

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane - patrz punkt 4.8.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

SIRTURO 20 mg tabletki
SIRTURO 100 mg tabletki

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

SIRTURO 20 mg tabletki

Każda tabletki zawiera fumaran bedakiliny, w ilości równoważnej 20 mg bedakiliny.

SIRTURO 100 mg tabletki

Każda tabletki zawiera fumaran bedakiliny, w ilości równoważnej 100 mg bedakiliny.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Każda tabletki zawiera 145 mg laktozy (jednowodnej).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

SIRTURO 20 mg tabletki

Tabletka.

Niepowlekana, biała lub biaława, podłużna tabletki (12,0 mm długości x 5,7 mm szerokości), z linią podziału z obu stron, z wytłoczonymi „2” i „0” po jednej stronie i gładką drugą stroną.

Tabletka może być podzielona na równe dawki.

SIRTURO 100 mg tabletki

Tabletka.

Niepowlekana, biała lub biaława, okrągła, obustronnie wypukła tabletki, o średnicy 11 mm, z wytłoczonym „T” nad „207” po jednej stronie i „100” po drugiej.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt SIRTURO jest wskazany u dorosłych oraz dzieci i młodzieży (w wieku od 5 lat do mniej niż 18 lat i masie ciała co najmniej 15 kg), jako element odpowiedniego skojarzonego schematu leczenia wielolekoopornej gruźlicy płuc (ang. *multidrug-resistant tuberculosis- MDR-TB*), gdy nie można zastosować innego skutecznego leczenia z powodu oporności lub nietolerancji (patrz punkty 4.2, 4.4 i 5.1). Należy wziąć pod uwagę oficjalne wytyczne dotyczące właściwego stosowania antybiotyków.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie produktem SIRTURO powinno być rozpoczynane i kontrolowane przez lekarza z doświadczeniem w leczeniu zakażeń *Mycobacterium tuberculosis* wielolekoopornej.

Przy wyborze odpowiedniego schematu skojarzonego należy kierować się wytycznymi WHO.

Produkt SIRTURO stosować tylko w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi, na które wyizolowany od pacjenta patogen MDR-TB wykazał, że jest wrażliwy *in vitro*, lub będzie prawdopodobnie wrażliwy. Należy zapoznać się z Charakterystykami Produktów Leczniczych stosowanych w skojarzeniu z produktem SIRTURO, w celu uzyskania informacji na temat szczególnych zaleceń dawkowania.

Zaleca się stosowanie produktu SIRTURO w terapii bezpośrednio nadzorowanej (ang. *directly observed therapy, DOT*).

Dawkowanie

Dorośli

Zalecane dawkowanie SIRTURO u pacjentów dorosłych (18 lat i starszych) przedstawia Tabela 1.

Tabela 1: Zalecana dawka produktu SIRTURO u dorosłych pacjentów

Populacja	Zalecenia dawkowania	
	Tygodnie 1 do 2	Tygodnie 3 to 24 ^a
Dorośli (18 lat i starsi)	400 mg doustnie raz na dobę	200 mg doustnie trzy razy w tygodniu

^a z co najmniej 48 godzinnym odstępem pomiędzy dawkami

Całkowita długość leczenia produktem SIRTURO wynosi 24 tygodnie. SIRTURO należy przyjmować z posiłkiem.

Dzieci i młodzież

Zalecane dawkowanie SIRTURO u dzieci i młodzieży (5 lat do mniej niż 18 lat), oparte na masie ciała, przedstawia Tabela 2.

Table 2: Zalecana dawka produktu SIRTURO u dzieci i młodzieży (5 lat do mniej niż 18 lat)

Masa ciała	Zalecenia dawkowania	
	Tygodnie 1 to 2	Tygodnie 3 to 24 ^a
Większa niż lub równa 15 kg do mniejszej niż 20 kg	160 mg doustnie raz na dobę	80 mg doustnie trzy razy w tygodniu
Większa niż lub równa 20 kg do mniejszej niż 30 kg	200 mg doustnie raz na dobę	100 mg doustnie trzy razy w tygodniu
Większa niż lub równa 30 kg	400 mg doustnie raz na dobę	200 mg doustnie trzy razy w tygodniu

^a z co najmniej 48 godzinnym odstępem pomiędzy dawkami

Całkowity czas leczenia produktem SIRTURO wynosi 24 tygodnie. SIRTURO należy przyjmować z posiłkiem.

Czas trwania terapii

Całkowita długość leczenia produktem SIRTURO wynosi 24 tygodnie. Dane dotyczące dłuższej terapii są bardzo ograniczone. Można rozważyć dłuższe leczenie pod dokładnym nadzorem w zakresie bezpieczeństwa, jeśli w celu wyleczenia, stosowanie produktu SIRTURO przez okres dłuższy niż 24 tygodnie jest konieczne (patrz punkt 4.8).

Pominięcie dawki

Pacjentów należy poinformować o konieczności przyjmowania produktu SIRTURO dokładnie zgodnie z zaleceniami i o ukończeniu całego cyklu leczenia.

W razie pominięcia dawki w trakcie pierwszych dwóch tygodni leczenia nie należy uzupełniać pominiętej dawki, lecz kontynuować zwykły schemat dawkowania.

W razie pominięcia dawki w okresie od trzeciego tygodnia, pacjent powinien przyjąć pominiętą dawkę tak szybko jak to możliwe oraz powrócić do schematu stosowania trzy razy w tygodniu. Łączna dawka produktu SIRTURO w okresie 7 dni nie powinna być większa niż zalecana dawka tygodniowa (z co najmniej 24 godzinnym odstępem pomiędzy kolejnymi podaniami).

Osoby w podeszłym wieku (≥ 65 lat)

Dane kliniczne dotyczące stosowania produktu SIRTURO u pacjentów w podeszłym wieku są ograniczone (n = 2).

Zaburzenia czynności wątroby

U pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby nie jest konieczne dostosowywanie dawki produktu SIRTURO (patrz punkt 5.2). SIRTURO należy stosować z ostrożnością u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 5.2). Nie badano produktu SIRTURO u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby i nie zaleca się jego stosowania w tej populacji.

Zaburzenia czynności nerek

U pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek nie jest konieczne dostosowywanie dawki. Produkt SIRTURO należy stosować z ostrożnością u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny < 30 ml/min) lub krańcową niewydolnością nerek wymagającą hemodializy lub dializy otrzewnowej (patrz punkt 5.2).

Dzieci i młodzież

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu SIRTURO u dzieci w wieku poniżej 5 lat lub masie ciała mniej niż 15 kg. Dane nie są dostępne.

SIRTURO może zostać włączony do schematu leczenia u dzieci w wieku co najmniej 5 lat i masie ciała co najmniej 15 kg z potwierdzoną lub prawdopodobną chorobą MDR-TB, która jest diagnozowana na podstawie objawów klinicznych płucnej MDR-TB, odpowiedniego kontekstu epidemiologicznego oraz zgodnie z międzynarodowymi i (lub) lokalnymi wytycznymi (patrz punkt 4.1).

Sposób podawania

Podanie doustne. Produkt SIRTURO należy przyjmować z posiłkiem, gdyż podawanie z jedzeniem zwiększa doustną biodostępność o około 2 razy (patrz punkt 5.2). Istnieje jedna metoda podawania tabletek SIRTURO 100 mg i cztery różne opcje podawania tabletek SIRTURO 20 mg. Każda metoda podawania wymaga podania produktu SIRTURO z pokarmem.

Tabletki SIRTURO 20 mg

Podawanie tabletek 20 mg pacjentom, którzy **mogą** połknąć tabletki w całości:

Tabletkę SIRTURO 20 mg należy połknąć w całości lub w dwóch równych częściach po podzieleniu wzdłuż linii podziału z wodą i pokarmem.

Podawanie tabletek 20 mg pacjentom, którzy **nie mogą** połknąć tabletek w całości:

Rozpuszczone w wodzie i podawane z napojem lub miękkim pokarmem

Dla pacjentów, którzy mają trudności z połknięciem całych tabletek, tabletkę SIRTURO 20 mg można rozpuścić w wodzie i podać. W celu ułatwienia podania, mieszaninę można dalej mieszać z napojem (np. wodą, produktem mlecznym, sokiem jabłkowym, pomarańczowym, żurawinowym lub napojem gazowanym) lub miękkim pokarmem (np. jogurtem, musem jabłkowym, puree bananowym lub owsianką) w następujący sposób:

- Rozpuścić tabletki w wodzie (maksymalnie 5 tabletek w 5 ml wody) w filiżance.
- Zawartość filiżanki należy dobrze wymieszać, aż do całkowitego rozproszenia tabletek, a następnie natychmiast podać doustnie zawartość filiżanki wraz z pokarmem. W celu ułatwienia podawania, rozproszoną w wodzie mieszaninę można jeszcze mieszać z co najmniej 5 ml napoju lub 1 łyżeczką miękkiego pokarmu, a następnie natychmiast podać doustnie zawartość filiżanki.
- Jeśli całkowita dawka to więcej niż 5 tabletek, powyższe czynności przygotowawcze należy powtarzać z odpowiednią ilością dodatkowych tabletek, aż do osiągnięcia pożądanej dawki.
- Upewnić się, że w filiżance nie pozostały żadne pozostałości tabletek, wypłukać napojem lub dodać więcej miękkiego pokarmu i natychmiast podać doustnie zawartość filiżanki.

Rozdrobnione i mieszane z miękkim pokarmem

Tabletkę SIRTURO 20 mg można rozdrobnić i mieszać z miękkimi pokarmami (np. jogurtem, musem jabłkowym, puree bananowym lub owsianką) bezpośrednio przed użyciem i podać doustnie. Upewnić się, że w pojemniku nie pozostały żadne resztki tabletek, dodać więcej miękkiego pokarmu i natychmiast podać zawartość.

Informacje na temat podawania przez sondę żywieniową znajdują się w punkcie 6.6.

Tabletki SIRTURO 100 mg

Tabletki SIRTURO 100 mg należy połknąć w całości popijając wodą.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Nie ma danych klinicznych dotyczących leczenia produktem SIRTURO:

- gruźlicy pozapłucnej (np. ośrodkowego układu nerwowego - OUN, kości)
- zakażeń innymi gatunkami prątków niż *Mycobacterium tuberculosis*
- utajonych zakażeń *Mycobacterium tuberculosis*.

Nie ma danych klinicznych dotyczących stosowania produktu SIRTURO jako elementu złożonych schematów leczenia zakażeń lekowrażliwymi szczepami *Mycobacterium tuberculosis*.

Oporność na bedakilinę

Bedakilina musi być stosowana wyłącznie w odpowiednim schemacie skojarzonym do leczenia MDR-TB, jak zalecają oficjalne wytyczne, takie jak WHO, aby zapobiec rozwojowi oporności na bedakilinę.

Śmiertelność

W 120-tygodniowym badaniu C208 u dorosłych, w którym produkt SIRTURO podawano przez 24 tygodnie w skojarzeniu ze schematem podstawowym, stwierdzono więcej zgonów w grupie otrzymującej produkt SIRTURO niż w grupie placebo (patrz punkt 5.1). Nie wyjaśniono tej dysproporcji zgonów; nie stwierdzono związku przyczynowego z leczeniem produktem SIRTURO. Dodatkowe informacje na temat zgonów w badaniu C209, patrz punkt 5.1.

Bezpieczeństwo sercowo-naczyniowe

Bedakilina wydłuża odstęp QTc. Przed leczeniem i co najmniej raz w miesiącu po rozpoczęciu leczenia bedakiliną należy wykonywać badanie EKG. Na początku leczenia należy zbadać, i w razie potrzeby wyrównać, stężenia potasu, wapnia i magnezu w osoczu. W razie stwierdzenia wydłużenia odstępu QT należy zbadać ponownie stężenia elektrolitów (patrz punkty 4.5 i 4.8).

Nie można wykluczyć addytywnego lub synergistycznego wpływu bedakiliny na wydłużenie odstępu QT, gdy jest podawana z innymi produktami leczniczymi wydłużającymi odstęp QT (w tym z delamanidem i lewofloksacyną) (patrz punkt 4.5). Należy zachować ostrożność podczas zalecania stosowania bedakiliny w skojarzeniu z produktami leczniczymi wydłużającymi odstęp QT. W razie konieczności jednoczesnego stosowania takich produktów leczniczych z bedakiliną, zaleca się obserwację kliniczną z częstym wykonywaniem EKG.

W razie konieczności jednoczesnego stosowania klofazyminy z bedakiliną, zaleca się obserwację kliniczną z częstym wykonywaniem EKG (patrz punkt 4.5).

Nie należy rozpoczynać leczenia produktem SIRTURO u pacjentów z poniższymi stanami, chyba że korzyści ze stosowania bedakiliny przeważają nad ryzykiem:

- niewydolnością serca;
- skorygowanym odstępem QT wg metody Fridericia (QTcF) > 450 ms (potwierdzony w powtórny EKG);
- wrodzonym lub dziedzicznym wydłużeniem odstępu QT;
- niedoczynnością tarczycy obecnie lub w wywiadzie;
- bradyarytmią obecnie lub w wywiadzie;
- częstoskurczem komorowym typu *torsade de pointes* w wywiadzie;
- jednocześnie stosujących antybiotyki fluorochinolonowe, które wykazują tendencję do wydłużania odstępu QT (np. gatyfloksacyna, moksyflokscyna i sparfloksacyna);
- hipokaliemią.

Leczenie produktem SIRTURO należy przerwać, gdy u pacjenta wystąpi:

- istotna klinicznie arytmia komorowa;
- odstęp QTcF >500 ms (potwierdzony w powtórny EKG).

W razie omdlenia należy wykonać EKG, czy nie występuje wydłużenie odstępu QT.

Bezpieczeństwo w zakresie wątroby

W trakcie badań klinicznych u dorosłych, dzieci i młodzieży podczas podawania produktu SIRTURO ze schematem podstawowym zaobserwowano zwiększenie aktywności aminotransferaz z lub bez towarzyszącego zwiększenia stężenia całkowitej bilirubiny o $\geq 2x$ GGN (górną granicę normy) (patrz punkt 4.8). Należy kontrolować pacjentów w ciągu całego leczenia, gdyż zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych ujawniało się powoli i następowało stopniowo w ciągu 24 tygodni. Należy obserwować objawy i wykonywać badania laboratoryjne (AlAT, AspAT, fosfataza alkaliczna i bilirubina) na początku terapii, co miesiąc w trakcie jej trwania oraz w razie potrzeby. W razie przekroczenia wartości AlAT lub AspAT o 5 razy powyżej górnej granicy normy, należy zweryfikować schemat dawkowania oraz odstawić produkt SIRTURO i (lub) każdy hepatotoksyczny produkt leczniczy ze schematu.

W trakcie leczenia produktem SIRTURO należy unikać stosowania innych hepatotoksycznych produktów leczniczych i alkoholu, szczególnie u pacjentów ze zmniejszoną rezerwą wątrobową.

Dzieci i młodzież

Przewiduje się, że u dzieci i młodzieży o masie ciała od 30 do 40 kg średnia ekspozycja będzie większa niż u dorosłych (patrz punkt 5.2). Może to być związane ze zwiększonym ryzykiem wydłużenia odstępu QT lub hepatotoksyczności.

Interakcje z innymi produktami leczniczymi:

induktory CYP3A4

Bedakilina jest metabolizowana przy udziale CYP3A4. Jednoczesne podawanie bedakiliny z produktami leczniczymi indukującymi CYP3A4 może skutkować zmniejszeniem stężeń osoczowych bedakiliny i działania terapeutycznego. Dlatego należy unikać jednoczesnego podawania bedakiliny i umiarkowanych lub silnych induktorów CYP3A4 stosowanych układowo (patrz punkt 4.5).

inhibitory CYP3A4

Jednoczesne podawanie bedakiliny z umiarkowanymi lub silnymi inhibitorami CYP3A4 może skutkować zwiększeniem ekspozycji na bedakilinę, co może zwiększyć ryzyko działań niepożądanych (patrz punkt 4.5). Dlatego należy unikać jednoczesnego podawania bedakiliny i umiarkowanych lub silnych inhibitorów CYP3A4 stosowanych układowo, przez okres dłuższy niż 14 kolejnych dni. W razie konieczności zastosowania skojarzenia, zaleca się częstsze monitorowanie EKG oraz kontrolowanie aktywności aminotransferaz.

Pacjenci z zakażeniem ludzkim wirusem niedoboru odporności (HIV)

Brak danych klinicznych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania jednocześnie leków przeciwretrowirusowych i bedakiliny.

Dostępne są jedynie ograniczone dane kliniczne dotyczące skuteczności bedakiliny u dorosłych pacjentów z zakażeniem HIV, niestosujących terapii przeciwretrowirusowej (ARV). U wszystkich badanych pacjentów liczba komórek CD4+ była większa niż 250×10^6 komórek/l ($n = 22$; patrz punkt 4.5).

Nietolerancja laktozy i niedobór laktazy

Tabletki SIRTURO 100 mg

Tabletki SIRTURO 100 mg zawierają laktozę. Tabletki SIRTURO 100 mg nie powinny być stosowane u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, całkowitym niedoborem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie zbadano do końca wydalania bedakiliny w warunkach *in vivo*. CYP3A4 jest głównym izoenzymem CYP uczestniczącym w metabolizmie *in vitro* bedakiliny i powstawaniu *N*-monodemetylo metabolitu (M2). Wydalanie bedakiliny z moczem jest nieistotne. Bedakilina i M2 nie są substratami ani inhibitorami glikoproteiny-P.

Induktory CYP3A4

Ekspozycja na bedakilinę może ulec zmniejszeniu podczas jednoczesnego podawania z induktorami CYP3A4.

W badaniu interakcji pojedynczej dawki bedakiliny i podawanej raz na dobę ryfampicyny (silnego induktora) u zdrowych dorosłych osób wykazano, że ekspozycja (AUC) na bedakilinę zmniejszyła się o 52% [90% CI (-57; -46)]. Ze względu na prawdopodobieństwo osłabienia działania terapeutycznego bedakiliny z powodu zmniejszenia ekspozycji układowej, należy unikać jednoczesnego podawania bedakiliny z umiarkowanymi lub silnymi induktorami CYP3A4 (np. efawirenzem, etrawiryną, ryfamycynami, w tym ryfampicyną, ryfapentyną i ryfabutyną, karbamazepiną, fenytoiną i zielem dziurawca zwyczajnego [*Hypericum perforatum*]), stosowanymi układowo.

Inhibitory CYP3A4

Ekspozycja na bedakilinę może ulec zwiększeniu podczas jednoczesnego podawania z inhibitorami CYP3A4.

Krótkotrwałe jednoczesne podawanie bedakiliny i ketokonazolu (silnego inhibitora CYP3A4) zdrowym dorosłym osobom skutkowało zwiększeniem ekspozycji (AUC) na bedakilinę o 22% [90% CI (12; 32)]. Bardziej wyraźny wpływ na bedakilinę można stwierdzić podczas wydłużonego skojarzonego podawania z ketokonazolem lub innymi inhibitorami CYP3A4.

Brak danych dotyczących bezpieczeństwa, z badań po podaniu wielokrotnym bedakiliny, z zastosowaniem większej dawki niż zalecana. Ze względu na prawdopodobieństwo wystąpienia działań niepożądanych z powodu zwiększenia ekspozycji układowej, należy unikać jednoczesnego podawania bedakiliny z umiarkowanymi lub silnymi inhibitorami CYP3A4 (np. cyprofloksacyna, erytromycyna, flukonazol, klarytromycyna, ketokonazol, rytonawir), stosowanymi układowo przez okres dłuższy niż 14 kolejnych dni. W razie konieczności zastosowania skojarzenia, zaleca się częstsze monitorowanie EKG oraz kontrolowanie aktywności aminotransferaz (patrz punkt 4.4).

Inne przeciwprątkowe produkty lecznicze

Krótkotrwałe jednoczesne podawanie bedakiliny i izoniazydu/pirazynamidu zdrowym dorosłym osobom nie skutkowało klinicznie istotnymi zmianami ekspozycji (AUC) na bedakilinę, izoniazyd lub pirazynamid. Nie jest konieczne dostosowywanie dawki izoniazydu lub pirazynamidu w razie podawania jednoczesnego z bedakiliną.

W badaniu klinicznym z kontrolą placebo, u pacjentów z zakażeniem *Mycobacterium tuberculosis* wielolekooporną, nie stwierdzono znaczącego wpływu jednocześnie podawanej bedakiliny na farmakokinetykę etambutolu, kanamycyny, pirazynamidu, ofloksacyny i cykloseryny.

Przeciwwirusowe produkty lecznicze

W badaniu interakcji u osób dorosłych po podaniu pojedynczej dawki bedakiliny i wielokrotnych dawek lopinawiru/rytonawiru wykazano, że ekspozycja (AUC) na bedakilinę zwiększyła się o 22% [90% CI (11; 34)]. Bardziej wyraźny wpływ na ekspozycję bedakiliny w osoczu można stwierdzić podczas wydłużonego skojarzonego podawania z lopinawirem/rytonawirem. Opublikowane dane dotyczące dorosłych pacjentów, leczonych bedakiliną jako elementem terapii lekoopornej gruźlicy i stosujących terapię przeciwwirusową opartą o lopinawir/rytonawir wskazują, że ekspozycja na bedakilinę (AUC) w okresie 48 godzin wzrasta około dwukrotnie. To zwiększenie ekspozycji wynika prawdopodobnie z działania rytonawiru. Jeśli korzyści przeważają nad ryzykiem, produkt SIRTURO można stosować z ostrożnością w skojarzeniu z lopinawirem/rytonawirem. Oczekuje się zwiększenia ekspozycji bedakiliny w osoczu, gdy jest podawana jednocześnie z innymi wzmocnionymi rytonawirem inhibitorami proteazy. Należy zauważyć, że nie zaleca się zmiany dawkowania bedakiliny w przypadku jednoczesnego stosowania z lopinawirem/rytonawirem i innymi wzmocnionymi rytonawirem inhibitorami proteazy HIV. Brak danych uzasadniających zmniejszenie dawki bedakiliny w tych okolicznościach.

Jednoczesne podanie pojedynczej dawki bedakiliny i wielokrotnych dawek newirapiny osobom dorosłym nie skutkowało klinicznie istotnymi zmianami ekspozycji na bedakilinę. Brak danych klinicznych dotyczących jednoczesnego stosowania bedakiliny i leków antyretrowirusowych u dorosłych pacjentów z jednoczesnym zakażeniem HIV i wielolekooporną *Mycobacterium tuberculosis* (patrz punkt 4.4). Efawirenz jest umiarkowanym induktorem aktywności CYP3A4 i jednoczesne podawanie z bedakiliną może skutkować zmniejszeniem ekspozycji i utratą działania, dlatego też nie zaleca się tego skojarzenia.

Produkty lecznicze wydłużające odstęp QT

Dostępne są ograniczone dane dotyczące możliwości wystąpienia interakcji farmakodynamicznych pomiędzy bedakiliną i produktami leczniczymi, które wydłużają odstęp QT. W badaniu interakcji

bedakiliny i ketokonazolu u osób dorosłych, zaobserwowano większy wpływ na QTc po powtarzanych dawkach bedakiliny i ketokonazolu w skojarzeniu niż po powtarzanych dawkach produktów leczniczych podawanych osobno. Nie można wykluczyć addytywnego lub synergistycznego wpływu bedakiliny na wydłużenie odstępu QT, gdy jest podawana z innymi produktami leczniczymi wydłużającymi odstęp QT i zaleca się częstą kontrolę (patrz punkt 4.4).

Odstęp QT, a jednoczesne podawanie klofazyminy

W otwartym badaniu fazy IIb stwierdzono większe wydłużenia odstępu QTcF u 17 dorosłych osób, które stosowały jednocześnie klofazyminę w tygodniu 24 (średnia zmiana z punktu odniesienia = 31,9 ms) niż u osób, które nie stosowały jednocześnie klofazyminy w tygodniu 24 (średnia zmiana z punktu odniesienia = 12,3 ms) (patrz punkt 4.4).

Dzieci i młodzież

Badania dotyczące interakcji przeprowadzono wyłącznie u dorosłych.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Dostępne są ograniczone dane dotyczące stosowania produktu SIRTURO u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach nie wykazały bezpośredniego ani pośredniego szkodliwego wpływu na reprodukcję (patrz punkt 5.3). W celu zachowania ostrożności należy unikać stosowania produktu SIRTURO w okresie ciąży, chyba, że korzyści z leczenia przeważają nad ryzykiem.

Karmienie piersią

Bedakilina przenika do mleka ludzkiego. W nielicznych publikacjach opisano większe stężenia bedakiliny w mleku ludzkim niż w osoczu matki. U jednego niemowlęcia karmionego piersią, pojedyncze, losowo wybrane stężenie bedakiliny w osoczu było podobne do stężenia w osoczu matki; u matki występowało duże stężenie bedakiliny w mleku, przy czym proporcje pomiędzy stężeniem w mleku, a stężeniem w osoczu wynosiły 14:1. Jest to zgodne z danymi z badań na zwierzętach (patrz punkt 5.3). Dostępne informacje wskazują, że ekspozycja ogólnoustrojowa u niemowląt karmionych piersią może osiągnąć poziom podobny do obserwowanego u karmiących matek leczonych bedakiliną. Kliniczne konsekwencje tej ekspozycji nie są znane. Kobiety leczone bedakiliną nie powinny karmić piersią.

Płodność

Brak danych dotyczących wpływu bedakiliny na płodność u ludzi. U samic szczurów bedakilina nie wpływała na kojarzenie się w pary ani na płodność, jednakże stwierdzano pewne działania u samców szczurów (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Bedakilina może mieć niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Niektórzy pacjenci stosujący bedakilinę zgłaszali zawroty głowy, co należy uwzględnić przy ocenie zdolności pacjenta do prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn (patrz punkt 4.8).

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

W zbiorczych danych z badań klinicznych fazy IIb (kontrolowanych i niekontrolowanych, C208 i C209), obejmujących 335 dorosłych pacjentów, którzy otrzymywali produkt SIRTURO w skojarzeniu

ze schematem podstawowym przeciwprątkowych produktów leczniczych, zidentyfikowano działania niepożądane produktu SIRTURO. Podstawa oceny związków przyczynowych między działaniami niepożądanymi, a produktem SIRTURO nie ograniczała się tylko do tych badań, lecz wykorzystano także przegląd zbiorczych danych bezpieczeństwa z badań fazy I i IIa u osób dorosłych.

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi (>10,0% pacjentów), stwierdzonymi podczas leczenia produktem SIRTURO w badaniach kontrolowanych były: nudności (35,3% w grupie otrzymującej produkt SIRTURO vs. 25,7% w grupie placebo), ból stawów (29,4% vs. 20,0%), ból głowy (23,5% vs. 11,4%), wymioty (20,6% vs. 22,9%) i zawroty głowy (12,7% vs. 11,4%). Należy zapoznać się z Charakterystykami Produktów Leczniczych stosowanych w skojarzeniu z produktem SIRTURO w celu uzyskania informacji na temat ich działań niepożądanych.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

W poniższej tabeli przedstawiono działania niepożądane produktu SIRTURO stwierdzone podczas badań kontrolowanych u 102 dorosłych pacjentów leczonych produktem SIRTURO.

Działania niepożądane wymienione poniżej sklasyfikowano zgodnie z klasyfikacją układów i narządów (SOC) oraz częstością występowania. Kategorie częstości zdefiniowano zgodnie z następującą konwencją: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$).

Klasyfikacja układów i narządów (SOC)	Kategoria częstości	Działanie niepożądane
Zaburzenia układu nerwowego	Bardzo często	ból głowy, zawroty głowy
Zaburzenia serca	Często	wydłużenie odstępu QT
Zaburzenia żołądka i jelit	Bardzo często	nudności, wymioty
	Często	biegunka
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Często	zwiększenie aktywności aminotransferaz*
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Bardzo często	ból stawów
	Często	ból mięśni

* Termin „zwiększenie aktywności aminotransferaz” obejmuje: zwiększenie aktywności AspAT, ALAT, zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, nieprawidłową czynność wątroby oraz zwiększenie aktywności aminotransferaz (patrz punkt poniżej).

Opis wybranych działań niepożądanych

Sercowo-naczyniowe

W kontrolowanym badaniu fazy IIb (C208), stwierdzano średnie wydłużenia w porównaniu do wartości początkowych, odstępu QTcF od pierwszej oceny w trakcie leczenia (9,9 ms w tygodniu 1 dla produktu SIRTURO, a 3,5 ms dla placebo). Największe średnie wydłużenie odstępu QTcF w porównaniu do wartości początkowych podczas 24 tygodni leczenia produktem SIRTURO, wynosiło 15,7 ms (w tygodniu 18). Po zakończeniu leczenia produktem SIRTURO (np. po tygodniu 24), wydłużenie odstępu QTcF w grupie produktu SIRTURO stopniowo zmniejszało się.

Największe średnie wydłużenie odstępu QTcF w porównaniu do wartości początkowych w grupie placebo podczas pierwszych 24 tygodni wyniosło 6,2 ms (także w tygodniu 18) (patrz punkt 4.4).

W fazie IIb, otwartego badania (C209), w którym pacjenci bez innych możliwości leczenia otrzymywali inne produkty przeciwgruźlicze lecznicze, które wydłużają odstęp QT, w tym klofazyminę, jednoczesne stosowanie produktu SIRTURO skutkowało dodatkowym wydłużeniem odstępu QT, proporcjonalnym do liczby produktów leczniczych w schemacie, wydłużających odstęp QT.

U pacjentów otrzymujących sam produkt SIRTURO bez innych produktów leczniczych wydłużających odstęp QT stwierdzono maksymalne zwiększenie QTcF w porównaniu do wartości wyjściowych o 23,7 ms, bez przekroczenia czasu QT ponad 480 ms, podczas gdy u pacjentów z co najmniej 2 innymi produktami leczniczymi wydłużającymi odstęp QT stwierdzono maksymalne zwiększenie QTcF w porównaniu do wartości wyjściowych o 30,7 ms, skutkujące przekroczeniem czasu trwania QTcF u jednego pacjenta ponad 500 ms.

W bazie danych bezpieczeństwa nie udokumentowano przypadków *torsade de pointes* (patrz punkt 4.4). Dodatkowe informacje dotyczące pacjentów stosujących jednocześnie klofazyminę - patrz punkt 4.5, odstęp QT i jednoczesne stosowanie klofazyminy.

Zwiększenie aktywności aminotransferaz

Podczas badania C208 (faza 1 i 2), zwiększenie aktywności aminotransferaz, przekraczające co najmniej 3 x górną granicę normy, występowało częściej w grupie otrzymującej produkt SIRTURO (11/102 [10,8%] vs. 6/105 [5,7%]) w grupie otrzymującej placebo. W grupie otrzymującej produkt SIRTURO, większość tych zmian wystąpiło w ciągu 24 tygodni leczenia i były one odwracalne. Podczas fazy 2 badania C208 stwierdzono zwiększenie aktywności aminotransferaz u 7/79 (8,9%) pacjentów w grupie SIRTURO w porównaniu do 1/81 (1,2%) w grupie placebo.

Dzieci i młodzież

Ocena bezpieczeństwa stosowania bedakiliny oparta jest na danych pochodzących od 30 dzieci i nastolatków w wieku co najmniej 5 lat z potwierdzoną lub prawdopodobną infekcją MDR-TB (patrz punkt 5.1).

Generalnie, nie stwierdzono żadnych różnic w profilu bezpieczeństwa u nastolatków w wieku 14 lat do mniej niż 18 lat (N=15) w porównaniu z obserwowanym w populacji dorosłych.

U dzieci w wieku od 5 lat do mniej niż 11 lat (N=15) najczęstsze działania niepożądane związane były ze zwiększeniem aktywności enzymów wątrobowych (5/15, 33%), zgłaszane jako zwiększenie aktywności ALAT/AspAT i hepatotoksyczności; hepatotoksyczność doprowadziła do przerwania stosowania produktu SIRTURO u trzech pacjentów. Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych było odwracalne po zaprzestaniu stosowania produktu SIRTURO i schematu podstawowego. Wśród tych 15 dzieci nie odnotowano zgonów podczas leczenia produktem SIRTURO.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Al. Jerozolimskie 181C
PL-02-222 Warszawa
Tel.: + 48 22 49 21 301
Faks: + 48 22 49 21 309
Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>
Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Nie zgłoszono przypadków zamierzonego lub przypadkowego przedawkowania bedakiliny podczas badań klinicznych. W badaniu u 44 dorosłych zdrowych osób, którzy przyjęli pojedynczą dawkę 800 mg produktu SIRTURO, stwierdzono działania niepożądane zbieżne ze stwierdzonymi w badaniach klinicznych podczas stosowania zalecanej dawki (patrz punkt 4.8).

Brak doświadczeń dotyczących leczenia ostrego przedawkowania produktu SIRTURO. W razie zamierzonego lub przypadkowego przedawkowania należy podjąć ogólne czynności podtrzymujące funkcje życiowe, w tym monitorowanie funkcji życiowych i EKG (odstęp QT). Dalsze postępowanie powinno być według wskazań klinicznych lub zgodnie z zaleceniami krajowego ośrodka zatruc, jeśli są dostępne. Dializa nie usunie bedakiliny z osocza, ponieważ wiąże się ona w znacznym stopniu z białkami osocza. Należy rozważyć monitorowanie stanu klinicznego.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwprątkowe, leki stosowane w leczeniu gruźlicy, inne; kod ATC: J04AK05

Mechanizm działania

Bedakilina jest diarylochinoliną. Bedakilina wybiórczo hamuje syntetazę ATP (adenozyno-5'-trifosforan) prątków, kluczowy enzym biorący udział w wytwarzaniu energii *Mycobacterium tuberculosis*. Zahamowanie syntetazy ATP skutkuje działaniem bakteriobójczym na replikujące i niereplikujące prątki gruźlicy.

Działanie farmakodynamiczne

Bedakilina działa na *Mycobacterium tuberculosis* z minimalnym stężeniem hamującym (MIC) na wrażliwe i odporne szczepy (wielolekooporne, w tym o rozszerzonej oporności) w zakresie $\leq 0,008-0,12$ mg/l. Uważa się, że *N*-monodemetylowany metabolit (M2) nie odgrywa znaczącej roli w skuteczności klinicznej, z powodu małej średniej ekspozycji (23% do 31%) u ludzi i mniejszego działania przeciwprątkowego (3- do 6-razy mniejsze) w porównaniu do związku wyjściowego.

Wewnątrzkomórkowe działanie bakteriobójcze bedakiliny, głównie za pomocą makrofagów otrzewnowych i makrofagopodobnych linii komórkowych, było większe, niż jej działanie pozakomórkowe. Bedakilina działa bakteriobójczo również na uśpione (niereplikujące) prątki gruźlicy. W modelu zakażenia TB u myszy, bedakilina wykazała działanie bakteriobójcze i sterylizujące.

Bedakilina ma działanie bakteriostatyczne na wiele niegruźliczych gatunków prątków. *Mycobacterium xenopi*, *Mycobacterium novocastrense*, *Mycobacterium shimoidei* i niegruźlicze gatunki uważa się za dziedzicznie odporne na bedakilinę.

Zależności farmakokinetyczno-farmakodynamiczne

Nie stwierdzono u pacjentów zależności farmakokinetyczno-farmakodynamicznych w zakresie stężeń uzyskiwanych przy stosowaniu dawek terapeutycznych.

Mechanizmy oporności

Nabyte mechanizmy oporności dotyczące MIC bedakiliny obejmują mutację w genie *atpE*, który koduje syntazę ATP target, oraz w genie *Rv0678*, który reguluje ekspresję pompy wypływu MmpS5-MmpL5. Docelowe mutacje powstałe podczas badań nieklinicznych, prowadziły do zwiększenia wartości MIC bedakiliny od 8 do 133 razy, co skutkowało wartościami MIC w zakresie od 0,25 do 4,0 mg/l. W izolatach z badań nieklinicznych i klinicznych stwierdzano mutacje związane z wpływem. Prowadziło to do zwiększenia wartości MIC bedakiliny od 2 do 8 razy, co skutkowało wartościami MIC w zakresie od 0,25 do 0,50 mg/l. Większość izolatów opornych fenotypowo na bedakilinę wykazuje oporność krzyżową na klofazyminę. Izolaty odporne na klofazyminę mogą nadal być wrażliwe na bedakilinę.

Wpływ wysokich wartości MIC bedakiliny, obecność mutacji *Rv0678* na początku badań i (lub) zwiększenie wartości MIC bedakiliny po rozpoczęciu badań na wyniki mikrobiologiczne jest niejasny, z powodu małej liczby takich przypadków w badaniach II fazy.

Punkty graniczne – badanie wrażliwości

W razie możliwości, laboratorium mikrobiologiczne powinno dostarczyć lekarzowi wyniki wrażliwości *in vitro* na przeciwinfekcyjne produkty lecznicze, stosowane w lokalnych szpitalach oraz

raporty okresowe, opisujące profil wrażliwości patogenów wewnątrzszpitalnych i środowiskowych. Te raporty powinny ułatwić lekarzowi wybór odpowiednich produktów leczniczych.

Punkty graniczne

Graniczne wartości minimalnego stężenia hamującego (MIC) są następujące:

Epidemiologiczne stężenie graniczne (ang. Epidemiological Cut-Off, ECOFF)	0,25 mg/l
Kliniczne punkty graniczne	$S \leq 0,25 \text{ mg/l}$; $R > 0,25 \text{ mg/l}$
S = wrażliwe	
R = oporne	

Gatunki bakterii wykazujące zwykle wrażliwość

Mycobacterium tuberculosis

Drobnoustroje wykazujące oporność dziedziczną

Mycobacterium xenopi

Mycobacterium novocastrense

Mycobacterium shimoidei

Drobnoustroje nie będące mykobakteriami

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Następujące definicje mają zastosowanie do użytych kategorii oporności:

Wielolekooporny szczep *Mycobacterium tuberculosis* (MDR_{H&R}-TB): izolat oporny na co najmniej izoniazyd i ryfampicynę, lecz wrażliwy na fluorochinolony i leki drugiego rzutu w iniekcjach.

Gruźlica o rozszerzonej oporności na leki typu:

pre-XDR-TB: izolat oporny na izoniazyd, ryfampicynę i (lub) jakikolwiek fluorochinolon lub co najmniej jeden lek iniekcyjny drugiego rzutu (ale nie fluorochinolon i lek iniekcyjny drugiego rzutu jednocześnie);

XDR-TB: izolat oporny na izoniazyd, ryfampicynę, jakikolwiek fluorochinolon i co najmniej jeden lek iniekcyjny drugiego rzutu.

Podwójnie zaślepienie, randomizowane badanie fazy IIb z kontrolą placebo (C208) oceniało działanie przeciwbakteryjne, bezpieczeństwo i tolerancję produktu SIRTURO u dorosłych pacjentów z niedawno wykrytym w płwocinie MDR_{H&R}- i pre-XDR-TB. Pacjenci otrzymywali produkt SIRTURO (n = 79) lub placebo (n = 81) przez 24 tygodnie w skojarzeniu z preferowanym 5-lekowym schematem podstawowym (BR), składającym się z etionamidu, kanamycyny, pirazynamidu, ofloksacyny i cykloseryny/teryzydnu.

Po zakończeniu 24-tygodniowej fazy badania, schemat podstawowy kontynuowano do 18 - 24 miesięcy leczenia wielolekoopornego zakażenia *Mycobacterium tuberculosis*. Końcowej oceny dokonano w tygodniu 120. Podstawowa demografia była następująca: mężczyźni 63,1%, mediana wieku 34 lata, rasa czarna 35%, a 15% pacjentów było HIV pozytywnych. Jamy w jednym z płuc stwierdzono u 58% pacjentów, a w obu płucach u 16%. Wśród pacjentów z pełnym statusem oporności 76% (84/111) było zakażonych szczepem MDR_{H&R}-TB, a 24% (27/111) szczepem pre-XDR-TB.

Produkt SIRTURO podawano w dawce 400 mg raz na dobę przez pierwsze 2 tygodnie, a następnie w dawce 200 mg 3 razy w tygodniu przez kolejne 22 tygodnie.

Pierwszorzędownym parametrem oceny był czas do konwersji posiewu płwociny (to znaczy odstęp czasowy pomiędzy pierwszą dawką produktu SIRTURO i pierwszym z dwu kolejnych negatywnych posiewów płwociny pobranych w odstępie co najmniej 25 dni) podczas leczenia produktem SIRTURO lub placebo (mediana czasu do konwersji wyniosła 83 dni dla grupy SIRTURO, 125 dni dla grupy placebo (iloraz ryzyka, 95% CI: 2,44 [1,57; 3,80]), $p < 0,0001$).

W grupie produktu SIRTURO nie stwierdzono lub stwierdzono tylko niewielkie różnice w czasie do konwersji posiewu oraz odsetkach konwersji pomiędzy pacjentami z pre-XDR-TB i pacjentami z MDR_{H&R}-TB.

Odsetki odpowiedzi w tygodniach 24 i 120 (np. około 6 miesięcy po przerwaniu całego leczenia) przedstawia Tabela 3.

Tabela 3: Status konwersji posiewu				
Status konwersji posiewu, n (%)	populacja mITT			
	n	SIRTURO/BR	n	Placebo/BR
Wszystkie z odpowiedzią w tygodniu 24	66	52 (78,8%)	66	38 (57,6%)
Pacjenci z MDR _{H&R} -TB	39	32 (82,1%)	45	28 (62,2%)
Pacjenci zakażeni z pre-XDR-TB	15	11 (73,3%)	12	4 (33,3%)
Wszystkie bez odpowiedzi* w tygodniu 24	66	14 (21,2%)	66	28 (42,4%)
Wszystkie z odpowiedzią w tygodniu 120	66	41 (62,1%)	66	29 (43,9%)
Pacjenci z MDR _{H&R} -TB	39 [#]	27 (69,2%)	46 ^{#§}	20 (43,5%)
Pacjenci zakażeni z pre-XDR-TB	15 [#]	9 (60,0%)	12 [#]	5 (41,7%)
Wszystkie bez odpowiedzi* w tygodniu 120	66	25 (37,9%)	66	37 (56,1%)
<i>Brak konwersji</i>	66	8 (12,1%)	66	15 (22,7%)
<i>nawrót</i> [†]	66	6 (9,1%)	66	10 (15,2%)
<i>Zakończenie leczenia lecz z konwersją</i>	66	11 (16,7%)	66	12 (18,2%)

* Pacjenci którzy zmarli podczas badania lub zakończyli badanie zostali sklasyfikowani jako brak odpowiedzi.

[†] Nawrót w badaniu rozpoznawano, gdy stwierdzono dodatni wynik posiewu po lub podczas leczenia po wcześniejszej konwersji posiewu płwociny.

[#] Dla 20 osób w populacji mITT (12 w grupie SIRTURO i 8 w grupie placebo) nie był dostępny zakres oporności na podstawie wyników centralnego laboratorium badania wrażliwości. Te osoby wykluczono z analizy podgrupy wg zakresu oporności szczepu *M. tuberculosis*.

[§] Wyniki centralnego laboratorium badania wrażliwości były dostępne dla jednej dodatkowej osoby z grupy placebo po analizie pośredniej z 24 tygodni.

Otwarte badanie C209 oceniało bezpieczeństwo, tolerancję i skuteczność produktu SIRTURO w 24-tygodniowej terapii jako elementu zindywidualizowanego schematu leczenia 233 dorosłych pacjentów z dodatnim wynikiem posiewu w ciągu 6 miesięcy przed selekcją. Do badania włączono pacjentów z trzech kategorii oporności (MDR_{H&R}-, pre-XDR- i XDR-TB).

Pierwszorzędowy punkt końcowy skuteczności to czas do konwersji posiewu płwociny podczas leczenia produktem SIRTURO (mediana 57 dni, dla 205 pacjentów z wystarczającymi danymi). W tygodniu 24 konwersję posiewu płwociny stwierdzono u 163/205 (79,5%) pacjentów. Odsetki konwersji w tygodniu 24 były większe (87,1%; 81/93) u pacjentów z MDR_{H&R}-TB, 77,3% (34/44) u pacjentów z pre-XDR-TB i najmniejsze (54,1; 20/37) pacjentów z XDR-TB. Dla 32 osób w populacji mITT nie był dostępny zakres oporności na podstawie wyników centralnego laboratorium badania wrażliwości. Te osoby wykluczono z analizy podgrupy wg zakresu oporności szczepu *Mycobacterium tuberculosis*.

W tygodniu 120, konwersję posiewu płwociny stwierdzono u 148/205 (72,2%) pacjentów. Odsetki konwersji w tygodniu 120 były największe (73,1%; 68/93) u pacjentów z MDR_{H&R}-TB, 70,5% (31/44) u pacjentów z pre-XDR-TB, a najmniejsze (62,2%; 23/37) u pacjentów z XDR-TB.

Zarówno w tygodniu 24 jak i 120 odsetki odpowiedzi były większe u pacjentów stosujących 3 lub więcej czynnych substancji *in vitro* w ich schemacie podstawowym.

Ze 163 pacjentów z odpowiedzią w tygodniu 24, 139 pacjentów (85,3%) miało nadal odpowiedź w tygodniu 120. Dwudziestu czterech z tych pacjentów z odpowiedzią po 24 tygodniach (14,7%) zostało uznanych za nie mających odpowiedzi w tygodniu 120, z czego 19 pacjentów przedwcześnie przerwało badanie z powodu konwersji posiewu, a 5 pacjentów doświadczyło nawrotu. Z 42 pacjentów bez odpowiedzi w tygodniu 24, potwierdzoną konwersję posiewu po tygodniu 24 (np. po zakończeniu podawania bedakiliny lecz z kontynuacją schematu podstawowego) miało 9 pacjentów (21,4%), co utrzymywało się w tygodniu 120.

Śmiertelność

W randomizowanej fazie IIb badania (C208, faza 2) stwierdzono większy odsetek zgonów w grupie otrzymującej produkt SIRTURO (12,7%; 10/79 pacjentów) w porównaniu z placebo (3,7%; 3/81 pacjentów). Po tygodniu 120 zgłoszono jeden zgon w grupie SIRTURO i jeden zgon w grupie placebo. W grupie SIRTURO, wszystkie pięć zgonów spowodowanych gruźlicą miało miejsce u pacjentów, których status posiewu z płwociny z ostatniej wizyty określono jako „bez konwersji”. Przyczyny śmierci u pozostałych pacjentów otrzymujących SIRTURO były następujące: zatrucie alkoholem, zapalenie wątroby/marskość wątroby, wstrząs septyczny/zapalenie otrzewnej, incydent naczyniowo-mózgowy i wypadek motocyklowy. Jeden z dziesięciu zgonów w grupie SIRTURO (z powodu zatrucia alkoholowego) wystąpił podczas 24-tygodniowego okresu leczenia. Pozostałe 9 zgonów u otrzymujących SIRTURO wystąpiło po zakończeniu leczenia tym lekiem (zakres 86-911 dni po-SIRTURO; mediana 344 dni). Nie wyjaśniono zaobserwowanej dysproporcji zgonów pomiędzy grupami. Nie można było dostrzec charakterystycznych cech pomiędzy zgonem, konwersją posiewu płwociny, nawrotem, wrażliwością na inne produkty lecznicze stosowane w leczeniu gruźlicy, statusem infekcji ludzkim wirusem niedoboru odporności, lub nasileniem choroby. W trakcie badania nie było dowodów na poprzedzające znaczące wydłużenie odstępu QT lub klinicznie istotne zaburzenia rytmu serca u któregośkolwiek pacjenta, który zmarł.

W otwartym badaniu Fazy IIb (C209) zmarło 6,9% (16/233) pacjentów. Najczęstszą przyczyną zgonu zgłaszaną przez badacza była gruźlica (9 pacjentów). Wszyscy pacjenci z wyjątkiem jednego, którzy zmarli z powodu gruźlicy, nie mieli konwersji lub mieli nawrót. Przyczyny zgonów pozostałych pacjentów były różne.

Dzieci i młodzież

Farmakokinetyka, bezpieczeństwo stosowania i tolerancja produktu leczniczego SIRTURO w połączeniu ze schematem podstawowym zostały ocenione w badaniu C211, jednoramiennym, otwartym, wielokohortowym badaniu fazy 2. u 30 pacjentów z potwierdzonym lub prawdopodobnym zakażeniem MDR-TB.

Młodzież (od 12 lat do mniej niż 18 lat)

Piętnastu pacjentów miało medianę wieku 16 lat (zakres 14-17 lat), masę ciała od 38 do 75 kg i 80% było płci żeńskiej, 53,3% rasy czarnej, a 13,3% azjatyckiej. Pacjenci mieli ukończyć co najmniej 24 tygodnie leczenia produktem SIRTURO podawanym w dawce 400 mg raz na dobę przez pierwsze 2 tygodnie i 200 mg 3 razy na tydzień przez kolejne 22 tygodnie z zastosowaniem tabletek 100 mg.

W podgrupie pacjentów z dodatnim wynikiem posiewu MDR-TB z płuc na początku badania, leczenie schematem obejmującym bedakilinę spowodowało konwersję do negatywnego wyniku posiewu u 75,0% (6/8 pacjentów ocenianych mikrobiologicznie) w 24. tygodniu.

Dzieci (w wieku od 5 lat do mniej niż 12 lat)

Piętnastu pacjentów miało medianę wieku 7 lat (zakres: 5-10 lat), masę ciała od 14 do 36 kg i 60% było płci żeńskiej, 60% rasy czarnej, 33% rasy białej i 7% rasy azjatyckiej. Pacjenci mieli ukończyć co najmniej 24 tygodnie leczenia produktem SIRTURO, podawanym w dawce 200 mg raz na dobę przez pierwsze 2 tygodnie i 100 mg 3 razy na tydzień przez kolejne 22 tygodnie, z zastosowaniem tabletek 20 mg.

W podgrupie pacjentów z dodatnim wynikiem posiewu na obecność gruźlicy MDR-TB na początku leczenia, leczenie z zastosowaniem schematu zawierającego bedakilinę doprowadziło do konwersji na ujemny wynik posiewu u 100% (3/3 pacjentów ocenianych mikrobiologicznie) w 24. tygodniu.

Europejska Agencja Leków wstrzymała obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego SIRTURO w jednej lub kilku podgrupach populacji dzieci i młodzieży w leczeniu zakażenia wielolekoopornym szczepem *Mycobacterium tuberculosis* (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

Ten produkt leczniczy został dopuszczony do obrotu zgodnie z procedurą dopuszczenia warunkowego. Oznacza to, że oczekiwane są dalsze dowody, świadczące o korzyści ze stosowania produktu leczniczego.

Europejska Agencja Leków dokona, co najmniej raz do roku, przeglądu nowych informacji o tym produkcie leczniczym i, w razie konieczności, ChPL zostanie zaktualizowana.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Właściwości farmakokinetyczne bedakiliny badano u zdrowych dorosłych osób oraz u pacjentów z wielolekooporną gruźlicą w wieku 5 lat i starszych. Ekspozycja na bedakilinę była mniejsza u pacjentów z wielolekooporną gruźlicą niż u zdrowych osób.

Wchłanianie

Maksymalne stężenia w osoczu (C_{max}) są typowo osiągnięte po około 5 godzinach od podania. C_{max} i pole powierzchni pod krzywą zależności stężenia w osoczu od czasu (AUC) zwiększały się proporcjonalnie do największych badanych dawek (pojedyncza dawka 700 mg raz na dobę, 400 mg dawki wielokrotne). Podawanie bedakiliny z jedzeniem zwiększało względną biodostępność o około 2 razy w porównaniu do podawania na czczo. Dlatego należy podawać bedakilinę z pokarmem, by zwiększyć jej biodostępność po podaniu doustnym.

Dystrybucja

Bedakilina wiąże się z białkami osocza w >99,9% u wszystkich gatunków, w tym u ludzi. Wiązanie z białkami osocza *N*-monodemetylowanego metabolitu (M2) u ludzi wynosi co najmniej 99,8%. U zwierząt, bedakilina i jej czynny *N*-monodemetylowany metabolit (M2), są dystrybuowane w znacznym stopniu do większości tkanek, chociaż przenikanie do mózgu było niewielkie.

Metabolizm

CYP3A4 jest głównym izoenzymem CYP, uczestniczącym w metabolizmie *in vitro* bedakiliny i powstawaniu *N*-monodemetylo metabolitu (M2). *N*-demetylacja do M2 jest głównym szlakiem metabolicznym.

W warunkach *in vitro*, bedakilina nieznacznie hamowała działanie każdego z badanych enzymów CYP450 (CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8/9/10, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4, CYP3A4/5 i CYP4A) i nie indukowała działania CYP1A2, CYP2C9 lub CYP2C19.

Bedakilina i M2 nie są substratami P-gp w warunkach *in vitro*. Bedakilina jest w małym stopniu transportowana przez OCT1, OATP1B1 i OATP1B3 w warunkach *in vitro*, a M2 nie jest wcale transportowane. Bedakilina nie jest substratem MRP2 i BCRP w warunkach *in vitro*. Bedakilina i M2

nie hamują transporterów: P-gp, OATP1B1, OATP1B3, BCRP, OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, MATE1 i MATE2 w warunkach *in vitro* w stężeniach równoważnych klinicznemu zastosowaniu. Badanie w warunkach *in vitro* wykazało możliwe hamowanie BCRP przez bedakilinę w stężeniach osiągniętych w jelitach po podaniu doustnym. Znaczenie kliniczne tego odkrycia jest nieznane.

Eliminacja

Na podstawie badań przedklinicznych większość podanej dawki jest wydalana z kałem. Wydalanie bedakiliny z moczem w postaci niezmienionej wynosiło w badaniach klinicznych < 0,001% dawki, co wskazuje, że klirens nerkowy niezmienionej substancji czynnej jest nieistotny. Po osiągnięciu C_{max} , stężenia bedakiliny zmniejszają się trójwykładniczo. Średni końcowy okres półtrwania, zarówno bedakiliny jak i czynnego *N*-monodemetylowanego metabolitu (M2), wynosi około 5 miesięcy (w zakresie od 2 do 8 miesięcy). Ta długa faza eliminacji końcowej wynika prawdopodobnie z wolnego uwalniania bedakiliny i M2 z tkanek obwodowych.

Szczególne grupy pacjentów

Zaburzenia czynności wątroby

Badanie pojedynczej dawki produktu SIRTURO u 8 osób z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (Child-Pugh B) wykazało, że ekspozycja na bedakilinę i M2 (AUC_{672h}) była o 19% mniejsza w porównaniu do zdrowych osób. U pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby nie jest konieczne dostosowywanie dawki. Nie badano bedakiliny u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 4.2).

Zaburzenia czynności nerek

Produkt SIRTURO badano głównie u pacjentów z prawidłową czynnością nerek. Wydalanie nerkowe niezmienionej bedakiliny jest nieistotne (< 0,001%).

W populacyjnej analizie farmakokinetyki u pacjentów z gruźlicą, leczonych produktem SIRTURO 200 mg trzy razy w tygodniu, nie stwierdzono by klirens kreatyniny (zakres: 40 do 227 ml/min) wpływał na parametry farmakokinetyczne bedakiliny. Dlatego nie oczekuje się, by łagodne lub umiarkowane zaburzenia czynności nerek miały istotny wpływ kliniczny na ekspozycję na bedakilinę. Jednakże u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny < 30 ml/min) lub krańcową niewydolnością nerek, wymagających hemodializy lub dializy otrzewnowej, stężenia bedakiliny mogą zwiększać się z powodu zmiany wchłaniania, dystrybucji i metabolizmu substancji czynnej, wtórnie do dysfunkcji nerek. Jako, że bedakilina wiąże się w znacznym stopniu z białkami osocza, jej usunięcie z osocza jest mało prawdopodobne za pomocą hemodializy lub dializy otrzewnowej.

Dzieci i młodzież

U dzieci i młodzieży w wieku od 5 do mniej niż 18 lat i o masie ciała 15 kg do mniej niż 30 kg, przewidywana średnia ekspozycja na bedakilinę w osoczu (AUC_{168h}) w 24. tygodniu wyniesie 152 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ (90% prognozowany przedział: 54,3-313 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$) w przypadku leczenia z zastosowaniem zalecanego schematu dawkowania opartego na masie ciała. U dzieci o masie ciała od 30 do 40 kg przewiduje się, że średnia ekspozycja na bedakilinę (AUC_{168h}) w 24. tygodniu będzie większa (średnio: 229 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$; 90% przedział prognozowania: 68,0-484 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$) w porównaniu do dorosłych pacjentów. U dzieci i młodzieży w wieku od 5 do mniej niż 18 lat i o masie ciała większej niż 40 kg, przewidywana średnia ekspozycja na bedakilinę w osoczu (AUC_{168h}) w 24. tygodniu wyniesie 165 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ (90% prognozowany przedział: 51,2-350 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$) w przypadku leczenia z zastosowaniem zalecanego schematu dawkowania opartego na masie ciała. Średnią ekspozycję na bedakilinę w osoczu (AUC_{168h}) u dorosłych w 24 tygodniu szacowano na 127 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ (prognozowany przedział 90%: 39,7-249 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$).

Nie ustalono właściwości farmakokinetycznych produktu SIRTURO u dzieci w wieku poniżej 5 lat lub o masie ciała mniejszej niż 15 kg.

Pacjenci w podeszłym wieku

Dostępne są ograniczone dane (n = 2) dotyczące stosowania produktu SIRTURO u pacjentów z gruźlicą w wieku 65 lat i starszych.

W populacyjnej analizie farmakokinetyki u pacjentów z gruźlicą (zakres wieku: 18 do 68 lat) leczonych produktem SIRTURO, nie stwierdzono by wiek miał wpływ na farmakokinetykę bedakiliny.

Rasa

W populacyjnej analizie farmakokinetyki u pacjentów z gruźlicą leczonych produktem SIRTURO, stwierdzono, że ekspozycja na bedakilinę była mniejsza u pacjentów rasy czarnej niż w pozostałych grupach etnicznych. Nie uważa się, by ta mniejsza ekspozycja miała znaczenie kliniczne, gdyż w badaniach klinicznych nie wykazano wyraźnego związku pomiędzy ekspozycją na bedakilinę, a odpowiedzią. Ponadto, odsetki odpowiedzi u pacjentów, którzy zakończyli fazę leczenia bedakiliną w badaniach klinicznych, były porównywalne pomiędzy różnymi grupami etnicznymi.

Płeć

W populacyjnej analizie farmakokinetyki u pacjentów z gruźlicą leczonych produktem SIRTURO, nie stwierdzono istotnych klinicznie różnic pomiędzy mężczyznami i kobietami.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Przeprowadzono badania toksykologiczne u zwierząt podając bedakilinę do 3 miesięcy myszom, do 6 miesięcy szczurom i do 9 miesięcy psom. Ekspozycja na bedakilinę (AUC) u szczurów i psów była podobna do ludzi. Bedakilinie towarzyszyło działanie na narządy docelowe, które obejmowały: układ fagocytów jednojądrzastych (MPS), mięśnie szkieletowe, wątrobę, żołądek, trzustkę i mięsień sercowy. Wszystkie działania toksyczne były kontrolowane klinicznie z wyjątkiem wpływu na MPS. W MPS, u wszystkich gatunków stwierdzano także w różnych tkankach obciążenie pigmentem i (lub) piankowate makrofagi, co jest zbieżne z fosfolipidozą. Znaczenie fosfolipidozy u ludzi jest nieznane. Większość zaobserwowanych zmian wystąpiło po wydłużonym dawkowaniu dobowym i następującym zwiększeniu stężeń substancji czynnej w osoczu i tkankach. Po zakończeniu leczenia wszystkie wskaźniki toksyczności wykazywały co najmniej częściową poprawę do całkowitej poprawy.

W badaniu rakotwórczości u szczurów, bedakilina, stosowana w dużych dawkach 20 mg/kg/dobę u samców i 10 mg/kg/dobę u samic, nie indukowała żadnego, związanego z leczeniem, zwiększenia częstości występowania nowotworów. W porównaniu z ekspozycjami (AUC) stwierdzonymi u osób z MDR-TB w badaniach 2 fazy dotyczących bedakiliny, ekspozycje (AUC) u szczurów w dużych dawkach były podobne u samców i 2 razy większe u samic dla bedakiliny oraz 3 razy większe u samców i 2 razy większe u samic dla M2.

Badania *in vitro* i *in vivo* genotoksyczności wykazały, że bedakilina nie ma żadnego działania mutagennego ani klastogennego.

Bedakilina nie miała wpływu na płodność samic szczurów. Trzy z 24 samców szczurów, leczonych dużymi dawkami bedakiliny, nie rozmnożyły się w badaniu płodności. U tych zwierząt wykazano prawidłową spermatogenezę i liczbę plemników. Nie stwierdzono nieprawidłowości w budowie jąder i najądrzy po nawet 6-miesięczech podawania bedakiliny. Nie stwierdzono odpowiednich, związanych z bedakiliną, działań na parametry toksycznego wpływu na rozwój u szczurów i królików. Odpowiadająca ekspozycja w osoczu (AUC) była 2-razy większa u szczurów w porównaniu z ludźmi. U szczurów nie stwierdzono działań niepożądanych w badaniu rozwoju przed- i poporodowego przy ekspozycji w osoczu matki (AUC) podobnym do ludzi oraz ekspozycji u potomstwa 3-krotnie większej niż u dorosłych ludzi. Nie było wpływu bedakiliny podawanej matkom w jakiegokolwiek dawce na dojrzewanie płciowe, rozwój behawioralny, kojarzenie w pary, płodność czy zdolność do reprodukcji w generacji zwierząt F1. U potomstwa stwierdzono zmniejszenie masy ciała w grupach otrzymujących duże dawki podczas laktacji po ekspozycji na bedakilinę w mleku. Nie było to

następstwem ekspozycji podczas życia płodowego. Stężenia bedakiliny w mleku były 6 do 12 razy większe niż maksymalne stężenie stwierdzone w osoczu matki.

W badaniu toksyczności u młodych szczurów poziom NOAEL (ang. *no observed adverse effect level*) ustalono na 15 mg/kg/dobę (maksymalna dawka 45 mg/kg/dobę) dla obserwacji rozsianego stanu zapalnego i (lub) zwyrodnienia mięśni szkieletowych (odwracalne), przetyku (odwracalne) i języka (odwracalne), przerostu wątroby (odwracalne) i kortyko-medularnej mineralizacji nerek (częściowy powrót do zdrowia u samców i brak powrotu do zdrowia u samic w ciągu 8 tygodni od zakończenia ekspozycji). Wartość NOAEL odpowiada wartości AUC_{24h} w osoczu 13,1 i 35,6 µg.h/ml dla bedakiliny (~0,7x dawki klinicznej) oraz 10,5 i 16,3 µg.h/ml dla metabolitu N-monodemetylowego bedakiliny (M2), odpowiednio, u samców i samic (~1,8x dawki klinicznej).

Ocena ryzyka dla środowiska (ERA)

Badania oceniające zagrożenie dla środowiska wykazały, że bedakilina ma potencjalnie trwałe, kumulujący się i toksyczny wpływ na środowisko (patrz punkt 6.6).

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Tabletki SIRTURO 20 mg

Celuloza mikrokrystaliczna

Krospowidon

Krzemionka, koloidalna bezwodna

Hypromeloza

Polisorbat 20

Sodu stearylofumarany

Tabletki SIRTURO 100 mg

Laktoza jednowodna

Skrobia kukurydziana

Hypromeloza

Polisorbat 20

Celuloza mikrokrystaliczna

Kroskarmeloza sodowa

Krzemionka, koloidalna bezwodna

Magnezu stearynian

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

Tabletki SIRTURO 20 mg

- 3 lata

Tabletki SIRTURO 100 mg

- 3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących temperatury przechowywania produktu leczniczego.

EMA/H/C/2614/II/051 z dnia 23.02.2023

Tabletki SIRTURO 20 mg

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu i przechowywać pojemnik szczelnie zamknięty w celu ochrony przed światłem i wilgocią. Nie usuwać środka osuszającego.

Tabletki SIRTURO 100 mg

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Tabletki SIRTURO 20 mg

Biała, nieprzezroczysta butelka z polietylenu o wysokiej gęstości (HDPE) z zakrętką z polipropylenu (PP) z zabezpieczeniem uniemożliwiającym otwarcie przez dzieci i zaplombowaną aluminiową folią. Każda butelka zawiera 60 tabletek oraz silikonowy żel osuszający.

Tabletki SIRTURO 100 mg

Biała butelka z HDPE z zakrętką (PP) z zabezpieczeniem, uniemożliwiającym otwarcie przez dzieci i zaplombowaną aluminiową folią, zawierająca 188 tabletek.

Pudełko tekturowe zawierające 4 wytłaczane blistry (zawierające po 6 tabletek). Tabletki umieszczono w blistrach z folii aluminium/aluminium.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Ten produkt leczniczy może stwarzać zagrożenie dla środowiska (patrz punkt 5.3).

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami (patrz punkt 5.3).

Tabletki SIRTURO 20 mg można również podawać przez sondę żywieniową (8 french lub większa) w następujący sposób:

- Rozpuścić 5 lub mniej tabletek w 50 ml niegazowanej wody i dobrze wymieszać. Mieszanka powinna być biała lub prawie biała z widocznymi cząstkami.
- Podać natychmiast przez sondę.
- Powtarzać z dodatkowymi tabletkami do momentu osiągnięcia pożądanego dawki.
- Wypłukać i przepłukać dodatkowo 25 ml wody, aby upewnić się, że nie pozostały żadne resztki tabletek w pojemnikach użytych do przygotowania lub w sondzie żywieniowej.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMERY POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU
I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 05 marca 2014

Data przedłużenia pozwolenia: 20 grudnia 2022

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

23.02.2023

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.