné vyhodnocení bylo provedeno v týdnu 120. Hlavní demografické parametry byly následující: 63,1 % hodnocené populace byli muži s mediánem věku 34 let, 35 % byli černoši a 15 % pacientů bylo HIV pozitivních. Kavítace v jedné plíci byla zaznamenána u 58 %; kavítace v obou plicích byla pozorována u 16 % pacientů. Z populace v analýze primární účinnosti mělo 111 pacientů izoláty s plnou charakterizací stavu rezistence. 76 % (84/111) pacientů bylo infikováno MDR_{H&R}-TB a 24 % (27/111) bylo infikováno pre-XDR-TB.

Přípravek SIRTURO byl podáván jako 400 mg jednou denně po dobu prvních 2 týdnů a jako 200 mg třikrát týdně po dobu následujících 22 týdnů.

Primárním parametrem výsledků byla doba do konverze kultivace sputa (tj. interval ve dnech mezi prvním podáním přípravku SIRTURO a datem první ze dvou po sobě následujících negativních tekutých kultivací sputa odebraného v odstupu nejméně 25 dnů) během léčby přípravkem SIRTURO nebo placebem (medián doby do konverze kultivace dle metody primární analýzy byl 83 dny u skupiny léčené přípravkem SIRTURO v porovnání se 125 dny u skupiny s placebem [p < 0,0001; poměr rizika, 95 % CI: 2,44 (1,57; 3,80)]).

Ve skupině s přípravkem SIRTURO nebyly žádné nebo pouze velmi malé rozdíly v době do konverze kultivace a míra konverze kultivace byla pozorována pouze mezi pacienty s pre-XDR-TB a pacienty s MDR_{H&R}-TB.

Četnost odpovědi v týdnu 24 a 120 (tj. asi 6 měsíců po ukončení léčby) je prezentována v tabulce 1

Tabulka 1: Stav konverze kultivace				
Stav konverze kultivace, n (%)	Populace mITT			
	N	SIRTURO/BR	N	Placebo/BR
Celkem respondéři v týdnu 24	66	52 (78,8 %)	66	38 (57,6 %)
Pacienti s MDR _{H&R} -TB	39	32 (82,1 %)	45	28 (62,2 %)
Pacienti infikováni pre-XDR-TB	15	11 (73,3 %)	12	4 (33,3 %)
Celkem non-respondéři* v týdnu 24	66	14 (21,2 %)	66	28 (42,4 %)
Celkem respondéři v týdnu 120	66	41 (62,1 %)	66	29 (43,9 %)
Pacienti s MDR _{H&R} -TB	39	27 (69,2 %)	46	20 (43,5 %)
Pacienti infikováni pre-XDR-TB	15	9 (60,0 %)	12	5 (41,7 %)
Celkem non-respondéři* v týdnu 120	66	25 (37,9 %)	66	37 (56,1 %)
<i>Bez konverze</i>	66	8 (12,1 %)	66	15 (22,7 %)
<i>Relaps[†]</i>	66	6 (9,1 %)	66	10 (15,2 %)
<i>Přerušili účast v hodnocení, avšak konverze nastala</i>	66	11 (16,7 %)	66	12 (18,2 %)

-
- * Pacienti, kteří během klinického hodnocení zemřeli nebo účast v hodnocení přerušili, byli považováni za non-respondéry.
 - † Relaps byl v klinickém hodnocení definován jako mající pozitivní kultivaci sputa po nebo během léčby následující po předchozí konverzi kultivace sputa.
 - # Na základě výsledků testování citlivosti z centrální laboratoře nebyl stupeň rezistence k dispozici u 20 pacientů z mITT populace (12 pacientů ze skupiny léčené přípravkem SIRTURO a 8 pacientů z placebo skupiny). Tito pacienti byli vyloučeni z analýzy podskupiny u míry rezistence na multirezistentní kmeny *Mycobacterium tuberculosis*.
 - § Výsledky testování citlivosti z centrální laboratoře budou k dispozici s dalším jedním pacientem v placebo skupině v týdnu 24 předběžné analýzy.

Klinické hodnocení C209 bezpečnosti, snášenlivosti a účinnosti 24týdenní léčby přípravkem SIRTURO jako součásti individualizovaného léčebného režimu s 233 pacienty, kteří měli pozitivní ster sputa během 6 měsíců před screeningem. Tato studie zahrnovala pacienty všech tří kategorií (MDR_{H&R}-, pre-XDR- a XDR-TB).

Primárním cílem účinnosti byla doba do konverze kultivace sputa během léčby přípravkem SIRTURO (medián 57 dní pro 205 pacientů s uspokojivými daty). V týdnu 24 odpovědělo 163 z 205 (79,5 %) pacientů. Četnost konverze v týdnu 24 byla nejvyšší (87,1 %; 81/93) u pacientů s MDR_{H&R}-TB, 77,3 % (34/44) u pacientů s pre-XDR-TB a nejnižší (54,1 %; 20/37) u pacientů s XDR-TB. Na základě výsledků testování citlivosti z centrální laboratoře nebyl stupeň rezistence k dispozici u 32 pacientů z mITT populace. Tito pacienti byli vyloučeni z analýzy podskupiny u míry rezistence na multirezistentní kmeny *Mycobacterium tuberculosis*.

V týdnu 120 byla pozorována konverze kultivace sputa u 148/205 (72,2 %) pacientů. Četnost konverze v týdnu 120 byla nejvyšší (73,1 %; 68/93) u pacientů s MDR_{H&R}-TB, 70,5 % (31/44) u pacientů s pre-XDR-TB a nejnižší (62,2 %; 23/27) u pacientů s XDR-TB.

V týdnu 24 a týdnu 120 byla četnost respondérů vyšší u pacientů užívajících 3 nebo více potenciálně léčivých látek *in vitro* v jejich základním režimu.

Ze 163 pacientů, kteří odpověděli v týdnu 24, odpovědělo 139 pacientů (85,3 %) i v týdnu 120. Z 24 pacientů, kteří byly respondéry v týdnu 24 (14,7 %), ale neodpověděli v týdnu 120, ukončilo 19 pacientů předčasně účast v klinickém hodnocení pro konverzi kultivace sputa a u 5 pacientů došlo k relapsu. Ze 42 pacientů, kteří neodpověděli v týdnu 24, byla potvrzena konverze kultivace sputa v týdnu 24 u 9 pacientů (21,4 %) (např. po ukončení podávání bedachilinu a zachování základního režimu léčby) a setrvala ještě v týdnu 120.

Mortalita

V randomizovaném klinickém hodnocení fáze IIb (C208, stupeň 2), byl zjištěn vyšší podíl úmrtí ve skupině léčené přípravkem SIRTURO (12,7 %; 10/79 pacientů) ve srovnání se skupinou léčenou placebem (3,7 %; 3/81 pacientů). Po týdnu 120 bylo hlášeno jedno úmrtí ve skupině léčené přípravkem SIRTURO a jedno ve skupině léčené placebem. Všech pět úmrtí ve skupině léčené přípravkem SIRTURO z důvodu tuberkulózy nastala u pacientů, jejichž stav kultivace sputa při poslední návštěvě byl „bez konverze“. Příčiny úmrtí u zbývajících pacientů léčených přípravkem SIRTURO byly otrava alkoholem, hepatitida/cirhóza jater, septický šok/peritonitida, cévní mozková příhoda a autonehoda. Jedno z úmrtí ve skupině SIRTURO (otrava alkoholem) se vyskytlo během 24. týdne. Ostatních devět úmrtí u pacientů léčených přípravkem SIRTURO se vyskytlo po ukončení léčby (rozmezí 86-911 dne po ukončení léčby přípravkem SIRTURO; medián 344 dní). Zjištěná nevyváženost v úmrtích mezi oběma léčenými skupinami rovněž není objasněna. Nebyla také pozorována žádná znatelná souvislost mezi úmrtím a konverzí kultivace sputa, relapsem, citlivostí na jiné léčivé přípravky použité k léčbě tuberkulózy, stavem viru lidské imunodeficiency nebo závažností onemocnění. Při klinickém hodnocení nebylo u žádného z pacientů, kteří zemřeli, prokázáno předchozí významné prodloužení QT intervalu nebo klinicky významná arytmie.

V otevřeném klinickém hodnocení fáze IIb (C209) došlo k úmrtí 6,9 % (16/233) pacientů. Nejčastější příčinou úmrtí, jak bylo hlášeno zkoušejícím lékařem, byla tuberkulóza (9 pacientů). Kromě jednoho

pacienta nastala všechna úmrtí u pacientů z důvodu tuberkulózy, u které nedošlo ke konverzi nebo relapsu. Příčiny úmrtí u ostatních pacientů se liší.

Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky udělila odklad povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem SIRTURO u jedné nebo více podskupin pediatrické populace při léčbě multirezistentních kmenů *Mycobacterium tuberculosis* (informace o použití u dětí viz bod 4.2).

Tento přípravek byl registrován postupem tzv. podmíněného schválení. Znamená to, že jsou očekávány další údaje o tomto léčivém přípravku.

Evropská agentura pro léčivé přípravky nejméně jednou za rok vyhodnotí nové informace o tomto léčivém přípravku a tento souhrn údajů o přípravku bude podle potřeby aktualizován.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetické vlastnosti bedachilinu byly vyhodnoceny u dospělých zdravých dobrovolníků a dospělých pacientů infikovaných multirezistentní tuberkulózou. Expozice bedachilinu byla u pacientů infikovaných multirezistentní tuberkulózou nižší než u zdravých dobrovolníků.

Absorpce

Maximálních koncentrací v plazmě (C_{max}) bylo obvykle dosaženo za 5 hodin po dávce. C_{max} a oblast pod křivkou závislosti koncentrací v plazmě v čase (AUC) se proporcionálně zvyšovala až do nejvyšších hodnocených dávek (jednorázová dávka 700 mg a více dávek 400 mg jednou denně). Podávání bedachilinu při jídle zvýšilo relativní biologickou dostupnost asi dvojnásobně v porovnání s podáváním nalačno. Proto je nutné užívat bedachilin s jídlem, aby se zvýšila jeho perorální biologická dostupnost.

Distribuce

Vazba bedachilinu na bílkoviny v plazmě je $> 99,9 \%$ u všech testovaných druhů, včetně člověka. Vazba *N*-monodesmethyl-metabolitu (M2) na bílkoviny v plazmě je u člověka nejméně $99,8 \%$. U zvířat je bedachilin a jeho aktivní metabolit *N*-monodesmethyl (M2) extenzivně distribuován do většiny tkání, vychytávání v mozku však bylo nízké.

Biotransformace

CYP3A4 byl hlavní izoenzym CYP podílející se na metabolismu bedachilinu *in vitro* a tvorbě *N*-monodesmethyl- metabolitu (M2).

In vitro neinhibuje bedachilin významně aktivitu žádného z testovaných enzymů CYP450 (CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8/9/10, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4, CYP3A4/5 a CYP4A) a neindukuje aktivitu CYP1A2, CYP2C9 nebo CYP2C19.

Bedachilin a M2 nebyly *in vitro* substráty P-glykoproteinu (P-gp). Bedachilin byl *in vitro* slabým substrátem OCT1, OATP1B1 a OATP1B3, zatímco M2 nebyl. Bedachilin nebyl *in vitro* substrátem MRP2 a BCRP. Bedachilin a M2 neinhibovali *in vitro* přenašeče P-gp, OATP1B1, OATP1B3, BCRP, OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, MATE1 a MATE2 v klinicky relevantních koncentracích. Studie *in vitro* naznačovaly potenciál bedachilinu inhibovat BCRP při koncentracích dosažených ve střevě po perorálním podání. Klinický význam není znám.

Eliminace

Na základě preklinických studií je většina podané dávky eliminována stolicí. V klinických hodnoceních bylo nezměněného bedachilinu vyloučeno močí $< 0,001 \%$ dávky, což ukazuje na to, že renální clearance nezměněné léčivé látky je nevýznamná. Po dosažení C_{max} klesá koncentrace

bedachilinu triexponenciálně. Průměrný terminální poločas eliminace bedachilinu a aktivního *N*-monodesmethyl-metabolitu (M2) je přibližně 5 měsíců (v rozmezí od 2 do 8 měsíců). Tato dlouhá fáze terminální eliminace pravděpodobně odráží pomalé uvolňování bedachilinu a M2 z periferních tkání.

Zvláštní populace

Porucha funkce jater

Jednorázová dávka přípravku SIRTURO u 8 pacientů se středně závažnou poruchou funkce jater (Child-Pugh B) ukázala expozici bedachilinu a M2 (AUC_{672h}) o 19 % nižší v porovnání se zdravými dobrovolníky. U pacientů s mírnou až středně závažnou poruchou funkce jater není považována úprava dávkování za nutnou. Bedachilin nebyl hodnocen u pacientů se závažnou poruchou funkce jater (viz bod 4.2).

Porucha funkce ledvin

Přípravek SIRTURO byl hodnocen převážně u pacientů s normální funkcí ledvin. Renální exkrece nezměněného bedachilinu je nevýznamná (< 0,001 %).

Při analýze farmakokinetiky populace tuberkulózních pacientů léčených přípravkem SIRTURO 200 mg třikrát týdně nebylo zjištěno, že by clearance kreatininu (rozmezí: 40 až 227 ml/min) měla vliv na farmakokinetické parametry bedachilinu. Nepředpokládá se proto, že mírná až středně závažná porucha funkce ledvin bude mít klinicky relevantní vliv na expozici bedachilinu. U pacientů se závažnou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu < 30 ml/min) nebo v konečné fázi onemocnění ledvin vyžadující hemodialýzu či peritoneální dialýzu mohou být koncentrace bedachilinu zvýšené z důvodu změny absorpce, distribuce a metabolismu léčivé látky sekundárně k renální dysfunkci. Protože bedachilin se vysoce váže na bílkoviny v plazmě, je nepravděpodobné, že bude významně odstraňován z plazmy hemodialýzou nebo peritoneální dialýzou.

Pediatričtí pacienti

Farmakokinetika přípravku SIRTURO nebyla u pediatrických pacientů hodnocena.

Starší pacienti

O použití přípravku SIRTURO u tuberkulózních pacientů ve věku 65 let a více existují pouze omezené klinické údaje (n = 2).

V populační farmakokinetické analýze tuberkulózních pacientů (věkové rozmezí 18 až 68 let) léčených přípravkem SIRTURO nebylo zjištěno, že by věk ovlivňoval farmakokinetiku bedachilinu.

Rasa

V populační farmakokinetické analýze u tuberkulózních pacientů léčených přípravkem SIRTURO byla zjištěna nižší expozice bedachilinu u černošských pacientů než u pacientů jiných ras. Tato nízká expozice nebyla považována za klinicky relevantní, protože při klinických hodnoceních nebyl pozorován žádný jasný vztah mezi expozicí bedachilinu a odpovědí. Také četnost odpovědi u pacientů, kteří dokončili období léčby bedachilinem, byla v klinických hodnoceních u různých ras srovnatelná.

Pohlaví

V populační farmakokinetické analýze u tuberkulózních pacientů léčených přípravkem SIRTURO nebyly pozorovány žádné klinicky relevantní rozdíly v expozici mezi muži a ženami.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Byly provedeny toxikologické studie na zvířatech při podávání bedachilinu do 3 měsíců u myší, do 6 měsíců u potkanů a do 9 měsíců u psů. Expozice bedachilinu v plazmě (AUC) u potkanů a psů byla podobná té, která byla pozorována u člověka. Bedachilin byl spojen s účinky v cílových orgánech, které zahrnovaly monocytární fagocytární systém (MPS), kosterní svalstvo, játra, žaludek, slinivku břišní a srdeční sval. Všechny z těchto toxicit, kromě účinků na MPS, byly klinicky sledovány. V MPS

všech druhů byly také v různých tkáních vidět makrofágy s pigmentem a/nebo pěnové makrofágy stejně jako u fosfolipidózy. Význam fosfolipidózy u člověka není znám. K většině pozorovaných změn došlo po dlouhodobém denním podávání a následném zvýšení koncentrace léčivé látky v plazmě a tkáních. Po ukončení léčby všechny známky toxicity vykazovaly alespoň částečné zotavení až dobré zotavení.

Ve studii kancerogenity neovlivnil bedachilin ve vysokých dávkách 20 mg/kg/den u potkaních samců a 10 mg/kg/den u potkaních samic zvýšení incidence nádorů, které by souviselo s léčbou. Expozice (AUC) bedachilinu pozorovaná ve studiích fáze II u pacientů s MDR-TB léčených bedachilinem byla srovnatelná s expozicí (AUC) bedachilinu ve vysokých dávkách u potkaních samců a 2x vyšší u potkaních samic, a v případě M2 3x vyšší u potkaních samců a 2x vyšší u potkaních samic.

Testy genotoxicity *in vitro* a *in vivo* ukázaly, že bedachilin nemá žádné mutagenní ani klastogenní účinky.

Při hodnocení u samic potkanů neměl bedachilin žádný vliv na fertilitu. Ve studii fertility tři z 24 samic potkanů léčených vysokými dávkami bedachilinu nedokázali produkovat potomstvo. U těchto zvířat byla pozorována normální spermatogeneze a normální množství spermií v nadvarlatech. Po dobu až 6 měsíců léčby bedachilinem nebyly pozorovány žádné strukturální abnormality varlat a nadvarlat. U potkanů a králiků nebyly pozorovány žádné relevantní účinky na parametry vývojové toxicity související s bedachilinem. Odpovídající plazmatická expozice (AUC) byla u potkanů ve srovnání s lidmi dvakrát vyšší. U potkanů nebyly pozorovány žádné nežádoucí účinky pozorované ve studii pre- a postnatálního vývoje při mateřské plazmatické expozici (AUC) podobně jako u člověka a expozici potomstva 3krát vyšší než u dospělého člověka. Nebyl pozorován žádný vliv léčby matek bedachilinem v jakékoli velikosti dávky na pohlavní dozrávání, behaviorální vývoj, páření, fertilitu nebo reprodukční schopnosti zvířat generace F1. Snížení tělesné hmotnosti mláďat bylo zaznamenáno u skupiny s vysokou dávkou v období laktace po expozici bedachilinu prostřednictvím mléka a nebylo důsledkem expozice *in utero*. Koncentrace bedachilinu v mléce byly 6 až 12násobně vyšší než maximální koncentrace pozorovaná v plazmě matky.

Posouzení rizika pro životní prostředí

Studie posouzení rizika pro životní prostředí ukázaly, že bedachilin má potenciál být perzistentní, je biokumulativní a toxický vůči životnímu prostředí (viz bod 6.6).

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Monohydrát laktosy
Kukuřičný škrob
Hypromelosa
Polysorbát 20
Mikrokrystalická celulóza
Sodná sůl kroskarmelosy
Koloidní bezvodý oxid křemičitý
Magnesium-stearát

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

Tablety balené v:

- Al/Al blistrech: 3 roky
- lahvičce z polyethylenu s vysokou hustotou (HDPE): 3 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní teplotní podmínky uchovávání. Uchovávejte v původním obalu nebo balení, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Bílá lahvička z HDPE s polypropylenovým (PP) dětským bezpečnostním uzávěrem, zapečetěné hliníkovou fólií obsahující 188 tablet.

Krabička obsahuje 4 protlačovací blistry (každý blister obsahuje 6 tablet). Tablety jsou baleny v Al/Al blistrech.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Tento léčivý přípravek může představovat nebezpečí pro životní prostředí (viz bod 5.3).

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky (viz bod 5.3).

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

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

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 5. března 2014
Datum posledního prodloužení registrace: 11. ledna 2019

10. DATUM REVIZE TEXTU

14. února 2019

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.