BILAGA I

PRODUKTRESUMÉ

▼Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning. Se avsnitt 4.8 om hur man rapporterar biverkningar.

1. LÄKEMEDLETS NAMN

SIRTURO 100 mg tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje tablett innehåller bedakilinfumarat motsvarande 100 mg bedakilin.

Hjälpämne med känd effekt: Varje tablett innehåller 145 mg laktos (som monohydrat).

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Tablett.

Odragerad, vit till nästan vit, rund, bikonvex tablett, 11 mm i diameter, präglad ”T” ovanför ”207” på ena sidan och ”100” på den andra sidan.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

SIRTURO är avsett att användas som en del i en kombinationsregim för multiresistent lungtuberkulos (MDR-TB) hos vuxna patienter när en effektiv regim annars inte är möjlig av resistens- eller tolerabilitetsskäl. Se avsnitt 4.2, 4.4 och 5.1.
Hänsyn bör tas till officiella riktlinjer för lämplig användning av antibakteriella medel.

4.2 Dosering och administreringssätt

Behandling med SIRTURO bör påbörjas och övervakas av läkare med erfarenhet av multiresistent *Mycobacterium tuberculosis*.

SIRTURO bör användas i kombination med minst tre ytterligare aktiva läkemedel, där isolatets känslighet bekräftats *in vitro*. Behandling med övriga läkemedel i regimen bör fortsätta efter avslutad behandling med SIRTURO.Om testresultat *in vitro* inte finns tillgängliga, kan behandling med SIRTURO påbörjas i kombination med minst fyra läkemedel mot vilka patientens isolat sannolikt är känsligt. Se produktresuméerna för de läkemedel som används i kombination med SIRTURO för deras specifika doseringsrekommendationer.

Det rekommenderas att SIRTURO administreras med direkt observerad terapi (DOT).

Dosering
Den rekommenderade dosen är:
- Vecka 1-2: 400 mg (4 tabletter à 100 mg) **en gång dagligen**
- Vecka 3-24: 200 mg (2 tabletter à 100 mg) **tre gånger per vecka** (med minst 48 timmar mellan doserna).

Den totala behandlingstiden med SIRTURO är 24 veckor. Det finns mycket begränsade data avseende längre behandlingstider. Hos patienter med omfattande läkemedelsresistens där behandling med SIRTURO bedöms nödvändigt under längre tid än 24 veckor för att uppnå kurativ behandling ska förlängd behandlingstid endast övervägas från fall till fall och under noggrann säkerhetsövervakning (se avsnitt 4.4 och 4.8).

Glömd dos
Patienten bör informeras att SIRTURO ska tas exakt enligt ordination och att hela behandlingsperioden ska fullföljas.

Om en dos glöms under de första två veckorna ska patienten inte ersätta den glömda dosen, utan fortsätta med det ordinarie doseringsschemat.

Om en dos glöms från vecka tre och framåt ska patienten ta den glömda dosen på 200 mg så snart som möjligt, varefter regimen med dosering tre gånger per vecka återupptas.

Äldre (≥ 65 år)
Det finns begränsade data (n = 2) från användning av SIRTURO hos äldre patienter.

Nedsatt leverfunktion
Ingen dosjustering krävs för SIRTURO hos patienter med lätt till måttligt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 5.2). SIRTURO ska användas med försiktighet hos patienter med måttligt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 5.2). SIRTURO har inte studerats hos patienter med gravt nedsatt leverfunktion och rekommenderas inte för denna population.

Nedsatt njurfunktion
Ingen dosjustering krävs vid lätt till måttligt nedsatt njurfunktion. Hos patienter med kraftigt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance < 30 ml/min) eller hos dialyskrävande patienter med terminal njursvikt bör SIRTURO användas med försiktighet (se avsnitt 5.2).

Pediatrisk population
Säkerhet och effekt för SIRTURO för barn i åldern < 18 år har ännu inte fastställts.
Inga data finns tillgängliga.

Administreringssätt
SIRTURO bör tas oralt tillsammans med mat, då administrering med föda ökar den orala biotillgängligheten tvåfaldigt (se avsnitt 5.2). SIRTURO-tabletten ska sväljas hel med vatten.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

4.4 Varningar och försiktighet

Det saknas data avseende behandling med SIRTURO under längre tid än 24 veckor inom de kliniska studierna C208 och C209 (se avsnitt 5.1).

Det saknas kliniska data avseende användning av SIRTURO för behandling av:
- extrapulmonell tuberkulos (t.ex. centrala nervsystemet, skelettet)
- infektioner orsakade av andra mykobakteriestammar än *Mycobacterium tuberculosis*
- latent infektion med *Mycobacterium tuberculosis.*

Det saknas kliniska data avseende användning av SIRTURO för behandling av icke-resistent *Mycobacterium tuberculosis*.

Dödlighet
I 120-veckorsstudien C208, där SIRTURO administrerades i 24 veckor i kombination med en bakgrundsbehandling, inträffade fler dödsfall i behandlingsgruppen med SIRTURO än i placebogruppen (se avsnitt 4.8). Orsaken till imbalansen av dödsfall är oklar. Inga belägg har hittats för ett orsakssamband med SIRTURO. Ytterligare information om dödsfall i C209-studien finns i avsnitt 4.8.

Kardiovaskulär säkerhet
Bedakilin förlänger QTc-intervallet. Ett elektrokardiogram (EKG) bör kontrolleras innan behandling påbörjas och minst varje månad efter behandlingsstart. Utgångsvärden för kalium, kalcium och magnesium i serum bör erhållas och vid behov korrigeras. Uppföljande kontroll av elektrolyter bör ske om QT-förlängning ses (se avsnitt 4.5 och 4.8).

Vid samtidig behandling med läkemedel som förlänger QTc-intervallet, kan en additiv eller synergistisk effekt på QT-förlängning inte uteslutas (se avsnitt 4.5). Försiktighet rekommenderas vid förskrivning av bedakilin tillsammans med läkemedel med känd risk för QT-förlängning. Om det är nödvändigt att administrera sådana läkemedel tillsammans med bedakilin rekommenderas ökad observans inklusive frekvent kontroll med EKG.

Vid behov av samtidig behandling med klofazimin rekommenderas ökad observans, inklusive frekvent utvärdering med EKG (se avsnitt 4.5).

Insättning av SIRTURO rekommenderas inte hos patienter med följande tillstånd, om inte fördelarna med bedakilin anses uppväga de potentiella riskerna:
- hjärtsvikt
- QT-intervall justerat med Fridericiametoden (QTcF) > 450 ms (bekräftat med upprepat EKG)
- egen eller familjär historia av medfödd QT-förlängning
- tidigare eller pågående hypotyreos
- tidigare eller pågående bradyarytmi
- anamnes av Torsade de Pointes
- samtidig administrering av fluorokinoloner med potential för betydande QT-förlängning (gatifloxacin, moxifloxacin och sparfloxacin)
- hypokalemi.

Behandling med SIRTURO ska avbrytas om patienten utvecklar:
- kliniskt signifikant ventrikulär arytmi
- QTcF-intervall på > 500 ms (bekräftat med upprepat EKG).

Om synkope inträffar, ska EKG kontrolleras för att upptäcka eventuell QT-förlängning.

Hepatisk säkerhet
I kliniska prövningar sågs förhöjda transaminaser eller ökning av aminotransferaser åtföljt av bilirubin ≥ 2xULN vid behandling med SIRTURO i kombination med bakgrundsbehandling (se avsnitt 4.8). Kontroll av leverenzymer ska ske under hela behandlingen, eftersom förhöjda leverenzymer inträdde långsamt och ökade successivt under de 24 veckornas behandling med SIRTURO. Symtom och laboratorietester (ALAT, ASAT, alkaliskt fosfatas och bilirubin) ska kontrolleras före behandling, varje månad under behandling och ytterligare vid behov. Om ASAT eller ALAT överstiger 5 gånger den övre gränsen för normalvärdet bör regimen ses över och behandling med SIRTURO och/eller annat hepatotoxiskt läkemedel avbrytas.

Samtidig behandling med andra hepatotoxiska läkemedel och intag av alkohol bör undvikas, särskilt hos patienter med försämrad lever.

Interaktioner med andra läkemedel:
CYP3A4-inducerare
Bedakilin metaboliseras av CYP3A4. Samtidig administrering av bedakilin och läkemedel som inducerar CYP3A4 kan minska plasmakoncentrationen av bedakilin och den terapeutiska effekten. Samtidig behandling med bedakilin och måttliga eller starka CYP3A4-inducerare bör därför undvikas (se avsnitt 4.5).

CYP3A4-hämmare
Samtidig administrering av bedakilin och måttliga eller starka CYP3A4-hämmare kan öka systemexponeringen för bedakilin, vilket potentiellt kan öka risken för biverkningar (se avsnitt 4.5). Därför bör samtidig behandling med bedakilin och måttliga eller starka CYP3A4-hämmare under > 14 dagar i följd undvikas. Om samtidig administrering anses nödvändig rekommenderas tätare kontroll av EKG och transaminaser.

Patienter infekterade med humant immunbristvirus (hiv)
Det finns inga kliniska data avseende säkerhet och effekt med bedakilin givet samtidigt med antiretrovirala medel.

Det finns endast begränsade data avseende säkerhet med bedakilin hos hiv-infekterade patienter utan antiretroviral terapi. Alla de studerade patienterna hade CD4-tal > 250 celler/ml (n = 22; se avsnitt 4.5).

Laktosintolerans och laktasbrist
SIRTURO innehåller laktos. Patienter med sällsynta ärftliga problem med galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption bör inte ta detta läkemedel.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Elimineringen av bedakilin är inte fullständigt karakteriserad *in vivo*. CYP3A4 är det huvudsakliga CYP-isoenzymet som *in vitro* är involverat i metabolismen av bedakilin och bildandet av *N*-monodesmetylmetaboliten (M2). Utsöndring av bedakilin via urinen är försumbar. Bedakilin och M2 är inte substrat eller hämmare av P-glykoprotein.

CYP3A4-inducerare
Exponeringen för bedakilin kan minska vid samtidig behandling med CYP3A4-inducerare.

I en interaktionsstudie avseende engångsdos bedakilin och rifampicin (stark inducerare) givet en gång dagligen till friska försökspersoner minskade bedakilinexponeringen (AUC) med 52 % [90 % KI (-57;-46)]. Då en minskad systemexponering potentiellt medför en sänkt terapeutiskt effekt bör samtidig behandling med måttliga eller starka CYP3A4-inducerare som används systemiskt undvikas (t.ex. efavirenz, etravirin, rifamyciner inklusive rifampicin, rifapentin och rifabutin, karbamazepin, fenytoin, johannesört (*Hypericum perforatum*)).

CYP3A4-hämmare
Exponeringen för bedakilin kan öka vid samtidig behandling med CYP3A4-hämmare.

Kortvarig samtidig behandling med bedakilin och ketokonazol (en potent CYP3A4-hämmare) till friska individer ökade bedakilinexponeringen (AUC) med 22 % [90 % KI (12;32)]. Långvarig samtidig behandling med potenta CYP3A-hämmare som används systemiskt kan medföra en mer uttalad effekt på bedakilinexponeringen.

Det finns inga säkerhetsdata från flerdosstudier med bedakilin där en högre dos än den rekommenderade användes. På grund av den möjliga risken för biverkningar som följd av ökad systemexponering bör samtidig behandling med måttliga eller starka CYP3A4-hämmare undvikas under mer än 14 dagar i följd (t.ex. ciprofloxacin, erytromycin, flukonazol, klaritromycin, ketokonazol, ritonavir). Om samtidig administrering krävs, rekommenderas tätare kontroll av EKG och transaminaser (se avsnitt 4.4).

Andra läkemedel mot tuberkulos
Kortvarig samtidig administrering av bedakilin och isoniazid/pyrazinamid till friska försökspersoner resulterade inte i kliniskt relevanta förändringar i exponeringen (AUC) för bedakilin, isoniazid eller pyrazinamid. Ingen dosjustering av isoniazid eller pyrazinamid krävs vid samtidig administrering med bedakilin.

Ingen betydande påverkan av farmakokinetiken hos etambutol, kanamycin, pyrazinamid, ofloxacin eller cykloserin vid samtidig administrering av bedakilin oberverades i en klinisk placebo-kontrollerad studie.

Antiretrovirala läkemedel
I en interaktionsstudie med engångsdos bedakilin och upprepad dosering lopinavir/ritonavir ökade bedakilinexponeringen (AUC) med 22 % [90 % KI (11;34)]. Långvarig samtidig behandling med lopinavir/ritonavir kan medföra en mer uttalad effekt på bedakilinexponeringen. Ökningen beror sannolikt på ritonavir (hämning av CYP3A). Om nyttan överväger risken kan SIRTURO användas med försiktighet vid samtidig administrering med lopinavir/ritonavir. Vid samtidig behandling med andra boostrade proteashämmare är därför en ökad bedakilinexponering att förvänta.

Samtidig administrering av engångsdos bedakilin och flerdos nevirapin resulterade inte i kliniskt relevanta förändringar i bedakilinexponeringen. Kliniska data saknas avseende samtidig behandling med antiretrovirala medel (se avsnitt 4.4). Efavirenz är en måttlig inducerare av CYP3A-aktivitet. Samtidig administrering med bedakilin rekommenderas därför inte, eftersom bedakilinexponeringen kan minska med risk för minskad terapeutisk effekt.

Läkemedel som förlänger QT-intervallet
Det finns begränsad information om en potentiell farmakodynamisk interaktion mellan bedakilin och läkemedel som förlänger QT-intervallet. I en interaktionsstudie med bedakilin och ketokonazol sågs en större effekt på QTc efter upprepad dosering med bedakilin och ketokonazol i kombination, än efter upprepad dosering med de enskilda läkemedlen. En additiv eller synergistisk effekt på QT-förlängning orsakad av bedakilin vid samtidig behandling med andra läkemedel som förlänger QT-intervallet kan inte uteslutas och täta kontroller rekommenderas (se avsnitt 4.4).

QT-intervall och samtidig användning av klofazimin
I en öppen fas 2b-studie var den genomsnittliga ökningen av QTcF vid vecka 24 större hos de 17 patienter som fick klofazimin som del i bakgrundsbehandlingen än hos patienter som inte erhöll klofazimin (genomsnittlig förändring från referens med 31,9 ms jämfört med 12,3 ms) (se avsnitt 4.4).

Pediatrisk population

Interaktionsstudier har endast utförts på vuxna.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet
Det finns begränsad mängd data från användning av SIRTURO hos gravida kvinnor. Djurstudier visar inga direkta eller indirekta skadliga reproduktionstoxikologiska effekter vid kliniskt relevant exponering (se 5.3).
Som en försiktighetsåtgärd bör användning av SIRTURO undvikas under graviditet om inte fördelen med behandligen bedöms överväga riskerna.

Amning
Det är okänt om bedakilin eller dess metaboliter utsöndras i bröstmjölk.

Hos råtta var koncentrationerna av bedakilin i bröstmjölk 6 till 12 gånger högre än den högsta koncentrationen som observerades i moderns plasma. Minskad kroppsvikt hos avkomman noterades i grupper som fick hög dos under amningsperioden (se avsnitt 5.3).

På grund av risken för biverkningar hos ammade spädbarn måste beslut fattas om man ska avbryta amningen eller avbryta/avstå från behandling med SIRTURO. Nyttan med amning för barnet och nyttan med behandling för kvinnan ska tas i beaktande.

Fertilitet
Det finns inga data tillgängliga när det gäller bedakilins effekt på fertiliteten hos människa. Hos honråttor sågs ingen effekt på parning eller fertilitet vid bedakilinbehandling. Vissa effekter observerades emellertid hos hanråttor (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Bedakilin har mindre effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Biverkningar som yrsel kan påverka förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Patienter ska rådas att inte köra bil eller använda maskiner om de upplever yrsel när de tar SIRTURO.

4.8 Biverkningar

Summering av säkerhetsprofilen
Biverkningar för SIRTURO baseras på data från kliniska fas IIb-studier (både kontrollerade och okontrollerade) med sammanlagt 335 patienter som behandlades med SIRTURO i kombination med en bakgrundsbehandling. Till grunden för bedömningen av orsakssamband mellan läkemedelsbiverkningar och SIRTURO ligger också en översyn av sammanslagna fas I och fas IIa säkerhetsdata. De vanligaste biverkningarna (> 10,0 % av patienterna) under behandling med SIRTURO i de kontrollerade studierna var illamående (35,3 % i SIRTURO-gruppen mot 25,7 % i placebogruppen), artralgi (29,4 % mot 20,0 %), huvudvärk (23,5 % mot 11,4 %), kräkning (20,6 % mot 22,9 %) och yrsel (12,7 % mot 11,4 %). Se produktresuméerna för de läkemedel som används i kombination med SIRTURO för information om deras respektive biverkningar.

Lista över biverkningar t tabellform
Biverkningar av SIRTURO rapporterade från kontrollerade studier, där 102 patienter behandlades med SIRTURO, presenteras i nedanstående tabell.
Biverkningarna listas enligt organsystem och frekvenskategori. Frekvenskategorierna definieras enligt följande: mycket vanliga (≥ 1/10), vanliga (≥ 1/100, < 1/10) och mindre vanliga (≥ 1/1 000, < 1/100).

Organsystem	**Frekvenskategori**	**Biverkning**
Centrala och perifera nervsystemet	Mycket vanliga	Huvudvärk, yrsel
Hjärtat	Vanliga	QT-förlängning på EKG
Magtarmkanalen	Mycket vanliga	Illamående, kräkningar
	Vanliga	Diarré
Lever och gallvägar	Vanliga	Förhöjda transaminaser*
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Mycket vanliga	Artralgi
	Vanliga	Myalgi

* Termen "förhöjda transaminaser" inkluderade förhöjt ASAT, förhöjt ALAT, förhöjda leverenzymer, onormal leverfunktion och förhöjda transaminaser (se avsnitt nedan).

Beskrivning av utvalda händelser

Dödsfall
I den randomiserade fas IIb-studien (C208, etapp 2) observerades högre dödlighet i gruppen med SIRTURO-behandling (12,7 %; 10/79 patienter) jämfört med gruppen med placebobehandling (3,7 %; 3/81 patienter).Ett dödsfall i SIRTURO-gruppen och ett dödsfall i placebogruppen rapporterades efter fönstret vecka 120. I SIRTURO-gruppen inträffade 5 dödsfall som följd av "försämrad tuberkulos", där alla fem hade positiv sputumodling vid senaste besöket. Dödsorsakerna hos de fem återstående patienterna som behandlats med SIRTURO var alkoholförgiftning, hepatit/levercirros, septisk chock/peritonit, cerebrovaskulär händelse och trafikolycka. Ett av de tio

dödsfallen i SIRTURO-gruppen inträffade under den 24 veckor långa behandlingsperioden med SIRTURO + bakgrundsbehandling (dödsorsak: alkoholförgiftning). De andra nio dödsfallen inträffade efter avslutad behandling med SIRTURO (86-911 dagar efter sista intag av SIRTURO, mediantid 344 dagar). Den observerade obalansen i dödsfall mellan behandlingsgrupperna har inte kunnat förklaras. Inget mönster mellan död och sputumodlingskonvertering, relaps, känslighet för andra tuberkulosläkemedel, eller hiv-status kunde ses. Under studien fanns det inga tecken på tidigare signifikant QTförlängning eller kliniskt signifikanta rytmrubbningar hos någon av de patienter som avled.

I den öppna fas IIb-studien (C209) dog 6,9 % (16/233) patienter. Den vanligaste dödsorsaken rapporterad av prövaren var tuberkulos (9 patienter). Alla utom en patient som dog av tuberkulos hade inte konverterat eller hade fått återfall. Dödsorsaken hos de återstående patienterna varierade.

Beskrivning av utvalda biverkningar

Hjärtat
I den kontrollerade fas IIb-studien (C208) observerades genomsnittliga ökningar från utgångsvärdena av QTcF vid den första bedömningen av behandling och framåt (vid vecka 1 en ökning med 9,9 ms med SIRTURO och 3,5 ms med placebo). Den största genomsnittliga ökningen under de 24 veckorna av SIRTURO-behandling var 15,7 ms (vid vecka 18). Efter avslutad SIRTURO-behandling (d.v.s. efter vecka 24), var QTcF-ökningar i SIRTURO-gruppen successivt mindre uttalade. Den största genomsnittliga ökningen från utgångsvärdena av QTcF i placebogruppen under de första 24 veckorna var 6,2 ms (också vid vecka 18) (se avsnitt 4.4).

I en öppen 1-armad fas IIb-studie (C209, n=233) erhöll patienter utan behandlingsalternativ även andra QT-förlängande tuberkulosläkemedel inklusive klofazimin, som del av bakgrundsbehandlingen. De QT-förlängningar som sågs var proportionella mot antalet QT-förlängande läkemedel i den totala behandlingsregimen.
- Patienter som fick enbart SIRTURO utan annat QT-förlängande läkemedel utvecklade en maximal genomsnittlig QTcF-ökning över utgångsvärdet på 23,7 ms, utan någon patient med QT-duration på > 480 ms, medan patienter med minst två andra QT-förlängande läkemedel utvecklade en maximal genomsnittlig QTcF-förlängning på 30,7 ms över utgångsvärdet, vilket resulterade i en QT-duration på > 500 ms hos 1 patient.
Det förekom inga dokumenterade fall av Torsade de Pointes i säkerhetsdatabasen (se avsnitt 4.4). Se avsnitt 4.5(QT-intervall och samtidig användning av klofazimin) för ytterligare information avseende samtidig behandling med klofazimin.

Förhöjda transaminaser
I studie C208 (etapp 1 och 2) utvecklades aminotransferasförhöjningar med minst 3xULN oftare i behandlingsgruppen med SIRTURO (11/102 [10,8 %] jämfört med 6/105 [5,7 %]) i placebogruppen. I behandlingsgruppen med SIRTURO inträffade de flesta av dessa ökningar under de 24 behandlingsveckorna och var reversibla. Under perioden som inkluderade bedakilin i etapp 2 av studie C208 (dvs t.o.m. vecka 24) rapporterades förhöjda aminotransferaser hos 7/79 (8,9 %) patienter i gruppen med SIRTURO-behandling jämfört med 1/81 (1,2 %) placebogruppen.

Rapportering av misstänkta biverkningar
Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V.

4.9 Överdosering

Fall av avsiktlig eller oavsiktlig akut överdos med bedakilin har inte rapporterats i kliniska studier. I en studie på 44 friska individer som fick en singeldos av 800 mg av SIRTURO var biverkningarna överensstämmande med dem som observerats i kliniska studier med rekommenderad dos (se avsnitt 4.8).

Det saknas erfarenhet från behandling vid akut överdosering av SIRTURO. Generella åtgärder för att stödja grundläggande vitala funktioner, inklusive övervakning av vitala funktioner och EKG (QT-intervall), bör vidtas. Eliminering av icke absorberat bedakilin kan underlättas via administrering av aktivt kol. Eftersom bedakilin är höggradigt proteinbundet är det inte troligt att dialys avsevärt avlägsnar bedakilin från plasma. Klinisk övervakning bör övervägas.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Medel mot mykobakterier, medel för behandling av tuberkulos, ATC-kod: J04AK05

Verkningsmekanism
Bedakilin, en diarylkinolin, är en specifik hämmare av mykobakteriellt adenosintrifosfat (ATP) -syntas, ett essentiellt enzym för energiproduktion hos *Mycobacterium tuberculosis*. Hämningen av ATP-syntas leder till baktericida effekter hos både replikerande och icke-replikerande tuberkelbakterier.

Farmakodynamisk effekt
Bedakilin har aktivitet mot *Mycobacterium tuberculosis* med en minsta hämmande koncentration (MIC) för såväl läkemedelskänsliga som läkemedelsresistenta stammar (inkluderande pre-XDR- respektive XDR-TB isolat) i intervallet ≤ 0,008-0,12 mg/l. *N*-monodesmetylmetaboliten (M2) anses inte avsevärt bidra till klinisk effekt med tanke på dess lägre genomsnittliga exponering (23 % till 31 %) och lägre antimykobakteriell aktivitet (3 till 6 gånger lägre) jämfört med modersubstansen.

Den intracellulära baktericida aktiviteten hos bedakilin i primära peritoneala makrofager och i en makrofagliknande cellinje var större än dess extracellulära aktivitet. Bedakilin är också baktericid mot vilande (icke-replikerande) tuberkelbakterier. I musmodellen för TB-infektion uppvisade bedakilin både baktericid och steriliserande aktivitet.

Bedakilin är bakteriostatiskt för många icke-tuberkulösa mykobakteriestammar. *Mycobacterium xenopi*, *Mycobacterium novocastrense*, *Mycobacterium shimoidei* och icke-mykobakteriestammar anses vara naturligt resistenta mot bedakilin.

Farmakokinetiskt/farmakodynamiskt förhållande
Inget tydligt samband mellan exponering för bedakilin, givet i rekommenderad dosering, och behandlingssvar har observerats i kliniska prövningar

Resistensmekanismer
Förvärvade resistensmekanismer som påverkar MICs för bedakilin innefattar mutationer i *atpE*-genen, som kodar för ATP-syntas och i *Rv0678 genen*, som reglerar uttrycket av MmpS5-MmpL5 effluxpump. ATP-syntas relaterade mutationer genererade i prekliniska studier ledde till 8- till 133-faldiga ökningar av MICs för bedakilin, vilka resulterade i MICs mellan 0,25 till 4,0 mg/l. Effluxbaserade mutationer har setts i prekliniska och kliniska isolat. Dessa ledde till 2- till 8-faldiga ökningar av MICs för bedakilin, vilka resulterade i MICs för bedakilin mellan 0,25 och 0,50 mg/l. Isolat med effluxbaserade mutationer är också mindre känsliga för klofazimin.

Inget tydligt samband observerades dock mellan ökning av MICs för bedakilin efter behandlingsstart och det mikrobiologiska utfallet i fas II-studierna, i vilka bedakilin administrerades i 24 veckor följt av fortsatt bakgrundsbehandling.

Gränsvärden för känslighet
När det finns tillgängligt bör det mikrobiologiska laboratoriet förse läkaren med lokala/regionala resultat från periodiska rapporter avseende *in vitro*-känslighetstester för antimikrobiella läkemedel, som stöd för beslut avseende lämplig behandlingskombination.

Gränsvärden
Minimal hämmande koncentration (MIC) gränsvärden[a] är enligt följande:

Epidemiologisk brytpunkt (ECOFF)	0,25 mg/l
Kliniska brytpunkter	S ≤ 0,25 mg/l; R > 0,25 mg/l

S = känslig
R = resistent

Vanligtvis känsliga stammar
Mycobacterium tuberculosis

Naturligt resistenta organismer
Mycobacterium xenopi
Mycobacterium novocastrense
Mycobacterium shimoidei
Bakterier andra än mykobakterier

Klinisk effekt och säkerhet
Följande definitioner gäller avseende resistenskategorier:

$MDR_{H\&R}$-TB (multidrug resistant tuberculosis): isolatet är resistent mot åtminstone isoniazid och rifampicin, men känsligt för fluorokinoloner och andrahands injektionsläkemedel.

Pre-XDR-TB (pre-extensively drug resistant tuberculosis): isolatet är resistent mot isoniazid, rifampicin och *antingen* någon fluorokinolon *eller* minst ett andrahandsläkemedel för injektion (men inte både en fluorokinolon och ett andrahandsläkemedel för injektion).

XDR-TB (extensively drug resistant tuberculosis): isolatet resistent mot isoniazid, rifampicin, någon fluorokinolon och minst ett andrahandsläkemedel för injektion.

En fas IIb, placebokontrollerad, dubbelblind, randomiserad studie (C208) utvärderade den antibakteriella aktiviteten, säkerhet och tolerabilitet av SIRTURO i nyligen diagnostiserade patienter med sputummikroskopi-positiv pulmonell $MDR_{H\&R}$- och pre-XDR-TB. Patienterna fick SIRTURO (n = 79) eller placebo (n = 81) under 24 veckor, båda i kombination med en förbestämd bakgrundsbehandling med 5 läkemedel (BR) bestående av etionamid, kanamycin, pyrazinamid, ofloxacin och cykloserin/terizidon. Efter studieperioden på 24 veckor fortsatte bakgrundsbehandlingen för att slutföra 18 till 24 månaders total behandlingsduration. En slutlig utvärdering genomfördes vid vecka 120. Huvudsaklig demografi: 63,1 % var män, medianålder 34 år, 35 % var svarta och 15 % var hiv-positiva. Kavernbildning i en lunga sågs hos 58 % av patienterna; och i båda lungorna hos 16 %. För patienterna med komplett karakterisering av resistensstatus var 76 % (84/111) infekterade med en $MDR_{H\&R}$-TB-stam och 24 % (27/111) med en pre-XDR-TB-stam.

SIRTURO administrerades som 400 mg en gång dagligen under de första 2 veckorna och som 200 mg 3 gånger/vecka under de följande 22 veckorna.

Den primära resultatparametern var tid till konvertering av sputumodling (definierat som intervallet mellan det första SIRTURO-intaget och den första av två på varandra följande negativa sputumodlingar på flytande medium insamlat med minst 25 dagars mellanrum) under behandling med SIRTURO eller placebo (mediantid till konvertering var 83 dagar för SIRTURO-gruppen, 125 dagar för placebogruppen (hazard-ratio 95 % CI: 2,44 [1,57; 3,80]), p < 0,0001).

I SIRTURO-gruppen observerades inga eller endast mindre skillnader i tid till respektive frekvens av sputumkonvertering mellan patienter med patienter med $MDR_{H\&R}$-TB och patienter med pre-XDR-TB.

Svarsfrekvens vid vecka 24 och vecka 120 (dvs ca 6 månader efter avslutad behandling) presenteras i tabell 1.

Tabell 1: Sputumkonvertering				
Sputumkonverterings-status, n (%)	mITT-population			
	n	SIRTURO/BR	N	Placebo/BR
Respons vecka 24	66	52 (78,8 %)	66	38 (57,6 %)
Patienter med $MDR_{H\&R}$-TB	39	32 (82,1 %)	45	28 (62,2 %)
Patienter med pre-XDR-TB	15	11 (73,3 %)	12	4 (33,3 %)
Non-respons* vecka 24	66	14 (21,2 %)	66	28 (42,4 %)
Respons vecka 120	66	41 (62,1 %)	66	29 (43,9 %)
Patienter med $MDR_{H\&R}$-TB	39[#]	27 (69,2 %)	46[# §]	20 (43,5 %)
Patienter med pre-XDR-TB	15[#]	9 (60,0 %)	12[#]	5 (41,7 %)
Non-respons* vecka 120	66	25 (37,9 %)	66	37 (56,1 %)
Aldrig Konverterat	66	*8 (12,1 %)*	66	*15 (22,7 %)*
Relaps[†]	66	*6 (9,1 %)*	66	*10 (15,2 %)*
Avbröt- men konverterade	66	*11 (16,7 %)*	66	*12 (18,2 %)*

* Patienter som avled under studien eller avbröt studien betraktades som non-responders.

† Relaps definierades i studien som att ha en positiv sputumodling efter eller under behandling efter tidigare sputumodlingskonvertering.

\# Grad av resistens baserat på test av läkemedelskänslighet i ett centrallaboratorium fanns inte tillgängligt för 20 individer i mITT-populationen (12 i SIRTURO-gruppen och 8 i placebogruppen). Dessa individer exkluderades från subgruppsanalysen avseende grad av resistens mot *M tuberculosis*-stam.

§ Testresultat för läkemedelskänslighet från ett centrallaboratorium blev tillgängligt för ytterligare en individ i placebogruppen efter 24-veckors interimsanalysen.

Studie C209 utvärderade säkerhet, tolerans och effekt av 24 veckors öppen behandling med SIRTURO som en del av en individualiserad behandlingsregim till 233 patienter som var sputum-mikroskopi positiva inom de sista 6 månaderna före screening. Studien inkluderade patienter från alla tre resistenskategorierna ($MDR_{H\&R}$-, pre-XDR- och XDR-TB).

Det primära effektmåttet var tid till sputumkonvertering under behandling med SIRTURO (median 57 dagar för 205 patienter med tillräckliga data). Vid vecka 24 sågs sputumkonvertering hos163/205 (79,5 %) av patienterna. Andelen som konverterat vid vecka 24 var högst (87,1 %, 81/93) hos patienter med $MDR_{H\&R}$-TB, 77,3 % (34/44) hos patienter med pre-XDR-TB och lägst (54,1 %, 20/37) hos patienter med XDR-TB. Grad av utgångsresistens baserat på testresultat vid centrallaboratorium saknades för 32 patienter i mITT-populationen. Dessa individer exkluderades från subgruppsanalysen baserad på grad av resistens hos *Mycobacterium tuberculosis*-isolatetet.

Vidvecka 120 sågs sputumodlingskonvertering hos 148/205 (72,2 %) patienter. Andelen som konverterat vidvecka 120 var högst (73,1 %; 68/93) hos patienter med $MDR_{H\&R}$-TB, 70,5 % (31/44) hos patienter med pre-XDR-TB och lägst (62,2 %; 23/37) hos patienter med XDR-TB.

Vid både vecka 24 och vecka 120 var andelen responders högre hos patienter med 3 eller flera aktiva substanser (*in vitro*) i sin bakgrundsbehandling.

Av 163 patienter som var responders i vecka 24, var 139 patienter (85,3 %) fortfarande responders vid vecka 120. Tjugofyra av de patienter som var responders vid vecka 24 (14,7 %) var non-responders vid vecka 120, av vilka 19 patienter som odlingskonverterat hade avbrutit studien i förtid och 5 patienter hade drabbats av återfall (relaps). Av de 42 patienter som var non-responders vid vecka 24

inträffade verifierad odlingskonversion efter vecka 24 (dvs. efter att doseringen av bedakilin avslutats men bakgrundsbehandlingen fortsatte) hos 9 patienter (21,4 %), och kvarstod till vecka 120.

Pediatrisk population
Europeiska läkemedelsmyndigheten har senarelagt kravet att skicka in studieresultat för SIRTURO för en eller flera grupper av den pediatriska populationen för behandling av multiresistent *Mycobacterium tuberculosis* (information om pediatrisk användning finns i avsnitt 4.2).
Detta läkemedel har fått ett ”villkorat godkännande” för försäljning. Detta innebär att det ska komma fler uppgifter om läkemedlet. Europeiska läkemedelsmyndigheten går igenom ny information om detta läkemedel minst varje år och uppdaterar denna produktresumé när så behövs.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Bedakilins farmakokinetiska egenskaper har utvärderats hos vuxna friska försökspersoner och vuxna patienter infekterade med multiresistent tuberkulos. Exponeringen för bedakilin var lägre hos patienter infekterade med multiresistent tuberkulos än hos friska individer.

Absorption
Maximal plasmakoncentration (C_{max}) uppnås vanligen ca 5 timmar efter dosering. C_{max} och arean-under-plasmakoncentrationskurvan (AUC) ökade proportionellt upp till de högsta studerade doserna (700 mg engångsdos och 400 mg en gång dagligen som flera doser). Administrering av bedakilin med föda ökade den relativa biotillgängligheten cirka 2 gånger jämfört med administrering vid fasta. Bedakilin bör därför tas med föda för att öka dess orala biotillgänglighet.

Distribution
Plasmaproteinbindningen av bedakilin är > 99,9 % hos alla studerade arter, inklusive människa. Plasmaproteinbindningen av dess aktiva metabolit, *N*-monodesmetylmetaboliten (M2), är minst 99,8 %. I djur distribueras bedakilin och M2 i stor utsträckning till de flesta vävnader, men upptaget i hjärnan är lågt.

Metabolism
In vitro var CYP3A4 det huvudsakliga CYP-isoenzymet involverat i metabolismen av bedakilin och bildandet av *N*-monodesmetylmetaboliten (M2).

Bedakilin hämmar inte signifikant aktiviteten hos något av de testade CYP450-enzymerna *in vitro* (CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8/9/10, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4, CYP3A4/5 och CYP4A) och inducerar inte aktiviteten hos CYP1A2, CYP2C9 eller CYP2C19.

Bedakilin och M2 var inte P-gp-substrat *in vitro.* Bedakilin, men inte M2, var ett svagt OCT1, OATP1B1 och OATP1B3-substrat *in vitro*. Bedakilin var inte ett MRP2- och BCRP-substrat *in vitro*. Bedakilin och M2 hämmade inte transportörerna P-gp, OATP1B1, OATP1B3, BCRP, OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, MATE1 och MATE2 vid kliniskt relevanta koncentrationer *in vitro*. En *in vitro*-studie indikerade att bedakilin skulle kunna hämma BCRP vid de koncentrationer som uppnås i tarmen efter oral administrering. Den kliniska relevansen är okänd.

Eliminering
Baserat på prekliniska studier elimineras majoriteten av den administrerade dosen i faeces. Urinutsöndringen av oförändrat bedakilin var < 0,001 % av dosen i kliniska studier, vilket indikerar att renal utsöndring av oförändrad aktiv substans är obetydlig. Efter att ha nått C_{max} minskar bedakilinkoncentrationerna tri-exponentiellt. Den genomsnittliga terminala halveringstiden för både bedakilin och den aktiva *N*-monodesmetylmetaboliten (M2) är cirka 5 månader (från 2 till 8 månader). Den långa terminala eliminationsfasen återspeglar sannolikt långsam frisättning av bedakilin och M2 från perifera vävnader.

Speiella populationer

Nedsatt leverfunktion
En studie med endosadministration av SIRTURO hos 8 försökspersoner med måttligt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh B) visade att exponeringen för bedakilin och M2 (AUC_{672h}) var 19 % lägre jämfört med friska invider. Ingen dosjustering behövs hos patienter med lätt till måttligt nedsatt leverfunktion. Bedakilin har inte studerats hos patienter med gravt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.2).

Nedsatt njurfunktion
SIRTURO har huvudsakligen studerats på patienter med normal njurfunktion. Renal utsöndring av oförändrat bedakilin är obetydlig (< 0,001 %).

I en populationsfarmakokinetisk analys av tuberkulospatienter som behandlats med SIRTURO 200 mg tre gånger i veckan visades inte kreatininclearance (intervall: 40 till 227 ml/min) påverka de farmakokinetiska parametrarna hos bedakilin. Mild eller måttligt nedsatt njurfunktion förväntas därför inte ha någon kliniskt relevant effekt på exponeringen för bedakilin. Hos patienter med kraftigt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance < 30 ml/min) eller terminal njursjukdom som kräver hemodialys eller peritonealdialys kan bedakilinkoncentrationerna öka på grund av absorptionsförändring av aktiv substans, distribution och metabolism, sekundärt till nedsatt njurfunktion. Eftersom bedakilin är höggradigt bundet till plasmaproteiner är det osannolikt att det nämnvärt kommer att elimineras från plasma genom hemodialys eller peritonealdialys.

Pediatriska patienter
Farmakokinetiken hos SIRTURO har inte utvärderats hos barn.

Äldre patienter
Det finns begränsade data (n = 2) för SIRTURO hos tuberkulospatienter 65 år och äldre.

I en populationsfarmakokinetisk analys av tuberkulospatienter (ålder 18-68 år) behandlade med SIRTURO befanns åldern inte påverka bedakilins farmakokinetik.

Ras
I en populationsfarmakokinetisk analys av tuberkulospatienter behandlade med SIRTURO var exponeringen för bedakilin lägre hos svarta patienter än hos patienter av annan ras. Sänkningen anses inte kliniskt relevant, eftersom inget tydligt samband mellan exponering för bedakilin och behandlingssvar har observerats i kliniska prövningar. Svarsfrekvensen hos patienter som fullföljde behandlingsperioden med bedakilin var dessutom jämförbar mellan olika raskategorier i de kliniska studierna.

Kön
I en populationsfarmakokinetisk analys av tuberkulospatienter behandlade med SIRTURO sågs inga kliniskt relevanta skillnader mellan män och kvinnor.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Toxikologiska studier på djur har utförts med administrering av bedakilin i upp till 3 månader i mus, upp till 6 månader i råtta och upp till 9 månader i hund. Exponering av bedakilin i plasma (AUC) i råtta och hund var likartad den som observerats hos människa. Bedakilin var förknippat med effekter i målorgan som inkluderade mononukleära fagocytsystemet (MPS), skelettmuskler, lever, magsäck, bukspottkörtel och hjärtmuskel. Samtliga av ovanstående effekter, förutom effekter på MPS, monitorerades i de kliniska studierna. I MPS sågs hos alla arter makrofager med pigment och/eller av skumcellstyp också i olika vävnader, överensstämmande med fosfolipidos. Betydelsen av fosfolipidos hos människa är okänd. De flesta av de observerade förändringarna inträffade efter daglig dosering under längre tid och därav följande ökningar av plasma-och vävnadskoncentrationer av den aktiva substansen. Alla tecken på toxicitet visade partiell till full reversion efter avslutad behandling.

I en karcinogenicitetsstudie på råtta inducerade bedakilin inte några behandlingsrelaterade ökningar i tumörincidensen hos råttor vid de höga doserna 20 mg/kg/dag hos hanar och 10 mg/kg/dag hos honor. Jämfört med exponeringen (AUC) som setts hos individer med MDR-TB i fas II-studierna med bedakilin var exponeringen (AUC) hos råttor vid höga doser jämförbar hos hanar och dubbelt så hög hos honor för bedakilin, och tre gånger så hög hos hanar och dubbelt så hög hos honor för M2.

Mutagena eller klastogena effekter sågs varken *in vitro* eller *in vivo i genotoxiska tester.*

Bedakilin hade inga effekter på fertiliteten vid utvärdering i honråttor. Tre av 24 hanråttor som behandlats med höga doser bedakilin misslyckades att producera avkomma. Normal spermatogenes och en normal mängd spermier i bitestiklarna noterades i dessa djur. Inga strukturella avvikelser i testiklar och bitestiklar sågs efter upp till 6 månaders behandling med bedakilin. Inga relevanta bedakilinrelaterade effekter på utvecklingstoxicitetsparametrar observerades hos råtta och kanin. Motsvarande plasma exponering (AUC) var två gånger högre hos råtta jämfört med människa. Hos råtta observerades inga biverkningar i en pre-och postnatal utvecklingsstudie vid exponering i moderns plasma (AUC) jämförbar med den som uppnås hos människa, och en exponering hos avkomman som var tre gånger högre än hos vuxna människor. Ingen effekt av behandling med bedakilin sågs hos modern vid någon dosnivå på könsmognad, beteendemässig utveckling, parning, fertilitet eller reproduktionsförmåga hos djuren i F1-generationen. Minskad kroppsvikt hos avkomman noterades i högdosgrupperna under amningsperioden efter exponering för bedakilin via mjölk, och var inte en följd av exponering i uterus. Halterna av bedakilin i mjölk var 6 till 12 gånger högre än den högsta koncentrationen som observerats i moderns plasma.

Miljöriskbedömning
Studier för bedömning av miljörisker har visat att bedakilin är potentiellt långlivad, bioackumulerande och toxisk för miljön (se avsnitt 6.6).

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Laktosmonohydrat
Majsstärkelse
Hypromellos
Polysorbat 20
Mikrokristallin cellulosa
Kroskarmellosnatrium
Kiseldioxid, kolloidal, vattenfri
Magnesiumstearat

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

Tabletter förpackade i:
- aluminium/aluminiumfolieblisters: 2 år
- vita burkar av högdensitetspolyetylen (HDPE): 3 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda temperaturanvisningar.

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

188 tabletter förpackade i en vit burk av HDPE med barnsäkert lock av polypropylen (PP) med aluminiumförslutning.

Kartong innehållande 4 blisterstrips som tryckförpackning (innehållande 6 tabletter per strip). Tabletterna är förpackade i aluminium/aluminiumfolieblister.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Detta läkemedel kan utgöra en miljörisk.
Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar (se avsnitt 5.3).

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 5 mars 2014
Datum för den senaste förnyelsen: 7 mars 2015

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats http://www.ema.europa.eu.

BILAGA II

A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET

E. SÄRSKILD SKYLDIGHET ATT VIDTA ÅTGÄRDER EFTER GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING FÖR VILLKORAT GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningssats

Janssen Pharmaceutica NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgien

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING

Läkemedel som med begränsningar lämnas ut mot recept (se bilaga I: Produktresumén, avsnitt 4.2).

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

- **Periodiska säkerhetsrapporter**

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar och som offentliggjorts på webbportalen för europeiska läkemedel.

D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET

- **Riskhanteringsplan**

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2. i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in
- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

E. SÄRSKILDA VILLKOR SOM SKA KOMPLETTERA ÅTAGANDEN EFTER GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING FÖR DET VILLKORADE GODKÄNNANDET

Då detta är ett ”villkorat godkännande” för försäljning enligt artikel 14(7) förordning (EG) nr 726/2004, ska innehavaren av godkännandet för försäljning, inom den fastställda tidsfristen, fullgöra följande åtgärder:

Beskrivning	Förfallodatum
Innehavaren av godkännandet för försäljning (MAH) ska utvärdera ytterligare effekt- och säkerhetsdata i olika behandlingsregimer i jämförelse med en behandlingsregim som inte inkluderar bedakilin (bekräftande fas III-studie) enligt ett överenskommet protokoll.	• Årliga uppdateringar gällande studiens fortskridande i årliga förnyelseansökningar • Interim IDMC-analys när hälften av patienterna når vecka 76: 2Q 2018. • Primär analys vecka 76 – Studierapport 4Q 2020 • Slutlig analys vecka 132. Final studierapport november 2021

BILAGA III

MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

YTTERKARTONG

1. LÄKEMEDLETS NAMN

SIRTURO 100 mg tabletter
bedakilin

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje tablett innehåller bedakilinfumarat motsvarande 100 mg bedakilin.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller laktos.
Se bipacksedeln för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSSTORLEK

188 tabletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Oral användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

Detta läkemedel kan utgöra en miljörisk. Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/13/901/001

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

sirturo 100 mg

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ INNERFÖRPACKNINGEN

BURKETIKETT

1. LÄKEMEDLETS NAMN

SIRTURO 100 mg tabletter
bedakilin

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje tablett innehåller bedakilinfumarat motsvarande 100 mg bedakilin.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller laktos.

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSSTORLEK

188 tabletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Oral användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

Detta läkemedel kan utgöra en miljörisk. Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/13/901/001

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

YTTERKARTONG

1. LÄKEMEDLETS NAMN

SIRTURO 100 mg tabletter
bedakilin

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje tablett innehåller bedakilinfumarat motsvarande 100 mg bedakilin.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller laktos.
Se bipacksedeln för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSSTORLEK

24 tabletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Oral användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

Detta läkemedel kan utgöra en miljörisk. Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/13/901/002

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

sirturo 100 mg

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS

BLISTER

1. LÄKEMEDLETS NAMN

SIRTURO 100 mg tabletter
bedakilin

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Janssen-Cilag International NV

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till patienten

SIRTURO 100 mg tabletter
bedakilin

▼Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Du kan hjälpa till genom att rapportera de biverkningar du eventuellt får. Information om hur du rapporterar biverkningar finns i slutet av avsnitt 4.

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar ta detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.
- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:
1. Vad SIRTURO är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du tar SIRTURO
3. Hur du tar SIRTURO
4. Eventuella biverkningar
5. Hur SIRTURO ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad SIRTURO är och vad det används för

SIRTURO innehåller den aktiva substansen bedakilin.
SIRTURO är en typ av antibiotika. Antibiotika används för att behandla infektioner som orsakas av bakterier.
SIRTURO används för att behandla lungtuberkulos när bakterierna har blivit resistenta mot ett eller flera andra sorters antibiotika. Detta kallas multiresistent lungtuberkulos.
SIRTURO ska alltid tas tillsammans med andra läkemedel för behandling av lungtuberkulos.
SIRTURO används för vuxna 18 år och äldre.

2. Vad du behöver veta innan du tar SIRTURO

Ta inte SIRTURO:
- om du är allergisk mot bedakilin eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6). Ta inte SIRTURO om detta gäller dig. Om du är osäker, tala med din läkare eller apotekspersonal innan du tar SIRTURO.

Varningar och försiktighet

Tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska innan du tar SIRTURO om:
- du har haft onormalt hjärt-EKG eller hjärtsvikt
- du har, eller någon i familjen har haft, hjärtproblem, så kallat ”medfött förlängt QT-syndrom”
- du har minskad sköldkörtelfunktion (visas i blodprov)
- du har en leversjukdom eller om du regelbundet dricker alkohol
- du har humant immunbristvirusinfektion (hiv)

Om något av ovan gäller dig (eller om du är osäker), tala med din läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska innan du tar SIRTURO.

Barn och ungdomar
Ge inte detta läkemedel till barn och ungdomar (under 18 år). Detta på grund av att det inte har studerats i denna åldersgrupp.

Andra läkemedel och SIRTURO
Andra läkemedel kan påverka SIRTURO. Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel. Detta inkluderar receptfria läkemedel och naturläkemedel.

Följande är exempel på läkemedel som eventuellt kan påverka eller påverkas av SIRTURO:

Läkemedel (namn på den aktiva substansen)	**Läkemedlet används för:**
rifampicin, rifapentin, rifabutin	att behandla vissa infektioner såsom tuberkulos (medel mot mykobakterier)
ketokonazol, flukonazol	att behandla svampinfektioner (medel mot svamp)
efavirenz, etravirin, lopinavir/ritonavir	att behandla hiv-infektion (antiretrovirala icke - nukleosid omvänt transkriptashämmare, antiretrovirala proteashämmare)
klofazimin	att behandla vissa infektioner såsom lepra (medel mot mykobakterier)
karbamazepin, fenytoin	att behandla epileptiska anfall (kramplösande medel)
johannesört (*Hypericum perforatum*)	att lindra ångest (en växtbaserad produkt)
ciprofloxacin, erytromycin, klaritromycin	att behandla bakterieinfektioner (antibakteriella medel)

SIRTURO med alkohol
Du bör undvika att dricka alkohol när du behandlas med SIRTURO.

Graviditet och amning
Om du är gravid eller ammar, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare eller apotekspersonal innan du använder detta läkemedel.

Körförmåga och användning av maskiner
Du kan känna dig yr efter att ha tagit SIRTURO. Om detta händer, kör inte och använd inte maskiner.

SIRTURO innehåller laktosmonohydrat
SIRTURO innehåller ”laktos” (en typ av socker). Om du inte tål eller kan bryta ner vissa sockerarter, tala med din läkare innan du tar detta läkemedel.

3. Hur du tar SIRTURO

Ta alltid detta läkemedel enligt läkarens eller apotekspersonalens anvisningar. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

SIRTURO ska alltid användas i kombination med andra läkemedel avsedda för behandling av tuberkulos. Din läkare bestämmer vilka läkemedel du ska ta tillsammans med SIRTURO.

Hur mycket du ska ta
Du ska ta SIRTURO som en 24 veckors behandling.

De första 2 veckorna:

- Ta 400 mg (4 tabletter om 100 mg) **en gång dagligen**.

Från vecka 3 till vecka 24:

- Ta 200 mg (2 tabletter om 100 mg) en gång per dag fördelat på **3 dagar per vecka**. Det måste gå minst 48 timmar mellan varje gång du tar SIRTURO. Till exempel kan du ta SIRTURO på måndagar, onsdagar och fredagar från vecka 3 och framåt.

Du kan behöva fortsätta behandlingen med andra läkemedel mot tuberkulos i mer än 6 månader. Användning av SIRTURO under längre tid än 6 månader har inte undersökts i kliniska prövningar. Om du har frågor, kontrollera med din läkare.

Intag av detta läkemedel

- Ta SIRTURO med mat. Maten är viktig för att få rätt mängd läkemedel i kroppen.
- Svälj tabletterna hela med vatten.

Om du har tagit för stor mängd av SIRTURO

Om du har tagit för stor mängd av SIRTURO, ta genast kontakt med läkare eller sjukvård. Ta med dig läkemedelsförpackningen.

Om du har glömt att ta SIRTURO

Under de 2 första veckorna

- Hoppa över den glömda dosen och ta nästa dos som vanligt.
- Ta inte dubbel dos för att kompensera för glömd dos.

Från vecka 3 och framåt

- Ta den glömda dosen på 200 mg så snart som möjligt.
- Återuppta därefter behandling enligt schemat, tre gånger per vecka.

Om du har glömt en dos och du är osäker på vad du ska göra, tala med din läkare eller apotekspersonal.

Om du slutar att ta SIRTURO

Sluta inte ta SIRTURO utan att först ha pratat med din läkare.

Att hoppa över doser eller att inte slutföra hela behandlingsperioden kan:

- göra din behandling ineffektiv och att din tuberkulos kan bli sämre
- öka risken för att bakterierna blir resistenta mot läkemedlet. Det innebär att din sjukdom i framtiden kanske inte går att behandla med SIRTURO eller andra läkemedel.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

Mycket vanliga (kan förekomma hos fler än 1 av 10 personer):

- huvudvärk
- ledvärk
- yrsel
- illamående eller kräkningar

Vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 10 personer):

- diarré
- förhöjda leverenzymer (visas i blodprover)
- värkande eller ömma muskler (inte orsakat av träning)

- onormalt EKG kallat ”QT-förlängning” (kan orsaka svimning). Tala genast med din läkare om du svimmar.

Rapportering av biverkningar
Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via det nationella rapporteringssystemet listat i Appendix V. Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur SIRTURO ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på kartongen efter EXP. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

Detta läkemedel kan utgöra en miljörisk. Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är bedakilin. Varje tablett innehåller bedakilinfumarat motsvarande 100 mg bedakilin.
- Övriga innehållsämnen är: kolloidal vattenfri kiseldioxid, kroskarmellosnatrium, hypromellos, laktosmonohydrat, magnesiumstearat, majsstärkelse, mikrokristallin cellulosa, polysorbat 20.

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar
Odragerad, vit till nästan vit, rund bikonvex tablett, 11 mm i diameter, präglad "T" ovanför "207" på ena sidan och "100" på den andra sidan.
Plastburk innehållande 188 tabletter.
En kartong innehållande 4 blisterstrips som tryckförpackning (innehållande 6 tabletter per strip).
Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

Innehavare av godkännande för försäljning
Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgien

Tillverkare
Janssen Pharmaceutica NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgien

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

België/Belgique/Belgien
Janssen-Cilag NV
Antwerpseweg 15-17
B-2340 Beerse
Tel/Tél: +32 14 64 94 11

България
„Джонсън & Джонсън България" ЕООД
ж.к. Младост 4
Бизнес Парк София, сграда 4
София 1766
Тел.: +359 2 489 94 00

Česká republika
Janssen-Cilag s.r.o.
Karla Engliše 3201/06
CZ-150 00 Praha 5 - Smíchov
Tel: +420 227 012 227

Danmark
Janssen-Cilag A/S
Bregnerødvej 133
DK-3460 Birkerød
Tlf: +45 45 94 82 82

Deutschland
Janssen-Cilag GmbH
Johnson & Johnson Platz 1
D-41470 Neuss
Tel: +49 2137 955-955

Eesti
UAB "JOHNSON & JOHNSON" Eesti filiaal
Lõõtsa 2
EE-11415 Tallinn
Tel: +372 617 7410

Ελλάδα
Janssen-Cilag Φαρμακευτική Α.Ε.Β.Ε.
Λεωφόρος Ειρήνης 56
GR-151 21 Πεύκη, Αθήνα
Τηλ: +30 210 80 90 000

España
Janssen-Cilag, S.A.
Paseo de las Doce Estrellas, 5-7
E-28042 Madrid
Tel: +34 91 722 81 00

France
Janssen-Cilag
1, rue Camille Desmoulins, TSA 91003
F-92787 Issy Les Moulineaux, Cedex 9
Tél: 0 800 25 50 75 / +33 1 55 00 40 03

Lietuva
UAB "JOHNSON & JOHNSON"
Geležinio Vilko g. 18A
LT-08104 Vilnius
Tel: +370 5 278 68 88

Luxembourg/Luxemburg
Janssen-Cilag NV
Antwerpseweg 15-17
B-2340 Beerse
Belgique/Belgien
Tél/Tel: +32 14 64 94 11

Magyarország
Janssen-Cilag Kft.
Nagyenyed u. 8-14
H-Budapest, 1123
Tel.: +36 1 884 2858

Malta
AM MANGION LTD.
Mangion Building, Triq Ġdida fi Triq Valletta
MT-Ħal-Luqa LQA 6000
Tel: +356 2397 6000

Nederland
Janssen-Cilag B.V.
Dr. Paul Janssenweg 150
NL-5026 RH Tilburg
Tel: +31 13 583 73 73

Norge
Janssen-Cilag AS
Postboks 144
NO-1325-Lysaker
Tlf: +47 24 12 65 00

Österreich
Janssen-Cilag Pharma GmbH
Vorgartenstraße 206B
A-1020 Wien
Tel: +43 1 610 300

Polska
Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.
ul. Iłżecka 24
PL-02-135 Warszawa
Tel.: +48 22 237 60 00

Portugal
Janssen-Cilag Farmacêutica, Lda.
Estrada Consiglieri Pedroso, 69 A
Queluz de Baixo
PT-2734-503 Barcarena
Tel: +351 21 43 68 835

Hrvatska
Johnson & Johnson S.E. d.o.o.
Oreškovićeva 6h
10010 Zagreb
Tel: +385 1 6610 700

Ireland
Janssen-Cilag Ltd.
50-100 Holmers Farm Way
High Wycombe
Buckinghamshire HP12 4EG
United Kingdom
Tel: +44 1 494 567 444

Ísland
Janssen-Cilag AB
c/o Vistor hf.
Hörgatúni 2
IS-210 Garðabær
Sími: +354 535 7000

Italia
Janssen-Cilag SpA
Via M.Buonarroti, 23
I-20093 Cologno Monzese MI
Tel: +39 02 2510 1

Κύπρος
Βαρνάβας Χατζηπαναγής Λτδ,
Λεωφόρος Γιάννου Κρανιδιώτη 226
Λατσιά
CY-2234 Λευκωσία
Τηλ: +357 22 207 700

Latvija
UAB "JOHNSON & JOHNSON" filiāle Latvijā
Mūkusalas iela 101
Rīga, LV-1004
Tel: +371 678 93561

România
Johnson & Johnson România SRL
Str. Tipografilor nr. 11-15
Clădirea S-Park, Corp B3-B4, Etaj 3
013714 Bucureşti, ROMÂNIA
Tel: +40 21 207 1800

Slovenija
Johnson & Johnson d.o.o.
Šmartinska cesta 53
SI-1000 Ljubljana
Tel: +386 1 401 18 30

Slovenská republika
Johnson & Johnson s.r.o.
CBC III, Karadžičova 12
SK-821 08 Bratislava
Tel: +421 232 408 400

Suomi/Finland
Janssen-Cilag Oy
Vaisalantie/Vaisalavägen 2
FI-02130 Espoo/Esbo
Puh/Tel: +358 207 531 300

Sverige
Janssen-Cilag AB
Box 4042
SE-16904 Solna
Tel: +46 8 626 50 00

United Kingdom
Janssen-Cilag Ltd.
50-100 Holmers Farm Way
High Wycombe
Buckinghamshire HP12 4EG - UK
Tel: +44 1 494 567 444

Denna bipacksedel ändrades senast

Detta läkemedel har fått ett ”villkorat godkännande för försäljning”. Detta innebär att det väntas komma fler uppgifter om läkemedlet.
Europeiska läkemedelsmyndigheten går igenom ny information om detta läkemedel minst varje år och uppdaterar denna bipacksedel när så behövs.

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats http://www.ema.europa.eu.