

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

SIRTIURO 20 mg tablety
SIRTIURO 100 mg tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

SIRTIURO 20 mg tablety

Jedna tableta obsahuje bedachilin-fumarát, odpovídající 20 mg bedachilinu.

SIRTIURO 100 mg tablety

Jedna tableta obsahuje bedachilin-fumarát, odpovídající 100 mg bedachilinu.

Pomocná látka se známým účinkem

Jedna 100mg tableta obsahuje 145 mg laktózy (jako monohydrátu laktózy).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

SIRTIURO 20 mg tablety

Tableta.

Nepotahovaná, bílá až téměř bílá podlouhlá tableta (12,0 mm dlouhá x 5,7 mm široká), s dělicí rýhou na obou stranách, s vyraženým „2“ a „0“ na jedné straně a na druhé straně hladká.

Tabletu lze dělit na stejné dávky.

SIRTIURO 100 mg tablety

Tableta.

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

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek SIRTIURO je indikován jako součást vhodné kombinované léčby u dospělých a pediatrických pacientů (ve věku 5 let až méně než 18 let a s tělesnou hmotností nejméně 15 kg) s plicní tuberkulózou (TB) vyvolanou bakterií *Mycobacterium tuberculosis* rezistentní přinejmenším na rifampicin a isoniazid. Je nutné respektovat oficiální pokyny pro správné používání antituberkulotik.

4.2 Dávkování a způsob podání

Léčbu přípravkem SIRTIURO musí zahájit a sledovat lékař se zkušenostmi s léčbou tuberkulózy vyvolané bakterií *Mycobacterium tuberculosis* rezistentní přinejmenším na rifampicin a isoniazid.

Při volbě vhodného kombinovaného režimu je nutno vzít v úvahu doporučení WHO.

Přípravek SIRTURO se používá pouze v kombinaci s jinými léčivými přípravky, ke kterým byla prokázána citlivost izolátu od pacienta *in vitro*, nebo je citlivost k nim pravděpodobná. Specifická doporučení pro dávkování léčivých přípravků, které se užívají v kombinaci s přípravkem SIRTURO - viz příslušné souhrny údajů o přípravku.

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

Dávkování

Dospělí pacienti

Doporučené dávkování přípravku SIRTURO u dospělých (18 let a starších) pacientů je uvedeno v tabulce 1.

Tabulka 1: Doporučené dávkování přípravku SIRTURO u dospělých pacientů

Populace	Dávkovací doporučení	
	1. až 2. týden	3. až 24. týden
Dospělí (18 let a starší)	400 mg perorálně jednou denně	200 mg perorálně tříkrát za týden^a

^a Nejméně 48 hodin mezi dávkami

Celková doba trvání léčby přípravkem SIRTURO je 24 týdnů. Přípravek SIRTURO se má užívat s jídlem.

Pediatričtí pacienti

Doporučené dávkování přípravku SIRTURO u pediatrických pacientů (ve věku 5 let až méně než 18 let) je založeno na tělesné hmotnosti a uvedeno v tabulce 2.

Tabulka 2: Doporučené dávkování přípravku SIRTURO u pediatrických pacientů (ve věku 5 let až méně než 18 let)

Tělesná hmotnost	Dávkovací doporučení	
	1. až 2. týden	3. až 24. týden
Vyšší než nebo rovná 15 kg až méně než 20 kg	160 mg perorálně jednou denně	80 mg perorálně tříkrát za týden^a
Vyšší než nebo rovná 20 kg až méně než 30 kg	200 mg perorálně jednou denně	100 mg perorálně tříkrát za týden^a
Vyšší než nebo rovná 30 kg	400 mg perorálně jednou denně	200 mg perorálně tříkrát za týden^a

^a Nejméně 48 hodin mezi dávkami

Celková doba trvání léčby přípravkem SIRTURO je 24 týdnů. Přípravek SIRTURO se má užívat s jídlem.

Trvání léčby

Celková doba trvání léčby přípravkem SIRTURO je 24 týdnů. Pokud je doba léčby přípravkem SIRTURO delší než 24 týdnů považována za nezbytnou, lze u dospělých v léčbě pokračovat po dobu až 40 týdnů v dávce 200 mg **tříkrát týdně** (viz body 4.8 a 5.1).

Vynechané dávky

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

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

Pokud dojde k vynechání dávky od třetího týdne dále, mají si pacienti vynechanou dávku vzít ihned, jak je to možné a poté obnovit dávkovací režim třikrát týdně. Celková dávka přípravku SIRTURO během 7denního období nemá překročit doporučenou týdenní dávku (s intervalem nejméně 24 hodin mezi jednotlivými dávkami).

Starší populace

O použití přípravku SIRTURO u starších pacientů jsou k dispozici pouze omezené klinické údaje (viz bod 5.2).

Porucha funkce jater

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

Porucha funkce ledvin

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

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost přípravku SIRTURO u dětí mladších než 5 let nebo s tělesnou hmotností méně než 15 kg nebyly dosud stanoveny. Nejsou dostupné žádné údaje.

Přípravek SIRTURO může být zahrnut do léčebného režimu dětí ve věku ≥ 5 let a s tělesnou hmotností nejméně 15 kg s potvrzenou nebo pravděpodobnou plicní tuberkulózou vyvolanou bakterií *M. tuberculosis* rezistentní přinejmenším na rifampicin a isoniazid, která byla diagnostikována na základě klinických známek a příznaků plicní tuberkulózy, odpovídajícího epidemiologického kontextu a v souladu s mezinárodními/místními doporučeními (viz bod 4.1).

Způsob podání

SIRTURO se užívá pouze perorálně s jídlem, neboť jeho podávání spolu s jídlem zvyšuje přibližně dvojnásobně jeho perorální biologickou dostupnost (viz bod 5.2). Existuje jeden způsob podávání tablet SIRTURO 100 mg a čtyři různé možnosti podávání tablet SIRTURO 20 mg. Každý způsob podání vyžaduje, aby se přípravek SIRTURO užíval s jídlem.

SIRTURO 100 mg tablety

Tablety přípravku SIRTURO 100 mg se mají polykat celé, zapíjet vodou a užívat s jídlem.

SIRTURO 20 mg tablety

Podávání 20mg tablet pacientům, kteří **mohou** polykat neporušené tablety:

Tableta přípravku SIRTURO 20 mg se má polykat celá nebo ve dvou stejných polovinách rozdělených podél funkční dělicí rýhy, zapíjet vodou a užívat s jídlem

Podávání 20mg tablet pacientům, kteří nemohou polykat neporušené tablety:

Dispergované ve vodě a podávané s nápojem nebo měkkou potravinou

U pacientů, kteří mají problémy s polykáním neporušených tablet, lze tabletu přípravku SIRTURO 20 mg dispergovat ve vodě a podat. Pro usnadnění podávání se směs dispergovaná ve vodě může dále smístit s nápojem (např. vodou, mléčným výrobkem, jablečným džusem, pomerančovým džusem, brusinkovým džusem nebo syčeným nápojem) nebo s měkkou potravinou (např. jogurtem, jablečným pyré, rozmačkaným banánem nebo ovesnou kaší), a to následovně:

- Tablety dobře dispergovat ve vodě (maximálně 5 tablet v 5 ml vody) v šálku.
- Obsah šálku dobře promíchat, až dokud se tablety zcela nedispergují a pak ihned podat obsah šálku perorálně s jídlem. Pro usnadnění perorálního podávání se směs dispergovaná ve vodě může dále smístit s nejméně 5 ml nápoje nebo 1 čajovou lžičkou měkké potravinou a pak ihned podat obsah šálku perorálně.
- Pokud celková dávka vyžaduje více než 5 tablet, opakovat výše uvedené kroky přípravy s příslušným počtem dalších tablet, dokud se nedosáhne požadované dávky.
- Zajistit, aby v šálku nezbyly žádné zbytky tablet, propláchnout ho nápojem nebo přidat další měkkou potravinu a obsah šálku ihned podat perorálně.

Rozdrcené a smíchané s měkkou potravinou

Tabletu přípravku SIRTURO 20 mg lze bezprostředně před použitím rozdrtit a smístit s měkkou potravinou (např. jogurtem, jablečným pyré, rozmačkaným banánem nebo ovesnou kaší) a podat perorálně. Aby v nádobě nezůstaly žádné zbytky tablet, přidejte další měkkou potravinu a obsah ihned podejte.

Informace o podávání výživovou sondou viz bod 6.6.

4.3 Kontraindikace

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

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

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

- extrapulmonální tuberkulózy (např. centrálního nervového systému, kostí)
- infekce způsobené druhem mykobakterií jiným, než je *M. tuberculosis*
- latentní infekce způsobené bakterií *M. tuberculosis*

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

Rezistence na bedachilin

Aby se zabránilo vzniku rezistence na bedachilin, má se bedachilin používat pouze ve vhodném kombinovaném režimu k léčbě plicní tuberkulózy vyvolané bakterií *M. tuberculosis* rezistentní přinejmenším na rifampicin a isoniazid podle oficiálních doporučení, jako jsou doporučení WHO (viz bod 4.2).

Prodloužení intervalu QT

Přípravek SIRTURO může prodlužovat interval QT. Před zahájením léčby přípravkem SIRTURO a po

zahájení léčby minimálně v měsíčním intervalu je nutné natočit elektrokardiogram ke sledování intervalu QTc. Je třeba zjistit počáteční hladiny kalia, kalcia a magnesia v séru a upravit je, pokud jsou abnormální. V případě zjištění prodloužení intervalu QT je nutné provádět následné monitorování hladin elektrolytů (viz body 4.5 a 4.8).

Zahájení léčby přípravkem SIRTURO se nedoporučuje u pacientů s následujícími chorobami, pokud přínosy bedachilinu nepřevažují nad potenciálními riziky:

- srdeční selhání
- interval QT upravený Fridericiovou metodou (QTcF) > 450 ms (potvrzeno opakovaným elektrokardiogramem)
- vrozené prodloužení intervalu QT v osobní nebo rodinné anamnéze
- stávající hypotyreóza nebo hypotyreóza v anamnéze
- stávající bradyarytmie nebo bradyarytmie v anamnéze
- torsade de pointes v anamnéze
- hypokalemie

Při souběžném podávání bedachilinu s jinými léčivými přípravky (vč. klofaziminu, delamanidu nebo fluorochinolonů), které prodlužují interval QTc, se očekává aditivní účinek na prodloužení intervalu QT (viz bod 4.5). Léčbu přípravkem SIRTURO lze zvážit po příznivém vyhodnocení poměru přínosů a rizik a při monitorování EKG.

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

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

Jestliže se objeví synkopa, je třeba natočit elektrokardiogram pro detekci možného prodloužení intervalu QT.

Hepatální bezpečnost

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

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

Pediatrickí pacienti

U dospívajících o tělesné hmotnosti mezi 30 kg a 40 kg se předpokládá, že ve srovnání s dospělými pacienty bude průměrná expozice vyšší (viz bod 5.2). To může být spojeno se zvýšením rizika prodloužení QT nebo hepatotoxicity.

Interakce s jinými léčivými přípravky:

Induktory CYP3A4

Bedachilin je metabolizován CYP3A4. Souběžné podávání přípravku SIRTURO se středně silnými nebo silnými induktory CYP3A4 snižuje koncentraci bedachilinu v plazmě a může snížit terapeutický účinek přípravku SIRTURO. Je proto nutné vyvarovat se souběžného podávání přípravku SIRTURO a středně silných nebo silných systémově používaných induktorů CYP3A4, jako je efavirenz a rifamyciny (tj. rifampicin, rifapentin a rifabutin) (viz bod 4.5).

Intolerance laktózy a deficiencie laktázy

SIRTURO tablety 100 mg

Tableta přípravku SIRTURO 100 mg obsahuje laktózu. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukózy a galaktózy nemají přípravek SIRTURO 100 mg tablety užívat.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

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

Induktory CYP3A4

Ve studii interakcí jednorázové dávky bedachilinu a rifampicinu (silného induktoru) jednou denně se zdravými dospělými byla expozice (AUC) bedachilinu snížena o 52 % [90% CI (-57; -46)]. Z důvodu možného snížení terapeutického účinku bedachilinu kvůli snížení systémové expozice je nutné se vyvarovat souběžného podávání bedachilinu a středně silných nebo silných induktorů CYP3A4 (např. efavirenzu, etravirinu, rifamycinů včetně rifampicinu, rifapentinu a rifabutinu, karbamazepinu, fenytoinu, třezalky tečkované [*Hypericum perforatum*]) užívaných systémově.

Ve studii fáze III vedlo souběžné podávání slabého induktoru CYP3A4 nevirapinu a přípravku SIRTURO v rámci kombinované terapie po dobu až 40 týdnů u pacientů koinfikovaných virem HIV k mírnému poklesu průměrné expozice bedachilinu (AUC) v porovnání s podskupinou bez infekce virem HIV. Tento rozdíl v expozici však nebyl spojen se snížením terapeutického účinku. Proto není nutná úprava dávkování při souběžném podávání přípravku SIRTURO se slabými induktory CYP3A4

Inhibitory CYP3A4

Souběžné podávání přípravku SIRTURO a inhibitorů CYP3A4 nemá na expozici bedachilinu klinicky relevantní účinek. Proto je souběžné podávání přípravku SIRTURO a inhibitorů CYP3A4 možné a úprava dávkování není potřeba.

Krátkodobé souběžné podávání bedachilinu a ketokonazolu (silný inhibitor CYP3A4) zdravým dospělým zvyšovalo průměrnou expozici bedachilinu (AUC) o 22 % [90% CI (12; 32)]. U zdravých dospělých zvyšovalo 10denní souběžné podávání jiného silného inhibitoru CYP3A4, klarithromycinu, s jednorázovou dávkou bedachilinu průměrnou expozici bedachilinu (AUC) o 14 % [90% CI (9; 19)]. Výraznější účinek na bedachilin lze pozorovat během prodlouženého souběžného podávání inhibitorů CYP3A4.

V klinickém hodnocení fáze III vedlo dlouhodobé souběžné podávání přípravku SIRTURO, jako součást kombinované léčby a lopinaviru/ritonaviru u pacientů koinfikovaných virem HIV, k mírnému zvýšení průměrné expozice bedachilinu ve 24. týdnu v porovnání s podskupinou bez koinfekce virem HIV. Úprava dávkování není potřeba.

V otevřeném klinickém hodnocení fáze IIb dlouhodobé souběžné podávání klofaziminu a přípravku SIRTURO, jako součást kombinované léčby po dobu až 24 týdnů, expozici bedachilinu neovlivňovalo.

Jiná antituberkulotika

Krátkodobé souběžné podávání přípravku SIRTURO s isoniazidem/pyrazinamidem nevedlo u zdravých dospělých ke klinicky relevantním změnám v expozici (AUC) bedachilinu, isoniazidu nebo pyrazinamidu. Při souběžném podávání s přípravkem SIRTURO není zapotřebí žádná úprava dávek isoniazidu nebo pyrazinamidu.

V placebem kontrolované klinické studii u dospělých s tuberkulózou nebyl pozorován žádný podstatný vliv souběžného podávání přípravku SIRTURO na farmakokinetiku ethambutolu, kanamycinu, pyrazinamidu, ofloxacinu nebo cykloserinu.

Léčivé přípravky prodlužující interval QT

V otevřeném klinickém hodnocení fáze IIb u dospělých byla ve 24. týdnu u 17 pacientů, kteří souběžně užívali klofazimin, pozorována aditivní prodloužení QTcF (průměrná změna od referenční hodnoty QTcF 31,9 ms v porovnání s 12,3 ms u pacientů, kteří klofazimin souběžně neužívali).

V klinickém hodnocení fáze III byla pozorována aditivní prodloužení QTcF při kombinaci klofaziminu a levofloxacinu s přípravkem SIRTURO (viz body 4.4 a 4.8).

Ve studii interakcí bedachilinu a ketokonazolu byl u zdravých dospělých pozorován větší vliv na QTcF po opakovaném podávání bedachilinu a ketokonazolu v kombinaci než po opakovaném podávání jednotlivých léčiv (viz body 4.4 a 4.8).

Pediatrická populace

Studie interakcí byly provedeny pouze u dospělých.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

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

Kojení

Bedachilin se vylučuje do lidského mateřského mléka. Omezené údaje publikované v literatuře uvádí vyšší koncentrace bedachilinu v lidském mateřském mléce než v plazmě matky. U jednoho kojeného dítěte byla jediná náhodná plazmatická koncentrace bedachilinu podobná plazmatické koncentraci u matky; matka měla vysokou koncentraci bedachilinu v mateřském mléce, s poměrem mléka a plazmy

14:1. To je v souladu s údaji ze studií na zvířatech (viz bod 5.3). Dostupné informace naznačují, že systémová expozice u kojených dětí může dosáhnout podobných hladin, jaké byly pozorovány u kojících matek léčených bedachilinem. Klinický důsledek této expozice není znám. Ženy, které jsou léčeny bedachilinem nemají kojit.

Fertilita

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

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

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

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Nežádoucí účinky přípravku SIRTURO byly zjištěny z údajů klinických hodnocení fáze IIb (jak kontrolovaných, tak nekontrolovaných, C208 a C209) u 335 dospělých pacientů, kteří dostávali SIRTURO po dobu 8 týdnů nebo 24 týdnů. V klinickém hodnocení fáze III, kontrolované aktivním komparátorem, které zahrnovalo 354 pacientů, kteří dostávali přípravek SIRTURO po dobu 40 týdnů nebo 28 týdnů, nebyly zjištěny žádné nové nežádoucí účinky. V těchto studiích pacienti dostávali přípravek SIRTURO v kombinaci s dalšími antimykobakteriálními léčivy.

Nejčastějšími nežádoucími účinky (> 10,0 % pacientů) hlášenými při léčbě přípravkem SIRTURO v otevřených klinických hodnoceních fáze III byly prodloužení intervalu QT (61 % ve skupině léčené přípravkem SIRTURO vs 56 % v kontrolní skupině), nauzea (54 % vs 63 %), zvracení (54 % vs 62 %), artralgie (45 % vs 33 %), zvýšení hladin aminotransferáz (30 % vs 29 %), závratě (18 % vs 21 %) a bolest hlavy (17 % vs 18 %). Viz příslušné nežádoucí účinky v souhrnu údajů o přípravku léčivých přípravků používaných v kombinaci s přípravkem SIRTURO..

Tabulkový přehled nežádoucích účinků

Nežádoucí účinky přípravku SIRTURO založené na hlášených bezpečnostních datech z klinických hodnocení fáze II a fáze III u dospělých pacientů léčených přípravkem SIRTURO jsou uvedeny v tabulce níže.

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

Třída orgánových systémů	Kategorie frekvence^a	Nežádoucí účinky
Poruchy nervového systému	Velmi časté	Bolest hlavy, závrať
Gastrointestinální poruchy	Velmi časté	Nauzea, zvracení
	Časté	Průjem

Poruchy jater a žlučových cest	Velmi časté	Zvýšená hladina aminotransferáz ^{b,c}
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň	Velmi časté	Artralgie
	Časté	Myalgie
Vyšetření	Velmi časté	Prodloužení intervalu QT na elektrokardiogramu ^d

^a Frekvence jsou odvozeny z klinického hodnocení fáze III STREAM Stage 2, což byla 40týdenní, zcela perorální léčba přípravkem SIRTURO, levofloxacinem, klofaziminem, ethambutolem a pyrazinamidem doplněná vysokými dávkami isoniazidu a prothionamidu během prvních 16 týdnů (intenzivní fáze).

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

^c Incidence zvýšených hladin aminotransferáz v kontrolované studii fáze IIb byla ve frekvenci „časté“ (6,9 % ve skupině léčené přípravkem SIRTURO a 1 % v kontrolní skupině léčené placebem).

^d Incidence prodlouženého intervalu QT ve studii fáze IIb byla ve frekvenci „časté“ (2,9 % ve skupině léčené přípravkem SIRTURO a 3,8 % v kontrolní skupině léčené placebem).

Popis vybraných nežádoucích účinků

Prodloužení intervalu QT

Klinická hodnocení přípravku SIRTURO u dospělých pacientů s tuberkulózou v průběhu léčby souhrnně vykazují mírné (< 10 ms) prodloužení QTcF, které lze přisoudit M2, což je hlavní metabolit bedachilinu. V kombinaci s dalšími léčivými prodlužujícími interval QT (např. klofaziminem, delamanidem nebo fluorochinolony) bylo pozorováno prodloužení intervalu QTc nepřesahující prodloužení aditivní (viz bod 4.5).

V kontrolované studii fáze IIb (C208) bylo pozorováno průměrné zvýšení počátečních hodnot QTcF od prvního vyhodnocení během užívání léčivého přípravku dále (9,9 ms v 1. týdnu u přípravku SIRTURO a 3,5 ms u placeba). Největší průměrné zvýšení (v 18. týdnu) QTcF během 24 týdnů léčby přípravkem SIRTURO bylo 15,7 ms, v porovnání se 6,2 ms ve skupině dostávající placebo. Po skončení léčby přípravkem SIRTURO se interval QTcF postupně zkracoval a v 60. týdnu studie byla průměrná hodnota podobná hodnotě ve skupině dostávající placebo (viz bod 4.4).

V otevřené studii fáze IIb (C209), ve kterém pacienti bez možnosti volby užívali jiné léčivé přípravky prodlužující interval QT, používané k léčbě plicní tuberkulózy, včetně klofaziminu, souběžné užívání s přípravkem SIRTURO vedlo k aditivnímu prodloužení intervalu QT. Mezi pacienty užívajícími přípravek SIRTURO bez dalších léčiv prodlužujících interval QT nebyli žádní s trváním intervalu QTcF delším než 480 ms a mezi pacienty, kteří užívali nejméně dvě další léčiva prodlužující interval QT byl jeden pacient s trváním intervalu QTcF delším než 500 ms.

V kontrolované studii fáze III, ve které skupiny léčené 40 týdnů přípravkem SIRTURO a aktivním komparátorem zahrnovaly jak klofazimin, tak fluorochinolon, se průměrné hodnoty QTcF z výchozích hodnot postupně zvyšovaly během prvních 10 až 14 týdnů, kdy bylo dosaženo plató a bylo pozorováno aditivní prodloužení intervalu QT. Nejvyšší průměrné prodloužení QTcF z výchozích hodnot bylo 34,5 ms ve skupině zahrnující přípravek SIRTURO a 29,9 ms v kontrolní skupině nezahrnující přípravek SIRTURO. Během léčby bylo průměrné prodloužení QTcF o méně než 10 ms vyšší ve skupině zahrnující přípravek SIRTURO v porovnání s kontrolou. Po ukončení léčby průměrná hodnota QTcF postupně zkracovala. Hodnoty QTcF \geq 500 ms byly pozorovány u 5,2 % pacientů ve skupině zahrnující přípravek

SIRTURO v porovnání se 7,4 % v kontrolní skupině nezahrnující přípravek SIRTURO (viz body 4.4 a 4.5).

Zvýšené hladiny aminotransferáz

Ve studii C208 (stupeň 1 a 2) došlo k elevaci hladin aminotransferáz nejméně 3x nad horní hranici normálu častěji ve skupině léčené přípravkem SIRTURO [11/101 (10,9 %) versus 6/104 (5,8 %)] ve skupině užívající placebo. Ve skupině léčené přípravkem SIRTURO docházelo k většině těchto zvýšení v celém průběhu 24 týdnů léčby a tato zvýšení byla reverzibilní. Během investigativní fáze studie C208 Stage 2 bylo hlášeno zvýšení hladin aminotransferáz u 7/78 (9,0 %) pacientů ze skupiny léčené přípravkem SIRTURO ve srovnání s 1/80 (1,3 %) u pacientů ze skupiny dostávajících placebo.

Ve studii STREAM Stage 2 byly zvýšené hladiny aminotransferáz hlášeny u 63/211 (29,9 %) pacientů ve skupině léčené 40 týdnů přípravkem SIRTURO versus 59/202 (29,2 %) pacientů ve skupině léčené 40 týdnů aktivním komparátorem.

Pediatrická populace

Hodnocení bezpečnosti bedachilinu je založeno na údajích od 30 pediatrických pacientů ve věku ≥ 5 let s potvrzenou nebo pravděpodobnou plicní tuberkulózou vyvolanou bakterií *M. tuberculosis* rezistentní přinejmenším na rifampicin a isoniazid (viz bod 5.1).

Celkově nebyly u dospívajících ve věku 14 až méně než 18 let (n=15) zjištěny žádné rozdíly v bezpečnostním profilu v porovnání s profilem pozorovaným u dospělé populace.

U pediatrických pacientů ve věku 5 let až méně než 11 let (n=15) nejčastější nežádoucí účinky souvisely se zvýšením hladin jaterních enzymů (5/15, 33 %), hlášeným jako zvýšení hladin ALT/AST a hepatotoxicita; hepatotoxicita vedla k vysazení přípravku SIRTURO u třech pacientů. Zvýšení hladin jaterních enzymů bylo po vysazení přípravku SIRTURO a základních režimů reverzibilní. U těchto 15 pediatrických pacientů nedošlo během léčby přípravkem SIRTURO k žádnému úmrtí.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

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

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

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

4.9 Předávkování

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

Neexistuje žádná zkušenost s léčbou akutního předávkování přípravkem SIRTURO. V případě záměrného nebo nechtěného předávkování je nutné provést obecná opatření pro podporu základních životních funkcí včetně monitorování vitálních známek a monitorování elektrokardiogramu (interval QT). Další léčba má probíhat podle klinických indikací nebo doporučení národního toxikologického střediska tam, kde jsou k

dispozici. Protože bedachilin je vysoce vázán na proteiny, dialýza pravděpodobně neodstraní bedachilin z plazmy. Je nutné zvážit klinické sledování.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

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

Mechanismus účinku

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

Farmakodynamické účinky

Bedachilin působí proti bakteriím ze skupiny *M. tuberculosis complex* při minimální inhibiční koncentraci (MIC) v rozmezí $\leq 0,008$ až 0,25 mg/l. *N*-monodesmethylmetabolit (M2) není považován za faktor přispívající významně ke klinické účinnosti díky jeho nízké průměrné expozici (23 % až 31 %) u člověka a nízké antimykobakteriální aktivitě (tři až šestkrát nižší) v porovnání s původní látkou.

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

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

Farmakokinetický/farmakodynamický vztah

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

Mechanismus rezistence

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

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

Hraniční hodnoty při testování citlivosti

Interpretační kritéria MIC (minimální inhibiční koncentrace) bedachilinu při testování citlivosti stanovila European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST), a jsou uvedena zde: https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints_en.xlsx

Běžně citlivé druhy

Mycobacterium tuberculosis

Inherentně rezistentní organismy

Mycobacterium xenopi

Mycobacterium novocastrense

Mycobacterium shimoidei

Mycobacterium flavescens

Nemykobakteriální kmeny

Klinická účinnost a bezpečnost

Placebem kontrolované, dvojitě zaslepené, randomizované klinické hodnocení fáze IIb (C208) hodnotilo antibakteriální aktivitu, bezpečnost a snášenlivost přípravku SIRTURO u nově diagnostikovaných dospělých pacientů s plicní tuberkulózou s pozitivním nátěrem ze sputa vyvolanou bakterií *M. tuberculosis* rezistentní přinejmenším na rifampicin a isoniazid, včetně pacientů s rezistencí na injekční přípravky druhé linie nebo fluorochinolony. Pacienti byli randomizováni do skupin léčených buď přípravkem SIRTURO (n = 79) nebo placebem (n = 81) po dobu 24 týdnů v kombinaci s preferovaným pětিলékovým základním režimem (BR) léčby sestávající z ethionamidu, kanamycinu, pyrazinamidu, ofloxacinu a cykloserinu/terizidonu. Přípravek SIRTURO byl podáván v dávce 400 mg jednou denně po dobu prvních 2 týdnů a v dávce 200 mg třikrát týdně po dobu následujících 22 týdnů. Po uplynutí 24týdenního období hodnocení pokračoval základní režim do dovršení 18 až 24 měsíců celkové léčby. Konečné vyhodnocení bylo provedeno v týdnu 120. Hlavní demografické parametry v ITT populaci byly následující: 63,1 % hodnocené populace byli muži s mediánem věku 34 let, 35 % byli černoši a 15 % pacientů bylo HIV pozitivních. Kavítace v jedné plíci byla zaznamenána u 58 %; kavítace v obou plících byla pozorována u 16 % pacientů. U pacientů z modifikované ITT populace (mITT) s plnou charakteristikou stavu rezistence bylo 76 % (85/112) infikováno bakterií *M. tuberculosis* rezistentní na rifampicin a isoniazid a 24 % (27/112) bylo infikováno bakterií *M. tuberculosis* rezistentní také na injekční přípravky druhé linie nebo fluorochinolony.

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

Ve skupině s přípravkem SIRTURO nebyly žádné nebo pouze velmi malé rozdíly v době do konverze kultivace a míra konverze kultivace byla pozorována pouze mezi pacienty s kmenem *M. tuberculosis* rezistentním na rifampicin a isoniazid a pacienty s kmenem *M. tuberculosis* rezistentním také na injekční přípravky druhé linie nebo fluorochinolony.

Četnost odpovědi v týdnu 24 a 120 (tj. přibližně 6 měsíců po ukončení léčby) je prezentována v tabulce 3.

Tabulka 3: Stav konverze kultivace v klinickém hodnocení C208

Stav konverze kultivace, n (%)	Populace mITT			
	N	SIRTURO/BR	N	Placebo/BR
Celkem respondéři v týdnu 24	66	52 (78,8 %)	66	38 (57,6 %)
Pacienti s kmenem <i>M. tuberculosis</i> rezistentním na rifampicin a isoniazid	39	32 (82,1 %)	45	28 (62,2 %)
Pacienti s kmenem <i>M. tuberculosis</i> rezistentním na rifampicin a isoniazid a také na injekční přípravky druhé linie nebo fluorochinolony	15	11 (73,3 %)	12	4 (33,3 %)
Celkem non-respondéři ^a v týdnu 24	66	14 (21,2 %)	66	28 (42,4 %)
Celkem respondéři v týdnu 120	66	41 (62,1 %)	66	29 (43,9 %)
Pacienti s kmenem <i>M. tuberculosis</i> rezistentním na rifampicin a isoniazid	39 ^b	27 (69,2 %)	46 ^{b,c}	20 (43,5 %)
Pacienti s kmenem <i>M. tuberculosis</i> rezistentním na rifampicin a isoniazid a také na injekční přípravky druhé linie nebo fluorochinolony	15 ^b	9 (60,0 %)	12 ^b	5 (41,7 %)
Celkem non-respondéři ^a v týdnu 120	66	25 (37,9 %)	66	37 (56,1 %)
<i>Bez konverze</i>	66	8 (12,1 %)	66	15 (22,7 %)
<i>Relaps^d</i>	66	6 (9,1 %)	66	10 (15,2 %)
<i>Přerušili účast v hodnocení, avšak konverze nastala</i>	66	11 (16,7 %)	66	12 (18,2 %)

^a Pacienti, kteří během klinického hodnocení zemřeli nebo účast v hodnocení přerušili, byli považováni za non-respondéry.

^b Na základě výsledků testování citlivosti z centrální laboratoře nebyl stupeň rezistence k dispozici u 20 pacientů z mITT populace (12 pacientů ze skupiny léčené přípravkem SIRTURO a 8 pacientů z placebo skupiny). Tito pacienti byli vyloučeni z analýzy podskupiny u míry rezistence na multirezistentní kmeny *Mycobacterium tuberculosis*.

^c Výsledky testování citlivosti z centrální laboratoře budou k dispozici s dalším jedním pacientem v placebo skupině v týdnu 24 předběžné analýzy.

^d Relaps byl v klinickém hodnocení definován jako pozitivní kultivace sputa po nebo během léčby následující po předchozí bakteriologické konverzi sputa.

V průběhu klinického hodnocení zemřelo ve skupině léčené přípravkem SIRTURO 12,7 % (10/79) pacientů (n=79) v porovnání se 3,7 % (3/81) pacientů ve skupině léčené placebem (n=81). K jednomu úmrtí došlo během podávání přípravku SIRTURO. Medián doby do úmrtí u zbývajících devíti pacientů byl 344 dní po poslední dávce přípravku SIRTURO. Ve skupině léčené přípravkem SIRTURO byla nejčastější příčinou úmrtí podle hlášení zkoušejícího tuberkulóza (5 pacientů). Příčiny úmrtí u zbývajících pacientů léčených přípravkem SIRTURO byly různé. V průběhu klinického hodnocení nebyly u žádného ze zemřelých pacientů nalezeny žádné důkazy předchozího významného prodloužení QTcF ani klinicky významné dysrytmie.

Studie C209 hodnotila bezpečnost, snášenlivost a účinnost 24týdenní léčby s odslepeným přípravkem SIRTURO jako součásti individualizovaného léčebného režimu s 233 dospělými pacienty, kteří měli pozitivní sěr sputa během 6 měsíců před screeningem. Tato studie zahrnovala pacienty s kmeny bakterie *M. tuberculosis* všech tří kategorií rezistence (rezistentní na rifampicin a isoniazid, rezistentní také na injekční přípravky druhé linie nebo fluorochinolony).

Primárním cílovým parametrem účinnosti byla doba do konverze kultivace sputa během léčby přípravkem SIRTURO (medián 57 dní pro 205 pacientů s uspokojivými daty). V týdnu 24 byla konverze kultivace sputa pozorována u 163 z 205 (79,5 %) pacientů. Četnost konverze v týdnu 24 byla nejvyšší (87,1 %; 81/93) u pacientů s izoláty bakterií *M. tuberculosis* rezistentními pouze na rifampicin a isoniazid, 77,3 % (34/44) u pacientů s plicní tuberkulózou vyvolanou bakterií *M. tuberculosis* rezistentní na rifampicin, isoniazid, injekční přípravky druhé linie nebo fluorochinolony, a nejnižší (54,1 %; 20/37) u pacientů s izoláty bakterií *M. tuberculosis* rezistentními na rifampicin, isoniazid, injekční přípravky druhé linie a fluorochinolony. Na základě výsledků testování citlivosti z centrální laboratoře nebyl stupeň rezistence k dispozici u 31 pacientů z mITT populace. Tito pacienti byli vyloučeni z analýzy podskupin podle míry rezistence na multirezistentní kmeny bakterií *M. tuberculosis*.

V týdnu 120 byla pozorována konverze kultivace sputa u 148/205 (72,2 %) pacientů. Četnost konverze v týdnu 120 byla nejvyšší (73,1 %; 68/93) u pacientů s izoláty bakterií *M. tuberculosis* rezistentními pouze na rifampicin a isoniazid, 70,5 % (31/44) u pacientů s plicní tuberkulózou vyvolanou bakterií *M. tuberculosis* rezistentní na rifampicin, isoniazid, injekční přípravky druhé linie nebo fluorochinolony a nejnižší (62,2 %; 23/37) u pacientů s izoláty bakterie *M. tuberculosis* rezistentními na rifampicin, isoniazid, injekční přípravky druhé linie a fluorochinolony.

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

V otevřeném klinickém hodnocení C209 zemřelo 6,9 % (16/233) pacientů. Nejčastější příčinou úmrtí dle hlášení zkoušejícího byla tuberkulóza (9 pacientů). U osmi z devíti pacientů zemřelých na tuberkulózu nedošlo ke konverzi nebo došlo k relapsu. Příčiny úmrtí u zbývajících pacientů byly různé.

STREAM Stage 2 bylo otevřené, multicentrické, aktivním komparátorem kontrolované, randomizované klinické hodnocení fáze III provedené s cílem vyhodnotit účinnost a bezpečnost přípravku SIRTURO podávaného souběžně s dalšími perorálními antituberkulotiky po dobu 40 týdnů u pacientů s plicní tuberkulózou pozitivní ze sčtu sputa vyvolanou bakterií *M. tuberculosis* rezistentní přinejmenším na rifampicin, navíc s rezistencí nebo bez ní na isoniazid a/nebo na injekční léčiva druhé linie nebo fluorochinolony (ale ne obojí).

Pacienti byli randomizováni do jedné ze čtyř léčebných skupin:

- skupina A (n=32), lokálně používaná léčba podle léčebných doporučení WHO z roku 2011 s doporučenou dobou léčby 20 měsíců

- skupina B (n=202), 40týdenní kontrolní léčba moxifloxacinem nebo levofloxacinem, klofaziminem, ethambutolem, pyrazinamidem, doplněná injekčně podávaným kanamycinem, isoniazidem ve vysokých dávkách a prothionamidem po dobu prvních 16 týdnů (intenzivní fáze)
- skupina C (n=211), 40týdenní, kompletně perorální léčba přípravkem SIRTURO, levofloxacinem, klofaziminem, ethambutolem a pyrazinamidem, doplněná isoniazidem ve vysokých dávkách a prothionamidem po dobu prvních 16 týdnů (intenzivní fáze)
- skupina D (n=143), 28týdenní léčba sestávající z přípravku SIRTURO, levofloxacinu, klofaziminu a pyrazinamidu, doplněná injekčně podávaným kanamycinem a vyššími dávkami isoniazidu po dobu prvních 8 týdnů (intenzivní fáze)

Přípravek SIRTURO byl podáván v dávce 400 mg jednou denně po dobu prvních 2 týdnů a v dávce 200 mg 3krát týdně po následujících 38 týdnů (u skupiny C) nebo 26 týdnů (u skupiny D). Změny léčebného režimu byly podle rozhodnutí zkoušejícího povoleny u všech skupin. Zařazování do skupin A a D bylo předčasně zastaveno v důsledku změn standardní léčby tuberkulózy.

Primárním cílem bylo posoudit, zda podíl pacientů s příznivým výsledkem účinnosti ve skupině C nebyl v 76. týdnu horší než u skupiny B. Primárním ukazatelem účinnosti byl podíl pacientů s příznivým výsledkem v 76. týdnu. Příznivý výsledek v 76. týdnu byl definován jako poslední 2 po sobě jdoucí negativní kultivace a žádný nepříznivý výsledek. Nepříznivý výsledek v 76. týdnu zahrnoval klinicky relevantní změny v léčbě, mortalitu z jakýchkoli příčin, nejméně 1 pozitivní výsledek u posledních 2 kultivací nebo žádné výsledky kultivace během okna 76. týdne.

V celé hodnocené populaci (n=588) bylo 59,9 % mužů, medián věku byl 32,7 let; 47,3 % byli Asijci; 36,6 % byli černoši; 16,2 % byli běloši a 16,5 % pacientů bylo koinfikováno virem HIV. Většina pacientů měla kavítace (73,1 %), přičemž vícečetné kavítace byly přítomny u 55,3 % pacientů. Z 543 pacientů v populaci s hodnocením primární účinnosti (populace mITT, definovaná jako pacienti s pozitivní kultivací bakterie *M. tuberculosis* při screeningu nebo randomizaci) bylo 12,5 % patientských izolátů bakterie *M. tuberculosis* rezistentní na rifampicin a zároveň citlivých na isoniazid, 76,4 % vykazovalo rezistenci přinejmenš na rifampicin a isoniazid a 11 % vykazovalo rezistenci na rifampicin, isoniazid a buď injekční léčiva druhé generace, nebo fluorochinolony.

Tabulka 4 ukazuje podíl pacientů s příznivým nebo nepříznivým výsledkem v 76. týdnu v klinickém hodnocení fáze III STREAM Stage 2. Podíl účastníků s příznivým výsledkem v 76 týdnu byl 82,7 % ve skupině C oproti 71,1 % ve skupině B. Hlavním důvodem nepříznivého výsledku v obou skupinách byly prodloužení nebo změna stanoveného léčebného režimu. Limity studie zahrnovaly její otevřený design, změny přidělených léčebných režimů byly povoleny v případě selhání léčby, recidivy nebo závažné toxicity.

Tabulka 4: Primární analýza studie STREAM Stage 2 (klinické hodnocení fáze III)

	Populace mITT	
	SIRTURO ^a (n=196)	Aktivní kontrola ^b (n=187)
Příznivý výsledek v 76. týdnu n (%)	162 (82,7)	133 (71,1)
Nepříznivý výsledek v 76. týdnu n (%)	34 (17,3)	54 (28,9)
Důvody nepříznivého výsledku do 76. týdne ^c		
Léčba upravena nebo prodloužena	16 (8,2)	43 (23,0)
Během okna 76. týdne žádné výsledky kultivace	12 (6,1%)	7 (3,7)
Úmrtí do 76. týdne	5 (2,6)	2 (1,1)
Nejméně jedna ze 2 posledních kultivací pozitivní v 76. týdnu	1 (0,5)	2 (1,1)

mITT = modifikovaná populace podle původního léčebného záměru (intent-to-treat)

- ^a Skupina C 40týdenní, kompletně perorální léčba přípravkem SIRTURO, levofloxacinem, klofaziminem, ethambutolem a pyrazinamidem, doplněná isoniazidem ve vysokých dávkách a prothionamidem po dobu prvních 16 týdnů (intenzivní fáze).
- ^b Skupina B 40týdenní kontrolní léčba moxifloxacinem nebo levofloxacinem, klofaziminem, ethambutolem, pyrazinamidem, doplněná injekčně podávaným kanamycinem, isoniazidem ve vysokých dávkách a prothionamidem po dobu prvních 16 týdnů (intenzivní fáze).
- ^c Pacienti byli klasifikováni podle první příhody, v jejímž důsledku byl výsledek pacienta nepříznivý. Z pacientů v kontrolní skupině s nepříznivým výsledkem v 76. týdnu došlo u 29 ke změně léčby z jim přidělené léčby, která zahrnovala přípravek SIRTURO jako součást záchranného režimu.

Frekvence úmrtí byla podobná u všech léčebných skupin do 132. týdne. Ve skupině léčené 40 týdnů přípravkem SIRTURO zemřelo 11/211 (5,2 %) pacientů; nejčastější příčina úmrtí souvisela s tuberkulózou (5 pacientů). Ve skupině léčené 40 týdnů aktivním komparátorem zemřelo 8/202 (4,0 %) pacientů, včetně 4 z 29 pacientů, kteří dostávali přípravek SIRTURO jako součást záchranné léčby; nejčastější příčina úmrtí souvisela s respirační patologií. Upravený rozdíl v podílu fatálních nežádoucích příhod mezi skupinou léčenou 40 týdnů přípravkem SIRTURO a skupinou léčenou 40 týdnů aktivním komparátorem byl 1,2 % [95% CI (-2,8 %; 5,2 %)].

Pediatrická populace

Farmakokinetika, bezpečnost a snášenlivost přípravku SIRTURO v kombinaci se základním režimem byly hodnoceny ve studii C211, což bylo otevřená, multikohortová, jednoramenná studie fáze II u 30 pacientů s potvrzenou nebo pravděpodobnou plicní tuberkulózou vyvolanou bakterií *M. tuberculosis* rezistentní přinejmenším na rifampicin a isoniazid.

Pediatričtí pacienti (12 let až méně než 18 let)

Patnáct pacientů s mediánem věku 16 let (rozmezí: 14 až 17 let), s tělesnou hmotností 38 až 75 kg a 80 % z nich bylo ženského pohlaví; 53 % černoši, 33 % běloši a 13 % Asijci. Pacienti měli dokončit nejméně 24 týdnů léčby přípravkem SIRTURO podávaným první dva týdny v dávce 400 mg jednou denně a po následujících 22 týdnů v dávce 200 mg 3krát/týden za použití 100mg tablet.

V podsouboru pacientů s výchozí plicní tuberkulózou s pozitivní kultivací vedla ve 24. týdnu léčba režimem zahrnujícím bedachilin ke konverzi na negativní kultivaci u 75,0 % (6/8 mikrobiologicky vyhodnotitelných pacientů).

Pediatrickí pacienti (5 let až méně než 12 let)

Patnáct pacientů s mediánem věku 7 let (rozmezí: 5 až 10 let) s tělesnou hmotností 14 až 36 kg, z nichž 60 % byly dívky, 60 % černoši, 33 % běloši a 7 % Asijci. Pacienti měli dokončit nejméně 24 týdnů léčby přípravkem SIRTURO podávaným jako 200 mg jednou denně během prvních 2 týdnů a 100 mg 3krát/týden po dobu následujících 22 týdnů za použití 20mg tablet.

V podsouboru pacientů s kultivačně pozitivní plicní tuberkulózou při zahájení vedla ve 24. týdnu léčba režimem zahrnujícím bedachilin ke konverzi na negativní kultivaci u 100 % (3/3 mikrobiologicky vyhodnotitelných pacientů).

Evropská agentura pro léčivé přípravky udělila odklad povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem SIRTURO u jedné nebo více podskupin pediatrické populace při léčbě infekce vyvolané bakterií *M. tuberculosis* rezistentní přinejmenším na rifampicin a isoniazid (informace o použití u pediatrické populace viz bod 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetické vlastnosti bedachilinu byly vyhodnoceny u zdravých dospělých a u pacientů ve věku 5 let a starších s aktivní tuberkulózou. Expozice bedachilinu byla u pacientů s plicní tuberkulózou vyvolanou bakterií *M. tuberculosis* rezistentní přinejmenším na rifampicin a isoniazid nižší než u zdravých dospělých.

U dospělých pacientů s plicní tuberkulózou byly po 2 týdnech podávání 400 mg bedachilinu jednou denně průměrné hodnoty (SD) C_{max} a AUC_{24h} , ng·h/ml u bedachilinu 3 060 (1 124) ng/ml, resp. 41 510 (15 064) ng·h/ml, a u metabolitu M2 326 (135) ng/ml, resp. 7 267 (3 029) ng·h/ml. Po 38 týdnech podávání 200 mg bedachilinu třikrát týdně byly průměrné hodnoty (SD) C_{max} a AUC_{168h} ng·h/ml u bedachilinu 1 787 (666) ng/ml, resp. 168 376 (74 476) ng·h/ml, a u metabolitu M2 246 (103) ng/ml, resp. 39 540 (17 220) ng·h/ml.

Absorpce

Maximálních koncentrací v plazmě (C_{max}) bylo obvykle dosaženo za 5 hodin po dávce. C_{max} a oblast pod křivkou závislosti koncentrací v plazmě v čase (AUC) se proporcionálně zvyšovala až do jednorázové dávky 700 mg a dávek 400 mg jednou denně podávaných 14 dní. Podávání bedachilinu při jídle zvýšilo relativní biologickou dostupnost asi dvojnásobně v porovnání s podáváním nalačno. Proto je nutné užívat bedachilin s jídlem, aby se zvýšila jeho perorální biologická dostupnost.

Distribuce

Vazba bedachilinu na bílkoviny v plazmě je > 99,9 % u všech testovaných druhů, včetně člověka. Vazba jeho aktivního metabolitu, M2, na bílkoviny v plazmě je u člověka nejméně 99,8 %. U zvířat jsou bedachilin a M2 extenzivně distribuovány do většiny tkání, vychytávání v mozku je však nízké.

Biotransformace

CYP3A4 byl hlavní izoenzym CYP podílející se na metabolismu bedachilinu *in vitro* a metabolismu M2.

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

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

Eliminace

Na základě preklinických studií je většina podané dávky eliminována stolicí. V klinických studiích bylo nezměněného bedachilinu vyloučeno močí < 0,001 % dávky, což ukazuje na to, že renální clearance nezměněné léčivé látky je nevýznamná. Po dosažení C_{max} klesá koncentrace bedachilinu triexponenciálně. Průměrný terminální poločas eliminace bedachilinu a M2 je přibližně 5 měsíců (v rozmezí od 2 do 8 měsíců). Tato dlouhá fáze terminální eliminace pravděpodobně odráží pomalé uvolňování bedachilinu a M2 z periferních tkání.

Zvláštní populace

Porucha funkce jater

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

Porucha funkce ledvin

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

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

Pediatričtí pacienti

U pediatrických pacientů ve věku od 5 let do méně než 18 let a s tělesnou hmotností od 15 kg do méně než 30 kg se předpokládá, že průměrná plazmatická expozice bedachilinu (AUC_{168h}) ve 24. týdnu bude 152 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ (90% predikční interval: 54,3 až 313 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$), pokud se léčí doporučeným dávkovacím režimem založeným na tělesné hmotnosti. U pediatrických pacientů o tělesné hmotnosti od 30 kg do 40 kg se předpokládá průměrná plazmatická expozice bedachilinu (AUC_{168h}) ve 24. týdnu vyšší (průměr: 229 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$; 90% predikční interval: 68,0 až 484 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$) ve srovnání s dospělými pacienty. U pediatrických pacientů ve věku od 5 let až do méně než 18 let a s tělesnou hmotností více než 40 kg se předpokládá průměrná plazmatická expozice bedachilinu (AUC_{168h}) ve 24. týdnu 165 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ (90% predikční interval: 51,2 až 350 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$) při léčbě doporučeným dávkovacím režimem založeným na hmotnosti. Průměrná plazmatická expozice bedachilinu (AUC_{168h}) se u dospělých ve 24. týdnu předpokládá 127 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ (90% predikční interval: 39,7 až 249 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$).

Farmakokinetika přípravku SIRTURO nebyla u pediatrických pacientů mladších než 5 let nebo s tělesnou hmotností méně než 15 kg stanovena.

Starší pacienti

V populační farmakokinetické analýze tuberkulózních pacientů léčených přípravkem SIRTURO nebylo zjištěno, že by věk ovlivňoval farmakokinetiku bedachilinu.

U pěti pacientů ve věku 65 až 69 let byla systémová expozice bedachilinu podobná systémové expozici u jiných dospělých.

Rasa

V populační farmakokinetické analýze u tuberkulózních pacientů léčených přípravkem SIRTURO byla zjištěna nižší expozice bedachilinu u černošských pacientů než u pacientů jiných ras. Tato nižší expozice bedachilinu u černošských pacientů nebyla v klinických hodnoceních spojena s nižší účinností a úprava dávkování není potřeba.

Pohlaví

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

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Byly provedeny toxikologické studie na zvířatech při podávání bedachilinu do 3 měsíců u myši, do 6 měsíců u potkanů a do 9 měsíců u psů. Expozice bedachilinu v plazmě (AUC) u potkanů a psů byla podobná té, která byla pozorována u člověka. Bedachilin byl spojen s účinky v cílových orgánech, které zahrnovaly monocytární fagocytární systém (MPS), kosterní svalstvo, játra, žaludek, slinivku břišní a srdeční sval. Všechny z těchto toxicit, kromě účinků na MPS, byly klinicky sledovány. V MPS všech druhů byly také v různých tkáních vidět makrofágy s pigmentem a/nebo pěnové makrofágy stejně jako u fosfolipidózy. Význam fosfolipidózy u člověka není znám. K většině pozorovaných změn došlo po dlouhodobém denním podávání a následném zvýšení koncentrace léčivé látky v plazmě a tkáních. Po ukončení léčby všechny známky toxicity vykazovaly alespoň částečné zotavení až dobré zotavení.

Ve studii kancerogenity neovlivnil bedachilin ve vysokých dávkách 20 mg/kg/den u potkaních samců a 10 mg/kg/den u potkaních samic zvýšení incidence nádorů, které by souviselo s léčbou. V porovnání s expozicemi (AUC) pozorovanými u pacientů s plicní tuberkulózou v klinických hodnoceních bedachilinu fáze II byly expozice (AUC) bedachilinu u potkanů ve vysokých dávkách u samců podobné a u samic 2x vyšší, a v případě M2 3x vyšší u samců a 2x vyšší u samic.

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

Při hodnocení u samic potkanů neměl bedachilin žádný vliv na fertilitu. Ve studii fertility tři z 24 samic potkanů léčených vysokými dávkami bedachilinu nedokázali produkovat potomstvo. U těchto zvířat byla pozorována normální spermatogeneze a normální množství spermií v nadvarlatech. Po dobu až 6 měsíců léčby bedachilinem nebyly pozorovány žádné strukturální abnormality varlat a nadvarlat. U potkanů a králíků nebyly pozorovány žádné relevantní účinky na parametry vývojové toxicity související s bedachilinem. Odpovídající plazmatická expozice (AUC) byla u potkanů ve srovnání s lidmi dvakrát vyšší. U potkanů nebyly pozorovány žádné nežádoucí účinky pozorované ve studii pre- a postnatálního vývoje při mateřské plazmatické expozici (AUC) podobně jako u člověka a expozici potomstva 3krát vyšší než u dospělého člověka. Nebyl pozorován žádný vliv léčby matek bedachilinem v jakékoli velikosti dávky na pohlavní dozrání, behaviorální vývoj, páření, fertilitu nebo reprodukční schopnosti

zvířat generace F1. Snížení tělesné hmotnosti mláďat bylo zaznamenáno u skupiny s vysokou dávkou v období laktace po expozici bedachilinu prostřednictvím mléka a nebylo důsledkem expozice *in utero*. Koncentrace bedachilinu v mléce byly 6 až 12násobně vyšší než maximální koncentrace pozorovaná v plazmě matky.

Ve studii toxicity na juvenilních potkanech byla hladina bez pozorovaného nežádoucího účinku (NOAEL) 15 mg/kg/den (maximální dávka 45 mg/kg/den) při sledování difuzního zánětu a/nebo degenerace kosterních svalů (reverzibilní), jícnu (reverzibilní) a jazyka (reverzibilní), hypertrofie jater (reverzibilní) a kortikomedulární mineralizace ledvin (částečné zotavení u samců a žádné zotavení u samic během 8 týdnů po skončení expozice). NOAEL odpovídá plazmatické AUC_{24h} 13,1 resp. 35,6 µg.h/ml u bedachilinu (přibližně 0,7násobek klinické dávky) a 10,5 resp. 16,3 µg.h/ml u N-monodesmethylovaného metabolitu bedachilinu (M2) u samců, resp. samic (přibližně 1,8násobek klinické dávky).

Posouzení rizika pro životní prostředí

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

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

SIRTURO 20 mg tablety

Mikrokrystalická celulóza

Krospovidon

Koloidní bezvodý oxid křemičitý

Hypromelóza

Polysorbát 20

Natrium-stearyl-fumarát

SIRTURO 100 mg tablety

Monohydrát laktózy

Kukuřičný škrob

Hypromelóza

Polysorbát 20

Mikrokrystalická celulóza

Sodná sůl kroskarmelózy

Koloidní bezvodý oxid křemičitý

Magnesium-stearát

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

SIRTURO 20 mg tablety

- 3 roky

SIRTURO 100 mg tablety:

- 3 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchování

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní teplotní podmínky uchování.

SIRTURO 20 mg tablety

Uchovávejte v původním a dobře uzavřeném obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem a vlhkostí. Neodstraňujte vysoušedlo.

SIRTURO 100 mg tablety

Uchovávejte v původním obalu nebo balení, aby byl přípravek chráněn před světlem.

6.5 Druh obalu a obsah balení

SIRTURO 20 mg tablety

Bílá, neprůhledná lahvička z polyethylenu o vysoké hustotě (HDPE) s polypropylenovým (PP) dětským bezpečnostním uzávěrem s hliníkovou těsnicí indukční fólií. Jedna lahvička obsahuje 60 tablet a silikagelové vysoušedlo.

SIRTURO 100 mg tablety

Bílá lahvička z HDPE s PP dětským bezpečnostním uzávěrem s hliníkovou těsnicí indukční fólií obsahující 188 tablet.

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

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a zacházení s ním

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

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

Přípravek SIRTURO 20 mg tablety lze také podávat výživovou sondou (8 French nebo větší), a to následovně:

- Rozpusťte 5 tablet nebo méně v 50 ml nesyčené vody a dobře promíchejte. Směs má být bílá až téměř bílá s očekávanými viditelnými částicemi.
- Ihned podejte výživovou sondou.
- Opakujte s dalšími tabletami, dokud se nedosáhne požadované dávky.
- Propláchněte a vymyjte dalšími 25 ml vody, aby se zajistilo, že na materiálech použitých k přípravě, ani ve výživové sondě nezůstane žádný zbytek tablety.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO / REGISTRAČNÍ ČÍSLA

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

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 5. března 2014
Datum posledního prodloužení registrace: 20. prosince 2022

10. DATUM REVIZE TEXTU

06/2024

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