ANEKS I

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

SIRTURO 20 mg tabletki
SIRTURO 100 mg tabletki

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

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

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

Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Każda tabletka 100 mg 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 tabletka (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 tabletka, 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 2 lat do mniej niż 18 lat i masie ciała co najmniej 7 kg), jako element odpowiedniego skojarzonego schematu leczenia gruźlicy płuc (ang. *tuberculosis, TB*) wywołanej przez szczepy *Mycobacterium tuberculosis* oporne na co najmniej ryfampicynę i izoniazyd. 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 gruźlicy wywołanej przez szczepy *M. tuberculosis* oporne na co najmniej ryfampicynę i izoniazyd.
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 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. do 24.**
Dorośli (18 lat i starsi)	400 mg doustnie **raz na dobę**	200 mg doustnie **trzy razy w tygodniu**[a]

[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 (2 lata do mniej niż 18 lat), oparte na masie ciała, przedstawia tabela 2.

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

Masa ciała	**Zalecenia dawkowania**	
	Tygodnie 1. to 2.	**Tygodnie 3. do 24.**
Większa niż lub równa 7 kg do mniejszej niż 10 kg	80 mg doustnie **raz na dobę**	40 mg doustnie **trzy razy w tygodniu**[a]
Większa niż lub równa 10 kg do mniejszej niż 15 kg	120 mg doustnie **raz na dobę**	60 mg doustnie **trzy razy w tygodniu**[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**[a]
Większa niż lub równa 20 kg do mniejszej niż 30 kg	200 mg doustnie **raz na dobę**	100 mg doustnie **trzy razy w tygodniu**[a]
Większa niż lub równa 30 kg	400 mg doustnie **raz na dobę**	200 mg doustnie **trzy razy w tygodniu**[a]

[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. Jeśli konieczne jest leczenie produktem SIRTURO przez okres dłuższy niż 24 tygodnie, leczenie można kontynuować do 40 tygodni u dorosłych w dawce 200 mg trzy razy w tygodniu. (patrz punkty 4.8 i 5.1).

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
Dane kliniczne dotyczące stosowania produktu SIRTURO u pacjentów w podeszłym wieku są ograniczone (patrz punkt 5.2).

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 2 lat lub masie ciała mniej niż 7 kg.
Dane nie są dostępne.

Produkt SIRTURO może zostać włączony do schematu leczenia u dzieci w wieku co najmniej 2 lat i masie ciała co najmniej 7 kg z potwierdzoną lub prawdopodobną gruźlicą płuc wywołaną przez szczepy *M. tuberculosis* oporne na co najmniej ryfampicynę i izoniazyd, która jest diagnozowana na podstawie objawów klinicznych gruźlicy płuc, 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 100 mg
Tabletki SIRTURO 100 mg należy połknąć w całości z wodą i 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 połykaniem całych tabletek, tabletkę SIRTURO 20 mg można rozpuścić w wodzie przed podaniem z pokarmem. W celu ułatwienia podania, mieszaninę można dalej zmieszać 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 doustnego, rozproszoną w wodzie mieszaninę można jeszcze zmieszać 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 zmieszane z miękkim pokarmem
Tabletkę SIRTURO 20 mg można rozdrobnić i zmieszać z miękkimi pokarmami (np. jogurtem, musem jabłkowym, puree bananowym lub owsianką) bezpośrednio przed użyciem i podać doustnie. Aby upewnić się, że w pojemniku nie pozostały żadne resztki tabletek, należy dodać więcej miękkiego pokarmu i natychmiast podać zawartość.

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

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 *M. tuberculosis*
- utajonych zakażeń *M. tuberculosis.*

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

<u>Oporność na bedakilinę</u>
Bedakilina musi być stosowana wyłącznie w odpowiednim schemacie skojarzonym do leczenia gruźlicy płuc wywołanej przez szczepy *M. tuberculosis* oporne na co najmniej ryfampicynę i izoniazyd, jak zalecają oficjalne wytyczne, takie jak WHO, aby zapobiec rozwojowi oporności na bedakilinę (patrz punkt 4.2).

<u>Wydłużenie odstępu QT</u>

Produkt SIRTURO może wydłużać odstęp QT. Przed leczeniem produktem SIRTURO i co najmniej raz w miesiącu po rozpoczęciu leczenia należy wykonywać badanie EKG w celu kontroli odstępu QT. Na początku leczenia należy zbadać, i w razie konieczności 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 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 powtórnym 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;
- hipokaliemią.

W przypadku jednoczesnego podawania bedakiliny z innymi produktami leczniczymi, które wydłużają odstęp QTc (w tym klofazyminą, delamanidem lub fluorochinolonami), spodziewany jest addytywny wpływ na wydłużenie odstępu QT (patrz punkt 4.5). Leczenie produktem SIRTURO można rozważyć po dokonaniu pozytywnej oceny korzyści i ryzyka oraz przy monitorowaniu EKG.

Leczenie produktem SIRTURO należy przerwać, gdy u pacjenta wystąpi:
- istotna klinicznie arytmia komorowa;
- odstęp QTcF >500 ms (potwierdzony w powtórnym 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 towarzyszącym zwiększeniem stężenia całkowitej bilirubiny o ≥2x GGN (górna granica 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 produktu SIRTURO z umiarkowanymi lub silnymi induktorami CYP3A4 zmniejsza stężenie bedakiliny w osoczu i może zmniejszać działanie terapeutyczne produktu SIRTURO. Dlatego należy unikać jednoczesnego podawania produktu SIRTURO i umiarkowanych lub silnych induktorów CYP3A4 stosowanych układowo, takich jak efawirenz i ryfamycyny (tj. ryfampicyna, ryfapentyna i ryfabutyna). (patrz punkt 4.5).

Nietolerancja laktozy i niedobór laktazy

Tabletki SIRTURO 100 mg
Tabletki SIRTURO 100 mg zawierają laktozę jednowodną. 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

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.

W badaniu fazy III jednoczesne podawanie słabego induktora CYP3A4, newirapiny, i produktu SIRTURO w ramach terapii skojarzonej przez okres do 40 tygodni u pacjentów jednocześnie zakażonych wirusem HIV spowodowało łagodne zmniejszenie średniej ekspozycji na bedakilinę (AUC) w porównaniu z podgrupą bez jednoczesnego zakażenia wirusem HIV. Ta różnica w ekspozycji nie była jednak związana ze zmniejszeniem działania terapeutycznego. W związku z tym nie jest konieczne dostosowanie dawki w przypadku jednoczesnego podawania produktu SIRTURO ze słabymi induktorami CYP3A4.

Inhibitory CYP3A4

Jednoczesne stosowanie produktu SIRTURO i inhibitorów CYP3A4 nie ma klinicznie istotnego wpływu na ekspozycję na bedakilinę. Dlatego jednoczesne podawanie produktu SIRTURO i inhibitorów CYP3A4 jest dozwolone i nie jest konieczne dostosowanie dawki.

Krótkotrwałe jednoczesne podawanie bedakiliny z ketokonazolem (silny inhibitor CYP3A4) u zdrowych osób dorosłych zwiększyło średnią ekspozycję na bedakilinę (AUC) o 22% [90% CI (12; 32)]. U zdrowych osób dorosłych 10-dniowe jednoczesne podawanie innego silnego inhibitora CYP3A4, klarytromycyny, z pojedynczą dawką bedakiliny zwiększało średnią ekspozycję na bedakilinę (AUC) o 14% [90% CI (9; 19)]. Bardziej wyraźny wpływ na bedakilinę można zaobserwować podczas długotrwałego jednoczesnego podawania inhibitorów CYP3A4.

W badaniu fazy III długotrwałe jednoczesne podawanie produktu SIRTURO w ramach terapii skojarzonej z lopinawirem/rytonawirem u pacjentów zakażonych wirusem HIV powodowało łagodne zwiększenie średniej ekspozycji na bedakilinę w 24. tygodniu w porównaniu z podgrupą bez jednoczesnego zakażenia wirusem HIV. Nie jest wymagane dostosowanie dawki.

W otwartym badaniu fazy IIb długotrwałe jednoczesne podawanie klofazyminy i leku SIRTURO w ramach terapii skojarzonej przez okres do 24 tygodni nie miało wpływu na ekspozycję na bedakilinę.

Inne przeciwprątkowe produkty lecznicze

Krótkotrwałe jednoczesne podawanie produktu SIRTURO 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 produktem SIRTURO.

W badaniu klinicznym z kontrolą placebo, u dorosłych z gruźlicą, nie stwierdzono znaczącego wpływu jednocześnie podawanego produktu SIRTURO na farmakokinetykę etambutolu, kanamycyny, pirazynamidu, ofloksacyny i cykloseryny.

Produkty lecznicze wydłużające odstęp QT

W otwartym badaniu fazy IIb u dorosłych osób stwierdzono addytywne wydłużenia odstępu QTcF u 17 pacjentów, którzy stosowali jednocześnie klofazyminę w tygodniu 24. (średnia zmiana z punktu odniesienia QTcF = 31,9 ms w porównaniu z 12,3 ms u pacjentów, którzy nie stosowali jednocześnie klofazyminy.

W badaniu fazy III obserwowano addytywne wydłużenie odstępu QTcF podczas skojarzonego stosowania klofazyminy i lewofloksacyny z produktem SIRTURO (patrz punkty 4.4 i 4.8).

W badaniu interakcji bedakiliny i ketokonazolu u zdrowych osób dorosłych zaobserwowano większy wpływ na QTcF po wielokrotnym podaniu bedakiliny i ketokonazolu w skojarzeniu niż po wielokrotnym podaniu poszczególnych leków (patrz punkty 4.4 i 4.8).

Dzieci i młodzież

Badania dotyczące interakcji przeprowadzano 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 obsługiwania maszyn

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

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

W danych z badań klinicznych fazy IIb (kontrolowanych i niekontrolowanych, C208 i C209), obejmujących 335 dorosłych pacjentów, którzy otrzymywali przez 8 lub 24 tygodnie produkt SIRTURO, zidentyfikowano działania niepożądane produktu SIRTURO. W badaniu fazy III z aktywną kontrolą, obejmującym 354 pacjentów, którzy otrzymywali produkt SIRTURO przez 40 tygodni lub 28 tygodni, nie stwierdzono żadnych nowych działań niepożądanych. W badaniach tych pacjenci otrzymywali produkt SIRTURO w skojarzeniu z innymi lekami przeciwprątkowymi.

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi (> 10,0% pacjentów), zgłoszonymi podczas leczenia produktem SIRTURO w badaniach fazy III z otwartą próbą, były: wydłużenie odstępu QT (61% w grupie SIRTURO vs 56% w grupie kontrolnej), nudności (54% vs 63%), wymioty (54% vs 62%), bóle stawów (45% vs 33%), zwiększenie aktywności aminotransferaz (30% vs 29%), zawroty głowy (18% vs 21%) i ból głowy (17% vs 18%).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 fazy II i fazy III u 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 (≥1/10), często (≥1/100 do <1/10), niezbyt często (≥1/1 000 do <1/100).

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

[a] Częstości pochodzące z badania fazy III STREAM, Etap 2, 40-tygodniowe, wyłącznie doustna terapia produktem SIRTURO, lewofloksacyną, klofazyminą, etambutolem i pirazynamidem, uzupełniona dużymi dawkami izoniazydu i protionamidu w pierwszych 16 tygodniach (faza intensywna).

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

[c] Przypadki występowania zwiększonej aktywności aminotransferaz w kontrolowanym badaniu fazy IIb występowały często (6,9% w grupie SIRTURO i 1% w grupie kontrolnej placebo).

[d] Częstość występowania wydłużenia odstępu QT w badaniu fazy IIb mieściła się w kategorii „często" (2,9% w grupie SIRTURO i 3,8% w grupie kontrolnej placebo).

Opis wybranych działań niepożądanych

Wydłużenie odstępu QT
Badania kliniczne produktu SIRTURO u dorosłych pacjentów z gruźlicą wykazały łącznie łagodne (<10 ms) wydłużenie odstępu QTcF w trakcie leczenia, które można przypisać głównemu metabolitowi bedakiliny M2. W skojarzeniu z innymi lekami wydłużającymi odstęp QT

(np. klofazyminą, delamanidem lub fluorochinolonami) obserwowano wydłużenie odstępu QTc nie większe niż addytywne (patrz punkt 4.5).

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 (w tygodniu 18.) odstępu QTcF podczas 24 tygodni leczenia produktem SIRTURO, wynosiło 15,7 ms , w porównaniu z 6,2 ms w grupie placebo. Po zakończeniu leczenia produktem SIRTURO, QTcF stopniowo się zmniejszał, a średnia wartość była podobna do tej w grupie placebo w 60. tygodniu badania (patrz punkt 4.4).

W fazie IIb, otwartego badania (C209), w którym pacjenci bez innych możliwości leczenia otrzymywali inne produkty lecznicze, które wydłużają odstęp QT, stosowane w leczeniu gruźlicy płuc w tym klofazyminę, jednoczesne stosowanie produktu SIRTURO skutkowało dodatkowym wydłużeniem odstępu QT. U pacjentów przyjmujących produkt SIRTURO bez innych leków wydłużających odstęp QT, nie było pacjentów z czasem trwania odstępu QTcF powyżej 480 ms, a u pacjentów, którzy przyjmowali co najmniej dwa inne leki wydłużające odstęp QT, był jeden pacjent z czasem trwania odstępu QTcF powyżej 500 ms.

W kontrolowanym badaniu fazy III, w którym 40-tygodniowe leczenie produktem SIRTURO i aktywne grupy kontrolne obejmowały zarówno klofazyminę, jak i fluorochinolon, średni odstęp QTcF stopniowo zwiększał się od wartości wyjściowej w ciągu pierwszych 10 do 14 tygodni, kiedy osiągnięto plateau i zaobserwowano addytywne wydłużenie odstępu QT. Największy średni wzrost odstępu QTcF od wartości wyjściowej wynosił 34,5 ms w grupie zawierającej produkt SIRTURO i 29,9 ms w grupie kontrolnej niezawierającej produktu SIRTURO. W trakcie leczenia średnie wydłużenie odstępu QTcF było o mniej niż 10 ms większe w grupie zawierającej produkt SIRTURO w porównaniu z grupą kontrolną. Po zakończeniu leczenia średni odstęp QTcF stale się zmniejszał. Wartości odstępu QTcF ≥500 ms obserwowano u 5,2% pacjentów w grupie otrzymującej produkt SIRTURO w porównaniu z 7,4% w grupie kontrolnej nieotrzymującej produktu SIRTURO (patrz punkty 4.4 i 4.5).

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 (11/101 [10,9%] vs. 6/104 [5,8%]) 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 7/78 (9,0%) pacjentów w grupie SIRTURO w porównaniu do 1/80 (1,3%) w grupie placebo.

W badaniu STREAM Etap 2. zwiększenie aktywności aminotransferaz odnotowano u 63/211 (29,9%) pacjentów w grupie leczonej przez 40 tygodni produktem SIRTURO w porównaniu do 59/202 (29,2%) pacjentów w 40-tygodniowej aktywnej grupie kontrolnej.

Dzieci i młodzież

Ocena bezpieczeństwa stosowania bedakiliny oparta jest na analizach ze 120. tygodnia dla pacjentów w wieku od 12 do poniżej 18 lat oraz od 5 do poniżej 12 lat, a także na analizie z 24. tygodnia dla pacjentów w wieku od 2 lat do poniżej 5 lat, pochodzących od 45 dzieci i nastolatków w wieku co najmniej 2 lata z potwierdzoną lub prawdopodobną gruźlicą płuc wywołaną przez szczepy *M. tuberculosis* oporną na co najmniej ryfampicynę, w trwającym, jednoramiennym, otwartym badaniu z wieloma kohortami (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. W trakcie badania nie odnotowano żadnych zgonów.

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.
W trakcie badania nie odnotowano żadnych zgonów.

U dzieci w wieku od 2 lat do mniej niż 5 lat (N=15) najczęstszym działaniem niepożądanym były wymioty u 3/15 (20%) pacjentów. Wydłużenie odstępu QT i bóle stawów zgłaszano u jednego pacjenta. Wśród tych 15 dzieci nie odnotowano żadnych zgonów podczas leczenia produktem SIRTURO (analiza z 24. tygodnia).

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 produktu SIRTURO 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 zatruć, 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 oporne szczepy *M. tuberculosis* z minimalnym stężeniem hamującym (MIC) w zakresie ≤ 0,008 do 0,25 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 gruźlicą u myszy, bedakilina wykazała działanie bakteriobójcze i sterylizujące.

Bedakilina ma działanie bakteriostatyczne na wiele niegruźliczych gatunków prątków. *Mycobacterium xenopi*, *Mycobacterium novocastrense*, *Mycobacterium shimoidei, Mycobacterium flavescens* i niegruźlicze gatunki uważa się za dziedzicznie oporne 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 wyizolowanych od pacjentów patogenach z badań nieklinicznych i klinicznych stwierdzano mutacje związane z wypływem. 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 wyizolowanych od pacjentów patogenów opornych fenotypowo na bedakilinę wykazuje oporność krzyżową na klofazyminę. Wyizolowane od pacjentów patogeny oporne 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 klinicznych.

Punkty graniczne – badanie wrażliwości

Kryteria interpretacyjne MIC (minimalnego stężenia hamującego) dla oznaczania wrażliwości zostały ustalone przez Europejski Komitet ds. Oznaczania Wrażliwości Drobnoustrojów (EUCAST) dla bedakiliny i są wymienione tutaj: https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints_en.xlsx.

Gatunki bakterii wykazujące zwykle wrażliwość
Mycobacterium tuberculosis

Drobnoustroje wykazujące oporność dziedziczną
Mycobacterium xenopi
Mycobacterium novocastrense
Mycobacterium shimoidei
Mycobacterium flavescens
Drobnoustroje nie będące mykobakteriami

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Podwójnie zaślepione, randomizowane badanie fazy IIb z kontrolą placebo (C208) oceniało działanie przeciwbakteryjne, bezpieczeństwo i tolerancję produktu SIRTURO u dorosłych pacjentów z niedawno wykrytą w plwocinie gruźlicą płuc wywołaną przez szczepy *M. tuberculosis* oporną na co najmniej ryfampicynę i izoniazyd, w tym pacjentów z opornością na leki iniekcyjne drugiego rzutu lub fluorochinolony. 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/teryzydonu. 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.
Po zakończeniu 24-tygodniowej fazy badania, schemat podstawowy kontynuowano do 18 – 24 miesięcy leczenia. Końcowej oceny dokonano w tygodniu 120. Podstawowa demografia dla populacji ITT 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 w populacji mITT z pełnym statusem oporności, 76% (85/112) było zakażonych szczepem *M. tuberculosis* opornym na ryfampicynę i izoniazyd, a 24% (27/112) szczepem *M. tuberculosis* opornym także na leki iniekcyjne drugiego rzutu lub fluorochinolony.

Pierwszorzędowym parametrem oceny był czas do konwersji posiewu plwociny [to znaczy odstęp czasowy pomiędzy pierwszą dawką produktu SIRTURO i pierwszym z dwu kolejnych negatywnych posiewów plwociny w probówkach wskaźnikowych wzrostu prątków (ang. *Mycobacteria Growth Indicator Tube,* MGIT) 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 zakażonymi szczepem *M. tuberculosis* opornym na ryfampicynę i izoniazyd i pacjentami zakażonymi szczepem *M. tuberculosis* opornym także na leki iniekcyjne drugiego rzutu lub fluorochinolony.

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

Tabela 3: Status konwersji posiewu w badaniu C208

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 zakażeni szczepem *M. tuberculosis* opornym na ryfampicynę i izoniazyd	39	32 (82,1%)	45	28 (62,2%)
Pacjenci zakażeni szczepem *M. tuberculosis* opornym na ryfampicynę i izoniazyd, a także na leki iniekcyjne drugiego rzutu lub fluorochinolony	15	11 (73,3%)	12	4 (33,3%)

Wszystkie bez odpowiedzi[a] 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 zakażeni szczepem *M. tuberculosis* opornym na ryfampicynę i izoniazyd	39[b]	27 (69,2%)	46 [b,c]	20 (43,5%)
Pacjenci zakażeni szczepem *M. tuberculosis* opornym na ryfampicynę i izoniazyd, a także na leki iniekcyjne drugiego rzutu lub fluorochinolony	15[b]	9 (60,0%)	12[b]	5 (41,7%)
Wszystkie bez odpowiedzi[a] w tygodniu 120	66	25 (37,9%)	66	37 (56,1%)
Brak konwersji	66	*8 (12,1%)*	66	*15 (22,7%)*
Nawrót [d]	66	*6 (9,1%)*	66	*10 (15,2%)*
Zakończenie leczenia lecz z konwersją	66	*11 (16,7%)*	66	*12 (18,2%)*

[a] Pacjenci którzy zmarli podczas badania lub zakończyli badanie zostali sklasyfikowani jako brak odpowiedzi.

[b] Dla 20 pacjentów w populacji mITT (12 w grupie SIRTURO i 8 w grupie placebo) nie był dostępny zakres oporności na podstawie wyników centralnego laboratorium badania wrażliwości. Ci pacjenci zostali wykluczeni z analizy podgrupy wg zakresu oporności szczepu *M tuberculosis*.

[c] Wyniki centralnego laboratorium badania wrażliwości były dostępne dla jednego dodatkowego pacjenta z grupy placebo po analizie pośredniej z 24 tygodni.

[d] Nawrót w badaniu definiowano jako dodatni wynik posiewu po leczeniu lub podczas leczenia po wcześniejszej konwersji posiewu plwociny.

W trakcie badania zmarło 12,7% (10/79) pacjentów w grupie leczonej produktem SIRTURO (N=79) w porównaniu z 3,7% (3/81) pacjentów w grupie placebo (N=81). Jeden zgon nastąpił podczas podawania produktu SIRTURO. Mediana czasu do zgonu dla pozostałych dziewięciu pacjentów wynosiła 344 dni po ostatnim przyjęciu leku SIRTURO. W grupie leczonej produktem SIRTURO najczęstszą przyczyną zgonu zgłoszoną przez badacza była gruźlica (5 pacjentów). Przyczyny zgonu u pozostałych pacjentów leczonych produktem SIRTURO były różne. W trakcie badania u żadnego z pacjentów, którzy zmarli, nie stwierdzono poprzedzającego znaczącego wydłużenia odstępu QTcF ani klinicznie istotnych zaburzeń rytmu serca.

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 zakażonych szczepami *M. tuberculosis* należącymi do wszystkich trzech kategorii oporności (opornymi na ryfampicynę i izoniazyd, opornymi również na leki iniekcyjne drugiego rzutu lub fluorochinolony, a także opornymi na leki iniekcyjne drugiego rzutu i fluorochinolony).

Pierwszorzędowy punkt końcowy skuteczności to czas do konwersji posiewu plwociny podczas leczenia produktem SIRTURO (mediana 57 dni, dla 205 pacjentów z wystarczającymi danymi). W tygodniu 24. konwersję posiewu plwociny stwierdzono u 163/205 (79,5%) pacjentów.

Odsetki konwersji w tygodniu 24 były większe (87,1%; 81/93) u pacjentów z wyizolowanymi patogenami *M. tuberculosis* opornymi tylko na ryfampicynę i izoniazyd, 77,3% (34/44) u pacjentów z gruźlicą płuc wywołaną przez *M. tuberculosis* oporną na ryfampicynę, izoniazyd, leki iniekcyjne drugiego rzutu lub fluorochinolony, a najniższy (54,1%; 20/37) u pacjentów z wyizolowanymi patogenami *M. tuberculosis* opornymi na ryfampicynę, izoniazyd, leki iniekcyjne drugiego rzutu i fluorochinolony. Dla 31 pacjentów w populacji mITT nie był dostępny zakres oporności na podstawie wyników centralnego laboratorium badania wrażliwości. Tych pacjentów wykluczono z analizy podgrupy wg zakresu oporności szczepu *M. tuberculosis*.

W tygodniu 120., konwersję posiewu plwociny stwierdzono u 148/205 (72,2%) pacjentów. Odsetki konwersji w tygodniu 120 były największe (73,1%; 68/93) u pacjentów z wyizolowanymi patogenami *M. tuberculosis* opornymi tylko na ryfampicynę i izoniazyd, 70,5% (31/44) u pacjentów z gruźlicą płuc wywołaną przez *M. tuberculosis* oporną na ryfampicynę, izoniazyd, leki iniekcyjne drugiego rzutu lub fluorochinolony, a najmniejsze (62,2%; 23/37) u pacjentów z wyizolowanymi patogenami *M. tuberculosis* opornymi na ryfampicynę, izoniazyd, leki iniekcyjne drugiego rzutu i fluorochinolony.

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.

W otwartym badaniu C209 zmarło 6,9% (16/233) pacjentów. Najczęstszą przyczyną zgonu zgłoszoną przez badacza była gruźlica (9 pacjentów). Ośmiu z dziewięciu pacjentów, którzy zmarli z powodu gruźlicy, nie przeszło konwersji lub nastąpił u nich nawrót choroby. Przyczyny zgonu pozostałych pacjentów były zróżnicowane.

Badanie STREAM Etap 2 było otwartym, wieloośrodkowym, aktywnie kontrolowanym, randomizowanym badaniem fazy III przeprowadzonym w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktu SIRTURO podawanego w skojarzeniu z innymi doustnymi lekami przeciwgruźliczymi przez 40 tygodni u pacjentów z gruźlicą płuc z dodatnim rozmazem plwociny wywołaną przez *M. tuberculosis,* która była oporna na co najmniej ryfampicynę, z opornością lub bez oporności dodatkowo na izoniazyd i (lub) leki iniekcyjne drugiego rzutu lub fluorochinolony (lecz nie oba).

Pacjenci zostali losowo przydzieleni do jednej z czterech grup terapeutycznych:
- Grupa A (N=32), terapia stosowana lokalnie zgodnie z wytycznymi WHO dotyczącymi leczenia z 2011 r. o zalecanym 20-miesięcznym czasie trwania
- Grupa B (N=202), 40-tygodniowa terapia kontrolna moksyfloksacyną lub lewofloksacyną, klofazyminą, etambutolem, pirazynamidem, uzupełniona podawaną we wstrzyknięciach kanamycyną, izoniazydem w dużych dawkach i protionamidem w ciągu pierwszych 16. tygodni (faza intensywna).
- Grupa C (N=211), 40-tygodniowa, całkowicie doustna terapia produktem SIRTURO, lewofloksacyną, klofazyminą, etambutolem i pirazynamidem, uzupełniona izoniazydem w dużych dawkach i protionamidem w ciągu pierwszych 16. tygodni (faza intensywna).
- Grupa D (N=143), 28-tygodniowa terapia obejmująca SIRTURO, lewofloksacynę, klofazyminę i pirazynamid uzupełniona kanamycyną we wstrzyknięciach i wyższą dawką izoniazydu przez pierwsze 8 tygodni (faza intensywna).

SIRTURO podawano w dawce 400 mg raz na dobę przez pierwsze 2 tygodnie i 200 mg 3 razy w tygodniu przez kolejne 38 tygodni (w grupie C) lub 26 tygodni (w grupie D). Zmiany w schemacie leczenia były dozwolone według uznania badacza we wszystkich grupach. Rekrutacja do grup A i D została przedwcześnie wstrzymana z powodu zmian w wytycznych terapii gruźlicy.

Celem pierwszorzędowym była ocena, czy odsetek pacjentów z korzystnym wynikiem skuteczności w grupie C był nie gorszy niż w grupie B w 76. tygodniu.Pierwszorzędową miarą skuteczności był odsetek pacjentów z korzystnym wynikiem w 76. tygodniu. Korzystny wynik w 76. tygodniu zdefiniowano jako ujemny wynik 2 ostatnich kolejnych posiewów i brak niekorzystnego wyniku. Niekorzystny wynik w 76. tygodniu obejmował istotne klinicznie zmiany w leczeniu, śmiertelność z

jakiejkolwiek przyczyny, co najmniej 1 z 2 ostatnich wyników posiewu dodatni lub brak wyników posiewu w 76. tygodniu.

W całej badanej populacji (N = 588) 59,9% stanowili mężczyźni, mediana wieku wynosiła 32,7 lata, 47,3% stanowili Azjaci, 36,6% osoby rasy czarnej, 16,2% osoby rasy białej, a 16,5% stanowiły osoby zakażone wirusem HIV. Większość pacjentów miała kawitację (73,1%), z wieloma ubytkami u 55,3% pacjentów. Spośród 543 pacjentów w populacji pierwotnej skuteczności (populacja mITT, zdefiniowana jako pacjenci z dodatnim wynikiem posiewu w kierunku *M. tuberculosis* podczas badań przesiewowych lub randomizacji), 12,5% wyizolowanych od pacjentów patogenów *M. tuberculosis* było opornych na ryfampicynę, a jednocześnie wrażliwych na izoniazyd, 76,4% miało oporność na co najmniej ryfampicynę i izoniazyd, a 11% miało oporność na ryfampicynę, izoniazyd i leki iniekcyjne drugiego rzutu lub fluorochinolony.

Tabela 4 przedstawia odsetek pacjentów z korzystnym lub niekorzystnym wynikiem w 76. tygodniu badania fazy III STREAM Etap 2. Odsetek uczestników z korzystnym wynikiem w 76. tygodniu wynosił 82,7% w grupie C w porównaniu z odsetkiem 71,1% w grupie B. Głównym powodem niekorzystnego wyniku w obu grupach było przedłużenie lub modyfikacja przypisanego schematu leczenia. Ograniczenia badania obejmowały jego otwarty projekt; zmiany w przydzielonych schematach leczenia były dozwolone w przypadku niepowodzenia leczenia, nawrotu lub ciężkiej toksyczności.

Tabela 4: Analiza pierwotna w badaniu STREAM Etap 2 (badanie fazy III)

	Populacja mITT	
	SIRTURO[a] (N=196)	**Aktywna kontrola[b] (N=187)**
Korzystny wynik w 76. tygodniu n (%)	162 (82,7)	133 (71,1)
Niekorzystny wynik w 76. tygodniu n (%)	34 (17,3)	54 (28,9)
Przyczyny niekorzystnych wyników do 76. Tygodnia[c]		
Leczenie zmodyfikowane lub przedłużone	16 (8,2)	43 (23,0)
Brak wyników posiewu w tygodniu 76.	12 (6,1%)	7 (3,7)
Zgon do 76. tygodnia	5 (2,6)	2 (1,1)
Co najmniej jeden z 2 ostatnich posiewów dodatni w tygodniu 76.	1 (0,5)	2 (1,1)

mITT = zmodyfikowany cel leczenia

[a] Grupa C - 40-tygodniowy, całkowicie doustny schemat SIRTURO, lewofloksacyny, klofazyminy, etambutolu i pirazynamidu, uzupełniony izoniazydem w dużych dawkach i protionamidem w pierwszych 16 tygodniach (faza intensywna).

[b] Grupa B - 40-tygodniowe leczenie kontrolne moksyfloksacyną lub lewofloksacyną, klofazyminą, etambutolem, pirazynamidem, uzupełnione kanamycyną podawaną we wstrzyknięciach, izoniazydem w dużej dawce i protionamidem w pierwszych 16 tygodniach (faza intensywna).

[c] Pacjenci zostali sklasyfikowani na podstawie pierwszego zdarzenia, które spowodowało niekorzystny wynik leczenia. Spośród pacjentów z niekorzystnym wynikiem w 76. tygodniu w grupie kontrolnej, u 29 pacjentów dokonano modyfikacji leczenia w stosunku do przydzielonego im leczenia, które obejmowało SIRTURO jako część schematu ratunkowego.

Częstość zgonów była podobna we wszystkich grupach terapeutycznych do 132. tygodnia.
W 40-tygodniowej grupie SIRTURO zmarło 11/211 (5,2%) pacjentów; najczęstszą przyczyną zgonu była gruźlica (5 pacjentów). W 40-tygodniowej grupie aktywnej kontroli zmarło 8/202 (4,0%) pacjentów, w tym 4 z 29 pacjentów, którzy otrzymali SIRTURO w ramach leczenia ratunkowego; najczęstszą przyczyną zgonu była patologia układu oddechowego. Skorygowana różnica w odsetku śmiertelnych zdarzeń niepożądanych między 40-tygodniową grupą SIRTURO, a 40-tygodniową aktywną grupą kontrolną wynosiła 1,2% [95% CI (-2,8%; 5,2%)].

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 45 pacjentów z potwierdzoną lub prawdopodobną gruźlicą płuc wywołaną szczepem *M. tuberculosis* opornym co najmniej na ryfampicynę.

Młodzież (od 12 lat do mniej niż 18 lat)
Piętnastu pacjentów miało medianę wieku 16 lat (zakres 14 do17 lat), masę ciała od 38 do 75 kg i 80% było płci żeńskiej, 53% rasy czarnej, 33% rasy białej i 13% 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 na obecność gruźlicy płuc MGIT na początku badania, leczenie schematem zawierajacym produkt SIRTURO spowodowało konwersję do negatywnego wyniku posiewu u 87,5% (7/8 pacjentów z ocenianym posiewem MGIT) w 24. tygodniu, który utrzymywał się w 120. tygodniu.

Dzieci (w wieku od 5 lat do mniej niż 12 lat)
Piętnastu pacjentów miało medianę wieku 7 lat (zakres: 5 do10 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 płuc MGIT na początku leczenia, leczenie z zastosowaniem schematu zawierającego produkt Sirturo doprowadziło do konwersji na ujemny wynik posiewu u 100% (3/3 pacjentów z ocenianym posiewem MGIT) w 24. tygodniu, który utrzymywał się w 120. tygodniu.

Dzieci (w wieku od 2 lat do poniżej 5 lat)
Piętnastu pacjentów miało średnią wieku 3,8 lat (zakres: od 2,0 do 4,9 lat), masę ciała od 10 do 16 kg, a 47% z nich było płci żeńskiej, 27% rasy czarnej i 73% rasy azjatyckiej. Pacjenci mieli ukończyć co najmniej 24 tygodnie leczenia produktem SIRTURO, podawanym w dawce od 80 do 120 mg raz na dobę przez pierwsze 2 tygodnie, i od 40 do 60 mg 3 razy w tygodniu przez kolejne 22 tygodnie, w zależności od masy ciała, stosując tabletki 20 mg.

U jednego pacjenta z dodatnim wynikiem posiewu MGIT w kierunku gruźlicy płuc w momencie rozpoczęcia badania, leczenie schematem zawierającym produkt SIRTURO spowodowało uzyskanie ujemnego wyniku posiewu (1/1 pacjentów, u których można było ocenić wynik posiewu MGIT) w 24. tygodniu, który utrzymał się w 120. tygodniu.

Europejska Agencja Leków wstrzymała obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego SIRTURO w jednej lub kilku podgrupach populacji dzieci i młodzieży w leczeniu zakażenia szczepem *M. tuberculosis* opornym co najmniej na ryfampicynę i izoniazyd (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Właściwości farmakokinetyczne bedakiliny badano u zdrowych dorosłych osób oraz u pacjentów w wieku 2 lat i starszych z czynną gruźlicą. Ekspozycja na bedakilinę była mniejsza u pacjentów z gruźlicą płuc wywołaną szczepem *M. tuberculosis* opornym co najmniej na ryfampicynę i izoniazyd niż u zdrowych dorosłych.

U dorosłych pacjentów z gruźlicą płuc, po 2 tygodniach podawania 400 mg bedakiliny raz na dobę, średnie (SD) C_{max} i AUC_{24h}, ng·h/ml wynosiły odpowiednio, 3060 (1124) ng/ml

i 41510 (15064) ng·h/ml dla bedakiliny oraz odpowiednio, 326 (135) ng/ml i 7267 (3029) ng·h/ml dla metabolitu M2. Po 38 tygodniach podawania 200 mg bedakiliny trzy razy w tygodniu, średnie (SD) C_{max} i AUC_{168h}, ng·h/ml wynosiły odpowiednio, 1787 (666) ng/ml i 168376 (74476) ng·h/ml dla bedakiliny oraz 246 (103) ng/ml i 39540 (17220) ng·h/ml dla metabolitu M2.

Wchłanianie

Maksymalne stężenia w osoczu (C_{max}) są typowo osiągane po około 5 godzinach od podania. C_{max} i pole powierzchni pod krzywą zależności stężenia w osoczu od czasu (AUC) zwiększały się proporcjonalnie dla pojedynczej dawki do 700 mg i do 400 mg raz na dobę przez 14 dni. 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 jej aktywnego metabolitu M2 u ludzi wynosi co najmniej 99,8%. U zwierząt, bedakilina i M2, są dystrybuowane w znacznym stopniu do większości tkanek, chociaż przenikanie do mózgu jest niewielkie.

Metabolizm

CYP3A4 jest głównym izoenzymem CYP, uczestniczącym w metabolizmie *in vitro* bedakiliny oraz powstawaniu i metabolizmie M2.

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 osiąganych 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 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 uczestników 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 uczestników. 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 2 lat do poniżej 18 lat oczekiwana średnia (90% przedział predykcyjny) ekspozycja na bedakilinę (AUC_{168h}) w osoczu w 24. tygodniu leczenia zalecanym schematem dawkowania opartym na masie ciała wynosi:
- Dla masy ciała od 7 kg do poniżej 15 kg: 123 µg·h/ml (49,4 do 307 µg·h/ml)
- Dla masy ciała od 15 kg do poniżej 30 kg: 152 µg·h/ml (54,3 do 313 µg·h/ml)
- Dla masy ciała od 30 do 40 kg: 229 µg·h/ml (od 68,0 do 484 µg·h/ml)
- Dla masy ciała powyżej 40 kg: 165 µg·h/ml (od 51,2 do 350 µg·h/ml)

Średnią ekspozycję na bedakilinę w osoczu (AUC_{168h}) u dorosłych w 24 tygodniu szacowano na 127 µg·h/ml (prognozowany przedział 90%: 39,7-249 µg h/ml).

Nie ustalono właściwości farmakokinetycznych produktu SIRTURO u dzieci w wieku poniżej 2 lat lub o masie ciała mniejszej niż 7 kg

Pacjenci w podeszłym wieku
W populacyjnej analizie farmakokinetyki u pacjentów z gruźlicą leczonych produktem SIRTURO, nie stwierdzono by wiek miał wpływ na farmakokinetykę bedakiliny.

U pięciu pacjentów w wieku od 65 do 69 lat ogólnoustrojowa ekspozycja na bedakilinę była podobna do ekspozycji u innych dorosłych.

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. Ta niższa ekspozycja na bedakilinę u pacjentów rasy czarnej nie była związana z niższą skutecznością w badaniach klinicznych i nie jest konieczne dostosowanie dawki.

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 obładowane 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, stosowania 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 pacjentów z gruźlicą płuc 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-miesiącach 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 jakiejkolwiek 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 do12 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), przełyku (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 bedakililiny (~0,7x dawki klinicznej) oraz 10,5 i 16,3 µg h/ml dla metabolitu *N*-monodemetylowego bedakililiny (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 trwały, 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 stearylofumaran

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.

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, zawierajaca 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 pożądanej 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.
- Przyjmować z pokarmem.

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: 21 listopada 2023

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

02.06.2026

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