

SIRTURO

▼ MR EF

Janssen

Tablett 100 mg

(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)

Medel mot mykobakterier, medel för behandling av tuberkulos

Aktiv substans:

Bedakilin

ATC-kod:

J04AK05

Läkemedel från Janssen omfattas av Läkemedelsförsäkringen.

FASS-text: *Denna text är avsedd för vårdpersonal.*

Texten är baserad på produktresumé: 02/2019.

▼ 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 Biverkningar om hur man rapporterar biverkningar.

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 Dosering, Varningar och försiktighet och Farmakodynamik). Hänsyn bör tas till officiella riktlinjer för lämplig användning av antibakteriella medel.

Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges under Innehåll.

Dosering

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*. 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. Hänsyn bör tas till WHO:s riktlinjer vid val av lämplig kombinationsregim. Behandling med övriga läkemedel i regimen bör fortsätta efter avslutad behandling med SIRTURO. 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).

Behandlingstid

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 Biverkningar).

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 Farmakokinetik). SIRTURO ska användas med försiktighet hos patienter med måttligt nedsatt leverfunktion (se Farmakokinetik). 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 Farmakokinetik).

Pediatrik population

Säkerhet och effekt för SIRTURO för barn i åldern < 18 år har ännu inte fastställts.

Inga data finns tillgängliga.

Administreringsätt

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

Varningar och försiktighet

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*.

Resistens mot bedakilin

Bedakilin får endast användas i en lämplig kombinationsregim för MRD-TB-behandling enligt vad som rekommenderas i officiella riktlinjer, t.ex. från WHO, för att förhindra utveckling av resistens mot bedakilin.

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 placebogrupper (se Farmakokinetik). 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 Farmakokinetik.

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 Interaktioner och Biverkningar).

Vid samtidig behandling med läkemedel som förlänger QTc-intervallet (inklusive delamanid och levofloxacin), kan en

additiv eller synergistisk effekt på QT-förlängning inte uteslutas (se Interaktioner). 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 Interaktioner).

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 (dvs. gatifloxacin, moxifloxacin och sparfloxacin)
- hypokalemi.

Behandling med SIRTURO ska avbrytas om patienten utvecklar:

- kliniskt signifikant ventrikulär arytm
- 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 $\geq 2 \times \text{ULN}$ vid behandling med SIRTURO i kombination med bakgrundsbehandling (se Biverkningar). Kontroll av leverenzymerna ska ske under hela behandlingen, eftersom förhöjda leverenzymerna inträdde långsamt och ökade successivt under de 24 veckornas behandling med SIRTURO. Symtom och laborietester (ALAT, ASAT, alkaliskt fosfatase 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 Interaktioner).

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 Interaktioner). 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+ cellantal > 250 x 10⁶/l (n = 22; se Interaktioner).

Laktosintolerans och laktasbrist

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

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 terapeutisk 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 CYP3A4-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 Varningar och försiktighet).

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 observerades i en klinisk placebo-kontrollerad studie.

Antiretrovirala läkemedel

I en interaktionsstudie med engångsdos bedakilin och upprepad dosering lopinavir/ritonavir ökade bedakilinoxponeringen (AUC) med 22 % [90 % KI (11;34)]. Långvarig samtidig behandling med lopinavir/ritonavir kan medföra en mer uttalad effekt på bedakilinoxponeringen. Publicerade data på patienter som får bedakilin som en del av behandlingen mot läkemedelsresistent TB tillsammans med lopinavir/ritonavir-baserad ART har visat att bedakilinoxponeringen (AUC) under 48 timmar ökade ungefär 2-faldigt. Ökningen beror sannolikt på ritonavir. Om nyttan överväger risken kan SIRTURO användas med försiktighet vid samtidig administrering med lopinavir/ritonavir. Vid samtidig behandling med andra bostrade proteashämmare är därför en ökad bedakilinoxponering att förvänta. Det bör noteras att ingen ändring rekommenderas avseende bedakilindoseringen vid samtidig behandling med lopinavir/ritonavir eller andra

ritonavir-boostade hiv-proteashämmare. Det finns inga data som stöder en sänkt dos av bedakilin under dessa förhållanden.

Samtidig administrering av engångsdos bedakilin och flerdos nevirapin resulterade inte i kliniskt relevanta förändringar i bedakilinoxponeringen. Kliniska data saknas avseende samtidig behandling med antiretrovirala medel (se Varningar och försiktighet). Efavirenz är en måttlig inducerare av CYP3A4-aktivitet. Samtidig administrering med bedakilin rekommenderas därför inte, eftersom bedakilinoxponeringen 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 Varningar och försiktighet).

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 Varningar och försiktighet).

Pediatriisk population

Interaktionsstudier har endast utförts på vuxna.

Graviditet

Kategori B:1.

Det finns begränsad mängd data från användning av SIRTURO hos gravida kvinnor. Djurstudier visar inga direkta eller indirekta skadliga reproduktionstoxikologiska effekter (se Prekliniska uppgifter).

Som en försiktighetsåtgärd ska användning av SIRTURO undvikas under graviditet om inte fördelen med behandlingen bedöms överväga riskerna.

Amning

Grupp IVa.

Det är okänt om bedakilin eller dess metaboliter utsöndras i bröstmjolk.

Hos råttor var koncentrationerna av bedakilin i bröstmjolk 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 Prekliniska uppgifter).

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 Prekliniska uppgifter).

Trafik

Bedakilin kan ha en mindre effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Yrsel har rapporterats hos vissa patienter som tar bedakilin och bör tas med i bedömningen av en patients förmåga att framföra eller använda maskiner (se Biverkningar).

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 i 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 ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$) och mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$).

| 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 leverenzymmer, onormal leverfunktion och förhöjda transaminaser (se avsnitt nedan).

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 (dvs. efter vecka 24), var QTcF ökningarna i SIRTURO-gruppen successivt mindre uttalade. Den största genomsnittliga ökningen från utgångsvärdena av QTcF i placebogrupperna under de första 24 veckorna var 6,2 ms (också vid vecka 18) (se Varningar och försiktighet).

I en öppen 1-armad fas IIb-studie (C209) 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 Varningar och försiktighet). Se Interaktioner (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 placebogrupperna. I behandlingsgruppen med SIRTURO inträffade de flesta av dessa ökningarna 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 till Läkemedelsverket, www.lakemedelsverket.se. Postadress

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

Överdoser

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 de som observerats i kliniska studier med rekommenderad dos (se Biverkningar).

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.

Farmakodynamik

Verkningsmekanism

Bedakilin, en diarylkinolin, är en specifik hämmare av mykobakteriellt adenosintrifosfat (ATP) -syntas, ett essentiellt enzym för energiproduktion hos *Mycobacterium tuberculosis*. Hämmningen 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 $\leq 0,008$ 0,12 mg/l. *N*-monodesmetylmetylmetaboliten (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 ökning av MICs för bedakilin, vilka resulterade i MICs mellan 0,25 till 4 mg/l.

Effluxbaserade mutationer har setts i prekliniska och kliniska isolat. Dessa ledde till 2- till 8-faldiga ökning av MICs för bedakilin, vilka resulterade i MICs för bedakilin mellan 0,25 och 0,5 mg/l.

Majoriteten av isolat som är fenotypiskt resistenta mot bedakilin är korsresistenta mot klofazimin. Isolat som är resistenta mot klofazimin kan fortfarande vara känsliga för bedakilin.

Den inverkan höga MICs för bedakilin vid behandlingsstart, förekomst av *Rv0678*-baserade mutationer vid behandlingsstart och/eller ökning av MICs för bedakilin efter behandlingsstart har på det mikrobiologiska utfallet är oklart på grund av den låga incidensen av sådana fall i fas II-studierna.

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 resistens kategorier:

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 behandlingstid. 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 placebogruppern (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 | | | | |
|---|-----------------|-------------|----|-------------|
| Sputumkonv erterings-sta tus, 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 %) |

| Tabell 1: Sputumkonvertering | | | | |
|--|-----------------|-------------|-------------------|-------------|
| 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 %) |
| <i>Aldrig konverterat</i> | 66 | 8 (12,1 %) | 66 | 15 (22,7 %) |
| <i>Relaps[†]</i> | 66 | 6 (9,1 %) | 66 | 10 (15,2 %) |
| <i>Avbröt - men konverterad e</i> | 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 interimanalysen.

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 hos 163/205 (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*-isolatet.

Vid vecka 120 sågs sputumkonvertering hos 148/205 (72,2 %) patienter. Andelen som konverterat vid vecka 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.

Dödlighet

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 fem dödsfall som följd av "försämrad tuberkulos", där alla fem hade positiv sputumodling vid senaste besöket. Dödsorsakerna hos de 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, hiv-status eller sjukdomens allvarlighetsgrad kunde ses. Under studien fanns det inga tecken på tidigare signifikant QT-förlängning 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.

Pediatrik population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har senarelagt kravet att skicka in studieresultat för SIRTURO för en eller flera grupper av den pediatrika populationen för behandling av multiresistent *Mycobacterium tuberculosis* (se Dosering för information om pediatrik användning).

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.

Farmakokinetik

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*-monodesmetylm metaboliten (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*-monodesmetylm metaboliten (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*-monodesmetylmetylmetaboliten (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.

Speciella 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 individer. Ingen dosjustering behövs hos patienter med lätt till måttligt nedsatt leverfunktion. Bedakilin har

inte studerats hos patienter med gravt nedsatt leverfunktion (se Dosering).

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.

Pediatrika 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.

Prekliniska uppgifter

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 ökning av plasma-och vävnadskoncentrationer av den aktiva substansen. Alla tecken på toxicitet visade partiell till full reversion efter avslutad behandling.

I en karcinogenicitetsstudie på råttor inducerade bedakilin inte några behandlingsrelaterade ökning 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 råttor och kanin. Motsvarande plasma exponering (AUC) var två gånger högre hos råttor jämfört med människa. Hos råttor 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 Hållbarhet, förvaring och hantering).

Innehåll

Varje tablett innehåller bedakilinfumarat motsvarande 100 mg bedakilin.

Hjälpämne med känd effekt

Varje tablett innehåller 145 mg laktos (som monohydrat).

Förteckning över hjälpämnen

Laktosmonohydrat

Majsstärkelse

Hypromellos

Polysorbat 20

Mikrokristallin cellulosa

Kroskarmellosnatrium

Kiseldioxid, kolloidal, vattenfri

Magnesiumstearat

Blandbarhet

Ej relevant.

Miljöpåverkan

Bedakilin

Miljörisk: Särskilt miljöfarliga egenskaper

PBT/vPvB-klass: I enlighet med EU:s fastställda kriterier ska substansen betraktas som en PBT/vPvB-substans

Detaljerad miljöinformation

1. PREDICTED ENVIRONMENTAL CONCENTRATION (PEC):

The Predicted Environmental Concentration is calculated according to the following formula:

$$\text{PEC } (\mu\text{g/L}) = A \times 10^9 \times (100 - R) / 365 \times P \times V \times D \times 100$$

Where:

A (kg/year) = 0.3008 kg (total sold amount API in the most recent sales data for Sweden (2016) was distributed by QuintilesIMS in summer 2017)

R (%) = removal rate (due to loss by adsorption to sludge particles, by

| | | |
|-------------------------|---|--|
| | = | volatilization, hydrolysis or biodegradation) |
| | = | 0% (worst-case scenario: no removal) |
| P | = | number of inhabitants in Sweden (9×10^6) |
| V (L/day) | = | volume of waste water per capita and day |
| | = | 200 (ECHA default) [9] |
| D | = | factor for dilution of waste water by surface water flow |
| | = | 10 (ECHA default) [9] |
| PEC ($\mu\text{g/L}$) | = | 0.0000457839 $\mu\text{g/L}$ |

2. PREDICTED NO EFFECT CONCENTRATION (PNEC)

2.1. Ecotoxicological studies

2.1.1 Algae

Algal growth inhibition test with the green alga (*Pseudokirchneriella subcapitata*) (OECD 201) [2]:

$E\gamma C_{50}$ 72 h (yield) > 0.77 $\mu\text{g/L}$

NOEC γ (yield) \geq 0.77 $\mu\text{g/L}$

$E_r C_{50}$ 72 h (growth) > 0.77 $\mu\text{g/L}$

NOEC $_r$ (growth) \geq 0.77 $\mu\text{g/L}$

2.1.2. Crustacean

Acute

Not available.

Chronic

Reproduction test with water-flea (*Daphnia magna*) (OECD 211) [3]:
NOEC 21 days (endpoint: mortality) $\geq 4.7 \mu\text{g/L}$

2.1.3. Fish

Acute

Not available.

Chronic

Fish early life stage test with zebra fish (*Brachydanio rerio*) (OECD 210) [4]:
NOEC 28 days (endpoint: mortality) $\geq 4.1 \mu\text{g/L}$

2.1.4. Other ecotoxicity data

Activated sludge respiration inhibition test (OECD 209) [1]

$\text{EC}_{50} \text{ 3h} > 1000 \text{ mg/L}$

NOEC 3h $\geq 1000 \text{ mg/L}$

2.2. Calculation of Predicted No Effect Concentration (PNEC)

PNEC ($\mu\text{g/l}$) = lowest NOEC/10, where 10 is the assessment factor used. NOEC for the green alga *Pseudokirchneriella subcapitata* of $0.77 \mu\text{g/L}$ has been used for this calculation since it is the most sensitive of the three tested species.

$$\text{PNEC} = 0.77 \mu\text{g/L}/10 = 0.077 \mu\text{g/L}$$

2.3. Environmental risk classification (PEC/PNEC ratio)

$PEC/PNEC = 0.0000457839/0.077 = 0.000594596$ i.e. $PEC/PNEC \leq 0.1$

Conclusion for environmental risk:

The calculated PEC/PNEC ratio is ≤ 0.1 . Hence, risk assessment procedures would indicate that bedaquiline would have insignificant long-term risk to the environment. However, the half-life in the environment is > 120 days, the BCF is > 2000 and the chronic toxicity is < 0.01 mg/L (NOEC).

Bedaquiline should therefore be regarded as a PBT substance, according to ECHA Guidance criteria, and as such the current PEC/PNEC ratio may underestimate the potential for long-term risk to aquatic organisms.

3. DEGRADATION

3.1. Biotic degradation

3.1.1. Ready biodegradation

Bedaquiline was investigated for its ready biodegradation in a 28-day manometric respirometry test according to OECD 301F [5]:
Result: Not readily biodegradable.

3.1.2. Simulation study: Aerobic degradation in aquatic sediment systems:

Bedaquiline was investigated for its aerobic degradation in a 100-day aquatic sediment test, according to OECD 308 [6]:
The rates of dissipation (DT_{50} and DT_{90}) of bedaquiline from the water phase and the entire system were calculated using first order kinetics:

| System | Water | | Total system | |
|--------|-----------|-----------|--------------|-----------|
| | DT_{50} | DT_{90} | DT_{50} | DT_{90} |

| | (Days) | (Days) | (Days) | (Days) |
|-------|--------|--------|--------|---------|
| River | 2.7 | 9.0 | 257 | >1 year |
| Pond | 2.3 | 7.7 | 163 | >1 year |

In aerobic aquatic sediment systems, bedaquiline rapidly dissipated from the water phase by adsorption to the sediment. Once in the sediment, bedaquiline was slowly degraded and formation of bound residues was observed.

Conclusion for degradation:

Bedaquiline is potentially persistent.

4. BIOACCUMULATION

4.1. Partition coefficient octanol/water

The partition coefficient octanol/water was determined using the shaking flask method. [7]

$$\log D_{ow} = 2.93 \text{ (pH = 3)}$$

4.2. Bioconcentration

The bioconcentration and depuration characteristics of bedaquiline in the rainbow trout in a flow through system were examined according to OECD 305 [8].

$$BCF_{low} \text{ dose} = 1433$$

$$BCF_{high} \text{ dose} = 2049$$

The BCF value of the high dose indicates that bedaquiline bioconcentrates in the rainbow trout.

Conclusion for bioaccumulation:

Bedaquiline has high potential for bioaccumulation

5. PBT-ASSESSMENT

| | PBT-criteria | Results for BDQ |
|-----------------|---|--|
| Persistence | Half-life in freshwater: $DT_{50} > 40$ days Half-life in sediment: $DT_{50} > 120$ days | $DT_{50,river} = 2.7$ days $DT_{50,system} = 257$ days |
| Bioaccumulation | $BCF > 2000$ | $BCF = 1433$ (low dose) and 2049 (high dose) |
| Toxicity | Chronic NOEC < 10 $\mu\text{g/L}$ | $NOEC_{algae} = 0.77$ $\mu\text{g/L}$ $NOEC_{daphnia} = 4.7$ $\mu\text{g/L}$ $NOEC_{fish} = 4.1$ $\mu\text{g/L}$ |

Conclusion for PBT-assessment:

According to the established EU-criteria bedaquiline should be regarded as a PBT substance.

6. REFERENCES

1. Memmert U., Toxicity of TMC207 (R403323) to activated sludge in a respiration inhibition test; Harlan Laboratories Study C29658; TMC207-TiDP13-NC213; June 19, 2009.
2. Peither A., TMC207 (R403323) - Toxicity to *Pseudokirchneriella subcapitata* in a 72-hour algal growth inhibition test; Harlan Laboratories Study C29660; TMC207-TiDP13-NC214; December 14, 2010.

3. Peither A., Effect of TMC207 (R403323) on survival and reproduction of *Daphnia magna* in a semi-static test over three weeks; Harlan Laboratories Study C29682; TMC207-TiDP13-NC215; December 14, 2010.
4. Peither A., Toxic effects of TMC207 (R403323) to zebra fish (*Brachydanio rerio*) in an early-life stage toxicity test; Harlan Laboratories Study C29693; TMC207-TiDP13-NC216; December 14, 2010.
5. Memmert U., Ready biodegradability of TMC207 (R403323) in a manometric respirometry test; Harlan Laboratories Study C29750; TMC207-TiDP13-NC219; July 7, 2009.
6. Mégel V., ¹⁴C-TMC207 – Route and rate of degradation in aerobic aquatic sediment systems; Harlan Laboratories Study C29636; TMC207-TiDP13-NC211; May 11, 2010.
7. Habeck C., TMC207 (R403323) – Determination of the partition coefficient (n-octanol/water); Harlan Laboratories Study C29748; TMC207-TiDP13-NC218; November 3, 2009.
8. Kenner O., Bioconcentration of ¹⁴C-TMC207 – Flow-through test in the rainbow trout (*Onchorhynchus mykiss*); Harlan Laboratories Study C29704; TMC207-TiDP13-NC217; August 17, 2010.
9. ECHA, European Chemicals Agency. 2008 Guidance on information requirements and chemical safety assessment. http://guidance.echa.europa.eu/docs/guidance_document/informa

Hållbarhet, förvaring och hantering

Tabletter förpackade i:

- aluminium/aluminiumfolieblisters: 3 år
- vita burkar av högdensitetspolyetylen (HDPE): 3 år

Inga särskilda temperaturanvisningar. Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

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

Förpackningsinformation

Tablett 100 mg 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
188 tablett(er) burk (fri prissättning), EF