

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

SIRTURO 20 mg таблетки
SIRTURO 100 mg таблетки

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

SIRTURO 20 mg таблетки

Всяка таблетка съдържа бедахилин фумарат, еквивалентно на 20 mg бедахилин (bedaquiline).

SIRTURO 100 mg таблетки

Всяка таблетка съдържа бедахилин фумарат, еквивалентно на 100 mg бедахилин (bedaquiline).

Помощно вещество с известно действие

Всяка 100 mg таблетка съдържа 145 mg лактоза (като монохидрат).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

SIRTURO 20 mg таблетки

Таблетка

Необвита, бяла до почти бяла продълговата таблетка (12,0 mm дължина x 5,7 mm ширина), с делителна черта от двете страни, с вдлъбнато релефно обозначение „2“ и „0“ от едната страна и гладка от другата страна.

Таблетката може да бъде разделена на равни дози.

SIRTURO 100 mg таблетки

Таблетка

Необвита, бяла до почти бяла, кръгла, двойноизпъкнала таблетка с диаметър 11 mm и вдлъбнати релефни означения „Т“ над „207“ от едната страна, и „100“ от другата.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

SIRTURO е показан за употреба като част от подходяща комбинирана схема за лечение при възрастни и педиатрични пациенти (на възраст от 2 до по-малко от 18 години и с тегло най-малко 7 kg) с белодробна туберкулоза (ТВ), причинена от *Mycobacterium tuberculosis*, който е резистентен най-малко към рифампицин и изониазид. Трябва да се вземат предвид официалните насоки за правилна употреба на антибактериални средства.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението със SIRTURO трябва да започне и да се следи от лекар с опит в лечението на ТВ, причинена от *M. tuberculosis*, който е резистентен най-малко към рифампицин и изониазид. Трябва да се имат предвид ръководствата на СЗО, когато се избира подходяща комбинирана схема на лечение.

Използвайте SIRTURO само в комбинация с други лекарствени продукти, към които изолатът от пациента е показал чувствителност *in vitro* или е вероятно да бъде чувствителен. Направете справка с кратката характеристика на лекарствените продукти, използвани в комбинация със SIRTURO за техните конкретни препоръки за дозиране.

Препоръчва се SIRTURO да се прилага чрез директно наблюдавана терапия (directly observed therapy, DOT).

Дозировка

Възрастни пациенти

Препоръчителната доза SIRTURO при възрастни пациенти (18 и повече години) е показана в таблица 1.

Таблица 1: Препоръчителна доза SIRTURO при възрастни пациенти

Популация	Препоръка за прилагане	
	Седмици 1 до 2	Седмици 3 до 24
Възрастни (18 и повече години)	400 mg перорално веднъж дневно	200 mg перорално три пъти седмично ^a

^a Най-малко 48 часа между дозите

Общата продължителност на лечението със SIRTURO е 24 седмици. SIRTURO трябва да се приема с храна.

Педиатрични пациенти

Препоръчителната доза на SIRTURO при възрастни пациенти (на възраст от 2 до по-малко от 18 години) се основава на телесното тегло и е показана в таблица 2.

Таблица 2: Препоръчителна доза SIRTURO при педиатрични пациенти (на възраст от 2 години до под 18 години)

Телесно тегло	Препоръка за прилагане	
	Седмици 1 до 2	Седмици 3 до 24
По-голямо или равно на 7 kg до под 10 kg	80 mg перорално веднъж дневно	40 mg перорално три пъти седмично ^a
По-голямо или равно на 10 kg до под 15 kg	120 mg перорално веднъж дневно	60 mg перорално три пъти седмично ^a
По-голямо или равно на 15 kg до под 20 kg	160 mg перорално веднъж дневно	80 mg перорално три пъти седмично ^a
По-голямо или равно на 20 kg до под 30 kg	200 mg перорално веднъж дневно	100 mg перорално три пъти седмично ^a
По-голямо или равно на 30 kg	400 mg перорално веднъж дневно	200 mg перорално три пъти седмично ^a

^a Най-малко 48 часа между дозите

Общата продължителност на лечението със SIRTURO е 24 седмици. SIRTURO трябва да се приема с храна.

Продължителност на лечението

Общата продължителност на лечението със SIRTURO е 24 седмици. Когато е необходимо лечение със SIRTURO повече от 24 седмици, лечението може да продължи до 40 седмици при възрастни с доза 200 mg три пъти седмично (вж. точки 4.8 и 5.1).

Пропуснати дози

Пациентите трябва да бъдат предупреждавани да приемат SIRTURO точно както е предписано и да преминат пълния курс на лечение.

Ако е пропусната доза през първите две седмици от лечението, пациентите не трябва да компенсират пропуснатата доза, а да продължат лечението по обичайната схема на прилагане.

Ако е пропусната доза след началото на седмица три, пациентите трябва да приемат пропуснатата доза възможно най-скоро и да продължат схемата три пъти седмично. Общата доза SIRTURO по време на 7-дневния период не трябва да надхвърля препоръчителната седмична доза (с най-малко 24 часа интервал между приемите).

Популация в старческа възраст

Клиничните данни за употребата на SIRTURO при пациенти в старческа възраст са ограничени (вж. точка 5.2).

Чернодробно увреждане

Не се налага коригиране на дозата на SIRTURO при пациенти с чернодробно увреждане в лека или умерена степен (вж. точка 5.2). SIRTURO трябва да се използва с повишено внимание при пациенти с чернодробно увреждане в умерена степен (вж. точка 5.2). SIRTURO не е проучван при пациенти с чернодробно увреждане в тежка степен и не се препоръчва при тази популация.

Бъбречно увреждане

Не се налага коригиране на дозата при пациенти с леко или умерено бъбречно увреждане. При пациенти с тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс <30 ml/min) или терминална бъбречна недостатъчност, налагаща хемодиализа или перитонеална диализа, SIRTURO трябва да се прилага с внимание (вж. точка 5.2).

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на SIRTURO при деца на възраст под 2 години или с тегло под 7 kg все още не са установени. Липсват данни.

SIRTURO може да се включи в схемата за лечение на деца на възраст по-голяма или равна на 2 години и по-големи и с тегло най-малко 7 kg с потвърдена или вероятна белодробна ТБ, причинена от *M. tuberculosis*, който е резистентен най-малко към рифампицин и изониазид, диагностицирана въз основа на клинични признаци и симптоми на белодробна ТБ, подходящ епидемиологичен контекст и в съответствие с международните/местните ръководства (вж. точка 4.1).

Начин на приложение

SIRTURO трябва да се приема перорално с храна, тъй като приложението с храна повишава пероралната бионаличност почти двукратно (вж. точка 5.2). Има един начин на приложение на SIRTURO 100 mg таблетки и четири различни възможности за приложение на SIRTURO 20 mg таблетки. При всеки начин на приложение SIRTURO трябва да се приема с храна.

SIRTURO 100 mg таблетки

SIRTURO 100 mg таблетки трябва да се гълтат цели, с вода и да се приемат с храна.

SIRTURO 20 mg таблетки

Приложение на 20 mg таблетки при пациенти, които могат да гълтат цели таблетки:

SIRTURO 20 mg таблетки трябва да се гълтат с вода цели или разделени на две равни половини по делителната черта и да се приемат с храна.

Приложение на 20 mg таблетки при пациенти, които **не могат** да гълтат цели таблетки:

Диспергирани във вода и приложени с напитка или мека храна

При пациенти, които се затрудняват да гълтат цели таблетки, таблетка SIRTURO 20 mg може да се диспергира във вода, преди да се приложи с храна. За да се улесни приложението, диспергираната във вода смес може допълнително да се смеси с напитка (напр. вода, млечен продукт, ябълков сок, портокалов сок, сок от червени боровинки или газирана напитка) или с мека храна (напр. кисело мляко, ябълково пюре, пюре от банани или овесена каша) както следва:

- Диспергирайте таблетките във вода (максимално 5 таблетки в 5 ml вода) в чаша.
- Размесете добре съдържимото на чашата, докато таблетките се диспергират напълно, и след това веднага го приемете през устата с храна. За да се улесни пероралното приложение, диспергираната във вода смес може допълнително да се смеси с най-малко 5 ml напитка или 1 чаена лъжичка мека храна и след това веднага съдържимото на чашата да се приеме през устата.
- Ако за общата доза са необходими повече от 5 таблетки, повторете горните стъпки на приготвяне с подходящия брой допълнителни таблетки до достигане на желаната доза.
- Уверете се, че в чашата няма остатъци от таблетките, промийте с напитка или добавете още мека храна и веднага приемете съдържимото на чашата през устата.

Разтрошени и смесени с мека храна

SIRTURO 20 mg таблетки може да се разтрошат и да се смесят с мека храна (напр. кисело мляко, ябълково пюре, пюре от банани или овесена каша) непосредствено преди употреба и да се приемат през устата. За да е сигурно, че в съда няма остатъци от таблетките, добавете още мека храна и веднага приемете съдържимото.

Вижте точка 6.6 за информация относно приложение през сонда за хранене.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Липсват клинични данни за употребата на SIRTURO при лечение на:

- извънбелодробна ТВ (напр. на централна нервна система, костна)
- инфекции, причинени от микобактериални видове, различни от *M. tuberculosis*.
- латентна инфекция с *M. tuberculosis*.

Липсват клинични данни за употребата на SIRTURO като част от комбинирани схеми, прилагани за лечение на чувствителни към лекарства *M. tuberculosis*.

Резистентност към бедахилин

Както се препоръчва от официалните ръководства, като ръководството на СЗО, бедахилин трябва да се използва само в подходяща комбинирана схема за лечение на белодробна ТВ, причинена от *M. tuberculosis*, който е резистентен най-малко към рифампицин и изониазид, за да се предотврати развитието на резистентност към бедахилин (вж. точка 4.2).

Удължаване на QT-интервала

SIRTURO може да удължи QT-интервала. Преди началото на лечението със SIRTURO и поне веднъж месечно след започване на лечението трябва да се направи електрокардиограма за проследяване на QTc-интервала. Серумните нива на калий, калций и магнезий трябва да се изследват в началото и да се коригират, ако са абнормни. Ако се установи удължаване на QT-интервала, трябва да се извършва последващо проследяване на електролитите (вж. точки 4.5 и 4.8).

Започване на лечение със SIRTURO не се препоръчва при пациенти със следните състояния, освен ако не бъде преценено, че ползите от бедахилин превишават потенциалните рискове:

- сърдечна недостатъчност
- QT-интервал, коригиран по метода на Fridericia (QTcF), >450 ms (потвърдено с повторна електрокардиограма)
- лична или фамилна анамнеза за вроден удължен QT-интервал
- анамнеза за съществуващ хипотиреоидизъм
- анамнеза за съществуваща брадиаритмия
- анамнеза за torsade de pointes
- хипокалиемия.

Когато бедахилин се прилага едновременно с други лекарствени продукти, които удължават QTc-интервала (включително клофазимин, деламанид или флуорохинолони), се очаква адитивен ефект върху удължаването на QT-интервала (вж. точка 4.5). Може да се обмисли лечение със SIRTURO след благоприятна оценка полза/риск и с ЕКГ мониторинг.

Лечението със SIRTURO трябва да бъде преустановено, ако пациентът развие:

- клинично значима камерна аритмия;
- QTcF-интервал >500 ms (потвърдено с повторна електрокардиограма).

Ако настъпи синкоп, трябва да се направи електрокардиограма, за да се установи всяко удължаване на QT-интервала.

Чернодробна безопасност

В клинични проучвания при възрастни и педиатрични пациенти, проведени по време на приложението на SIRTURO с основната терапевтична схема, са наблюдавани повишени стойности на трансаминазите, придружени от общ билирубин ≥ 2 пъти над горната граница на нормата (вж. точка 4.8). Пациентите трябва да се проследяват в течение на лечебния курс, тъй като повишенията на чернодробните ензими се появяват бавно и постепенно нарастват през 24-те седмици. Проследявайте симптомите и лабораторните изследвания (ACAT, АЛАТ, алкална фосфатаза и билирубин) на изходно ниво, ежемесечно по време на лечението и при необходимост. Ако стойността на ACAT или АЛАТ надвиши горната граница на нормата 5-кратно, терапевтичната схема трябва да се преразгледа и приемът на SIRTURO и/или основният хепатотоксичен лекарствен продукт трябва да бъде преустановен.

По време на лечението със SIRTURO трябва да се избягва употребата на други хепатотоксични лекарствени продукти и алкохол, особено при пациенти с намален чернодробен резерв.

Педиатрични пациенти

При юноши с тегло между 30 и 40 kg се очаква средната експозиция да бъде по-висока в сравнение с възрастни пациенти (вж. точка 5.2). Това може да бъде свързано с повишен риск от удължаване на QT или хепатотоксичност.

Взаимодействия с други лекарствени продукти

Индуктори на CYP3A4

Бедахилин се метаболизира от CYP3A4. Едновременното приложение на SIRTURO с умерени или мощни индуктори на CYP3A4 понижава плазмените концентрации на бедахилин и може да намали терапевтичния ефект на SIRTURO. Затова трябва да се избягва едновременното приложение на SIRTURO и системно използвани умерени или мощни индуктори на CYP3A4 като ефавиренц и рифамицини (т.е. рифампицин, рифапентин и рифабутин) (вж. точка 4.5).

Лактозна непоносимост и лактазна недостатъчност

SIRTURO 100 mg таблетки

SIRTURO 100 mg таблетки съдържа лактоза монохидрат. Пациенти с редки наследствени нарушения като галактозна непоносимост, пълнен лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат SIRTURO 100 mg таблетки.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Елиминирането на бедахилин не е напълно характеризирано *in vivo*. CYP3A4 е основният CYP изоензим, участващ *in vitro* в метаболизма на бедахилин и образуването на метаболита *N*-монодезметил (M2). Екскрецията на бедахилин с урината е незначителна. Бедахилин и M2 не са субстрати или инхибитори на Р-гликопротеина.

Индуктори на CYP3A4

В проучване за взаимодействията на единична доза бедахилин и рифампицин веднъж дневно (мошен индуктор) при здрави възрастни, експозицията (AUC) на бедахилин се е понижила с 52% [90% CI (-57; -46)]. Тъй като е възможно терапевтичният ефект на бедахилин да намалее поради понижаване на системната експозиция, трябва да се избягва едновременното приложение на бедахилин и системно използвани умерени или мощни индуктори на CYP3A4 (напр. ефавиренц, етравирин, рифамицини, включително рифампицин, рифапентин и рифабутин, карбамазепин, фенитоин, жълт кантарион [*Hypericum perforatum*]).

В проучването фаза III едновременното приложение на слабия индуктор на CYP3A4 невирапин и SIRTURO, като част от комбинирана терапия в продължение на до 40 седмици при пациенти с коинфекция с ХИВ, води до леко понижаване на средната експозиция (AUC) на бедахилин в сравнение с подгрупата без коинфекция с ХИВ. Тази разлика в експозицията обаче не е свързана с понижаване на терапевтичния ефект. Затова при едновременно приложение на SIRTURO със слаби индуктори на CYP3A4 не се налага коригиране на дозата.

Инхибитори на CYP3A4

Едновременното приложение на SIRTURO и инхибитори на CYP3A4 няма клинично значим ефект върху експозицията на бедахилин. Затова е позволено SIRTURO и инхибитори на CYP3A4 да се прилагат едновременно и не се налага коригиране на дозата.

Краткосрочното едновременно приложение на бедахилин и кетоконазол (мошен инхибитор на CYP3A4) при здрави възрастни повишава средната експозиция (AUC) на бедахилин с 22% [90% CI (12; 32)]. При здрави възрастни едновременното приложение на друг мощен инхибитор на CYP3A4 – кларитромицин, с единична доза бедахилин в продължение на 10 дни повишава средната експозиция (AUC) на бедахилин с 14% [90% CI (9; 19)]. По-ясно изразен ефект върху бедахилин може да се наблюдава по време на продължително едновременно приложение на инхибитори на CYP3A4.

В проучването фаза III дългосрочното съвместно приложение на SIRTURO, като част от комбинирана терапия и лопинавир/ритонавир при пациенти с коинфекция с ХИВ, води до леко повишаване на средната експозиция на бедахилин на седмица 24 в сравнение с подгрупата без коинфекция с ХИВ. Не се налага коригиране на дозата.

В откритото изпитване фаза IIb дългосрочното едновременно приложение на клофазимин и SIRTURO, като част от комбинирана терапия за период до 24 седмици, не оказва влияние върху експозицията на бедахилин.

Други противотуберкулозни лекарствени продукти

Краткосрочното едновременно приложение на SIRTURO и изониазид/пиразинамид при здрави възрастни не предизвиква клинично значими промени в експозицията (AUC) на бедахилин, изониазид или пиразинамид. Не се налага коригиране на дозата на изониазид или пиразинамид по време на едновременното им приложение със SIRTURO.

В плацебо-контролирано клинично проучване, проведено при възрастни с ТБ, не се наблюдава значително повлияване на фармакокинетиката на етамбутол, канамицин, пиразинамид, офлоксацин или циклосерин при едновременното им приложение със SIRTURO.

Лекарствени продукти, удължаващи QT-интервала

В проведено открито Фаза IIb изпитване при възрастни се наблюдават адитивни увеличения на QTcF при 17 възрастни пациенти, при които на седмица 24 едновременно е приложен клофазимин (средна промяна от референтния QTcF 31,9 ms в сравнение с 12,3 ms при пациенти, при които не е приложен едновременно клофазимин).

В проучването Фаза III се наблюдава адитивно увеличение на QTcF при комбиниране на клофазимин и левофлоксацин със SIRTURO (вж. точки 4.4 и 4.8).

В проучване за взаимодействията на бедахилин и кетоконазол при здрави възрастни по-голям ефект върху QTcF се наблюдава след многократно прилагане на бедахилин и кетоконазол в комбинация, отколкото след многократно прилагане само на единия или само на другия лекарствен продукт (вж. точки 4.4 и 4.8).

Педиатрична популация

Проучвания за взаимодействията са провеждани само при възрастни.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Има ограничени данни за употребата на SIRTURO при бременни жени. Проучванията при животни не показват преки или непреки вредни ефекти, свързани с репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3).

Като предпазна мярка, трябва да се избягва употребата на SIRTURO по време на бременност, освен ако ползата от терапията не надхвърля рисковете.

Кърмене

Бедахилин се екскретира в кърмата. В литературата са публикувани ограничен брой съобщения за по-високи концентрации на бедахилин в кърмата, отколкото в плазмата на майката. При едно кърмаче единична произволна плазмена концентрация на бедахилин е била подобна на плазмената концентрация при майката; майката е имала висока концентрация на бедахилин в кърмата със съотношение кърма/плазма 14:1. Това е в съответствие с данните от проучвания при животни (вж. точка 5.3). Наличната информация показва, че системната експозиция при кърмачета може да достигне нива, подобни на тези, наблюдавани при кърмачки, лекувани с бедахилин. Клиничните последици от тази експозиция не са известни. Жените, лекувани с бедахилин, не трябва да кърмят.

Фертилитет

Липсват данни за ефекта на бедахилин върху фертилитета при хора. При женски плъхове третирането с бедахилин няма ефект върху чифтосването или фертилитета, но при мъжките се наблюдават някои ефекти (вж. точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Бедахилин може да повлияе в малка степен способността за шофиране и работа с машини. При някои пациенти, приемащи бедахилин се съобщава замаяност и трябва да се има предвид при оценяване на способността на пациента да шофира или да работи с машини (вж. точка 4.8).

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност

Нежеланите реакции към SIRTURO са идентифицирани от данни на Фаза IIb клинични проучвания (контролирани и неконтролирани, C208 и C209) при 335 възрастни пациенти, лекувани със SIRTURO в продължение на 8 седмици или 24 седмици. Не са установени нови нежелани реакции в активно контролираното проучване Фаза III с участието на 354 пациенти, лекувани със SIRTURO в продължение на 40 седмици или 28 седмици. В тези проучвания пациентите приемат SIRTURO в комбинация с други антимикобактериални средства.

Най-честите нежелани реакции (>10,0% от пациентите), съобщени по време на лечението със SIRTURO в открито Фаза III проучване са удължаване на QT-интервала (61% в групата на SIRTURO спрямо 56% в контролната група), гадене (54% спрямо 63%), повръщане (54% спрямо 62%), артралгия (45% спрямо 33%), повишени стойности на трансаминазите (30% спрямо 29%), замаяност (18% спрямо 21%) и главоболие (17% спрямо 18%). Направете справка с кратката характеристика на лекарствените продукти, използвани в комбинация със SIRTURO за съответните им нежелани реакции.

Табличен списък на нежеланите лекарствени реакции

Нежелани реакции към SIRTURO, които са на базата на съобщени данни от оценката за безопасност във Фаза II и Фаза III изпитвания при възрастни пациенти, лекувани със SIRTURO, са представени в таблицата по-долу.

Нежеланите реакции са изброени по системно-органен клас (СОК) и честота. Честотните категории са дефинирани както следва: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$) и нечести ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$).

Системо-органен клас (СОК)	Категория честота ^a	НР
Нарушения на нервната система	Много чести	Главоболие, замаяност
Стомашно-чревни нарушения	Много чести	Гадене, повръщане
	Чести	Диария
Хепатобилиарни нарушения	Много чести	Повишени стойности на трансаминазите ^{b,v}
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Много чести	Артралгия
	Чести	Миалгия
Изследвания	Много чести	Удължен QT-интервал ^г на електрокардиограма

-
- ^a Честота, получена от Фаза III проучване STREAM, Етап 2, 40-седмично, изцяло перорално лечение със SIRTURO, левофлоксацин, клофазимин, етамбутол и пиразинамид, допълнено с високи дози изониазид и протионамид през първите 16 седмици (интензивна фаза).
- ^b Терминът „повишени стойности на трансаминазите” включва повишена стойност на АСАТ, повишена стойност на АЛАТ, повишена стойност на чернодробните ензими, абнормна чернодробна функция, хипертрансаминаземия и повишени стойности на трансаминазите (вижте точката по-долу).
- ^b Повишените стойности на трансаминазите в контролираното Фаза IIb проучване са чести (6,9% в групата на SIRTURO и 1% в контролната група на плацебо).
- ^г Удължаването на QT-интервала в проучването Фаза IIb е често (2,9% в групата на SIRTURO и 3,8% в контролната група на плацебо).

Описание на избрани нежелани лекарствени реакции

Удължаване на QT-интервала

В клиничните изпитвания на SIRTURO при възрастни пациенти с ТВ общо се наблюдава леко (<10 ms) повишаване на QTcF по време на лечението, което се дължи на M2 – основният метаболит на бедахилин. В комбинация с други лекарства, удължаващи QT-интервала (напр. клофазимин, деламанид или флуорохинолони) се наблюдава не повече от адитивно удължаване на QTc-интервала (вж. точка 4.5).

В проведеното контролирано Фаза IIb проучване (C208) са наблюдавани средни увеличения спрямо изходните стойности на QTcF след първото изследване в рамките на лечението (9,9 ms на Седмица 1 за SIRTURO и 3,5 ms за плацебо). Най-голямото средно увеличение (на Седмица 18) на QTcF през 24-те седмици на лечение със SIRTURO е 15,7 ms в сравнение с 6,2 ms в групата на плацебо. След края на лечението със SIRTURO QTcF постепенно се скъсява и средната стойност е сходна с тази в групата на плацебо до Седмица 60 от проучването (вж. точка 4.4).

В откритото проучване Фаза IIb (C209), където пациенти без алтернатива за лечение са получавали други лекарствени продукти, удължаващи QT-интервала, използвани за лечение на белодробна ТВ, включително клофазимин, едновременната употреба на SIRTURO е довела до допълнително удължаване на QT-интервала. Сред пациентите, приемащи SIRTURO без друг лекарствен продукт, удължаващ QT-интервала, няма такива с удължаване на QTcF-интервал над 480 ms, а при пациенти, които приемат най-малко два други лекарствени продукта, удължаващи QT-интервала, има един с удължаване на QTcF-интервала над 500 ms.

В контролираното Фаза III проучване, в което както групата на 40-седмично лечение със SIRTURO, така и активната контрола получават клофазимин и флуорохинолон, средната стойност на QTcF постепенно се повишава спрямо изходното ниво през първите 10 до 14 седмици, когато достига плато и се наблюдава адитивно удължаване на QT-интервала. Най-голямото средно удължаване на QTcF спрямо изходното ниво е 34,5 ms за групата на лечение, съдържащо SIRTURO, и 29,9 ms за контролната група на лечение без SIRTURO. В хода на лечението средното удължаване на QTcF е с <10 ms по-голямо в групата на лечение, съдържащо SIRTURO, в сравнение с контролата. След приключване на лечението се наблюдава стабилен спад на средната стойност на QTcF. Стойности на QTcF ≥ 500 ms се наблюдават при 5,2% от пациентите в групата на лечение, съдържащо SIRTURO, в сравнение със 7,4% в контролната група на лечение без SIRTURO (вж. точки 4.4 и 4.5).

Повишени стойности на трансаминазите

В проучване C208 (Етап 1 и 2) повишаване на стойностите на трансаминазите минимум 3 пъти над горната граница на нормата се наблюдава по-често в групата на лечение със SIRTURO (11/101 [10,9%] спрямо 6/104 [5,8%]) в групата на плацебо. В групата на SIRTURO повечето от тези увеличения са възникнали в хода на 24-те седмици на лечение и са обратими. По време на фазата на лечение в изпитването в Етап 2 на проучване C208, са докладвани повишени трансаминази при 7/78 (9,0%) от пациентите в групата на лечение със SIRTURO, в сравнение с 1/80 (1,3%) в групата на плацебо.

В проучването STREAM Етап 2 повишени трансаминази са отчетени при 63/211 (29,9%) пациенти в групата на 40-седмично лечение със SIRTURO спрямо 59/202 (29,2%) пациенти в групата на 40-седмично лечение с активна контрола.

Педиатрична популация

Оценката на безопасността на бедахилин се основава на анализите на Седмица 120 при пациенти на възраст от 12 години до по-малко от 18 години и от 5 години до по-малко от 12 години, както и анализа на Седмица 24 при пациенти на възраст от 2 години до по-малко от 5 години от 45 педиатрични пациенти на възраст по-голяма или равна на 2 години с потвърдена или вероятна белодробна ТВ, причинена от *M. tuberculosis*, който е резистентен най-малко към рифампицин, в текущо, открито, мултикохортно клинично изпитване с едно рамо (вж. точка 5.1).

Като цяло, няма данни за никакви разлики в профила на безопасност при юноши на възраст от 14 до под 18 години (N=15) в сравнение с наблюдавания при възрастните. Не се съобщават смъртни случаи по време на проучването.

При педиатрични пациенти на възраст от 5 до под 11 години (N=15) най-честите нежелани реакции са свързани с повишение на чернодробните ензими (5/15, 33%), съобщени като повишение на ALT/AST и хепатотоксичност. Хепатотоксичността води до преустановяване на SIRTURO при трима пациенти. Повишението на чернодробните ензими е обратимо след преустановяване на SIRTURO и основната схема на лечение. Не се съобщават смъртни случаи по време на проучването.

При педиатрични пациенти на възраст от 2 до по-малко от 5 години (N=15) най-честата нежелана реакция е повръщане при 3/15 (20%) пациенти. Удължаване на QT интервала и артралгия се съобщават при по един пациент за всяка от тези реакции. При тези 15 педиатрични пациенти не се съобщават смъртни случаи по време на лечението със SIRTURO (анализ на Седмица 24).

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в

Приложение V

4.9 Предозиране

По време на клиничните изпитвания не се съобщава за случаи на преднамерено или случайно остро предозиране с SIRTURO. В проучване, проведено сред 44 здрави възрастни, които са приели единична доза SIRTURO от 800 mg, нежеланите лекарствени реакции са съпоставими с тези, наблюдавани в клинични проучвания със SIRTURO в препоръчителната доза (вж. точка 4.8).

Липсва опит в лечението на остро предозиране със SIRTURO. В случай на преднамерено или случайно предозиране трябва да се предприемат общи мерки за поддържане на основните жизнени функции, включително следене на жизнените показатели и ЕКГ (QT-интервал). Понататъшното лечение трябва да бъде както е клинично показано или както се препоръчва от националния токсикологичен център, където има такъв. Тъй като бедахилин се свързва във висока степен с протеините, малко вероятно е диализата да отстрани значително количество бедахилин от плазмата. Трябва да се обмисли клинично наблюдение.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: антимикобактериални средства за лечение на туберкулоза, АТС код: J04AK05

Механизъм на действие

Бедахилин е диарилхинолин. Бедахилин инхибира специфично микобактериалната АТФ (аденозин 5'-трифосфат) синтаза – съществен ензим за генерирането на енергия при *M. tuberculosis*. Инхибирането на АТФ-синтазата води до бактерицидни ефекти както заделящите се, така и за неделящите се туберкулозни бацили.

Фармакодинамични ефекти

Бедахилин е активен срещу комплексни щамове на *M. tuberculosis* с минимална инхибираща концентрация (МИС) в диапазона $\leq 0,008$ до $0,25$ mg/l. За метаболита *N*-монодезметил (M2) не се смята, че има значителен принос за клиничната ефикасност предвид по-ниската му средна експозиция (23% до 31%) при хора и по-слабото му антимикобактериално действие (3 до 6 пъти по-ниско) в сравнение с изходното съединение.

Вътреклетъчното бактерицидно действие на бедахилин при първични перитонеални макрофаги и при макрофагоподобна клетъчна линия е по-силно изразено от извънклетъчното му действие. Бедахилин е бактерициден и срещу латентни (неделящи се) туберкулозни бацили. В модел с мишки на туберкуозна инфекция бедахилин е демонстрирал бактерицидно и стерилизиращо действие.

Бедахилин е бактериостатично средство за много не-туберкулозни микобактериални видове. *Mycobacterium xenopi*, *Mycobacterium novocastrense*, *Mycobacterium shimoidei*, *Mycobacterium flavescens* и не-микобактериалните видове се считат за присъщо резистентни на бедахилин.

Връзка фармакокинетика-фармакодинамика

В концентрационния диапазон, достигнат с терапевтична доза, при пациентите не се наблюдава взаимовръзка между фармакокинетиката и фармакодинамиката.

Механизми на резистентност

Придобитите механизми на резистентност, които повлияват МИС на бедахилин, включват мутации в *atpE* гена, който кодира целевата АТФ синтаза и в *Rv0678* гена, който регулира експресията на ефлуксната помпа MmpS5-MmpL5. Таргет-базираните мутации, генерирани при предклинични проучвания водят от 8 до 133кратно увеличение на МИС на бедахилин, като резултатите на МИС варират от $0,25$ до 4 mg/l. Ефлукс-базираните мутации са наблюдавани в предклинични и клинични изолати. Те водят от 2 до 8кратно повишаване на МИС на бедахилин, в резултат на което МИС на бедахилин варира от $0,25$ до $0,5$ mg/l. По-голямата част от изолатите, които са фенотипно резистентни към бедахилин, са с кръстосана резистентност към клофазимин. Изолатите, които са резистентни към клофазимин, все пак може да са чувствителни към бедахилин.

Влиянието на високите изходни нива на МИС на бедахилин, наличието на *Rv0678* базирани мутации на изходно ниво и/или на повишените пост-изходни стойности на МИС на бедахилин върху микробиологичните резултати не е ясно поради ниската честота на такива случаи в клинични изпитвания.

Гранични стойности за изпитване за чувствителност

Тълкувателните критерии за MIC (минимална инхибираща концентрация) за изпитване на чувствителността са установени от Европейския комитет за изпитване на антимикробната чувствителност (EUCAST) за бедахилин и са изброени тук:

https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints_en.xlsx

Обичайно чувствителни видове

Mycobacterium tuberculosis

Принципно резистентни организми

Mycobacterium xenopi

Mycobacterium novocastrense

Mycobacterium shimoidei

Mycobacterium flavescens

Не-микобактериални видове

Клинична ефикасност и безопасност

Фаза Ib, плацебо-контролирано, двойносляпо, рандомизирано изпитване (C208) оценява антибактериалното действие, безопасността и поносимостта на SIRTURO при новодиагностицирани възрастни пациенти с положителна посевка на храчка за белодробна ТБ, причинена от *M. tuberculosis*, който е резистентен най-малко към рифампицин и изониазид, включително пациенти с резистентност към инжекционни средства от втора линия или флуорохинолони. Пациентите са получавали SIRTURO (N = 79) или плацебо (N = 81) в продължение на 24 седмици и двете групи в комбинация с предпочитана основна схема (background regimen, BR) с 5 лекарства, състояща се от етионамид, канамицин, пипразинамид, офлоксацин и циклосерин/теризидон. SIRTURO е прилаган като 400 mg веднъж дневно през първите 2 седмици и като 200 mg 3 пъти седмично през следващите 22 седмици. След 24-седмичния период на изпитване основната схема е продължила до завършването на общо 18 до 24 месеца лечение. Последната оценка е проведена на седмица 120. Основните демографски данни на ИТТ популацията са, както следва: 63,1% са мъже, медиана на възрастта 34 години, 35% са от негроидната раса, а 15% са позитивни за ХИВ. Кавитация в единия бял дроб се наблюдава при 58% от пациентите, и в двата бели дроба при 16%. При пациенти в mITT популацията с пълна характеристика на резистентен статус, 76% (85/112) са инфектирани с щам на *M. tuberculosis*, резистентен към рифампицин и изониазид, и 24% (27/112) – с щам на *M. tuberculosis*, резистентен също и към инжекционни средства от втора линия или флуорохинолони.

Критерият за първичен изход е времето до конверсия на посевката на храчка (т.е. интервалът между първия прием на SIRTURO и първата от две последователни отрицателни посеви от храчка в индикаторни епруветки за растеж на микобактерии (mycobacteria growth indicator tube, MGIT), взети през минимум 25 дни) по време на лечението със SIRTURO или плацебо (медианата на времето до конверсия на посевката е 83 дни за групата на SIRTURO, 125 дни за групата на плацебо (коефициент на риск, 95% CI: 2,44 [1,57; 3,80]), $p < 0,0001$).

В групата на SIRTURO не се наблюдават никакви или само малки разлики във времето до конверсия на посевката и в процентите на конверсия на посевката между пациентите с щам на *M. tuberculosis*, резистентен към рифампицин и изониазид, и тези с щам на *M. tuberculosis*, резистентен също и към инжекционни средства от втора линия или флуорохинолони.

Процентът на отговорили на Седмица 24 и Седмица 120 (т.е. приблизително 6 месеца след спиране на цялата терапия) са представени в Таблица 3.

Таблица 3: Статус на конверсия на посявката в C208				
Статус на конверсия на посявката, n (%)	mITT популация			Плацебо/BR
	N	SIRTURO/BR	N	
Общо пациенти с отговор на Седмица 24	66	52 (78,8%)	66	38 (57,6%)
Пациенти с щам на <i>M. tuberculosis</i> , резистентен към рифампицин и изониазид	39	32 (82,1%)	45	28 (62,2%)
Пациенти с щам на <i>M. tuberculosis</i> , резистентен към рифампицин и изониазид, както и към инжекционни средства от втора линия или флуорохинолони	15	11 (73,3%)	12	4 (33,3%)
Общо без отговор ^{a*} на Седмица 24	66	14 (21,2%)	66	28 (42,4)
Общо пациенти с отговор на Седмица 120	66	41 (62,1%)	66	29 (43,9%)
Пациенти с щам на <i>M. tuberculosis</i> , резистентен към рифампицин и изониазид	39 ^б	27 (69,2%)	46 ^{б,в}	20 (43,5%)
Пациенти с щам на <i>M. tuberculosis</i> , резистентен към рифампицин и изониазид, както и към инжекционни средства от втора линия или флуорохинолони	15 ^б	9 (60,0%)	12 ^б	5 (41,7%)
Общо без отговор ^а на Седмица 120	66	25 (37,9%)	66	37 (56,1%)
<i>Неуспешна конверсия</i>	66	8 (12,1%)	66	15 (22,7%)
<i>Рецидив</i> ^г	66	6 (9,1%)	66	10 (15,2%)
<i>Прекратено участие, но с конверсия</i>	66	11 (16,7%)	66	12 (18,2%)

^a Пациентите, починали по време на изпитването или прекратили участието си в него, се считат за пациенти с липсващ отговор.

^б Степен на резистентност на базата на резултатите от тестовите за лекарствена чувствителност в централна лаборатория не е била налице при 20 пациенти от mITT популацията (12 в групата на SIRTURO и 8 в групата на плацебо). Тези пациенти са изключени от анализа на подгрупата за степен на резистентност на щам *M. tuberculosis*.

^в Резултатите за чувствителност от централна лаборатория са били налице за един допълнителен пациент на плацебо след междинния анализ на Седмица 24.

^г За целите на проучването „рецидив“ се определя като наличие на положителна посявка от храчка след или по време на лечението, последвала предходна конверсия на посявката от храчка.

По време на проучването 12,7% (10/79) от пациентите са починали в групата на лечение със SIRTURO (N=79) в сравнение с 3,7% (3/81) от пациентите в групата на плацебо (N=81). Един смъртен случай е настъпил по време на прилагането на SIRTURO. Медианата на времето до смъртта при останалите девет пациенти е 344 дни след последния прием на SIRTURO. В групата на лечение със SIRTURO най-честата причина за смърт, съобщена от изследователя, е ТВ (5 пациенти). Причините за смъртта при останалите пациенти, лекувани със SIRTURO, са различни. По време на изпитването няма данни за предшестващо значително удължаване на QTcF или клинично значима аритмия при нито един от починалите пациенти.

Изпитване C209, оценяващо безопасността, поносимостта и ефикасността на 24-седмично открито лечение със SIRTURO като част от индивидуализирана схема на лечение при 233 възрастни пациенти с положителна посявка на храчка в рамките на 6 месеца преди

скрининга. Това изпитване включва пациенти с щамове на *M. tuberculosis* от всички три категории резистентност (резистентни към рифампицин и изониазид, резистентни към инжекционни средства от втора линия или флуорохинолони и също така резистентни към инжекционни средства от втора линия и флуорохинолони).

Първичната крайна точка за ефикасност е времето до конверсия на посявката от храчка по време на лечението със SIRTURO (медиана 57 дни за 205 пациенти с достатъчно данни). Конверсия на посявката от храчка е наблюдавана при 163/205 (79,5%) пациенти на Седмица 24. Процентите на конверсия на Седмица 24 са най-високи (87,1%; 81/93) при пациенти с изолати на *M. tuberculosis*, резистентни само към рифампицин и изониазид, 77,3% (34/44) при пациенти с белодробна ТВ, причинена от *M. tuberculosis*, който е резистентен към рифампицин, изониазид, инжекционни средства от втора линия или флуорохинолони и най-ниска (54,1%; 20/37) при пациенти с изолати на *M. tuberculosis*, резистентни към рифампицин, изониазид, инжекционни средства от втора линия и флуорохинолони. Степен на резистентност на базата на резултатите от тестовите за лекарствена чувствителност в централна лаборатория не е била налице при 31 пациенти от mITT популацията. Тези пациенти са изключени от анализа на подгрупата за степен на резистентност на щам *M. tuberculosis*.

На Седмица 120, конверсия на посявката от храчка се наблюдава при 148/205 (72,2%) от пациентите. Процентите на конверсия към Седмица 120 са най-високи (73,1%; 68/93) при пациенти с изолати на *M. tuberculosis*, резистентни само към рифампицин и изониазид, 70,5% (31/44) при пациенти с белодробна ТВ, причинена от *M. tuberculosis*, който е резистентен към рифампицин, изониазид, инжекционни средства от втора линия или флуорохинолони и най-ниски (62,2%; 23/37) при пациенти с изолати на *M. tuberculosis*, резистентни към рифампицин, изониазид, инжекционни средства от втора линия и флуорохинолони.

И при Седмица 24 и Седмица 120 честотата на отговор е по-висока при пациенти, чиято основна схема включва 3 или повече потенциално активни вещества *in vitro*.

В откритото проучване C209 са починали 6,9% (16/233) от пациентите. Най-честата причина за смърт, съобщена от изследователя, е ТВ (9 пациенти). Осем от деветимата пациенти, починали от ТВ, са били без конверсия или са получили рецидив. Причините за смъртта при останалите пациенти са различни.

STREAM Етап 2 е Фаза III, открито, многоцентрово, активно-контролирано, рандомизирано изпитване, проведено за оценка на ефикасността и безопасността на SIRTURO, прилаган едновременно с други перорални противотуберкулозни лекарства в продължение на 40 седмици при пациенти с белодробна ТВ (с положителна посявка от храчка), причинена от *M. tuberculosis*, който е резистентен най-малко към рифампицин, със или без резистентност допълнително към изониазид и/или инжекционни средства от втора линия или флуорохинолони (но не и двете).

Пациентите са рандомизирани в една от четири групи на лечение:

- Група А (N=32) – лечението, прилагано на местно ниво в съответствие с терапевтичното ръководство на СЗО от 2011 г. с препоръчителна продължителност 20 месеца
- Група Б (N=202) – 40-седмично контролно лечение с моксифлоксацин или левофлоксацин, клофазимин, етамбутол, пиразинамид, допълнено с инжекционен канамицин, високи дози изониазид и протионамид през първите 16 седмици (интензивна фаза)
- Група В (N=211) – 40-седмично изцяло перорално лечение със SIRTURO, левофлоксацин, клофазимин, етамбутол и пиразинамид, допълнено с високи дози изониазид и протионамид през първите 16 седмици (интензивна фаза)
- Група Г (N=143) – 28-седмично лечение, съставено от SIRTURO, левофлоксацин, клофазимин и пиразинамид, допълнено с инжекционен канамицин и по-висока доза изониазид през първите 8 седмици (интензивна фаза)

SIRTURO се прилага като 400 mg веднъж дневно през първите 2 седмици и 200 mg 3 пъти седмично през следващите 38 седмици (в Група В) или 26 седмици (в Група Г). Във всички групи са разрешени промени в схемата на лечение по преценка на изследователя. Включването в Групи А и Г е прекратено преждевременно поради промени в стандарта за лечение на ТВ.

Първичната цел е да се оцени дали делът на пациентите с благоприятни резултати по отношение на ефикасността в Група В е по-нисък от този в Група Б на Седмица 76. Първичният измерител на резултата за ефикасност е делът на пациентите с благоприятен изход на Седмица 76. Благоприятният изход на Седмица 76 се определя като 2 последни последователни отрицателни посеви и липса на неблагоприятен изход. Неблагоприятният изход на Седмица 76 обхваща клинично значими промени в лечението, смъртност по всякаква причина, най-малко 1 положителна от последните 2 посеви или липса на резултати от посеви в прозореца на Седмица 76.

От общата популация в проучването (N=588) 59,9% са мъже, средната възраст е 32,7 години, 47,3% са с азиатски произход, 36,6% са от негроидната раса, 16,2% са от европеидната раса и 16,5% имат коинфекция с ХИВ. Повечето пациенти имат кавитация (73,1%), а 55,3% от пациентите имат множество кавитации. От 543 пациенти в първичната популация за оценка на ефикасността (mITT популация, определена като пациенти с положителна посевка за *M. tuberculosis* при скрининга или рандомизацията) при 12,5% от пациентите изолатите на *M. tuberculosis* са резистентни към рифампицин и чувствителни към изониазид, 76,4% са резистентни най-малко към рифампицин и изониазид, а 11% – към рифампицин, изониазид и инжекционни средства от втора линия или флуорохинолони.

В Таблица 4 е представен делът на пациентите с благоприятен или неблагоприятен изход на Седмица 76 в изпитването Фаза III STREAM Етап 2. Делът на участниците с благоприятен изход на седмица 76 е 82,7% в група С в сравнение със 71,1% в група Б. Основната причина за неблагоприятен изход и в двете групи е удължаване или модифициране на предписаната схема на лечение. Ограниченията на проучването включват неговия отворен дизайн; промени в назначените схеми на лечение са разрешени в случай на неуспех на лечението, рецидив или сериозна токсичност.

Таблица 4: Първичен анализ в STREAM Етап 2 (Изпитване Фаза III)

	mITT популация	
	SIRTURO ^a (N=196)	Активна контрола ^b (N=187)
Благоприятен изход на Седмица 76 n (%)	162 (82,7)	133 (71,1)
Неблагоприятен изход на Седмица 76 n (%)	34 (17,3)	54 (28,9)
Причини за неблагоприятен изход до Седмица 76 ^{гв}		
Промяна или удължаване на лечението	16 (8,2)	43 (23,0)
Без резултати от посеви в прозореца на Седмица 76	12 (6,1%)	7 (3,7)
Смърт до Седмица 76	5 (2,6)	2 (1,1)
Най-малко една положителна посевка от последните 2 на Седмица 76	1 (0,5)	2 (1,1)

mITT = модифицирана intent-to-treat

^a Група В – 40-седмична изцяло перорална схема със SIRTURO, левофлоксацин, клофазимин, етамбутол и пиазинамид, допълнена с високи дози изониазид и протионамид през първите 16 седмици (интензивна фаза).

^b Група Б – 40-седмично контролно лечение с моксифлоксацин или левофлоксацин, клофазимин, етамбутол, пиазинамид, допълнено с инжекционен канамицин, висока доза изониазид и протионамид през първите 16 седмици (интензивна фаза).

^{гв} Пациентите са класифицирани според първото събитие, довело до неблагоприятен изход. От пациентите с неблагоприятен изход на Седмица 76 в контролната група, при 29 пациенти има промяна на назначеното им лечение, което е включвало SIRTURO като част от спасителна терапия.

Честотата на смъртните случаи е сходна в различните групи на лечение до Седмица 132. В групата на 40-седмично лечение със SIRTURO са починали 11/211 (5,2%) пациенти; най-честата причина за смърт е свързана с ТВ (5 пациенти). В групата на 40-седмично лечение с активната контрола са починали 8/202 (4,0%) пациенти, включително 4 от 29 пациенти, които са приемали SIRTURO като част от спасително лечение. Най-честата причина за смърт е свързана с респираторна патология. Коририраната разлика в дела на леталните нежелани събития между групата на 40-седмично лечение със SIRTURO и групата на 40-седмично лечение с активната контрола е 1,2% [95% CI (-2,8%; 5,2%)].

Педиатрична популация

Фармакокинетиката, безопасността и поносимостта на SIRTURO в комбинация с основна схема на лечение са оценявани в клинично изпитване C211, открито изпитване фаза II с едно рамо и няколко кохорти при 45 пациенти с потвърдена или вероятна белодробна ТВ, причинена от *M. tuberculosis*, който е резистентен най-малко към рифампицин.

Педиатрични пациенти (на възраст от 12 до под 18 години)

Петнадесет пациенти имат медиана на възрастта 16 години (диапазон: 14 до 17 години), с тегло от 38 до 75 kg, 80% са от женски пол, 53% са чернокожи, 33% са бели и 13% са азиатци.

Пациентите е трябвало да завършат най-малко 24 седмици на лечение със SIRTURO, прилаган в доза 400 mg веднъж дневно през първите 2 седмици и 200 mg 3 пъти седмично през следващите 22 седмици при използване на таблетки от 100 mg.

В подгрупата пациенти с положителна MGIT култура за белодробна ТВ на изходно ниво лечението със схема, включваща SIRTURO, води до преминаване към отрицателна култура при 87,5% (7/8 пациенти, подходящи за MGIT култура) на Седмица 24, което се поддържа до Седмица 120.

Педиатрични пациенти (на възраст от 5 до под 12 години)

Петнадесет пациенти имат медиана на възрастта 7 години (диапазон: 5 до 10 години), с тегло от 14 до 36 kg, 60% са от женски пол, 60% са чернокожи, 33% са бели и 7% са от азиатски произход. Пациентите е трябвало да завършат най-малко 24 седмици на лечение със SIRTURO, прилаган в доза 200 mg веднъж дневно през първите 2 седмици и 100 mg 3 пъти седмично през следващите 22 седмици при използване на таблетки от 20 mg.

В подгрупата пациенти с положителна MGIT култура за белодробна TB на изходно ниво лечението със схема, включваща SIRTURO, води до преминаване към отрицателна култура при 100% (3/3 пациенти, подходящи за MGIT култура) на Седмица 24, което се поддържа до Седмица 120.

Педиатрични пациенти (на възраст от 2 години до под 5 години)

Петнадесетте пациенти имат медиана на възрастта 3,8 години (диапазон: 2,0 до 4,9 години), с тегло от 10 до 16 kg, 47% са от женски пол, 27% са чернокожи и 73% са от азиатски произход. Пациентите е трябвало да завършат най-малко 24 седмици на лечение със SIRTURO, прилаган в доза от 80 до 120 mg веднъж дневно през първите 2 седмици и от 40 до 60 mg въз основа на теглото 3 пъти седмично през следващите 22 седмици при използване на таблетки от 20 mg.

При единствения пациент с положителна MGIT култура за белодробна TB на изходно ниво лечението със схема, включваща SIRTURO, води до преминаване към отрицателна култура (1/1 пациенти, подходящи за MGIT култура) на Седмица 24, което се поддържа до Седмица 120.

Европейската агенция по лекарствата отлага задължението за предоставяне на резултатите от проучванията със SIRTURO в една или повече подгрупи на педиатричната популация при лечение на *M. tuberculosis*, резистентен най-малко към рифампицин и изониазид (вж. точка 4.2 за информация относно употреба в педиатрията).

5.2 Фармакокинетични свойства

Фармакокинетичните свойства на бедахилин са оценени при здрави възрастни и пациенти на възраст 2 и повече години с активна TB. Експозицията на бедахилин е по-ниска при пациентите с белодробна TB, причинена от *M. tuberculosis*, който е резистентен най-малко към рифампицин и изониазид, отколкото при здравите възрастни.

При възрастни пациенти с белодробна TB след двуседмичен прием на 400 mg бедахилин веднъж дневно средните стойности (SD) на C_{max} и AUC_{24h} , ng·h/ml са съответно 3060 (1124) ng/ml и 41510 (15064) ng·h/ml за бедахилин и 326 (135) ng/ml и 7267 (3029) ng·h/ml за метаболита M2. След 38-седмичен прием на 200 mg бедахилин три пъти седмично средните (SD) стойности на C_{max} и AUC_{168h} , ng·h/ml са съответно 1787 (666) ng/ml и 168376 (74476) ng·h/ml за бедахилин и 246 (103) ng/ml и 39540 (17220) ng·h/ml за метаболита M2.

Абсорбция

Максималните плазмени концентрации (C_{max}) обикновено се достигат около 5 часа след приложение. C_{max} и площта под кривата плазмена концентрация-време (AUC) се увеличават пропорционално до единична доза от 700 mg и 400 mg веднъж дневно в продължение на 14 дни. Приложението на бедахилин с храна повишава относителната бионаличност почти двукратно в сравнение с приложение на гладно. Затова бедахилин трябва да се приема с храна, за да се повиши пероралната му бионаличност.

Разпределение

Свързването на бедахилин с плазмените протеини е >99,9% при всички изследвани видове, включително хора. Свързването на неговия активен метаболит M2 с плазмените протеини при

хора е минимум 99,8%. При животни бедахилин и M2 се разпределят широко в повечето тъкани, но разпределението в мозъка е ниско.

Биотрансформация

CYP3A4 е основният CYP изоензим, участващ *in vitro* в метаболизма на бедахилин и образуването и метаболизма на M2.

In vitro, бедахилин не инхибира значително действието на никой от изследваните CYP450 ензими (CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8/9/10, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4, CYP3A4/5 и CYP4A), нито индуцира действието на CYP1A2, CYP2C9 или CYP2C19.

Бедахилин и M2 не са субстрати на P-gp *in vitro*. Бедахилин е слаб OCT1, OATP1B1 и OATP1B3 субстрат *in vitro*, докато M2 не е. Бедахилин не е субстрат на MRP2 и BCRP *in vitro*. Бедахилин и M2 не инхибират транспортерите P-gp, OATP1B1, OATP1B3, BCRP, OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, MATE1 и MATE2 в клинично значими концентрации *in vitro*. *In vitro* проучване показва потенциала на бедахилин за инхибиране на BCRP при концентрации, постигнати в червата след перорално приложение. Клиничната значимост не е известна.

Елиминиране

На базата на предклиничните проучвания голяма част от приложената доза се елиминира чрез изпражненията. Екскрецията на непроменен бедахилин с урината е $< 0,001\%$ от дозата в клиничните проучвания, което сочи, че бъбречният клирънс на непромененото активно вещество е незначителен. След достигане на C_{max} концентрациите на бедахилин се понижават триекспоненциално. Средният плазмен полуживот на елиминиране в терминална фаза и на бедахилин и на M2 е около 5 месеца (вариращ от 2 до 8 месеца). Тази дълга фаза на терминално елиминиране вероятно рефлектира в бавното освобождаване на бедахилин и M2 от периферните тъкани.

Специални популации

Чернодробно увреждане

Изпитване на SIRTURO с единична доза при 8 участници с умерено чернодробно увреждане (Child-Pugh B) показва, че експозицията на бедахилин и M2 (AUC_{672h}) е с 19% по-ниска в сравнение с тази при здрави участници. Не се налага коригиране на дозата при пациенти с леко или умерено чернодробно увреждане. Бедахилин не е проучван при пациенти с тежко чернодробно увреждане (вж. точка 4.2).

Бъбречно увреждане

SIRTURO е проучван основно при пациенти с нормална бъбречна функция. Бъбречната екскреция на непроменен бедахилин е незначителна ($<0,001\%$).

При популационен фармакокинетичен анализ на пациенти с туберкулоза, лекувани със SIRTURO 200 mg три пъти седмично, няма данни креатининовият клирънс (диапазон: 40 до 227 ml/min) да повлиява фармакокинетичните параметри на бедахилин. Затова не се очаква лекото или умерено бъбречно увреждане да има клинично значим ефект върху експозицията на бедахилин. Но при пациенти с тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс <30 ml/min) или терминална бъбречна недостатъчност, налагаща хемодиализа или перитонеална диализа, концентрациите на бедахилин може да се повишат в резултат на изменение на абсорбцията, разпределението и метаболизма на активното вещество, вторично на бъбречната дисфункция. Тъй като бедахилин се свързва във висока степен с плазмените протеини, малко вероятно е да бъде отстранен в значителна степен от плазмата чрез хемодиализа или перитонеална диализа.

Педиатрични пациенти

При педиатрични пациенти на възраст от 2 до под 18 години очакваната средна (90% интервал на прогнозиране) плазмена експозиция на бедахилин (AUC_{168h}) на Седмица 24 при лечение с препоръчителната схема въз основа на теглото е:

- При 7 kg до под 15 kg: $123 \mu g \cdot h/ml$ (49,4 до $307 \mu g \cdot h/ml$)
- При 15 kg до под 30 kg: $152 \mu g \cdot h/ml$ (54,3 до $313 \mu g \cdot h/ml$)
- При 30 до 40 kg: $229 \mu g \cdot h/ml$ (68,0 до $484 \mu g \cdot h/ml$)
- При тегло над 40 kg: $165 \mu g \cdot h/ml$ (51,2 до $350 \mu g \cdot h/ml$)

Средната плазмена експозиция на бедахилин (AUC_{168h}) на Седмица 24 при възрастни се очаква да бъде $127 \mu g \cdot h/ml$ (90% интервал на прогнозиране: 39,7 до $249 \mu g \cdot h/ml$).

Фармакокинетиката на SIRTURO при педиатрични пациенти под 2 години или с тегло под 7 kg не е установена.

Пациенти в старческа възраст

При популационен фармакокинетичен анализ на пациенти с туберкулоза, лекувани със SIRTURO, няма данни възрастта да повлиява фармакокинетиката на бедахилин.

При петима пациенти на възраст от 65 до 69 години системната експозиция на бедахилин е сходна с тази при другите възрастни.

Раса

При популационен фармакокинетичен анализ на пациенти с туберкулоза, лекувани със SIRTURO, данните сочат, че експозицията на бедахилин е по-ниска при пациенти от негроидната раса, отколкото при пациенти от други расови категории. Тази по-ниска експозиция на бедахилин при пациенти от негроидната раса не е свързана с по-ниска ефикасност в клиничните проучвания и не се налага коригиране на дозата.

Пол

При популационен фармакокинетичен анализ на пациенти с туберкулоза, лекувани със SIRTURO, не се наблюдава клинично значима разлика в експозицията между мъже и жени.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Проведени са проучвания за токсичност при животни с приложение на бедахилин в продължение на до 3 месеца при мишки, до 6 месеца при плъхове и до 9 месеца при кучета. Плазмената експозиция на бедахилин (AUC) при плъхове и кучета е сходна с наблюдаваната при хора. Бедахилин се свързва с ефекти върху таргетните органи, което включва моноцитната фагоцитна система (MPS), скелетна мускулатура, черен дроб, стомах, панкреас и сърдечен мускул. Всички тези токсичности, с изключение на ефектите върху моноцитната фагоцитна система (MPS), са проследени клинично. В моноцитната фагоцитна система (MPS) на всички видове се наблюдават натоварени с пигмент и/или пенести макрофаги в различни тъкани, съответстващи на фосфолипидоза. Значението на фосфолипидозата при хора не е известно. Голяма част от наблюдаваните промени са възникнали след продължително ежедневно прилагане и последващи повишения на плазмените и тъканните концентрации на активното вещество. След спиране на лечението всички признаци на токсичност са показали частично до добро възстановяване.

В проучване за канцерогенност при плъхове бедахилин във високи дози от $20 mg/kg$ дневно при мъжки индивиди и $10 mg/kg$ дневно при женски не предизвиква повишаване честотата на възникване на тумори, свързано с лечението. В сравнение с експозициите (AUC), наблюдавани при пациенти с белодробна ТВ в изпитвания Фаза II с бедахилин, експозициите (AUC) при плъхове във високи дози са подобни при мъжките индивиди и два пъти по-високи при женските за бедахилин, а за M2 – три пъти по-високи при мъжките и два пъти по-високи при женските индивиди.

In vitro и *in vivo* тестовете за генотоксичност показват, че бедахилин няма мутагенен или кластогенен ефект.

При проучване върху женски плъхове бедахилин не е оказал ефект върху фертилитета. Три от 24 мъжки плъха, третирани с високи дози бедахилин, не са успели да създадат поколение в проучването за фертилитет. При тези животни са установени нормална сперматогенеза и нормално количество сперматозоиди в епидидимите. След прилагане на бедахилин до 6 месеца не са регистрирани структурни аномалии в тестисите и епидидимите. При плъхове и зайци не се наблюдават значими ефекти, свързани с бедахилин, върху параметрите на токсичност за развитието. Съответната плазмена експозиция (AUC) е 2 пъти по-висока при плъхове в сравнение с тази при хора. В проведено проучване на пре- и постнаталното развитие при плъхове не се наблюдават нежелани реакции при плазмена експозиция (AUC) на майката, сходна с тази при хора, и експозиция на новородените, 3 пъти по-висока, отколкото при възрастни хора. Лечението на майката с бедахилин, независимо от нивото на дозата, няма влияние върху половото съзряване, поведенческото развитие, способността за чифтосване, фертилитета или репродуктивните способности на животните от поколение F1. В групите, третирани с високи дози, се наблюдава спад в теглото на новородените през периода на лактация след експозиция на бедахилин чрез млякото, а не като последица от експозицията в утробата. Концентрациите на бедахилин в млякото са 6 до 12 пъти по-високи от максималната концентрация, наблюдавана в майчината плазма.

В едно проучване на токсичността при ювенилни плъхове нивото без наблюдавани нежелани реакции (no observed adverse effect level, NOAEL) е 15 mg/kg/ден (максимална доза 45 mg/kg/ден) при наблюдение на дифузно възпаление и/или дегенерация на скелетните мускули (обратимо), на хранопровода (обратимо) и на езика (обратимо), хипертрофия на черния дроб (обратимо) и кортикомедуларна бъбречна минерализация (частично възстановяване при мъжките и без възстановяване при женските в рамките на 8 седмици след края на експозицията). NOAEL съответства на плазмена AUC_{24h} 13,1 и 35,6 µg·h/ml за бедахилин (~0,7 от клиничната доза) и 10,5 и 16,3 µg·h/ml за *N*-монодеметиловия метаболит на бедахилин (M2) съответно при мъжки и женски животни (~1,8 от клиничната доза).

Оценка на риска за околната среда (ERA)

Оценката на риска за околната среда показва, че бедахилин има потенциал да бъде устойчив, биоакумулиращ и токсичен за околната среда (вж. точка 6.6).

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

SIRTURO 20 mg таблетки

Микрокристална целулоза

Кросповидон

Силициев диоксид, колоиден безводен

Хипромелоза

Полисорбат 20

Натриев стеарил фумарат

SIRTURO 100 mg таблетки

Лактоза монохидрат

Царевично нишесте

Хипромелоза

Полисорбат 20

Микрокристална целулоза

Кроскармелоза натрий

Силициев диоксид, колоиден безводен

Магнезиев стеарат

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

SIRTURO 20 mg таблетки

- 3 години

SIRTURO 100 mg таблетки

- 3 години

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални температурни условия на съхранение.

SIRTURO 20 mg таблетки

Да се съхранява в оригиналната опаковка, която да е плътно затворена, за да се предпази от светлина и влага. Да не се изважда сушителя.

SIRTURO 100 mg таблетки

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

SIRTURO 20 mg таблетки

Бяла матова бутилка от полиетилен с висока плътност (HDPE) със защитена от деца полипропиленова (PP) запушалка с индукционно запечатано алуминиево фолио. Всяка бутилка съдържа 60 таблетки и сушител от силикагел.

SIRTURO 100 mg таблетки

Бяла HDPE бутилка със защитена от деца PP запушалка с индукционно запечатано алуминиево фолио, съдържаща 188 таблетки.

Картонена опаковка, съдържаща 4 избутващи се блистерни ленти (съдържащи 6 таблетки за лента). Таблетките са опаковани в блистери от фолио алуминий/алуминий.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Този лекарствен продукт може да представлява риск за околната среда (вж. точка 5.3).

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания (вж. точка 5.3).

SIRTURO 20 mg таблетки може да се прилага и през сонда за хранене (с размер 8 или по-голяма) както следва:

- Диспергирайте 5 или по-малко таблетки в 50 ml негазирана вода и смесете добре. Сместа трябва да бъде бяла до почти бяла, като се очаква наличие на видими частици.
- Приложете веднага през сондата за хранене.
- Повторете с допълнителните таблетки до достигане на желаната доза.
- Промийте допълнително с 25 ml вода, за да е сигурно, че няма остатъци от таблетките в материалите, използвани за приготвянето, или в сондата за хранене.
- Приемайте с храна.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 5 март 2014 г.
Дата на последно подновяване: 21 ноември 2023 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

ДД/ММ/ГГГГ

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <https://www.ema.europa.eu>.

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

A. ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителя(ите), отговорен(ни) за освобождаване на партидите

Janssen Pharmaceutica NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Белгия

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

- **Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)**

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

- **План за управление на риска (ПУР)**

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на Разрешението за употреба, както и при всички следващи съгласувани актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

А. ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА ОПАКОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

SIRTURO 20 mg таблетки
бедахилин

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка таблетка съдържа бедахилин фумарат, еквивалентно на 20 mg бедахилин.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

За повече информация вижте листовката.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

60 таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в оригиналната опаковка, като тя се държи плътно затворена, за да се предпази от светлина и влага. Да не се изважда сушителя.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

Този лекарствен продукт може да представлява риск за околната среда. Неизползваният лекарствен продукт трябва да се изхвърли в съответствие с местните изисквания.

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/13/901/003

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

sirturo 20 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА

ЕТИКЕТ НА БУТИЛКАТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

SIRTURO 20 mg таблетки
бедахилин

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка таблетка съдържа бедахилин фумарат, еквивалентно на 20 mg бедахилин.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

60 таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в оригиналната опаковка, като тя се държи плътно затворена, за да се предпази от светлина и влага. Да не се изважда сушител.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

Този лекарствен продукт може да представлява риск за околната среда. Неизползваният лекарствен продукт трябва да се изхвърли в съответствие с местните изисквания

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/13/901/003

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА
--

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА ОПАКОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

SIRTURO 100 mg таблетки
бедахилин

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка таблетка съдържа бедахилин фумарат, еквивалентно на 100 mg бедахилин.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа лактоза монохидрат.
За повече информация вижте листовката.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

188 таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

Този лекарствен продукт може да представлява риск за околната среда. Неизползваният лекарствен продукт трябва да се изхвърли в съответствие с местните изисквания

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/13/901/001

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

sirturo 100 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА

ЕТИКЕТ НА БУТИЛКАТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

SIRTURO 100 mg таблетки
бедахилин

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка таблетка съдържа бедахилин фумарат, еквивалентно на 100 mg бедахилин.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа лактоза монохидрат.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

188 таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

Този лекарствен продукт може да представлява риск за околната среда. Неизползваният лекарствен продукт трябва да се изхвърли в съответствие с местните изисквания

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/13/901/001

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА
--

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА ОПАКОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

SIRTURO 100 mg таблетки
бедахилин

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка таблетка съдържа бедахилин фумарат, еквивалентно на 100 mg бедахилин.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа лактоза монохидрат.
За повече информация вижте листовката.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

24 таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

Този лекарствен продукт може да представлява риск за околната среда. Неизползваният лекарствен продукт трябва да се изхвърли в съответствие с местните изисквания.

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/13/901/002

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

sirturo 100 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ
БЛИСТЕР**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

SIRTURO 100 mg таблетки
бедахилин

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Janssen-Cilag International NV

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot:

5. ДРУГО

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за пациента

SIRTURO 20 mg таблетки бедахилин (bedaquiline)

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява SIRTURO и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да приемете SIRTURO
3. Как да приемате SIRTURO
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате SIRTURO
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява SIRTURO и за какво се използва

SIRTURO съдържа активното вещество бедахилин.

SIRTURO е вид антибиотик. Антибиотиците са лекарства, които убиват бактериите-причинители на болестта.

SIRTURO се използва за лечение на туберкулоза, засягаща белите дробове, когато заболяването е спряло да се повлиява най-малко от рифампицин и изониазид, които също са антибиотици.

SIRTURO трябва винаги да се приема заедно с други лекарства за лечение на туберкулоза.

Прилага се при възрастни и деца (на възраст 2 и повече години и с тегло не по-малко от 7 kg).

2. Какво трябва да знаете, преди да приемете SIRTURO

Не приемайте SIRTURO:

- ако сте алергични към бедахилин или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6). Ако това се отнася за Вас, не приемайте SIRTURO. Ако не сте сигурни, говорете с Вашия лекар или фармацевт, преди да приемете SIRTURO.

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, преди да приемете SIRTURO, ако:

- сте имали абнормна електрокардиограма (ЕКГ) на сърцето или сърдечна недостатъчност;
- имате лична или фамилна анамнеза за сърдечно нарушение, наречено „синдром на вроден удължен QT-интервал“;
- приемате други лекарства, тъй като някои от тях може да увеличат риска от нежелани реакции;
- имате намалена функция на щитовидната жлеза. Това може да се види при изследване на кръвта;
- имате чернодробно заболяване или редовно консумирате алкохол;
- имате ниско ниво на калий в кръвта. Това може да се види при изследване на кръвта;

- имате инфекция с човешки имунодефицитен вирус (ХИВ).

Ако някое от горните се отнася за Вас (или ако не сте сигурни), говорете с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, преди да приемете SIRTURO.

Деца и юноши

Очаква се нивата на SIRTURO в кръвта при юноши, с тегло от 30 до 40 kg, да бъдат по-високи от тези при възрастни. Това може да бъде свързано с повишен риск от отклонение, отчетено в ЕКГ на сърцето (наречено удължаване на QT-интервала) или повишени чернодробни ензими (отчетени при изследване на кръвта). Говорете с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, преди да приемете SIRTURO.

Не давайте това лекарство на деца под 2 години или с тегло под 7 kg, защото не е проучено при тези пациенти.

Други лекарства и SIRTURO

Действието на SIRTURO може да се повлияе от други лекарства. Информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемете други лекарства.

По-долу са дадени примери за лекарства, които може да се приемат от пациенти с белодробна туберкулоза, причинена от *M. tuberculosis*, резистентен най-малко към рифампицин и изониазид, и които могат потенциално да взаимодействат със SIRTURO:

Лекарство (име на активната съставка)	За какво се използва
рифампицин, рифапентин, рифабутин	за лечение на някои инфекции като туберкулоза (антимикобактериални)
ефавиренц, етравирин	за лечение на ХИВ инфекция (антиретровирусни нуклеозидни инхибитори на обратната транскриптаза)
карбамазепин, фенитоин	за лечение на епилептични припадъци (антиконвулсанти)
жълт кантарион (<i>Hypericum perforatum</i>)	билков продукт за облекчаване на тревожност

SIRTURO с алкохол

Не трябва да употребявате алкохол, докато приемате SIRTURO.

Бременност и кърмене

Ако сте бременна или кърмите, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт преди употребата на това лекарство.

Шофиране и работа с машини

Може да почувствате замаяност след приема на SIRTURO. Ако това се случи, не шофирайте и не работете с машини.

3. Как да приемате SIRTURO

Винаги приемайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар или фармацевт. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

SIRTURO трябва винаги да се приема заедно с други лекарства за лечение на туберкулоза. Вашият лекар ще реши кои други лекарства трябва да приемате със SIRTURO.

Употреба при деца (на 2 и повече години с тегло от 7 kg до под 10 kg)

Какво количество да се приема

SIRTURO се приема за 24-седмичен курс.

Първите 2 седмици:

- приемат се 80 mg веднъж дневно.

От Седмица 3 до Седмица 24:

- приемат се 40 mg веднъж дневно само 3 дни от всяка седмица.
- между всеки прием на SIRTURO трябва да има интервал от минимум 48 часа. Например SIRTURO може да се приема всеки понеделник, сряда и петък от Седмица 3 нататък.

Употреба при деца (на 2 и повече години и с тегло от 10 kg до под 15 kg)

Какво количество да се приема

SIRTURO се приема за 24-седмичен курс.

Първите 2 седмици:

- приемат се 120 mg веднъж дневно.

От Седмица 3 до Седмица 24:

- приемат се 60 mg веднъж дневно само 3 дни от всяка седмица.
- между всеки прием на SIRTURO трябва да има интервал от минимум 48 часа. Например SIRTURO може да се приема всеки понеделник, сряда и петък от Седмица 3 нататък.

Употреба при деца (на 5 и повече години и с тегло от 15 kg до под 20 kg)

Какво количество да се приема

SIRTURO се приема за 24-седмичен курс.

Първите 2 седмици:

- приемат се 160 mg веднъж дневно.

От Седмица 3 до Седмица 24:

- приемат се 80 mg веднъж дневно само 3 дни от всяка седмица.
- между всеки прием на SIRTURO трябва да има интервал от минимум 48 часа. Например SIRTURO може да се приема всеки понеделник, сряда и петък от Седмица 3 нататък.

Употреба при деца (на 5 и повече години и с тегло от 20 kg до под 30 kg)

Какво количество да се приема

SIRTURO се приема за 24-седмичен курс.

Първите 2 седмици:

- приемат се 200 mg веднъж дневно.

От Седмица 3 до Седмица 24:

- приемат се 100 mg веднъж дневно само 3 дни от всяка седмица.
- между всеки прием на SIRTURO трябва да има интервал от минимум 48 часа. Например SIRTURO може да се приема всеки понеделник, сряда и петък от Седмица 3 нататък.

Употреба при възрастни и деца (на възраст 5 години и по-големи и с тегло не по-малко от 30 kg)

Какво количество да приемате

Приемайте SIRTURO за 24 седмичен курс.

Първите 2 седмици:

- приемайте 400 mg веднъж дневно.

От Седмица 3 до Седмица 24:

- приемайте 200 mg веднъж дневно само **3 дни от всяка седмица**.
- между всеки прием на SIRTURO трябва да има интервал от минимум 48 часа. Например, може да приемате SIRTURO всеки понеделник, сряда и петък от Седмица 3 нататък.

Може да Ви се наложи да продължите приема на останалите лекарства за туберкулоза по-дълго от 6 месеца. Попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Прием на лекарството

- Винаги приемайте SIRTURO с храна. Приемът на храна е важен за постигане на необходимите нива на лекарството във Вашия организъм.

Ако можете да гълтате таблетки

- Гълтайте таблетките цели с вода – таблетките може да се глътат цели или да се разделят наполовина.

Ако не можете да гълтате таблетки

- Ако не можете да гълтате SIRTURO таблетки, Вие можете:
 - **Да ги смесите с вода:** Смесете до 5 таблетки с една чаена лъжичка вода, докато се смесят напълно.
 - Глътнете веднага сместа **или**
 - За по-лесно приемане на SIRTURO може да добавите поне още една допълнителна чаена лъжичка вода (или друга напитка) или мека храна и да ги смесите.
 - При смесването може да използвате една от следните напитки: вода, млечен продукт, ябълков сок, портокалов сок, сок от червени боровинки или газирана напитка. При смесването може да използвате следните меки храни: кисело мляко, ябълково пюре, пюре от банани или овесена каша.
 - Глътнете сместа веднага.
 - Повторете с още таблетки, докато приемете цялата доза.
 - Уверете се, че в съда няма остатъци от таблетките, промийте с още малко от напитката или добавете още мека храна и веднага глътнете сместа.

Разтрошете таблетките и ги смесете с мека храна: Може да използвате мека храна като напр. кисело мляко, ябълково пюре, пюре от банани или овесена каша. Глътнете сместа веднага. Уверете се, че в съда няма остатъци от таблетките, добавете още мека храна и веднага глътнете сместа.

- **Сонда за хранене:** SIRTURO 20 mg таблетки може да се дава през някои определени видове сонди за хранене. Попитайте медицинския специалист за специални указания как правилно да приемате таблетките през сонда за хранене.

Ако сте приели повече от необходимата доза SIRTURO

Ак сте приели повече от необходимата доза SIRTURO, незабавно посетете лекар. Носете с Вас опаковката от лекарството.

Ако сте пропуснали да приемете SIRTURO

През първите 2 седмици

- Прескочете пропуснатата доза и вземете следващата доза съгласно обичайната схема.
- Не вземайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата доза.

От Седмица 3 нататък

- Вземете пропуснатата доза възможно най-скоро.
- Възобновете приема на три пъти в седмицата.
- Уверете се, че са изминали най-малко 24 часа между приема на пропуснатата доза и следващата планирана доза.
- Не вземайте повече от предписаната седмична доза в 7-дневния период.

Ако сте пропуснали доза и не сте сигурни какво да правите, говорете с Вашия лекар или фармацевт.

Ако сте спрели приема на SIRTURO

Не спирайте приема на SIRTURO, без първо да обсъдите това с Вашия лекар.

Пропускането на дози или незавършването на пълния курс на терапията може:

- да направи лечението Ви неефективно и туберкулозата може да се влоши, и;
- да увеличи шанса бактериите да станат резистентни към лекарството. Това означава, че Вашето заболяване може да стане нелечимо със SIRTURO или други лекарства в бъдеще.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Много чести (може да засегнат повече от 1 на 10 души):

- отклонение от нормата в ЕКГ, наречено „удължаване на QT-интервала“. Незабавно кажете на Вашия лекар, ако сте получили припадък
- повишени стойности на чернодробните ензими (според резултатите от кръвните изследвания)
- главоболие
- ставна болка
- замаяност
- гадене или повръщане.

Чести (може да засегнат до 1 на 10 души):

- диария
- болка или чувствителност на мускулите, които не са в резултат на физическо натоварване.

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез **националната система за съобщаване**, посочена в Приложение V. Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате SIRTURO

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка след "Годен до:". Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Съхранявайте в оригиналната опаковка, като я държите плътно затворена, за да се предпази от светлина и влага. Да не изваждате сушителя (торбичката съдържа средство, което поглъща влагата).

Това лекарство може да представлява риск за околната среда. Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа SIRTURO

- Активното вещество е бедахилин. Всяка таблетка съдържа бедахилин фумарат, еквивалентно на 20 mg бедахилин.
- Другите съставки са: микрокристална целулоза, кросповидон, колоиден безводен силициев диоксид, хипромелоза, полисорбат 20, натриев стеарил фумарат.

Как изглежда SIRTURO и какво съдържа опаковката

Необвита, бяла до почти бяла, продълговата таблетка с делителна черта от двете страни, с вдлъбнато релефно обозначение „2“ и „0“ от едната страна и гладка от другата страна. Пластмасова бутилка, съдържаща 60 таблетки.

Притежател на разрешението за употреба

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

Производител

Janssen Pharmaceutica NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Белгия

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

België/Belgique/Belgien

Janssen-Cilag NV
Tel/Tél: +32 14 64 94 11
janssen@jacbe.jnj.com

Lietuva

UAB "JOHNSON & JOHNSON"
Tel: +370 5 278 68 88
lt@its.jnj.com

България

„Джонсън & Джонсън България“ ЕООД
Тел.: +359 2 489 94 00
jjsafety@its.jnj.com

Luxembourg/Luxemburg

Janssen-Cilag NV
Tél/Tel: +32 14 64 94 11
janssen@jacbe.jnj.com

Česká republika

Janssen-Cilag s.r.o.
Tel: +420 227 012 227

Magyarország

Janssen-Cilag Kft.
Tel.: +36 1 884 2858
janssenhu@its.jnj.com

Danmark

Janssen-Cilag A/S
Tlf: +45 4594 8282
jacdk@its.jnj.com

Malta

AM MANGION LTD
Tel: +356 2397 6000

Deutschland

Janssen-Cilag GmbH
Tel: 0800 086 9247 / +49 2137 955 6955
jancil@its.jnj.com

Eesti

UAB "JOHNSON & JOHNSON" Eesti filiaal
Tel: +372 617 7410
ee@its.jnj.com

Ελλάδα

Janssen-Cilag Φαρμακευτική Μονοπρόσωπη
Α.Ε.Β.Ε.
Τηλ: +30 210 80 90 000

España

Janssen-Cilag, S.A.
Tel: +34 91 722 81 00
contacto@its.jnj.com

France

Janssen-Cilag
Tél: 0 800 25 50 75 / +33 1 55 00 40 03
medisource@its.jnj.com

Hrvatska

Johnson & Johnson S.E. d.o.o.
Tel: +385 1 6610 700
jjsafety@JNJCR.JNJ.com

Ireland

Janssen Sciences Ireland UC
Tel: 1 800 709 122
medinfo@its.jnj.com

Ísland

Janssen-Cilag AB
c/o Vistor hf.
Sími: +354 535 7000
janssen@vistor.is

Italia

Janssen-Cilag SpA
Tel: 800.688.777 / +39 02 2510 1
janssenita@its.jnj.com

Κύπρος

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Λτδ
Τηλ: +357 22 207 700

Latvija

UAB "JOHNSON & JOHNSON" filiāle Latvijā
Tel: +371 678 93561
lv@its.jnj.com

Nederland

Janssen-Cilag B.V.
Tel: +31 76 711 1111
janssen@jacnl.jnj.com

Norge

Janssen-Cilag AS
Tlf: +47 24 12 65 00
jacno@its.jnj.com

Österreich

Janssen-Cilag Pharma GmbH
Tel: +43 1 610 300

Polska

Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 237 60 00

Portugal

Janssen-Cilag Farmacêutica, Lda.
Tel: +351 214 368 600

România

Johnson & Johnson România SRL
Tel: +40 21 207 1800

Slovenija

Johnson & Johnson d.o.o.
Tel: +386 1 401 18 00
JNJ-SI-safety@its.jnj.com

Slovenská republika

Johnson & Johnson, s.r.o.
Tel: +421 232 408 400

Suomi/Finland

Janssen-Cilag Oy
Puh/Tel: +358 207 531 300
jacfi@its.jnj.com

Sverige

Janssen-Cilag AB
Tfn: +46 8 626 50 00
jacse@its.jnj.com

Дата на последно преразглеждане на листовката

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата: <https://www.ema.europa.eu>.

Листовка: информация за пациента

SIRTURO 100 mg таблетки бедахилин (bedaquiline)

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява SIRTURO и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да приемете SIRTURO
3. Как да приемате SIRTURO
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате SIRTURO
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява SIRTURO и за какво се използва

SIRTURO съдържа активното вещество бедахилин.

SIRTURO е вид антибиотик. Антибиотиците са лекарства, които убиват бактериите-причинители на болестта.

SIRTURO се използва за лечение на туберкулоза, засягаща белите дробове, когато заболяването е спряло да се повлиява най-малко от рифампицин и изониазид, които също са антибиотици.

SIRTURO трябва винаги да се приема заедно с други лекарства за лечение на туберкулоза.

Прилага се при възрастни и деца (на възраст 2 и повече години и с тегло не по-малко от 7 kg).

За достигане на подходящата доза при пациенти с тегло под 15 kg трябва да се използва SIRTURO 20 mg таблетки.

2. Какво трябва да знаете, преди да приемете SIRTURO

Не приемайте SIRTURO:

- ако сте алергични към бедахилин или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6). Ако това се отнася за Вас, не приемайте SIRTURO. Ако не сте сигурни, говорете с Вашия лекар или фармацевт, преди да приемете SIRTURO.

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, преди да приемете SIRTURO, ако:

- сте имали абнормна електрокардиограма (ЕКГ) на сърцето или сърдечна недостатъчност;
- имате лична или фамилна анамнеза за сърдечно нарушение, наречено „синдром на вроден удължен QT-интервал“;
- приемате други лекарства, тъй като някои от тях може да увеличат риска от нежелани реакции;
- имате намалена функция на щитовидната жлеза. Това може да се види при изследване на кръвта;

- имате чернодробно заболяване или редовно консумирате алкохол;
- имате ниско ниво на калий в кръвта. Това може да се види при изследване на кръвта;
- имате инфекция с човешки имунодефицитен вирус (ХИВ).

Ако някое от горните се отнася за Вас (или ако не сте сигурни), говорете с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, преди да приемете SIRTURO.

Деца и юноши

Очаква се нивата на SIRTURO в кръвта при юноши, с тегло от 30 до 40 kg, да бъдат по-високи от тези при възрастни. Това може да бъде свързано с повишен риск от отклонение, отчетено в ЕКГ на сърцето (наречени удължаване на QT-интервала) или повишени чернодробни ензими (отчетени при изследване на кръвта). Говорете с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, преди да приемете SIRTURO.

Не давайте това лекарство на деца под 2 години или с тегло под 7 kg, защото не е проучено при тези пациенти.

Други лекарства и SIRTURO

Действието на SIRTURO може да се повлияе от други лекарства. Информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемете други лекарства.

По-долу са дадени примери за лекарства, които може да се приемат от пациенти с белодробна туберкулоза, причинена от *M. tuberculosis*, резистентен най-малко към рифампицин и изониазид, и които могат потенциално да взаимодействат със SIRTURO:

Лекарствен продукт (име на активната съставка)	За какво се използва
рифампицин, рифапентин, рифабутин	за лечение на някои инфекции като туберкулоза (антимикобактериални)
ефавиренц, етравирин	за лечение на ХИВ инфекция (антиретровирусни нуклеозидни инхибитори на обратната транскриптаза)
карбамазепин, фенитоин	за лечение на епилептични припадъци (антиконвулсанти)
Жълт кантарион (<i>Hypericum perforatum</i>)	билков продукт за облекчаване на тревожност

SIRTURO с алкохол

Не трябва да употребявате алкохол, докато приемате SIRTURO.

Бременност и кърмене

Ако сте бременна или кърмите, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт преди употребата на това лекарство.

Шофиране и работа с машини

Може да почувствате замаяност след приема на SIRTURO. Ако това се случи, не шофирайте и не работете с машини.

SIRTURO съдържа лактоза

SIRTURO съдържа „лактоза“ (вид захар). Ако имате непоносимост към някои захари или не можете да ги усвоявате, говорете с Вашия лекар преди да приемете това лекарство.

3. Как да приемате SIRTURO

Винаги приемайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар или фармацевт. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

SIRTURO трябва винаги да се приема заедно с други лекарства за лечение на туберкулоза. Вашият лекар ще реши кои други лекарства трябва да приемате със SIRTURO.

Употреба при деца (на 5 и повече години и с тегло от 15 kg до под 20 kg)

Какво количество да се приема

SIRTURO се приема за 24-седмичен курс.

Първите 2 седмици:

- приемат се 160 mg веднъж дневно.

От Седмица 3 до Седмица 24:

- приемат се 80 mg веднъж дневно **само 3 дни от всяка седмица.**
- между всеки прием на SIRTURO трябва да има интервал от минимум 48 часа. Например SIRTURO може да се приема всеки понеделник, сряда и петък от Седмица 3 нататък.

Употреба при деца (на 5 и повече години и с тегло от 20 kg до под 30 kg)

Какво количество да се приема

SIRTURO се приема за 24-седмичен курс.

Първите 2 седмици:

- приемат се 200 mg веднъж дневно.

От Седмица 3 до Седмица 24:

- приемат се 100 mg веднъж дневно **само 3 дни от всяка седмица.**
- между всеки прием на SIRTURO трябва да има интервал от минимум 48 часа. Например SIRTURO може да се приема всеки понеделник, сряда и петък от Седмица 3 нататък.

Употреба при възрастни и деца (на 5 и повече години и с тегло не по-малко от 30 kg)

Какво количество да приемате

Приемайте SIRTURO за 24 седмичен курс.

Първите 2 седмици:

- приемайте 400 mg веднъж дневно.

От Седмица 3 до Седмица 24:

- приемайте 200 mg веднъж дневно **само 3 дни от всяка седмица.**
- между всеки прием на SIRTURO трябва да има интервал от минимум 48 часа. Например, може да приемате SIRTURO всеки понеделник, сряда и петък от Седмица 3 нататък.

Може да Ви се наложи да продължите приема на останалите лекарства за туберкулоза по-дълго от 6 месеца. Попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Прием на лекарството

- Винаги приемайте SIRTURO с храна. Приемът на храна е важен за постигане на необходимите нива на лекарството във Вашия организъм.
- Гълтайте таблетките цели с вода.

Ако сте приели повече от необходимата доза SIRTURO

Ако сте приели повече от необходимата доза SIRTURO, незабавно посетете лекар. Носете с Вас опаковката от лекарството.

Ако сте пропуснали да приемете SIRTURO

През първите 2 седмици

- Прескочете пропуснатата доза и вземете следващата доза съгласно обичайната схема.
- Не вземайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата доза.

От Седмица 3 нататък

- Вземете пропуснатата доза възможно най-скоро.
- Възобновете приема на три пъти в седмицата.
- Уверете се, че са изминали най-малко 24 часа между приема на пропуснатата доза и следващата планирана доза.
- Не вземайте повече от предписаната седмична доза в 7-дневния период.

Ако сте пропуснали да приемете необходимата доза и не сте сигурни какво да правите, говорете с Вашия лекар или фармацевт.

Ако сте спрели приема на SIRTURO

Не спирате приема на SIRTURO, без първо да обсъдите това с Вашия лекар.

Пропускането на дози или незавършването на пълния курс на терапията може:

- да направи лечението Ви неефективно и туберкулозата може да се влоши, и;
- да увеличи шанса бактериите да станат резистентни към лекарството. Това означава, че Вашето заболяване може да стане нелечимо със SIRTURO или други лекарства в бъдеще.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Много чести (може да засегнат повече от 1 на 10 души):

- отклонение от нормата в електрокардиограмата, наречено „удължаване на QT-интервала”. Незабавно кажете на Вашия лекар, ако сте получили припадък
- повишени стойности на чернодробните ензими (според резултатите от кръвните изследвания)
- главоболие
- ставна болка
- замаяност
- гадене или повръщане.

Чести (може да засегнат до 1 на 10 души):

- диария
- болка или напрежение в мускулите, които не са в резултат на физическо натоварване.

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез **националната система за съобщаване**, посочена в Приложение V. Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате SIRTURO

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка след ”Годен до:”. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

SIRTURO да се съхранява в оригиналната опаковка или кутия, за да се предпази от светлина.

Този лекарствен продукт може да представлява риск за околната среда. Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа SIRTURO

- Активното вещество е: бедахилин. Всяка таблетка съдържа бедахилин фумарат, еквивалентно на 100 mg бедахилин.
- Другите съставки са: колоиден безводен силиций, кроскармелоза натрий, хипромелоза, лактоза монохидрат, магнезиев стеарат, царевично нишесте, микрокристална целулоза, полисорбат 20.

Как изглежда SIRTURO и какво съдържа опаковката

Необвита, бяла до почти бяла, кръгла, двойноизпъкнала таблетка с диаметър 11 mm и вдлъбнати релефни означения „T” над „207” от едната страна и „100” от другата.

Пластмасова бутилка, съдържаща 188 таблетки.

Картонена опаковка, съдържаща 4 избутващи се блистерни ленти (съдържащи 6 таблетки за лента).

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

Притежател на разрешението за употреба

Janssen-Cilag International NV

Turnhoutseweg 30

B-2340 Beerse

Белгия

Производител

Janssen Pharmaceutica NV

Turnhoutseweg 30

B-2340 Beerse

Белгия

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

België/Belgique/Belgien

Janssen-Cilag NV

Tel/Tél: +32 14 64 94 11

janssen@jacbe.jnj.com

Lietuva

UAB "JOHNSON & JOHNSON"

Tel: +370 5 278 68 88

lt@its.jnj.com

България

„Джонсън & Джонсън България” ЕООД

Тел.: +359 2 489 94 00

jjsafety@its.jnj.com

Luxembourg/Luxemburg

Janssen-Cilag NV

Tél/Tel: +32 14 64 94 11

janssen@jacbe.jnj.com

Česká republika

Janssen-Cilag s.r.o.

Tel: +420 227 012 227

Magyarország

Janssen-Cilag Kft.

Tel.: +36 1 884 2858

janssenhu@its.jnj.com

Danmark

Janssen-Cilag A/S
Tlf.: +45 4594 8282
jacdk@its.jnj.com

Deutschland

Janssen-Cilag GmbH
Tel: 0800 086 9247 / +49 2137 955 6955
jancil@its.jnj.com

Eesti

UAB "JOHNSON & JOHNSON" Eesti filiaal
Tel: +372 617 7410
ee@its.jnj.com

Ελλάδα

Janssen-Cilag Φαρμακευτική Μονοπρόσωπη
Α.Ε.Β.Ε.
Τηλ: +30 210 80 90 000

España

Janssen-Cilag, S.A.
Tel: +34 91 722 81 00
contacto@its.jnj.com

France

Janssen-Cilag
Tél: 0 800 25 50 75 / +33 1 55 00 40 03
medisource@its.jnj.com

Hrvatska

Johnson & Johnson S.E. d.o.o.
Tel: +385 1 6610 700
jjsafety@JNJCR.JNJ.com

Ireland

Janssen Sciences Ireland UC
Tel: +353 1 800 709 122
medinfo@its.jnj.com

Ísland

Janssen-Cilag AB
c/o Vistor ehf.
Sími: +354 535 7000
janssen@vistor.is

Italia

Janssen-Cilag SpA
Tel: 800.688.777 / +39 02 2510 1
janssenita@its.jnj.com

Κύπρος

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Ατδ
Τηλ: +357 22 207 700

Malta

AM MANGION LTD
Tel: +356 2397 6000

Nederland

Janssen-Cilag B.V.
Tel: +31 76 711 1111
janssen@jacnl.jnj.com

Norge

Janssen-Cilag AS
Tlf: +47 24 12 65 00
jacno@its.jnj.com

Österreich

Janssen-Cilag Pharma GmbH
Tel: +43 1 610 300

Polska

Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 237 60 00

Portugal

Janssen-Cilag Farmacêutica, Lda.
Tel: +351 214 368 600

România

Johnson & Johnson România SRL
Tel: +40 21 207 1800

Slovenija

Johnson & Johnson d.o.o.
Tel: +386 1 401 18 00
JNJ-SI-safety@its.jnj.com

Slovenská republika

Johnson & Johnson, s.r.o.
Tel: +421 232 408 400

Suomi/Finland

Janssen-Cilag Oy
Puh/Tel: +358 207 531 300
jacfi@its.jnj.com

Sverige

Janssen-Cilag AB
Tfn: +46 8 626 50 00
jacse@its.jnj.com

Latvija

UAB "JOHNSON & JOHNSON" filiāle Latvijā

Tel: +371 678 93561

lv@its.jnj.com

Дата на последно преразглеждане на листовката

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата: <https://www.ema.europa.eu>.