

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

▼ Bu ilaç ek izlemeye tabidir. Bu üçgen yeni güvenlik bilgisinin hızlı olarak belirlenmesini sağlayacaktır. Sağlık mesleği mensuplarının şüpheli advers reaksiyonları TÜFAM'a bildirmeleri beklenmektedir. Bakınız Bölüm 4.8 Advers reaksiyonlar nasıl raporlanır?

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

SIRTURO 100 mg tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Her bir tablet 100 mg bedakuiline eşdeğer 120,89 mg bedakuilin fumarat içermektedir.

Yardımcı maddeler:

Her bir tablet 145 mg laktoz (monohidrat olarak- sığır kaynaklı) içerir.

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Tablet.

Bir yüzünde "207" ve üzerinde "T" ve diğer yüzünde "100" baskısı olan, 11 mm çapında, beyazla neredeyse beyaz arası, yuvarlak, bikonveks tablet.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

SIRTURO, yetişkin ve adolesan (12 yaşından 18 yaşına kadar ve en az 30 kg ağırlığında) hastalarda etkin bir tedavi rejiminin direnç veya tolerabilite nedenlerinden dolayı oluşturulamadığı durumlarda birçok ilaca dirençli pulmoner tüberküloza (MDR-TB) yönelik uygun kombinasyon rejiminin bir parçası olarak kullanım için endikedir (bkz. Bölüm 4.2, 4.4 ve 5.1).

Antibakteriyel ajanların uygun kullanımına ilişkin resmi kılavuza dikkat edilmelidir.

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

SIRTURO ile tedavi, birçok ilaca dirençli *Mycobacterium tuberculosis* yönetiminde deneyimli olan bir hekim tarafından başlatılmalı ve izlenmelidir.

Pozoloji / uygulama sıklığı ve süresi:

SIRTURO, hastanın izolatının *in vitro* olarak duyarlı olduğu gösterilen en az üç tıbbi ürünle kombinasyon halinde kullanılmalıdır. *In vitro* test sonuçlarının mevcut olmaması durumunda, tedavi SIRTURO ile hastanın izolatının duyarlı olma ihtimalinin olduğu en az dört tıbbi ürün kombinasyonu ile başlatılabilir. Uygun kombinasyon rejimi seçilirken, Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) kılavuzları dikkate alınmalıdır. Rejimdeki diğer ajanlarla tedaviye, SIRTURO ile tedavi tamamlandıktan sonra devam edilmelidir. SIRTURO ile kombinasyon halinde kullanılan tıbbi ürünlerin özel doz uyarıları için ilgili Kısa Ürün Bilgisi'ne başvurunuz.

SIRTURO'nun direkt gözlem altında uygulanması önerilmektedir.

SIRTURO'nun önerilen dozajı aşağıdaki tabloda gösterilmektedir:

Tablo 1: SIRTURO'nun önerilen dozajı

Popülasyon	Doz Önerisi
Yetişkinler (18 yaş ve üzeri)	<ul style="list-style-type: none">1-2. haftalar: Günde bir kez 400 mg (4 adet 100 mg tablet)3-24. haftalar: Haftada üç kez 200 mg (2 adet 100 mg tablet) (dozlar arasında en az 48 saat ile)
Adölesanlar (12 yaşından 18 yaşına kadar ve en az 30 kg ağırlığında)	

Tedavi süresi

SIRTURO tedavisinin toplam süresi 24 haftadır. Daha uzun süreli tedaviye ilişkin veriler çok sınırlıdır. Kapsamlı ilaç direncine sahip hastalarda, SIRTURO'nun iyileştirici bir tedavi sağlamak için 24 haftadan uzun süre gerekli görülmesi durumunda, daha uzun süreli bir tedavi yalnızca vaka bazında ve yakın güvenlilik gözetimi altında düşünülmelidir (bkz. bölüm 4.8).

Unutulan dozlar

Hastalara, SIRTURO'yu kesinlikle belirtildiği gibi almaları ve tam tedavi süresini tamamlamaları tavsiye edilmelidir.

Tedavinin ilk iki haftası sırasında bir dozun unutulması durumunda, hastalar unutulmuş dozu telafi etmemeli ve normal doz programına devam etmelidir.

Üç haftadan sonra bir dozun unutulması durumunda ise, hastalar en kısa sürede unutulmuş 200 mg dozu almalı ve haftada üç kez rejimine devam etmelidir.

Uygulama şekli:

Yemek ile birlikte alınması oral biyoyararlanımı yaklaşık iki kat arttırdığından SIRTURO bir yemek öğünü ile birlikte oral yolla alınmalıdır (bkz. bölüm 5.2). SIRTURO tabletler su ile bütün olarak yutulmalıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Karaciğer yetmezliği:

Hafif veya orta şiddette karaciğer yetmezliği olan hastalarda SIRTURO için doz ayarlaması gerekli değildir (bkz. bölüm 5.2). SIRTURO orta şiddette karaciğer yetmezliği olan hastalarda dikkatli bir şekilde kullanılmalıdır (bkz. bölüm 5.2). Şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalarda SIRTURO kullanımı araştırılmamıştır ve bu popülasyonda önerilmemektedir.

Böbrek yetmezliği:

Hafif veya orta şiddette böbrek yetmezliğine sahip hastalarda doz ayarlaması gerekli değildir. Şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarda (kreatinin klerensi < 30 ml/dk) veya hemodiyaliz veya peritoneal diyaliz gerektiren son dönem böbrek hastalığında SIRTURO dikkatli bir şekilde kullanılmalıdır (bkz. bölüm 5.2).

Pediyatrik popülasyon:

12yaşın altındaki veya 30 kg'ın altındaki çocuklarda SIRTURO'nun güvenliliği ve etkililiği henüz belirlenmemiştir. Veri mevcut değildir.

SIRTURO, pulmoner MDR-TB'nin klinik belirti ve semptomlarına, uygun epidemiyolojik içeriğe göre ve uluslararası/yerel kılavuzlar ile uyumlu teşhis edilen, doğrulanmış veya olası MDR-TB hastalığı olan 12 yaşından büyük veya eşit ve en az 30 kg ağırlığındaki adölesanlar için tedavi rejimine dahil edilebilir (bkz. Bölüm 4.1).

Geriatrik popülasyon (65 yaş ve üzeri):

SIRTURO'nun yaşlı hastalarda kullanımına ilişkin sınırlı klinik veri (n = 2) mevcuttur.

4.3 Kontrendikasyonlar

SIRTURO, etkin maddeye veya bölüm 6.1'de listelenen yardımcı maddelerden herhangi birine aşırı duyarlılığı olan hastalarda kontrendikedir.

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

UYARI: Artan mortalite; QT uzaması

• **Artan mortalite:**

Plasebo kontrollü bir çalışmada, plasebo tedavi grubu (2/81, % 2,5) ile karşılaştırıldığında SIRTURO tedavi grubunda (9/79, % 11,4) artan ölüm riski görülmüştür. SIRTURO sadece başka bir etkili tedavi rejimi sağlanamadığında kullanılmalıdır (bkz. Bölüm 4.8).

• **QT uzaması:**

SIRTURO ile QT uzaması görülebilir. QT aralığını uzatan olan ilaçlar ile kullanılması ek bir QT uzamasına neden olabilir. EKG izlemi yapılmalıdır. Belirgin ventriküler aritmi ya da QTcF intervalinde 500 ms'den daha fazla uzama meydana gelme durumunda SIRTURO kullanılması bırakılmalıdır (bkz. Bölüm 4.8).

SIRTURO'nun aşağıdakileri tedavi etmek üzere kullanımına ilişkin klinik veri yoktur:

- Ekstrapulmoner tüberküloz (örn. merkezi sinir sistemi, kemik)
- *Mycobacterium tuberculosis* dışındaki mikobakteriyel türler nedeniyle oluşan enfeksiyonlar
- *Mycobacterium tuberculosis* ile latent enfeksiyon

İlaça duyarlı *Mycobacterium tuberculosis* tedavisi için kullanılan kombinasyon rejimlerinin bir bölümü olarak SIRTURO kullanımına ilişkin klinik veri yoktur.

Bedakuiline karşı direnç

Bedakuiline karşı direnç gelişimini önlemek için bedakuilin MDR-TB tedavisinde yalnızca resmi kılavuzlarca (örn. DSÖ) önerilen uygun bir kombinasyon rejimi içinde kullanılmalıdır.

Mortalite

SIRTURO'nun arka plan rejimi ile birlikte 24 hafta boyunca uygulandığı yetişkinlerdeki 120 haftalık C208 çalışmasında, SIRTURO tedavi grubunda plasebo grubunda olduğundan daha fazla ölüm meydana gelmiştir (bkz. bölüm 5.1). Ölümlerdeki dengesizlik açıklanmamıştır; SIRTURO tedavisiyle nedensel ilişkiye yönelik kanıt bulunmamıştır. C209 çalışmasındaki ölümlere ilişkin ek bilgiler için bölüm 5.1'e bakınız.

Kardiyovasküler güvenlilik

Bedakuilin QTc aralığını uzatmaktadır. Tedavi başlamadan önce ve bedakuilin tedavisinin başlamasından sonra en az aylık periyodlarla elektrokardiyogram elde edilmelidir. Serum potasyum, kalsiyum ve magnezyum seviyeleri, tedavi başladığında ve anormal olması durumunda düzeltilmelidir. QT uzamasının tespit edilmesi durumunda elektrolitlerin sürekli takip edilmesi gerçekleştirilmelidir (bkz. bölüm 4.5 ve 4.8).

Bedakuilinin, QTc aralığını uzatan diğer tıbbi ürünlerle (delamanid ve levofloksasin dahil) birlikte uygulanması durumunda, QT uzaması üzerindeki ilave veya sinerjistik etki göz ardı edilemez (bkz. bölüm 4.5). Bilinen QT uzatma riskine sahip tıbbi ürünlerle bedakuilin eş zamanlı olarak reçete edilirken dikkat edilmelidir. Söz konusu tıbbi ürünlerin bedakuilin ile birlikte uygulanmasının gerekli olması durumunda, sık elektrokardiyogram değerlendirmesini içeren klinik izleme önerilmektedir.

Klofaziminin bedakuilin ile birlikte uygulanmasının gerekli olması durumunda, sık elektrokardiyogram değerlendirmesini içeren klinik izleme önerilmektedir (bkz. bölüm 4.5).

Bedakuilin faydalarının potansiyel risklerden fazla olmaması durumunda, aşağıdaki durumlara sahip hastalarda SIRTURO tedavisine başlanması önerilmemektedir:

- Kalp yetmezliği;
- Fridericia metodu ile düzeltilen QT aralığı (QTcF) > 450 ms (tekrar elektrokardiyogram ile doğrulanan);
- Konjenital QT uzamasına ilişkin kişisel veya aile geçmişi;
- Devam eden hipotiroidizm veya hipotiroidizm geçmişi;
- Devam eden bradiaritmi veya bradiaritmi geçmişi;
- Torsade de Pointes geçmişi;
- Anlamlı QT uzamasına yönelik potansiyele sahip olan florokinolon antibiyotiklerin birlikte uygulaması (örn. gatifloksasin, moksifloksasin ve sparfloksasin).
- Hipokalemi

Hastada aşağıdaki durumların gelişmesi durumunda SIRTURO tedavisi kesilmelidir:

- Klinik olarak anlamlı ventriküler aritmi
- 500 ms'den büyük QTcF aralığı (tekrar elektrokardiyogram ile doğrulanan).

Senkopun meydana gelmesi durumunda, herhangi bir QT uzamasını belirlemek için bir elektrokardiyogram alınmalıdır.

Hepatik güvenlik

Berberinde kullanılan tedavi ile SIRTURO uygulaması sırasında klinik çalışmalarda transaminaz veya aminotransferaz artışlarında ve toplam bilirubinde $\geq 2x$ NÜS (Normalin Üst Sınırı) yükselmeler görülmüştür (bkz bölüm 4.8). Karaciğer enzimlerindeki artışların ortaya çıkması yavaş olduğundan ve 24 hafta boyunca aşamalı olarak arttığından hastalar tedavi süresince izlenmelidir. Semptomlar ve laboratuvar testleri (ALT, AST, alkalik fosfatase ve bilirubin) tedaviye başlamadan aylık olarak ve gerekli şekilde izlenir. AST veya ALT'nin normalin üst limitinin 5 katını aşması durumunda, rejim gözden geçirilmeli ve SIRTURO ve/veya beraberinde kullanılan herhangi hepatotoksik tedavi ürünü kesilmelidir.

Özellikle düşük karaciğer rezervine sahip hastalarda SIRTURO kullanılırken diğer hepatotoksik tıbbi ürünlerden ve alkolden kaçınılmalıdır.

Pediyatrik hastalar

30 ila 40 kg ağırlığındaki adölesanlarda, ortalama maruziyetin yetişkin hastalara kıyasla daha yüksek olacağı tahmin edilmektedir (bkz. Bölüm 5.2). Bu durum, artan bir QT uzaması veya hepatotoksikite riski ile ilişkilendirilebilir.

Diğer tıbbi ürünlerle etkileşimler

CYP3A4 indükleyicileri

Bedakuilin, CYP3A4 ile metabolize edilir. Bedakuilinin ve CYP3A4'ü indükleyen tıbbi ürünlerin birlikte uygulanması, bedakuilin plazma konsantrasyonlarını ve terapötik etkisini düşürebilir.

Bedakuilinin sistemik olarak kullanılan orta veya güçlü CYP3A4 indükleyicileri ile birlikte uygulanmasından bu nedenle kaçınılmalıdır (bkz. bölüm 4.5).

CYP3A4 inhibitörleri

Bedakuilin ve orta veya güçlü CYP3A4 inhibitörlerinin birlikte uygulanması, bedakuiline sistemik maruziyeti arttırarak advers reaksiyon riskini potansiyel olarak arttırabilir (bkz. bölüm 4.5). Bu nedenle bedakuilin ve sistemik olarak 14 ardışık günden fazla kullanılan orta veya

güçlü CYP3A4 inhibitörlerinin kombinasyonundan kaçınılmalıdır. Birlikte uygulamanın gerekli olması durumunda, daha sık elektrokardiyogram izlemesi ve transaminazların izlemesi önerilmektedir.

İnsan immünyetmezlik virüsü (HIV) ile enfekte olan hastalar

Antiretroviral ajanlarla birlikte uygulandığında bedakuilinin güvenlilik ve etkililiğine ilişkin klinik veri yoktur.

Antiretroviral (ARV) tedavi almayan HIV ile enfekte yetişkin hastalarda bedakuilinin etkililiğine ilişkin sınırlı klinik veri mevcuttur. İncelenen bu hastaların tümünde 250×10^6 hücre/l'den yüksek CD4+ hücre sayımları mevcuttur (N = 22; bkz. bölüm 4.5).

SIRTURO, 145 mg laktoz (monohidrat olarak) içerir. Nadir kalıtsal galaktoz intoleransı, toplamlaktoz yetmezliği ya da glukoz-galaktoz malabsorpsiyon problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Bedakuilinin eliminasyonu *in vivo* olarak tam karakterize edilmemiştir. CYP3A4, *in vitro* olarak bedakuilinin metabolizmasına ve N-monodesmetil metabolitinin (M2) oluşumuna dahil olan temel CYP izoenzimidir. Bedakuilinin idrarla atılımı göz ardı edilebilir. Bedakuilin ve M2, P-glikoprotein substratları veya inhibitörleri değildirler.

CYP3A4 indükleyicileri

Bedakuilin maruziyeti CYP3A4 indükleyicileri ile birlikte kullanımı sırasında azalabilir.

Sağlıklı yetişkin deneklerde tek doz bedakuilin ve günde bir kez rifampisin (güçlü indükleyici) etkileşim çalışmasında bedakuiline maruziyet (EAA), % 52 oranında azalmıştır [%90 CI (-57; -46)]. Sistemik maruziyetteki düşüş nedeniyle, bedakuilinin terapötik etkisinin azalma olasılığından dolayı, bedakuilin ve sistemik olarak kullanılan orta veya güçlü CYP3A4 indükleyicilerinin (örn. efavirenz, etravirin, rifampisin, rifapentin ve rifabutin dahil olmak üzere rifamisinler, karbamazepin, fenitoin, St. John's wort (*Hypericum perforatum*)) birlikte kullanımından kaçınılmalıdır.

CYP3A4 inhibitörleri

Bedakuilin maruziyeti CYP3A4 inhibitörleri ile birlikte kullanımı sırasında artabilir.

Sağlıklı yetişkin deneklerde bedakuilin ve ketokonazolün (potent CYP3A inhibitörü) kısa süreli birlikte kullanılması, bedakuiline maruziyeti (EAA) % 22 oranında arttırmıştır [% 90 CI (12; 32)]. Ketokonazol veya diğer CYP3A inhibitörleri ile uzun süreli birlikte kullanımı sırasında bedakuilin üzerinde daha belirgin bir etki gözlemlenebilir.

Belirtilen dozdan daha yüksek bir dozun kullanıldığı bedakuilin çoklu doz çalışmalarına ait güvenlilik verisi yoktur. Sistemik maruziyetteki artış nedeniyle potansiyel advers reaksiyon riskinden dolayı, bedakuilin ve sistemik olarak 14 ardışık günden fazla süreyle kullanılan orta veya güçlü CYP3A4 inhibitörlerinin (örn. siprofloksasin, eritromisin, flukonazol, klaritromisin, ketokonazol, ritonavir) uzun süreli birlikte kullanımından kaçınılmalıdır. Birlikte kullanımın gerekli olması durumunda, daha sık elektrokardiyogram izlemesi ve transaminazların izlemesi önerilmektedir (bkz. bölüm 4.4).

Diğer antitüberküloz tıbbi ürünleri

Sağlıklı yetişkin deneklerde bedakuilinin isoniazid/pirazinamid ile birlikte kısa süreli kullanımı, bedakuilin, isoniazid veya pirazinamide maruziyette (EAA) klinik açıdan ilgili değişikliklere neden olmamıştır. Bedakuilin ile birlikte kullanım sırasında isoniazid veya pirazinamidde doz ayarlaması gerekli değildir.

Bir çok ilaca dirençli *Mycobacterium tuberculosis* olan hastalardaki plasebo kontrollü klinik çalışmada, bedakuilinin birlikte kullanımının etambutol, kanamisin, pirazinamid, ofloksasin veya sikloserinin farmakokinetikleri üzerinde önemli etkiye sahip olmadığı gözlenmiştir.

Antiretroviral tıbbi ürünler

Yetişkinlerdeki tek doz bedakuilin ve çoklu doz lopinavir/ritonavirin etkileşim çalışmasında bedakuiline maruziyet (EAA), % 22 oranında artmıştır [% 90CI (11; 34)]. Lopinavir/ritonavir ile uzun süreli birlikte kullanım sırasında bedakuilin plazma maruziyetleri üzerinde daha belirgin bir etki gözlemlenebilir. İlaça dirençli TB ve lopinavir/ritonavir temelli ART tedavisinin bir parçası olarak bedakuilinle tedavi edilen yetişkin hastalarda yayımlanan veriler 48 saatten fazla bedakuilin maruziyetinin (EAA) yaklaşık 2 kat arttığını göstermiştir. Bu artışın nedeni muhtemelen ritonavirdir. Faydanın riskten fazla olması durumunda lopinavir/ritonavir ile birlikte uygulanırken SIRTURO dikkatli olarak kullanılabilir. Diğer ritonavir ile kuvvetlendirilen HIV proteaz inhibitörleri ile birlikte kullanılması sırasında bedakuiline yönelik plazma maruziyetinde artışlar beklenebilir.

Lopinavir / ritonavir veya ritonavirle güçlendirilmiş diğer HIV proteaz inhibitörleri ile birlikte tedavi yapılması durumunda bedakuilin dozunda değişim tavsiye edilmediği önemlidir. Bu durumlarda bedakuilin dozunun düşürülmesini destekleyen hiçbir veri yoktur.

Tek doz bedakuilin ve çoklu doz nevirapinin yetişkinlerde birlikte kullanımı, bedakuiline maruziyette klinik olarak anlamlı değişikliklere neden olmamıştır. İnsan immünyetmezlik virüsü (HIV) ve birçok ilaca dirençli *Mycobacterium tuberculosis* ile enfekte olan yetişkin hastalarda bedakuilin ve antiretroviral ajanların birlikte kullanımına ilişkin klinik veri mevcut değildir (bkz. bölüm 4.4). Efavirenz, CYP3A aktivitesinin orta indükleyicisidir ve bedakuilin ile birlikte kullanımı düşük bedakuilin maruziyetine ve aktivite kaybına neden olabilir ve bu nedenle önerilmemektedir.

QT aralığını uzatan tıbbi ürünler

Bedakuilin ve QT aralığını uzatan tıbbi ürünler arasında farmakodinamik etkileşime yönelik potansiyele ilişkin sınırlı bilgiler mevcuttur. Bedakuilin ve ketokonazolün yetişkinlerdeki etkileşim çalışmasında, bedakuilin ve ketokonazol kombinasyonu ile tekrar eden doz sonrasında, ayrı tıbbi ürünlerle tekrar eden doz sonrasında karşılaştırıldığında QTc üzerinde daha büyük etki gözlenmiştir. QT aralığını uzatan diğer tıbbi ürünlerle birlikte uygulandığında bedakuilin QT uzaması üzerindeki ilave veya sinerjistik etki göz ardı edilemez ve sık izleme önerilmektedir (bkz. bölüm 4.4).

QT aralığı ve eş zamanlı klofazimin kullanımı

Açık etiketli Faz IIb çalışmasında, QTcF'deki ortalama artışlar, 24. Haftada eş zamanlı klofazimin kullanmayan deneklerle karşılaştırıldığında (12,3 ms referansından ortalama değişiklik) 24. haftada eş zamanlı olarak klofazimin kullanan 17 yetişkin denekte (31,9 ms referansından ortalama değişiklik) daha yüksekti (bkz. bölüm 4.4).

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Özel popülasyonlara ilişkin etkileşim çalışması yürütülmemiştir.

Pediyatrik popülasyon:

Etkileşim çalışmaları yalnızca yetişkinlerde yürütülmüştür.

4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye:

Gebelik kategorisi: B

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (kontrasepsiyon)

SIRTURO'nun çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlarda kontrasepsiyon gerekliliğine işaret edecek yeterli bilgi mevcut değildir.

Gebelik dönemi

Gebe kadınlarda SIRTURO kullanımına ilişkin sınırlı veri bulunmaktadır. Hayvan çalışmaları üreme toksisitesiyle ilgili doğrudan veya dolaylı olarak zararlı etki göstermemektedir (bkz. bölüm 5.3).

Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, gebelik / embriyonal / fetal gelişim / doğum ya da doğum sonrası gelişim ile ilgili olarak doğrudan ya da dolaylı zararlı etkiler olduğunu göstermemektedir (bkz. bölüm 5.3). Gebe kadınlara verilirken tedbirli olunmalıdır.

İhtiyati tedbir olarak, terapinin faydasının risklerden fazla olmaması durumunda gebelik sırasında SIRTURO kullanımından kaçınılmalıdır.

Laktasyon dönemi

Bedakuilin veya metabolitlerinin insan sütüyle atılıp atılmadığı bilinmemektedir. Emzirilen bebeklerdeki potansiyel advers reaksiyon riskinden dolayı, emzirmenin durdurulup durdurulmayacağına ya da SIRTURO tedavisinin durdurulup durdurulmayacağına /tedaviden kaçınılıp kaçınılmayacağına ilişkin karar verilirken, emzirmenin çocuk açısından faydası ve SIRTURO tedavisinin emziren anne açısından faydası dikkate alınmalıdır.

Sıçanlarda, sütteki bedakuilin konsantrasyonları, maternal plazmada gözlemlenen maksimum konsantrasyondan 6 ila 12 kat daha yüksek bulunmuştur . Emzirme süresi sırasında yüksek doz gruplarındaki yavrularda vücut ağırlığında azalma belirtilmiştir (bkz. bölüm 5.3).

Üreme yeteneği / Fertilité

Bedakuilin fertilité üzerindeki etkisine ilişkin insanlarda veri mevcut değildir. Dişi sıçanlarda bedakuilin tedavisinin üreme veya fertilité üzerinde bir etki yoktur; ancak erkek sıçanlarda bazı etkiler gözlenmiştir (bkz. bölüm 5.3).

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Bedakuilin, araç ve makine kullanımı üzerinde minör etkiye sahip olabilir. Bazı hastalarda bedakuilin kullanımına bağlı baş dönmesi bildirilmiştir ve hastanın araç veya makine kullanma kabiliyeti değerlendirilirken göz önünde bulundurulmalıdır (bkz. bölüm 4.8).

4.8 İstenmeyen etkiler

Güvenlilik profilinin özeti

SIRTURO'ya yönelik advers ilaç reaksiyonları, tüberküloz tıbbi ürünlerinin beraberinde kullanılan tedavi ile birlikte SIRTURO alan 335 yetişkin hastayı içeren havuzlanmış Faz IIb klinik çalışma verilerinden (kontrollü ve kontrolsüz, C208 ve C209) tanımlanmıştır. Advers ilaç reaksiyonları ve SIRTURO arasındaki nedensellik değerlendirmesinin temeli, bu çalışmalarla sınırlı olmayıp, yetişkinlerdeki havuzlanmış Faz I ve Faz IIa güvenlilik verilerinin değerlendirmesine dayanmaktadır. Kontrollü çalışmalarda SIRTURO tedavisi sırasında en sık görülen advers ilaç reaksiyonları (hastaların > % 10,0'u); bulantı (SIRTURO grubunda % 35,3'e karşı plasebo grubunda % 25,7), artralji (%29,4'e karşı % 20,0), baş ağrısı (%23,5'e karşı % 11,4), kusma (% 20,6'ya karşı % 22,9) ve baş dönmesidir (%12,7'ye karşı % 11,4).

Advers reaksiyonların tablolanmış listesi

SIRTURO ile tedavi edilen 102 yetişkin hastadaki kontrollü çalışmalardan rapor edilen SIRTURO'ya yönelik advers ilaç reaksiyonları aşağıdaki tabloda verilmiştir.

Bu advers reaksiyonlar sistem-organ sınıflaması ve görülme sıklıklarına göre listelenmiştir. Sıklıklar şu şekilde tanımlanmıştır: Çok yaygın ($\geq 1/10$), yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$), yaygın olmayan ($\geq 1/1000$ ila $< 1/100$), seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $< 1/1000$), çok seyrek ($< 1/10.000$) ve bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Sistem Organ Sınıfı (SOC)	Sıklık Kategorisi	Advers İlaç Reaksiyonları
Sinir sistemi hastalıkları	Çok yaygın	Baş ağrısı, baş dönmesi
Kardiyak hastalıklar	Yaygın	Elektrokardiyogramda QT uzaması
Gastrointestinal hastalıklar	Çok yaygın	Bulantı, kusma
	Yaygın	Diyare
Hepato-biliyer hastalıklar	Yaygın	Transaminaz artışı*
	Çok yaygın	Artralji

Kas iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları	Yaygın	Miyalji
---	--------	---------

*"Transaminaz artışı" ile gösterilen terimler, AST artışı, ALT artışı, hepatik enzimde artış, anormal karaciğer fonksiyonu ve transaminaz artışını kapsar (bkz. aşağıdaki bölüm).

Seçilen advers reaksiyonların tanımı

Kardiyovasküler

Kontrollü Faz IIB çalışmasında (C208), QTcF'de başlangıç değerlerinden ortalama artışlar, ilk tedavi değerlendirmesinden itibaren gözlenmiştir (SIRTURO için 1. haftada 9,9 ms ve plasebo için 3,5 ms). 24 haftalık SIRTURO tedavisi sırasında QTcF'deki başlangıç değerlerinden en yüksek ortalama artış 15,7 ms'di (18. haftada). SIRTURO tedavisinin sonunda (24. hafta sonunda), SIRTURO grubundaki QTcF artışları dereceli olarak daha az belirgin hale gelmiştir. İlk 24 hafta sırasında plasebo grubundaki QTcF'de başlangıç değerlerinden en yüksek ortalama artış 6,2 ms'di (ayrıca 18. haftada) (bkz. bölüm 4.4).

Tedavi opsiyonu olmayan hastaların klofazimin dahil olmak üzere tüberkülozu tedavi etmek için kullanılan diğer QT uzatan tıbbi ürünleri aldıkları Faz IIB açık etiketli çalışmasında (C209), SIRTURO ile eş zamanlı kullanım, tedavi rejimindeki QT uzatan tıbbi ürünlerin sayısı ile orantılı olarak ek QT uzamasına neden olmuştur.

Başka bir QT uzatan tıbbi ürün olmadan tek başına SIRTURO alan hastalarda QT olmaksızın 23,7 ms başlangıcından 480 ms'i aşan maksimal ortalama QTcF artışı gelişmişken, en az 2 başka QT uzatan tıbbi ürün alan hastalarda başlangıçtan maksimal ortalama 30,7 ms QTcF uzaması gelişmiş ve bir hastada 500 ms'i aşan QTcF süresine neden olmuştur.

Güvenlilik veri tabanlarında Torsade de Pointese ilişkin belgelenen vaka yoktur (bkz. bölüm 4.4). Eş zamanlı olarak olarak klofazimin kullanan hastalarla ilgili daha fazla bilgi için bkz. bölüm 4.5, QT aralığı ve eş zamanlı olarak klofazimin kullanımı.

Yüksek transaminazlar

Çalışma C208'de (aşama 1 ve 2), en az 3 x NÜS (Normalin Üst Sınırı) aminotransferaz artışları, plasebo tedavi grubu ile karşılaştırıldığında (6/105 [% 5,7]) SIRTURO tedavi grubunda (11/102 [% 10,8]) daha sık gelişmiştir. SIRTURO tedavi grubunda, bu artışların çoğu 24 haftalık tedavi sırasında meydana gelmiştir ve tersine çevrilebilir. C208 çalışmasının 2.

aşamasının araştırma fazı sırasında, plasebo tedavi grubundaki 1/81 (% 1,2) hastayla karşılaştırıldığında SIRTURO tedavi grubunda yüksek aminotransferazlar 7/79 (% 8,9) hastada rapor edilmiştir.

Pediyatrik popülasyon

Bedakuilinin güvenlilik değerlendirmesi, doğrulanmış veya muhtemel MDR-TB enfeksiyonu olan 14 yaşından büyük veya eşit 15 adölesandan alınan verilere dayanmaktadır (bkz. Bölüm 5.1). Genel olarak, yetişkin popülasyonda gözlemlenene kıyasla bu adölesanların güvenlilik profilinde herhangi bir farklılık olduğuna dair bir gösterge bulunmamaktadır.

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir. (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99).

4.9 Doz aşımı ve tedavisi

Bedakuilin ile kasıtlı veya kazara akut doz aşımı vakaları klinik çalışmalar sırasında rapor edilmemiştir. 44 sağlıklı yetişkin deneğin tek 800 mg SIRTURO dozu aldığı bir çalışmada, advers reaksiyonlar önerilen dozdaki klinik çalışmalarda gözlemlenenlerle uyumlu bulunmuştur (bkz. bölüm 4.8).

SIRTURO ile akut doz aşımının tedavisine ilişkin deneyim söz konusu değildir. Kasıtlı veya kazara doz aşımı durumunda yaşamsal belirtilerin izlenmesi ve elektrokardiyogram (QT aralığı) izlemesi dahil olmak üzere temel yaşamsal fonksiyonları desteklemeye yönelik genel önlemler alınmalıdır. Daha ileri yönetim, klinik olarak belirtildiği gibi veya mevcutsa ulusal zehir merkezi tarafından önerildiği şekilde yapılmalıdır. Bedakuilin proteine oldukça bağlı olduğundan, diyalizin bedakuilini plazmadan anlamlı şekilde uzaklaştırma ihtimali düşüktür. Klinik izleme göz önünde bulundurulmalıdır.

5 FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Antimikobakteriyel, tüberküloz tedavisinde kullanılan diğer ilaçlar

ATC kodu: J04AK05

Etki mekanizması

Bedakuilin, diarilkinolindir. Bedakuilin, özellikle *Mycobacterium tuberculosis*daki enerji oluşumu için gerekli bir enzim olan mikobakteriyel ATP (adenozin 5'-trifosfat) sentazı inhibe eder. ATP sentazının inhibisyonu, çoğalan veya stabil durumda olan tüberküloz bakterileri için bakterisit etkilere yol açar.

Farmakodinamik etkiler

Bedakuilin, $\leq 0.008 - 0.12$ mg/L aralığında ilaca duyarlı ve ayrıca ilaca dirençli suşlar (ön kapsamlı olarak ilaca dirençli suşlar, kapsamlı olarak ilaca dirençli suşlar dahil olmak üzere çok ilaca dirençli) için minimal inhibitör konsantrasyon (MIK) ile *Mycobacterium tuberculosis* karşı aktiviteye sahiptir. *N*-monodesmetil metabolitinin (M2), ana bileşikle karşılaştırıldığında insanlardaki daha düşük ortalama maruziyeti (% 23 ila % 31) ve daha düşük antimikrobiyal aktivitesi (3 ila 6 kat düşük) göz önünde bulundurulduğunda klinik etkililiğe anlamlı şekilde katkıda bulunması beklenmemektedir.

Primer peritoneal makrofajlarda ve makrofaj benzeri hücre dizisinde bedakuilinin intraselüler bakterisit aktivitesi, ekstraselüler aktivitesinden yüksek bulunmuştur. Bedakuilin ayrıca dormant (stabil durumda olan) tüberküloz bakterilerine karşı bakterisittir. TB enfeksiyonuna yönelik fare modelinde, bedakuilin bakterisit ve sterilize edici aktivite göstermiştir.

Bedakuilin, pek çok tüberküloza neden olmayan mikobakteriyel türler için bakteriyostatiktir. *Mycobacterium xenopi*, *Mycobacterium novocastrense*, *Mycobacterium shimoidi* ve mikobakteriyel olmayan türler inherent olarak bedakuiline dirençli olarak kabul edilmektedir.

Direnç mekanizması

Bedakuilin'in minimal inhibitör konsantrasyonlarını (MIK) etkileyen, kazanılmış direnç mekanizmaları, ATP sentaz hedefini kodlayan *atpE* genindeki ve *MmpS5-MmpL5* dışarı akış pompasında ekspresyonu düzenleyen *Rv0678* genindeki mutasyonları kapsar. Klinik öncesi çalışmalarda ortaya çıkan hedef temelli mutasyonlar, bedakuilin minimal inhibitör konsantrasyonlarında (MIK) 0,25 ila 4 mg/L aralığında 8 ila 133 kat artışa neden olmuştur. Dışarı akış pompası temelli mutasyonlar klinik öncesi ve klinik çalışma izolatlarında görülmüştür. Bunlar bedakuilin minimal inhibitör konsantrasyonlarında (MIK) 0,25 ila 0,5 mg/L aralığında 2 ila 8 kat artışa neden olmuştur. Fenotipik olarak bedakuiline dirençli olan

izolatların büyük bir bölümü klofazimine karşı çapraz direnç gösterir. Klofazimine dirençli izolatlar ise bedakuiline karşı hâlâ duyarlı olabilirler.

Başlangıçtaki yüksek MIK değerlerinin, başlangıçta *Rv0678* kökenli mutasyon varlığının ve/veya başlangıç sonrasında artmış bedakuilin MIK değerlerinin mikrobiyolojik sonuçlar üzerindeki etkisi yeterince bilinmemektedir; bunun nedeni, Faz II çalışmalarında bu tür vakaların insidansının düşük olmasıdır.

Duyarlılık testi kırılma noktaları

Mevcut olduğunda, klinik mikrobiyoloji laboratuvarı, hekime nosokomiyal ve topluluk kökenli patojenlerin duyarlılık profilini tanımlayan periyodik raporlar olarak, yerleşik hastanelerde kullanılan antimikrobiyal tıbbi ürünlere yönelik *in vitro* duyarlılık test sonuçlarını sunmalıdır. Bu raporlar, tedaviye yönelik antibakteriyel tıbbi ürünlerin kombinasyonunun seçiminde hekime yardımcı olmalıdır.

Kırılma noktaları

Minimal inhibitör konsantrasyon (MIK) kırılma noktaları şöyledir:

Epidemiyolojik Kırılma 0,25 mg/l

Klinik Kırılma noktaları $S \leq 0,25$ mg/l; $R > 0,25$ mg/l

S = duyarlı

R = dirençli

Yaygın olarak duyarlı türler:

Mycobacterium tuberculosis

Yapısal olarak dirençli organizmalar :

Mycobacterium xenopi

Mycobacterium novocastrense

Mycobacterium shimoidei

Mikobakteriyel olmayan türler

Klinik öncesi güvenlilik verileri

Bedakuilin veya metabolitlerinin insan sütüyle atılıp atılmadığı bilinmemektedir.

Klinik etkililik ve güvenlilik

Kullanılan direnç kategorileri için aşağıdaki tanımlar geçerlidir:

Birçok ilaca dirençli *Mycobacterium tuberculosis*: en az isoniazid ve rifampisine dirençli olan ancak florokinolonlara ve ikinci sıra enjekte edilebilir ajanlara duyarlı izolat.

Ön kapsamlı olarak ilaca dirençli tüberküloz: isoniazid, rifampisin ve herhangi bir florokinolon veya en az bir ikinci sıra enjekte edilebilir ajana (ancak florokinolon ve ikinci dizi enjekte edilebilir ajanın ikisine de değil) dirençli izolat.

Kapsamlı olarak ilaca dirençli tüberküloz: isoniazid, rifampisin, herhangi bir florokinolon ve en az bir ikinci dizi enjekte edilebilir ajana dirençli izolat.

Faz IIB, plasebo kontrollü, çift kör, randomize bir çalışmada (C208) sputum smear-pozitif pulmoner birçok ilaca dirençli *Mycobacterium tuberculosis* ve ön kapsamlı olarak ilaca dirençli tüberküloz tanısı yeni konmuş yetişkin hastalarda SIRTURO'nun antibakteriyel aktivitesi, güvenilirliği ve tolerabilitesi değerlendirilmiştir. Hastalar, etionamid, kanamisin, pirazinamid, ofloksasin ve sikloserin/terizidondan oluşan tercih edilen beraberinde kullanılan 5 ilaçlı tedavi ile kombinasyon halinde 24 hafta boyunca SIRTURO (n = 79) veya plasebo (n = 81) almıştır. 24 haftalık araştırma süresi sonrasında beraberinde kullanılan tedavi, 18 ila 24 aylık toplam çok ilaca dirençli *Mycobacterium tuberculosis* tedavisini tamamlamak üzere devam edilmiştir. Final değerlendirme 120. Haftada gerçekleştirilmiştir. Ana demografikler şöyledir: % 63,1'i erkek, medyan yaş 34, % 35'i Siyahi ve %15'i HIV pozitifdir. Hastaların % 58'inde bir akciğerde ve % 16'sında ise iki akciğerde kavite görülmüştür. Direnç statüsü tam karakterize edilen hastalar için, % 76'sı (84/111) birçok ilaca dirençli *Mycobacterium tuberculosis* suşu ile ve % 24'ü (27/111) ise ön kapsamlı olarak ilaca dirençli tüberküloz suşuyla enfekteydi.

SIRTURO ilk 2 hafta boyunca günde bir kez 400 mg ve sonraki 22 hafta boyunca ise haftada 3 kez 200 mg olarak uygulanmıştır.

SIRTURO veya plasebo tedavisi sırasında primer sonuç parametresi, sputum kültürü konversiyon zamanıydı (ilk SIRTURO alımı ve en az 25 gün aralıkla alınan sputumdan iki ardışık negatif sıvı kültürü arasındaki süre) (konversiyona kadar medyan süre SIRTURO grubu için 83 gün ve plasebo grubu için ise 125 gündü (risk oranı, % 95 CI: 2,44 [1.57; 3.80]), p < 0,0001).

SIRTURO grubunda, kültür konversiyonuna kadar geçen sürede fark görülmemiş veya çok az fark görülmüştür ve ön kapsamlı olarak ilaca dirençli tüberkülozu olan hastalar ve birçok ilaca dirençli *Mycobacterium tuberculosis*'i olan hastalar arasında kültür konversiyon oranları gözlenmiştir.

24. haftada ve 120. haftadaki yanıt oranları (tüm terapinin sonlandırılmasından sonra yaklaşık 6 ay) tablo 2'de verilmiştir.

Tablo 2: Kültür Konversiyon Durumu				
Kültür Konversiyon Durumu, n (%)	mITT popülasyonu			
	N	SIRTURO/ Beraberinde kullanılan tedavi	N	Plasebo/BR
24. Haftadaki genel yanıt verenler	66	52 (% 78,8)	66	38 (% 57,6)
birçok ilaca dirençli <i>Mycobacterium tuberculosis</i> 'li hastalar	39	32 (% 82,1)	45	28 (% 62,2)
ön kapsamlı olarak ilaca dirençli tüberküloz ile enfekte hastalar	15	11 (% 73,3)	12	4 (% 33,3)
24. Haftada genel yanıt vermeyenler*	66	14 (% 21,2)	66	28 (% 42,4)
120. Haftadaki genel yanıt verenler	66	41 (% 62,1)	66	29 (% 43,9)
birçok ilaca dirençli <i>Mycobacterium tuberculosis</i>	39 [#]	27 (% 69,2)	46 ^{# §}	20 (% 43,5)

<i>tuberculosis</i> 'li hastalar				
ön kapsamlı olarak ilaca dirençli tüberküloz ile enfekte hastalar	15 [#]	9 (% 60,0)	12 [#]	5 (% 41,7)
120. Haftada genel yanıt vermeyenler*	66	25 (% 37,9)	66	37 (% 56,1)
<i>Konvert olamama</i>	66	8 (% 12,1)	66	15 (% 22,7)
<i>Nüks</i> [†]	66	6 (% 9,1)	66	10 (% 15,2)
<i>Kesilmiş, ancak konvert olmuş</i>	66	11 (% 16,7)	66	12 (% 18,2)

* Çalışma sırasında ölen veya çalışmaya devam etmeyen hastalar yanıt vermeyen olarak kabul edilmiştir.

† Nüks, bu çalışmada, balgam kültüründe konversiyon öncesini takiben tedavi sonrasında veya sırasında pozitif balgam kültürü olarak tanımlanmıştır.

Merkezi laboratuvar ilaç duyarlılığı test sonuçlarına dayanarak direnç kapsamı mITT popülasyonundaki 20 denek için mevcut değildi (SIRTURO grubunda 12 ve plasebo grubunda8). Bu denekler, *M tuberculosis* suşuna direnç kapsamına göre alt grup analizinin dışında tutulmuştur.

§ Merkezi laboratuvar ilaç duyarlılık testi sonuçları 24 haftalık ara analiz sonrasında bir ek plasebo deneği için mevcuttur.

Çalışma C209'da (devam eden), tarama öncesinde 6 ay içerisinde sputum smear pozitif olan 233 yetişkin hastadaki ayrı tedavi rejiminin bir parçası olarak açık etiketli SIRTURO ile 24 haftalık tedavinin güvenilirlik, tolerabilite ve etkililiği değerlendirilmiştir. Bu çalışma, üç direnç kategorisinin tümündeki hastaları kapsamıştır (birçok ilaca dirençli *Mycobacterium tuberculosis*, ön kapsamlı olarak ilaca dirençli tüberküloz ve kapsamlı olarak ilaca dirençli tüberküloz).

Primer etkililik bitim noktası, SIRTURO tedavisi sırasında sputum kültür konversiyonuna kadar geçen süreydi (medyan 57 gün, yeterli veriye sahip 205 hasta için). 24. haftada sputum kültür konversiyonu 163/205 (%79,5) hastada görülmüştür. 24. haftadaki konversiyon oranları

birçok ilaca dirençli *Mycobacterium tuberculosis*'li hastalarda en yüksek (% 87,1; 81/93), ön kapsamlı olarak ilaca dirençli tüberkülozlu hastalarda % 77,3 (34/44) ve kapsamlı olarak ilaca dirençli tüberkülozlu hastalarda en düşüktü (% 54,1; 20/37). Merkezi laboratuvar ilaç duyarlılığı test sonuçlarına dayanarak direnç kapsamı mITT popülasyonundaki 32 denek için mevcut değildi. Bu denekler, *Mycobacterium tuberculosis* suşuna direnç kapsamına göre alt grup analizinin dışında tutulmuştur.

120. haftada sputum kültür konversiyonu 148/205 (% 72,2) hastada görülmüştür. 120. haftadaki konversiyon oranları birçok ilaca dirençli *Mycobacterium tuberculosis* TB'li hastalarda en yüksek (% 73,1; 68/93), ön kapsamlı olarak ilaca dirençli tüberkülozlu hastalarda % 70,5 (31/44) ve XDR-TB'li hastalarda en düşüktü (% 62,2; 23/37).

24. haftada ve 120. haftada, yanıt veren oranları arka plan rejiminde 3 veya daha fazla etkin madde kullanan (*in vitro*) hastalar için daha yüksekti.

24. haftada yanıt veren 163 hastadan 139 hasta (% 85,3) 120. haftada yanıt vermeye devam etmiştir. 24 haftada yanıt verenlerin yirmi dördü (% 14,7), 120. haftada yanıt vermeyen kabul edilmiş olup, bunlardan 19'u prematüre olarak konvert olmuşken çalışmaya devam etmemiş ve 5'i relaps yaşamıştır. 24. haftada yanıt vermeyen 42 hastanın 9'unda (% 21,4) 24. hafta sonrasında doğrulanmış kültür konversiyonu (bedakuilin dozu tamamlandıktan sonra ancak arka plan rejimi devam ederken) meydana gelmiş ve 120. haftada devam etmiştir.

Mortalite

Randomize faz IIb çalışmasında (C208, aşama 2) plasebo tedavi grubuyla karşılaştırıldığında (% 3,7; 3/81 hasta), SIRTURO tedavi grubunda (% 12,7;10/79 hasta) daha yüksek ölüm oranı görülmüştür. SIRTURO grubundaki bir ölüm ve plasebo grubundaki bir ölüm 120 hafta penceresinden sonra rapor edilmiştir. SIRTURO grubunda, tüberküloz nedeniyle meydana gelen beş ölümün tümü, son vizitedeki balgam kültür durumu "konverte olmamış" (en az 30 gün aralarla alınmış birbirini takip eden iki veya daha fazla negatif balgam kültürü) hastalarda gerçekleşmiştir. Kalan SIRTURO hastalarındaki ölüm nedeni alkol zehirlenmesi, hepatit/karaciğer sirozu, septik şok/peritonit, serebrovasküler kaza ve motorlu araç kazasıdır. SIRTURO grubundaki on ölümden biri (alkol zehirlenmesi nedeniyle) 24 haftalık tedavi sırasında meydana gelmiştir. SIRTURO ile tedavi edilenler arasındaki diğer dokuz ölüm, bu ajanla tedavinin sona ermesinden sonra gerçekleşmiştir (SIRTURO sonrasında 86-911 günlük

aralık; medyan 344 gün). İki tedavi grubu arasındaki ölümlerde gözlemlenen dengesizlik açıklanmamıştır. Ölüm ile balgam kültür konversiyonu, nüks, tüberkülozu tedavi etmek için kullanılan diğer tıbbi ürünlere duyarlılık, insan immün yetersizlik virüsü statüsü veya hastalığın şiddeti arasında fark edilebilir patern gözlenmemiştir. Çalışma sırasında, ölen hastaların herhangi birinde öncül anlamlı QT uzaması veya klinik açıdan anlamlı disritmi kanıtı yoktur.

Faz IIB açık etiketli çalışmada (C209), % 6,9 (16/233) hasta ölmüştür. Araştırmacı tarafından rapor edilen en yaygın ölüm nedeni tüberkülozdu (9 hasta). Tüberkülozdan ölen bir hasta dışında tüm hastalar konvert olmamıştır veya nüks gelişmiştir. Kalan hastalardaki ölüm nedenleri değişiklik göstermektedir.

Pediyatrik popülasyon

SIRTURO'nun bir arka plan rejimiyle kombinasyon halinde farmakokinetiği, güvenliliği ve tolere edilebilirliği, medyan yaşı 16 olan, 38-75 kg aralığında ve %80 kadın, %53,3 Siyah ve %13,3'ü Asyalı olan 15 hastayı içeren tek kollu, açık etiketli Faz 2 çalışması olan C211 çalışmasında değerlendirilmiştir. Hastalar doğrulanmış veya muhtemel MDR-TB enfeksiyonuna sahipti ve en az 24 haftalık tedaviyi tamamlayacaktı. SIRTURO ilk 2 hafta günde bir kez 400 mg ve sonraki 22 hafta boyunca haftada 3 kez 200 mg olarak uygulandı.

Başlangıçta kültür pozitif akciğer MDR-TB'si olan hasta alt kümesinde, bedakuilin içeren bir rejimle tedavi, 24. Haftada %75,0 (6/8 mikrobiyolojik olarak değerlendirilebilir hasta) negatif kültüre dönüşme ile sonuçlanmıştır

5.2 Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Bedakuilinin farmakokinetik özellikleri, sağlıklı yetişkin deneklerde ve yetişkin ve birçok ilaca dirençli tüberkülozla enfekte 14 yaş ve üzeri hastalarda değerlendirilmiştir. Bedakuiline maruziyet, sağlıklı deneklerle karşılaştırıldığında birçok ilaca dirençli tüberkülozla enfekte hastalarda daha düşük bulunmuştur.

Emilim:

Maksimum plazma konsantrasyonlarına (C_{maks}), tipik olarak dozdan sonra yaklaşık 5 saat sonra ulaşılır. C_{maks} ve plazma konsantrasyonu-zaman eğrisi altındaki alan (EAA) incelenen en yüksek dozlara kadar orantılı olarak artmıştır (700 mg tek doz ve günde bir kez 400 mg çoklu

dozlar). Bedakuilinin yemek ile alımı, aç karnına uygulama ile karşılaştırıldığında bağıl biyoyararlanımı yaklaşık 2 kat arttırmıştır. Bu nedenle oral biyoyararlanımı arttırmak için yemekle alınmalıdır.

Dağılım:

Bedakuilinin plazma proteinlerine bağlanması insan dahil olmak üzere test edilen tüm türlerde > % 99,9'dur. N-monodesmetil metabolitinin (M2) plazma proteinlerine bağlanması insanlarda en az % 99,8'di. Hayvanlarda bedakuilin ve etkin N-monodesmetil metaboliti (M2), pek çok dokuya kapsamlı olarak dağılmıştır; ancak santral sinir sistemine geçiş düşüktü.

Biyotransformasyon:

CYP3A4, *in vitro* olarak bedakuilinin metabolizmasına ve N-monodesmetil metabolitinin (M2) oluşumuna dahil olan temel CYP izoenzimidir.

In vitro olarak bedakuilin test edilen CYP450 enzimlerinden (CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8/9/10, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4, CYP3A4/5 ve CYP4A) herhangi birinin aktivitesini anlamlı olarak inhibe etmemiştir ve CYP1A2, CYP2C9 veya CYP2C19 aktivitelerini indüklememiştir.

Bedakuilin ve M2, *in vitro* olarak P-gp substratları olmadığı bildirilmiştir. Bedakuilin *in vitro* olarak zayıf bir OCT1, OATP1B1 ve OATP1B3 substratı iken, M2'nin olmadığı gözlenmiştir. Bedakuilin *in vitro* olarak MRP2 ve BCRP substratı değildir; Bedakuilin ve M2, taşıyıcı olan P-gp, OATP1B1, OATP1B3, BCRP, OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, MATE1 ve MATE2'yi *in vitro* olarak klinik açıdan ilgili konsantrasyonlarda inhibe etmemiştir. Bir *in vitro* çalışma ağızdan alımdan sonra bağırsakta ulaşılan konsantrasyonlarda bedakuilinin BCRP'yi inhibe etme potansiyelini göstermiştir. Klinik ilişkisi bilinmemektedir.

Eliminasyon:

Ön klinik çalışmalara dayanarak, uygulanan dozun yoğun kısmı feçeste atılır. Değişmeyen bedakuilinin üriner atılımı klinik çalışmalarda dozun < % 0,001'i iken, değişmeyen etkin maddenin renal klerensinin anlamlı olmadığını göstermiştir. C_{maks} 'a ulaştıktan sonra bedakuilin konsantrasyonları üç eksponansiyel bir düşüş göstermektedir. Bedakuilin ve etkin N-monodesmetil metabolitinin (M2) ortalama terminal eliminasyon yarılanma ömrü yaklaşık 5 aydır (2 ila 8 ay arasında).

Bu uzun terminal eliminasyon fazı, muhtemelen bedakuilin ve M2'nin periferik-dokulardan yavaş olarak ayrılmasını yansıtmaktadır.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Karaciğer yetmezliği:

Orta şiddette karaciğer yetmezliğine (Child-Pugh B) sahip 8 denekte SIRTURO'nun tek doz çalışması, bedakuilin ve M2'ye maruziyetin (EAA_{672sa}) sağlıklı deneklerle karşılaştırıldığında %19 daha düşük olduğunu göstermiştir. Hafif veya orta şiddette karaciğer yetmezliğine sahip hastalarda doz ayarlaması gerekli görülmemiştir. Bedakuilin şiddetli karaciğer yetmezliğine sahip hastalarda araştırılmamıştır (bkz. bölüm 4.2).

Böbrek yetmezliği:

SIRTURO çoğunlukla normal böbrek işlevine sahip hastalarda araştırılmıştır. Değişmemiş bedakuilin renel atılımı anlamlı değildir (< % 0,001).

Haftada üç kez SIRTURO 200 mg ile tedavi edilen tüberküloz hastalarının popülasyon farmakokinetik analizinde, kreatinin klerensinin (aralık: 40 ila 227 ml/dk), bedakuilin farmakokinetik parametrelerini etkilemediği bulunmuştur. Bu sebeple, hafif veya orta şiddette böbrek yetmezliğinin bedakuiline maruziyet üzerinde klinik açıdan anlamlı bir etkiye sahip olması beklenmemektedir. Ancak şiddetli böbrek yetmezliğine (kreatinin klerensi < 30 ml/dk) veya hemodiyaliz veya peritoneal diyaliz gerektiren son aşama böbrek hastalığına sahip hastalarda, bedakuilin konsantrasyonları, böbrek fonksiyon bozukluğuna bağlı etkin madde absorpsiyonu, dağılımı ve metabolizmasının değişmesi nedeniyle artabilir. Bedakuilin plazma proteinlerine oldukça fazla bağlandığından, hemodiyaliz veya peritoneal diyaliz ile plazmadan anlamlı şekilde uzaklaşması olası değildir.

Farmakokinetik/farmakodinamik ilişki

Terapötik dozlarla ulaşılan konsantrasyon aralığında hastalarda farmakokinetik/farmakodinamik ilişki gözlenmemiştir.

Pediyatrik popülasyon:

24. haftada bedakuilin (AUC_{168h}) ortalama plazma maruziyetinin, 12 ila 18 yaşından küçük ve en az 30 kg ağırlığa sahip SIRTURO'nun yetişkin doz rejimini (ilk 2 hafta günde bir kez ve

sonraki 22 hafta boyunca haftada 3 kez 200 mg) alan adölesanlarda 178 µg * sa / mL (%90 tahmin aralığı: 55,8-383 µg * sa / mL) olacağı tahmin edilmiştir. 30 ila 40 kg ağırlığındaki adölesanlarda, 24. haftada bedakuilinin (AUC168h) ortalama plazma maruziyetinin yetişkin hastalara kıyasla daha yüksek (ortalama: 224 µg * sa / mL; %90 tahmin aralığı: 77,4 – 474 µg * sa / mL) olduğu tahmin edilmiştir. Yetişkinlerde 24. haftada bedakuilinin (AUC168h) ortalama plazma maruziyetinin 127 µg * sa / mL (%90 tahmin aralığı: 39,7 – 248 µg * sa / mL) olduğu tahmin edilmiştir.

14 yaş ve altındaki veya 38 kg ağırlığın altındaki pediyatrik hastalarda SIRTURO'nun farmakokinetikleri değerlendirilmemiştir.

Geriyatrik popülasyon:

SIRTURO'nun 65 yaş ve üzeri yaşlı tüberküloz hastalarında kullanımına ilişkin sınırlı klinik veri (n = 2) mevcuttur.

SIRTURO ile tedavi gören tüberküloz hastalarının (yaş aralığı 18 ila 68) popülasyon farmakokinetik analizinde, yaşın bedakuilinin farmakokinetiklerini etkilemediği bulunmuştur.

Irk:

SIRTURO ile tedavi gören tüberküloz hastalarının popülasyon farmakokinetik analizinde, bedakuiline maruziyetin diğer ırk kategorilerinden gelen hastalarla karşılaştırıldığında Siyahi hastalarda daha düşük olduğu bulunmuştur. Klinik çalışmalarda bedakuiline maruziyet ve yanıt arasında açık bir ilişki gözlenmediğinden bu düşük maruziyetin klinik açıdan ilgili olmadığı düşünülmüştür. Ayrıca bedakuilin tedavi süresini tamamlayan hastalardaki yanıt oranları klinik çalışmalardaki farklı ırk kategorileri arasında karşılaştırılabilir bulunmuştur.

Cinsiyet:

SIRTURO ile tedavi edilen tüberküloz hastalarının popülasyon farmakokinetik analizinde, kadın ve erkekler arasında maruziyette klinik açıdan anlamlı fark gözlenmemiştir.

5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri

Bedakuilin uygulaması ile hayvan toksikoloji çalışmaları farelerde 3 aya, sıçanlarda 6 aya ve köpeklerde 9 aya kadar gerçekleştirilmiştir. Sıçan ve köpeklerdeki plazma bedakuilin

maruziyeti insanlarda gözlemlenen maruziyet ile benzer bulunmuştur. Bedakuilin, monositik fagositik sistem, iskelet kas, karaciğer, mide, pankreas ve kalp kasını kapsayan hedef organlardaki etkilerle bağlantılıydı. Monositik fagositik sistem üzerindeki etkiler dışında bu toksisitelerin tamamı klinik olarak izlenmiştir. Tüm türlerin Monositik fagositik sisteminde, fosfolipidozis ile tutarlı olarak çeşitli dokularda pigment dolu ve/veya köpüklü makrofajlar görülmüştür. İnsanlardaki fosfolipidozisin anlamlılığı bilinmemektedir. Gözlemlenen değişikliklerin çoğu, uzun süreli günlük dozaj ve etkin maddenin plazma ve doku konsantrasyonlarındaki sonraki artışlarını takiben meydana gelmiştir. Tedavinin sona ermesinden sonra, toksisitenin tüm göstergeleri en az kısmi düzelme ile iyi derecede düzelme göstermiştir.

Sıçan karsinogenisite çalışmasında erkeklerde 20 mg/kg/gün ve dişilerde 10 mg/kg/günlük yüksek dozlarda bedakuilin tümör insidanslarında tedaviyle ilgili herhangi bir artışı indüklememiştir. Bedakuilin faz II çalışmalarında MDR-TB'li deneklerde gözlemlenen maruziyetle (EAA) karşılaştırıldığında, yüksek dozlarda sıçanlardaki maruziyet (EAA), bedakuilin için erkeklerde benzer ve dişilerde 2 kat yüksek ve M2 için ise erkeklerde 3 kat yüksek ve dişilerde 2 kat yüksekti.

In vitro ve *in vivo* genotoksisite testleri bedakuilinin herhangi bir mutajenik veya klastojenik etkiye sahip olmadığını göstermiştir.

Bedakuilin, dişi sıçanlarda değerlendirildiğinde fertilité üzerinde etkiye sahip değildir. Yüksek bedakuilin dozları ile tedavi edilen 24 erkek sıçanın üçü, fertilité çalışmasında yavru verememiştir. Bu hayvanlarda normal spermatojenez ve epididimite normal miktarda spermatozoa belirtilmiştir. 6 aya kadar bedakuilin tedavisi sonrasında testislerde ve epididimislerde yapısal anormallik görülmemiştir. Sıçanlarda ve tavşanlarda gelişim toksisite parametreleri üzerinde bedakuilinle ilgili etki gözlenmemiştir. Karşılık gelen plazma maruziyeti (EAA) insanlarla karşılaştırıldığında sıçanlarda 2 kat yüksektir. Sıçanlarda pre ve post natal gelişim çalışmalarında insanlara benzer maternal plazma maruziyetinde advers etki gözlenmemiş olup, yavrudaki maruziyet yetişkin insanlardakinden 3 kat yüksektir. Herhangi bir doz seviyesinde Bedakuilin ile maternal tedavinin, F1 jenerasyon hayvanların cinsel olgunlaşma, davranış gelişimi, çiftleşme performansı, fertilitesi veya üreme kapasitesi üzerinde bir etkisi yoktur. Sütle bedakuiline maruziyet sonrasında laktasyon sırasında yüksek doz gruplarındaki yavruarda kilo düşüşü gözlenmiş olup, bu kilo kaybının rahim içi maruziyetin

bir sonucu olmadığı bildirilmiştir. Sütteki bedakuilin konsantrasyonları, maternal plazmada gözlemlenen maksimum konsantrasyondan 6 ila 12 kat daha yüksek olarak bulunmuştur.

Çevresel Risk Değerlendirmesi

Çevresel risk değerlendirme çalışmaları bedakuilinin, çevre açısından sürekli, biyoakümülatif ve toksik olma potansiyeline sahip olduğunu göstermiştir (bkz. bölüm 6.6).

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Laktoz monohidrat (sığır kaynaklı)

Mısır nişastası

Hipromelloz

Polisorbat 20

Mikrokristalin selüloz

Kroskarmelloz sodyum

Silika, koloidal susuz

Magnezyum stearat

6.2 Geçimsizlikler

Yeterli veri yoktur.

6.3 Raf ömrü

36 ay

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C'nin altında oda sıcaklığında saklayınız. Işıktan korumak için orijinal ambalajında saklayınız.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

Her bir kutuda 4 adet blister şerit (her şeritte 6 tablet içerecek şekilde). Tabletler alüminyum/alüminyum folyo blister ambalajdadır.

6.6 Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Bu tıbbi ürün çevreye yönelik risk teşkil edebilir. (bkz. bölüm 5.3).

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller ‘‘Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliđi’’ ve ‘‘Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmelik’’lerine uygun olarak imha edilmelidir (bkz. Bölüm 5.3).

7. RUHSAT SAHİBİ

Johnson and Johnson Sıhhi Mal. San. ve Tic. Ltd. Şti.

Ertürk Sok. Keçeli Plaza No:13 34810 Kavacık/Beykoz/İstanbul

Tel: 0216 538 20 00

Faks: 0216 538 23 69

8. RUHSAT NUMARASI

2017/432

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 21.06.2017

Son yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ