

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι
ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

SIRTURO 20 mg δισκία
SIRTURO 100 mg δισκία

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

SIRTURO 20 mg δισκία

Κάθε δισκίο περιέχει βεδακιλίνη φουμαρική που ισοδυναμεί με 20 mg βεδακιλίνης.

SIRTURO 100 mg δισκία

Κάθε δισκίο περιέχει βεδακιλίνη φουμαρική που ισοδυναμεί με 100 mg βεδακιλίνης.

Έκδοχο με γνωστή δράση

Κάθε δισκίο των 100 mg περιέχει 145 mg λακτόζης (ως μονοϋδρική).

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

SIRTURO 20 mg δισκία

Δισκίο.

Μη επικαλυμμένο, λευκό έως σχεδόν λευκό επίμηκες δισκίο (12,0 mm μήκος x 5,7 mm πλάτος), με εγκοπή και στις δύο πλευρές, χαραγμένο με το «2» και το «0» στη μία πλευρά και χωρίς ένδειξη στην άλλη πλευρά.

Το δισκίο μπορεί να διαχωριστεί σε δύο ίσες δόσεις.

SIRTURO 100 mg δισκία

Δισκίο.

Μη επικαλυμμένο, λευκό έως σχεδόν λευκό στρογγυλό αμφίκυρτο δισκίο, διαμέτρου 11 mm, με χαραγμένο το «Τ» πάνω από το «207» στη μία πλευρά και το «100» στην άλλη πλευρά.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το SIRTURO ενδείκνυται για χρήση στο πλαίσιο κατάλληλου θεραπευτικού σχήματος συνδυασμού σε ενήλικες και παιδιατρικούς ασθενείς (ηλικίας 2 ετών έως κάτω των 18 ετών και σωματικού βάρους τουλάχιστον 7 kg) με πνευμονική φυματίωση (TB) οφειλόμενη σε *Mycobacterium tuberculosis* ανθεκτικό τουλάχιστον σε ριφαμπικίνη και ισονιαζίδη.

Θα πρέπει να δίνεται προσοχή στην επίσημη οδηγία για την κατάλληλη χρήση αντιβακτηριακών παραγόντων.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η θεραπεία με SIRTURO πρέπει να ξεκινά και να παρακολουθείται από ιατρό με εμπειρία στη διαχείριση TB οφειλόμενης σε *M. tuberculosis* ανθεκτικό τουλάχιστον σε ριφαμπικίνη και ισονιαζίδη. Θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη οι κατευθυντήριες οδηγίες του ΠΟΥ κατά την επιλογή του κατάλληλου σχήματος συνδυασμού.

Χρησιμοποιήστε το SIRTURO μόνο σε συνδυασμό με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα για τα οποία το απομονωθέν στέλεχος του ασθενούς έχει αποδειχθεί ότι είναι ευαίσθητο *in vitro* ή ενδέχεται να είναι ευαίσθητο. Ανατρέξτε στην Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος των φαρμακευτικών προϊόντων που χρησιμοποιούνται σε συνδυασμό με το SIRTURO για τις συγκεκριμένες δοσολογικές συστάσεις τους.

Συνιστάται η χορήγηση του SIRTURO να πραγματοποιείται με τη στρατηγική της άμεσα επιβλεπόμενης θεραπείας (DOT).

Δοσολογία

Ενήλικες ασθενείς

Η συνιστώμενη δοσολογία του SIRTURO σε ενήλικες (18 ετών και άνω) ασθενείς παρουσιάζεται στον Πίνακα 1.

Πίνακας 1: Συνιστώμενη Δοσολογία του SIRTURO σε Ενήλικες Ασθενείς

Πληθυσμός	Δοσολογικές Συστάσεις	
	Εβδομάδες 1 έως 2	Εβδομάδες 3 έως 24
Ενήλικες (18 ετών και άνω)	400 mg από στόματος μία φορά την ημέρα	200 mg από στόματος τρεις φορές την εβδομάδα ^a

^a Τουλάχιστον 48 ώρες μεταξύ των δόσεων

Η συνολική διάρκεια της θεραπείας με SIRTURO είναι 24 εβδομάδες. Το SIRTURO θα πρέπει να λαμβάνεται μαζί με τροφή.

Παιδιατρικοί ασθενείς

Η συνιστώμενη δοσολογία του SIRTURO σε παιδιατρικούς ασθενείς (ηλικίας 2 ετών έως κάτω των 18 ετών) βασίζεται στο σωματικό βάρος και παρουσιάζεται στον Πίνακα 2.

Πίνακας 2: Συνιστώμενη Δοσολογία του SIRTURO σε Παιδιατρικούς Ασθενείς (ηλικίας 2 ετών έως κάτω των 18 ετών)

Σωματικό Βάρος	Δοσολογικές Συστάσεις	
	Εβδομάδες 1 έως 2	Εβδομάδες 3 έως 24
Μεγαλύτερο ή ίσο με 7 kg έως κάτω των 10 kg	80 mg από στόματος μία φορά την ημέρα	40 mg από στόματος τρεις φορές την εβδομάδα ^a
Μεγαλύτερο ή ίσο με 10 kg έως κάτω των 15 kg	120 mg από στόματος μία φορά την ημέρα	60 mg από στόματος τρεις φορές την εβδομάδα ^a
Μεγαλύτερο ή ίσο με 15 kg έως κάτω των 20 kg	160 mg από στόματος μία φορά την ημέρα	80 mg από στόματος τρεις φορές την εβδομάδα ^a
Μεγαλύτερο ή ίσο με 20 kg έως κάτω των 30 kg	200 mg από στόματος μία φορά την ημέρα	100 mg από στόματος τρεις φορές την εβδομάδα ^a
Μεγαλύτερο ή ίσο με 30 kg	400 mg από στόματος μία φορά την ημέρα	200 mg από στόματος τρεις φορές την εβδομάδα ^a

^a Τουλάχιστον 48 ώρες μεταξύ των δόσεων

Η συνολική διάρκεια της θεραπείας με SIRTURO είναι 24 εβδομάδες. Το SIRTURO θα πρέπει να λαμβάνεται μαζί με τροφή.

Διάρκεια της θεραπείας

Η συνολική διάρκεια της θεραπείας με SIRTURO είναι 24 εβδομάδες. Όταν θεραπεία με SIRTURO κρίνεται απαραίτητη πέραν των 24 εβδομάδων, η θεραπεία μπορεί να συνεχιστεί έως τις 40 εβδομάδες σε ενήλικες, σε μία δόση των 200 mg τρεις φορές την εβδομάδα (βλέπε παραγράφους 4.8 και 5.1).

Δόσεις που παραλείφθηκαν

Θα πρέπει να συνιστάται στους ασθενείς να λαμβάνουν το SIRTURO ακριβώς όπως τους συνταγογραφείται και να ολοκληρώνουν τον πλήρη κύκλο της θεραπείας.

Αν παραλειφθεί μία δόση κατά τη διάρκεια των πρώτων δύο εβδομάδων της θεραπείας, οι ασθενείς δεν θα πρέπει να αναπληρώσουν τη δόση που παραλείφθηκε, αλλά θα πρέπει να συνεχίσουν με το σύνηθες δοσολογικό σχήμα.

Αν παραλειφθεί μία δόση από την εβδομάδα τρία και μετά, οι ασθενείς πρέπει να λάβουν το συντομότερο δυνατό τη δόση που παραλείφθηκε και εν συνεχεία να αρχίσουν εκ νέου το σχήμα των τριών δόσεων ανά εβδομάδα. Η συνολική δόση του SIRTURO κατά τη διάρκεια μίας περιόδου 7 ημερών δεν θα πρέπει να υπερβαίνει τη συνιστώμενη εβδομαδιαία δόση (με διάστημα τουλάχιστον 24 ωρών μεταξύ των λήψεων).

Ηλικιωμένοι ασθενείς

Υπάρχουν περιορισμένα κλινικά δεδομένα σχετικά με τη χρήση του SIRTURO σε ηλικιωμένους ασθενείς (βλέπε παράγραφο 5.2).

Έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης του SIRTURO σε ασθενείς με ήπια ή μέτρια έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας (βλέπε παράγραφο 5.2). Το SIRTURO πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με μέτρια έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας (βλέπε παράγραφο 5.2). Το SIRTURO δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με σοβαρή έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας και δεν συνιστάται σε αυτόν τον πληθυσμό.

Νεφρική δυσλειτουργία

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με ήπια ή μέτρια νεφρική δυσλειτουργία. Σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης < 30 ml/min) ή νεφροπάθεια τελικού σταδίου για τους οποίους απαιτείται αιμοδιύλιση ή περιτοναϊκή κάθαρση, το SIRTURO πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή (βλέπε παράγραφο 5.2).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του SIRTURO σε παιδιά ηλικίας κάτω των 2 ετών ή με σωματικό βάρος κάτω των 7 kg δεν έχουν ακόμα τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.

Το SIRTURO μπορεί να συμπεριληφθεί στο θεραπευτικό σχήμα για παιδιά ηλικίας μεγαλύτερης ή ίσης των 2 ετών και σωματικού βάρους τουλάχιστον 7 kg με επιβεβαιωμένη ή πιθανή πνευμονική TB οφειλόμενη σε *M. tuberculosis* ανθεκτικό τουλάχιστον σε ριφαμπικίνη και ισονιαζίδη, η οποία έχει διαγνωστεί με βάση τα κλινικά σημεία και συμπτώματα πνευμονικής TB, το κατάλληλο επιδημιολογικό πλαίσιο και σε συμφωνία με τις διεθνείς/τοπικές κατευθυντήριες οδηγίες (βλέπε παράγραφο 4.1).

Τρόπος χορήγησης

Η λήψη του SIRTURO πρέπει να γίνεται από στόματος μαζί με τροφή, καθώς η χορήγηση με τροφή αυξάνει την από στόματος βιοδιαθεσιμότητα κατά περίπου 2 φορές (βλέπε παράγραφο 5.2). Υπάρχει μία μέθοδος χορήγησης του δισκίου SIRTURO των 100 mg και τέσσερις διαφορετικές επιλογές για τη χορήγηση του δισκίου SIRTURO των 20 mg. Σε κάθε μέθοδο χορήγησης το SIRTURO απαιτείται να λαμβάνεται με τροφή.

SIRTURO 100 mg δισκία

Τα δισκία SIRTURO 100 mg θα πρέπει να καταπίνονται ολόκληρα με νερό και να λαμβάνονται με τροφή.

SIRTURO 20 mg δισκία

Χορήγηση Δισκίων των 20 mg σε Ασθενείς Που Μπορούν να Καταπιούν Ακέραια Δισκία:

Το δισκίο SIRTURO 20 mg θα πρέπει να καταπίνεται ολόκληρο, ή διαιρεμένο σε δύο ίσα μέρη κατά μήκος της λειτουργικής εγκοπής, μαζί με νερό και να λαμβάνεται με τροφή.

Χορήγηση Δισκίων των 20 mg σε Ασθενείς Που Δεν Μπορούν να Καταπιούν Ακέραια Δισκία:

Διασπορά σε Νερό και Χορήγηση με Ρόφημα ή Μαλακή Τροφή

Για τους ασθενείς που αντιμετωπίζουν δυσκολία στην κατάποση ακέραιων δισκίων, το δισκίο SIRTURO 20 mg μπορεί να διασπαρεί σε νερό πριν χορηγηθεί μαζί με τροφή. Για διευκόλυνση της χορήγησης, το διεσπαρμένο μείγμα σε νερό μπορεί να αναμιχθεί περαιτέρω με ένα ρόφημα (π.χ., νερό, γαλακτοκομικό προϊόν, χυμός μήλου, χυμός πορτοκαλιού, χυμός κράνμπερι ή ανθρακούχο ρόφημα) ή με μαλακή τροφή (π.χ., γιαούρτι, σάλτσα μήλου, πουρές μπανάνας ή χυλός) ως εξής:

- Διασπείρετε τα δισκία σε νερό (το πολύ 5 δισκία σε 5 ml νερού) σε μία κούπα.
- Αναμίξτε καλά τα περιεχόμενα της κούπας έως ότου τα δισκία να διασπαρούν πλήρως και στη συνέχεια χορηγήστε από στόματος τα περιεχόμενα της κούπας αμέσως με τροφή. Για διευκόλυνση της από στόματος χορήγησης, το διεσπαρμένο μείγμα σε νερό μπορεί να αναμιχθεί περαιτέρω με τουλάχιστον 5 ml ροφήματος ή με 1 κουταλάκι μαλακής τροφής και στη συνέχεια να χορηγηθούν αμέσως από στόματος τα περιεχόμενα της κούπας.
- Εάν για τη συνολική δόση απαιτούνται περισσότερα από 5 δισκία, επαναλάβετε τα παραπάνω βήματα προετοιμασίας με τον κατάλληλο αριθμό επιπλέον δισκίων έως την επίτευξη της επιθυμητής δόσης.
- Βεβαιωθείτε ότι στην κούπα δεν έχει απομείνει υπόλειμμα δισκίων, ξεπλύνετε με ρόφημα ή προσθέστε επιπλέον μαλακή τροφή και χορηγήστε αμέσως από στόματος τα περιεχόμενα της κούπας.

Θρυμματισμός και Ανάμιξη με Μαλακή Τροφή

Το δισκίο SIRTURO 20 mg μπορεί να θρυμματιστεί και να αναμιχθεί με μαλακή τροφή (π.χ., γιαούρτι, σάλτσα μήλου, πουρές μπανάνας ή χυλός) αμέσως πριν από τη χρήση και να χορηγηθεί από στόματος. Για να βεβαιωθείτε ότι στον περιέκτη δεν έχει απομείνει υπόλειμμα δισκίων, προσθέστε επιπλέον μαλακή τροφή και χορηγήστε αμέσως το περιεχόμενο.

Ανατρέξτε στην παράγραφο 6.6 για πληροφορίες σχετικά με τη χορήγηση μέσω σωλήνα σίτισης.

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαίσθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα κλινικά δεδομένα για τη χρήση του SIRTURO για τη θεραπεία:

- εξωπνευμονικής TB (π.χ., κεντρικό νευρικό σύστημα, οστό)
- λοιμώξεων οφειλόμενων σε είδη μυκοβακτηρίων διαφορετικών από το *M. tuberculosis*
- λανθανουσών λοιμώξεων με *M. tuberculosis*

Δεν υπάρχουν κλινικά δεδομένα για τη χρήση του SIRTURO ως μέρος συνδυαστικών σχημάτων που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία του ευαίσθητου στα φάρμακα *M. tuberculosis*.

Αντοχή στη βεδακιλίνη

Η βεδακιλίνη θα πρέπει να χρησιμοποιείται μόνο σε κατάλληλο συνδυαστικό σχήμα για τη θεραπεία της πνευμονικής TB οφειλόμενης σε *M. tuberculosis* ανθεκτικό τουλάχιστον σε ριφαμικίνη και ισονιαζίδη όπως συνιστάται από επίσημες οδηγίες, όπως από τον ΠΟΥ, για να αποφευχθεί η ανάπτυξη αντοχής στη βεδακιλίνη (βλέπε παράγραφο 4.2).

Παράταση του διαστήματος QT

Το SIRTURO ενδεχομένως να παρατείνει το διάστημα QT. Θα πρέπει να διενεργείται ηλεκτροκαρδιογράφημα πριν από την έναρξη της θεραπείας με SIRTURO και τουλάχιστον κάθε μήνα μετά από την έναρξη της θεραπείας για την παρακολούθηση του διαστήματος QTc. Κατά την έναρξη της θεραπείας θα πρέπει να λαμβάνονται μετρήσεις καλίου, ασβεστίου και μαγνησίου του ορού και στην περίπτωση λήψης μη φυσιολογικών τιμών, να διορθώνονται. Στην περίπτωση ανίχνευσης παράτασης του διαστήματος QT θα πρέπει να πραγματοποιείται έλεγχος παρακολούθησης των ηλεκτρολυτών (βλέπε παραγράφους 4.5 και 4.8).

Δεν συνιστάται έναρξη θεραπείας με SIRTURO σε ασθενείς με τα ακόλουθα, εκτός και εάν τα οφέλη της βεδακιλίνης θεωρείται ότι υπερτερούν των δυνητικών κινδύνων:

- Καρδιακή ανεπάρκεια
- Διορθωμένο διάστημα QT σύμφωνα με τη μέθοδο Fridericia (QTcF) > 450 ms (επιβεβαιωμένο με επαναληπτικό ηλεκτροκαρδιογράφημα)
- Προσωπικό ή οικογενειακό ιστορικό συγγενούς παράτασης του διαστήματος QT
- Ιστορικό υποθυρεοειδισμού ή ενεργός υποθυρεοειδισμός
- Ιστορικό βραδυαρρυθμίας ή ενεργή βραδυαρρυθμία
- Ιστορικό κοιλιακής ταχυκαρδίας δίκην ριπιδίου
- Υποκαλιαιμία

Όταν η βεδακιλίνη συγχορηγείται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που παρατείνουν το διάστημα QTc (συμπεριλαμβανομένης της κλοφαζιμίνης, της δελαμανίδης ή των φθοριοκινολονών), αναμένεται η εμφάνιση προσθετικής επίδρασης στην παράταση του διαστήματος QT (βλέπε παράγραφο 4.5). Το ενδεχόμενο της θεραπείας με SIRTURO μπορεί να ξεετάζεται μετά από μια ευνοϊκή αξιολόγηση οφέλους-κινδύνου και με ηλεκτροκαρδιογραφική παρακολούθηση.

Η θεραπεία με SIRTURO πρέπει να διακόπτεται αν ο ασθενής εμφανίσει:

- Κλινικά σημαντική κοιλιακή αρρυθμία
- Διάστημα QTcF > 500 ms (επιβεβαιωμένο με επαναληπτικό ηλεκτροκαρδιογράφημα).

Εάν συμβεί συγκοπή, πρέπει να διενεργείται ηλεκτροκαρδιογράφημα για να προσδιοριστεί οποιαδήποτε παράταση του διαστήματος QT.

Ηπατική ασφάλεια

Σε κλινικές δοκιμές σε ενήλικες και παιδιατρικούς ασθενείς παρατηρήθηκαν αυξήσεις των τρανσαμινασών συνοδευόμενες από ολική χολερυθρίνη $\geq 2 \times$ ULN κατά τη διάρκεια της χορήγησης SIRTURO μαζί με την αγωγή υποβάθρου (βλέπε παράγραφο 4.8). Οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται καθ' όλη την περίοδο θεραπείας, καθώς οι αυξήσεις των ηπατικών ενζύμων εμφανίστηκαν αργά και αυξήθηκαν σταδιακά κατά τη διάρκεια των 24 εβδομάδων. Παρακολουθείστε τα συμπτώματα και τα αποτελέσματα των εργαστηριακών εξετάσεων (ALT, AST, αλκαλική φωσφατάση και χολερυθρίνη) κατά την έναρξη της θεραπείας, μηνιαία κατά τη λήψη της θεραπείας, και όποτε απαιτείται. Αν οι τιμές της AST ή της ALT υπερβούν κατά 5 φορές το ανώτατο φυσιολογικό όριο, τότε πρέπει να επανεξεταστεί το θεραπευτικό σχήμα και να διακοπεί το SIRTURO και/ή οποιοδήποτε ηπατοτοξικό φαρμακευτικό προϊόν της αγωγής υποβάθρου.

Θα πρέπει να αποφεύγονται άλλα ηπατοτοξικά φαρμακευτικά προϊόντα και η κατανάλωση οινοπνεύματος κατά τη διάρκεια της λήψης του SIRTURO, ειδικά σε ασθενείς με μειωμένη ηπατική εφεδρεία.

Παιδιατρικοί ασθενείς

Σε εφήβους σωματικού βάρους μεταξύ 30 και 40 kg, η μέση έκθεση προβλέπεται να είναι υψηλότερη συγκριτικά με ενήλικες ασθενείς (βλέπε παράγραφο 5.2). Αυτό μπορεί να σχετίζεται με έναν αυξημένο κίνδυνο παράτασης του διαστήματος QT ή ηπατοτοξικότητας.

Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα

Επαγωγείς CYP3A4

Η βεδακιλίνη μεταβολίζεται από το CYP3A4. Η συγχορήγηση του SIRTURO με μέτριους ή ισχυρούς επαγωγείς του CYP3A4 μειώνει τις συγκεντρώσεις της βεδακιλίνης στο πλάσμα και μπορεί να μειώσει τη θεραπευτική δράση του SIRTURO. Επομένως, η συγχορήγηση του SIRTURO με μέτριους ή ισχυρούς επαγωγείς του CYP3A4 που χρησιμοποιούνται συστηματικά, όπως η εφαιβιρένζη και οι ριφαμυκίνες (δηλ. ριφαμπικίνη, ριφαπεντίνη και ριφαμπουτίνη) θα πρέπει να αποφεύγεται (βλέπε παράγραφο 4.5).

Δυσανεξία στη λακτόζη και ανεπάρκεια λακτάσης

SIRTURO 100 mg δισκία

Το δισκίο SIRTURO των 100 mg περιέχει μονοϋδρική λακτόζη. Οι ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στη γαλακτόζη, πλήρη έλλειψη λακτάσης ή κακή απορρόφηση γλυκόζης-γαλακτόζης δεν πρέπει να πάρουν το δισκίο SIRTURO των 100 mg.

4.5 Αλληλεπίδραση με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Η αποβολή της βεδακιλίνης δεν έχει χαρακτηριστεί πλήρως *in vivo*. Το CYP3A4 αποτελεί το κύριο ισοένζυμο του CYP που συμμετέχει *in vitro* στο μεταβολισμό της βεδακιλίνης και στο σχηματισμό του μεταβολίτη *N*-monodesmethyl (M2). Η απέκκριση της βεδακιλίνης στα ούρα είναι αμελητέα. Η βεδακιλίνη και το M2 δεν αποτελούν υποστρώματα ή αναστολείς της P-γλυκοπρωτεΐνης.

Επαγωγείς CYP3A4

Σε μία μελέτη αλληλεπίδρασης εφάπαξ δόσης βεδακιλίνης και άπαξ ημερησίως χορηγούμενης ριφαμπικίνης (ισχυρός επαγωγέας) σε υγιείς ενήλικους, η έκθεση (AUC) στη βεδακιλίνη μειώθηκε κατά 52% [90% CI (-57, -46)]. Λόγω της πιθανότητας μείωσης της θεραπευτικής δράσης της βεδακιλίνης λόγω μείωσης της συστηματικής έκθεσης, η συγχορήγηση βεδακιλίνης και μετρίων ή ισχυρών επαγωγέων του CYP3A4 (π.χ., εφαιβιρένζη, ετραβιρίνη, ριφαμυκίνες συμπεριλαμβανομένης της ριφαμπικίνης, της ριφαπεντίνης και της ριφαμπουτίνης, καρβαμαζεπίνη, φαινυτοΐνη, υπερικόν το διάτρητο [*Hypericum perforatum*]) που χρησιμοποιούνται συστηματικά θα πρέπει να αποφεύγεται.

Στη μελέτη Φάσης III, η συγχορήγηση του ασθενούς επαγωγέα του CYP3A4 νεβιραπίνη με το SIRTURO στο πλαίσιο θεραπείας συνδυασμού για διάστημα έως 40 εβδομάδων σε ασθενείς με συλλοίμωξη από τον HIV οδήγησε σε ήπια μείωση του μέσου όρου της έκθεσης (AUC) στη βεδακιλίνη σε σύγκριση με μια υποομάδα χωρίς συλλοίμωξη από τον HIV. Ωστόσο, αυτή η διαφορά στην έκθεση δεν συσχετίστηκε με μείωση της θεραπευτικής δράσης. Ως εκ τούτου, δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης όταν το SIRTURO συγχορηγείται με ασθενείς επαγωγείς του CYP3A4.

Αναστολείς του CYP3A4

Η συγχορήγηση SIRTURO και αναστολέων του CYP3A4 δεν έχει κλινικά σημαντική επίδραση στην έκθεση στη βεδακιλίνη. Ως εκ τούτου, η συγχορήγηση του SIRTURO με αναστολείς του CYP3A4 επιτρέπεται, και δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης.

Η βραχυχρόνια συγχορήγηση βεδακιλίνης και κετοконаζόλης (ισχυρός αναστολέας του CYP3A4) σε υγιείς ενήλικες αύξησε τη μέση έκθεση (AUC) στη βεδακιλίνη κατά 22% [90% CI (12, 32)]. Σε υγιείς ενήλικες, 10 ημέρες συγχορήγησης ενός άλλου ισχυρού αναστολέα του CYP3A4, της κλαριθρομυκίνης, με εφάπαξ δόση της βεδακιλίνης αύξησε τη μέση έκθεση (AUC) στη βεδακιλίνη κατά 14% [90% CI (9, 19)]. Πιο έντονη επίδραση στη βεδακιλίνη μπορεί να παρατηρηθεί κατά την παρατεταμένη συγχορήγηση αναστολέων του CYP3A4.

Στη δοκιμή Φάσης III, η μακροχρόνια συγχορήγηση του SIRTURO στο πλαίσιο θεραπείας συνδυασμού και λοπιναβίρης/ριτοναβίρης σε ασθενείς με συλλοίμωξη από HIV οδήγησε σε ήπια

αύξηση της μέσης έκθεσης στη βεδακιλίνη την Εβδομάδα 24 σε σύγκριση με μια υποομάδα χωρίς συλλοίμωξη από τον HIV. Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης.

Στην ανοικτού σχεδιασμού Φάσης IIb δοκιμή, η μακροχρόνια συγχορήγηση κλοφαζιμίνης και SIRTURO, στο πλαίσιο θεραπείας συνδυασμού για διάστημα έως 24 εβδομάδων, δεν επηρέασε την έκθεση στη βεδακιλίνη.

Άλλα αντιφυματικά φαρμακευτικά προϊόντα

Η βραχυχρόνια συγχορήγηση του SIRTURO με ισονιαζίδη/πυραζιναμίδα σε υγιείς ενήλικες δεν οδήγησε σε κλινικά σημαντικές μεταβολές της έκθεσης (AUC) στη βεδακιλίνη, στην ισονιαζίδη ή στην πυραζιναμίδα. Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης της ισονιαζίδης ή της πυραζιναμίδης κατά τη συγχορήγηση με το SIRTURO.

Σε μία ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο κλινική μελέτη σε ενήλικες με TB, δεν παρατηρήθηκε καμία σημαντική επίδραση στη φαρμακοκινητική της αιθαμβουτόλης, της καναμυκίνης, της πυραζιναμίδης, της οφλοξασίνης ή της κυκλοσερίνης από τη συγχορήγηση του SIRTURO.

Φαρμακευτικά προϊόντα που παρατείνουν το διάστημα QT

Σε μία ανοικτού σχεδιασμού Φάσης IIb δοκιμή σε ενήλικες, προσθετικές αυξήσεις του QTcF παρατηρήθηκαν στους 17 ασθενείς που έλαβαν συνοδό αγωγή με κλοφαζιμίνη την Εβδομάδα 24 (μέση μεταβολή από την τιμή αναφοράς του QTcF 31,9 ms σε σύγκριση με 12,3 ms σε ασθενείς που δεν έλαβαν συνοδό αγωγή με κλοφαζιμίνη).

Στη δοκιμή Φάσης III, οι προσθετικές αυξήσεις του διαστήματος QTcF παρατηρήθηκαν όταν κλοφαζιμίνη και λεβοφλοξασίνη συνδυάστηκαν με το SIRTURO (βλέπε παραγράφους 4.4 και 4.8).

Σε μια μελέτη αλληλεπίδρασης της βεδακιλίνης και της κετοκοναζόλης σε υγιείς ενήλικες, παρατηρήθηκε μεγαλύτερη επίδραση στο διάστημα QTcF μετά από επαναλαμβανόμενη χορήγηση βεδακιλίνης και κετοκοναζόλης σε συνδυασμό έναντι επαναλαμβανόμενης χορήγησης των μεμονωμένων φαρμάκων (βλέπε παραγράφους 4.4 και 4.8).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Μελέτες αλληλεπιδράσεων έχουν πραγματοποιηθεί μόνο σε ενήλικες.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Κύηση

Είναι περιορισμένα τα κλινικά δεδομένα σχετικά με τη χρήση του SIRTURO σε εγκύους. Μελέτες σε ζώα δεν κατέδειξαν άμεση ή έμμεση τοξικότητα στην αναπαραγωγική ικανότητα (βλέπε παράγραφο 5.3). Ως προληπτικό μέτρο, είναι προτιμητέο να αποφεύγεται η χρήση του SIRTURO κατά τη διάρκεια της κύησης εκτός αν το όφελος της θεραπείας θεωρείται ότι υπερτερεί των κινδύνων.

Θηλασμός

Η βεδακιλίνη απεκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα. Περιορισμένη δημοσιευμένη βιβλιογραφία αναφέρει υψηλότερες συγκεντρώσεις βεδακιλίνης στο ανθρώπινο γάλα από ό,τι στο μητρικό πλάσμα. Σε ένα βρέφος που θήλασε, μια μεμονωμένη τυχαία συγκέντρωση βεδακιλίνης στο πλάσμα ήταν παρόμοια με τη συγκέντρωση στο μητρικό πλάσμα. Η μητέρα είχε υψηλή συγκέντρωση βεδακιλίνης στο μητρικό γάλα, με αναλογία γάλακτος προς πλάσμα 14:1. Αυτό βρίσκεται σε συμφωνία με δεδομένα από μελέτες σε ζώα (βλέπε παράγραφο 5.3). Οι διαθέσιμες πληροφορίες υποδεικνύουν ότι η συστηματική έκθεση σε βρέφη που θηλάζουν μπορεί να φτάσει σε επίπεδα παρόμοια με αυτά που παρατηρήθηκαν στις θηλάζουσες μητέρες που έλαβαν θεραπεία με βεδακιλίνη. Η κλινική συνέπεια αυτής της έκθεσης είναι άγνωστη. Οι γυναίκες που λαμβάνουν θεραπεία με βεδακιλίνη δεν πρέπει να θηλάζουν.

Γονιμότητα

Δεν διατίθενται δεδομένα στον άνθρωπο για την επίδραση της βεδακιλίνης στη γονιμότητα. Σε θηλυκούς επίμυες, δεν υπήρξε επίδραση στο ζευγάρισμα ή στη γονιμότητα κατά τη θεραπεία με βεδακιλίνη, ωστόσο, παρατηρήθηκαν μερικές επιδράσεις σε αρσενικούς επίμυες (βλέπε παράγραφο 5.3).

4.7 Επίδρασεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Η βεδακιλίνη μπορεί να έχει μία μικρή επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Έχει αναφερθεί ζάλη σε κάποιους ασθενείς οι οποίοι έλαβαν βεδακιλίνη και η οποία θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη κατά την αξιολόγηση της ικανότητας του ασθενή να οδηγεί ή να χειρίζεται μηχανήματα (βλέπε παράγραφο 4.8).

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Περίληψη του προφίλ ασφάλειας

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες για το SIRTURO προσδιορίστηκαν από δεδομένα κλινικών δοκιμών Φάσης IIb (ελεγχόμενες και μη ελεγχόμενες, C208 και C209) σε 335 ενήλικες ασθενείς που έλαβαν SIRTURO για 8 εβδομάδες ή 24 εβδομάδες. Δεν προσδιορίστηκαν νέες ανεπιθύμητες ενέργειες στη Φάση III, ελεγχόμενη με δραστικό φάρμακο δοκιμή με τη συμμετοχή 354 ασθενών που έλαβαν SIRTURO για 40 εβδομάδες ή 28 εβδομάδες. Σε αυτές τις μελέτες, οι ασθενείς έλαβαν το SIRTURO σε συνδυασμό με άλλα αντιμυκοβακτηριακά φάρμακα.

Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (> 10,0% των ασθενών) που αναφέρθηκαν κατά τη διάρκεια της θεραπείας με SIRTURO στην ανοικτού σχεδιασμού, Φάσης III δοκιμή ήταν παράταση του διαστήματος QT (61% στην ομάδα του SIRTURO έναντι 56% στην ομάδα ελέγχου), ναυτία (54% έναντι 63%), έμετος (54% έναντι 62%), αρθραλγία (45% έναντι 33%), αυξημένες τρανσαμινάσες (30% έναντι 29%), ζάλη (18% έναντι 21%) και κεφαλαλγία (17% έναντι 18%). Ανατρέξτε στην Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος των φαρμακευτικών προϊόντων που χρησιμοποιούνται σε συνδυασμό με το SIRTURO για τις αντίστοιχες ανεπιθύμητες ενέργειές τους.

Πίνακας ανεπιθύμητων ενεργειών

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες για το SIRTURO με βάση τα δεδομένα ασφάλειας που αναφέρθηκαν από δοκιμές Φάσης II και Φάσης III σε ενήλικες ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με SIRTURO παρουσιάζονται στον παρακάτω Πίνακα.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά κατηγορία/οργανικό σύστημα (SOC) και συχνότητα. Οι κατηγορίες συχνότητας ορίζονται ως ακολούθως: πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$) και όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$).

Κατηγορία/Οργανικό Σύστημα (SOC)	Κατηγορία βάσει Συχνότητας ^a	Ανεπιθύμητες ενέργειες
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Πολύ Συχνές	Κεφαλαλγία, ζάλη
Γαστρεντερικές διαταραχές	Πολύ Συχνές	Ναυτία, έμετος
	Συχνές	Διάρροια
Ηπατοχολικές διαταραχές	Πολύ Συχνές	Τρανσαμινάσες αυξημένες ^{b,c}
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	Πολύ Συχνές	Αρθραλγία
	Συχνές	Μυαλγία
Παρακλινικές εξετάσεις	Πολύ Συχνές	Ηλεκτροκαδιογράφημα με διάστημα QT παρατεταμένο ^d

-
- ^a Οι συχνότητες προήλθαν από τη δοκιμή Φάσης III STREAM Στάδιο 2, διάρκειας 40 εβδομάδων, μόνο από στόματος θεραπεία με SIRTURO, λεβοφλοξασίνη, κλοφαζιμίνη, εθαμβουτόλη και πυραζιναμίδη, η οποία συμπληρώθηκε με υψηλής δόσης ισονιαζίδη και προθιοναμίδη κατά τις πρώτες 16 εβδομάδες (εντατική φάση).
- ^b Στους όρους που αντιπροσωπεύει η φράση «τρανσαμινάσες αυξημένες» περιλαμβάνονται τα εξής: αυξημένη AST, αυξημένη ALT, αυξημένες τιμές ηπατικών ενζύμων, μη φυσιολογική ηπατική λειτουργία, υπερτρανσαμιναιμία και αυξημένες τρανσαμινάσες (βλέπε παράγραφο παρακάτω).
- ^c Η επίπτωση των αυξημένων τρανσαμινασών στην ελεγχόμενη μελέτη Φάσης IIb ήταν Συχνή (6,9% στην ομάδα του SIRTURO και 1% στην ομάδα ελέγχου του εικονικού φαρμάκου).
- ^d Η επίπτωση της παράτασης του διαστήματος QT στη μελέτη Φάσης IIb ήταν Συχνή (2,9% στην ομάδα του SIRTURO και 3,8% στην ομάδα ελέγχου του εικονικού φαρμάκου).

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Παράταση του διαστήματος QT

Συλλογικά, οι κλινικές δοκιμές του SIRTURO σε ενήλικες ασθενείς με TB δείχνουν μια ήπια (<10 ms) αύξηση του διαστήματος QTcF καθ' όλη τη διάρκεια της θεραπείας η οποία αποδίδεται στο M2, τον κύριο μεταβολίτη της βεδακιλίνης. Σε συνδυασμό με άλλα φάρμακα που παρατείνουν το διάστημα QT (π.χ., κλοφαζιμίνη, δελαμανίδη ή φθοριοκινολόνες), παρατηρήθηκε παράταση του διαστήματος QTc όχι μεγαλύτερη από την προσθετική (βλέπε παράγραφο 4.5).

Στην ελεγχόμενη μελέτη Φάσης IIb (C208), παρατηρήθηκαν μέσες αυξήσεις από τις τιμές αναφοράς του διαστήματος QTcF από την πρώτη αξιολόγηση υπό θεραπεία κι έπειτα (9,9 ms την Εβδομάδα 1 για το SIRTURO και 3,5 ms για το εικονικό φάρμακο). Η μεγαλύτερη μέση αύξηση (την Εβδομάδα 18) στο διάστημα QTcF κατά τη διάρκεια των 24 εβδομάδων της θεραπείας με SIRTURO ήταν 15,7 ms, σε σύγκριση με 6,2 ms στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου. Αφού τελείωσε η θεραπεία με SIRTURO, το διάστημα QTcF μειώθηκε σταδιακά, και η μέση τιμή ήταν παρόμοια με εκείνη στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου έως την Εβδομάδα 60 της μελέτης (βλέπε παράγραφο 4.4).

Στην ανοικτού σχεδιασμού μελέτη Φάσης IIb (C209), όπου οι ασθενείς χωρίς επιλογές σε θεραπεία έλαβαν άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που παρατείνουν το διάστημα QT που χρησιμοποιούνται για την αντιμετώπιση της πνευμονικής TB, συμπεριλαμβανομένης της κλοφαζιμίνης, η ταυτόχρονη χρήση με SIRTURO οδήγησε σε αθροιστική παράταση του διαστήματος QT. Σε ασθενείς που λάμβαναν SIRTURO χωρίς άλλα φάρμακα που παρατείνουν το διάστημα QT, δεν υπήρξαν ασθενείς με διάρκειες του διαστήματος QTcF άνω των 480 ms, ενώ σε ασθενείς που λάμβαναν τουλάχιστον δύο άλλα φάρμακα που παρατείνουν το διάστημα QT υπήρξε ένας ασθενής με διάρκεια του διαστήματος QTcF άνω των 500 ms.

Στην ελεγχόμενη μελέτη Φάσης III, στην οποία η ομάδα 40 εβδομάδων θεραπείας με SIRTURO και η ελεγχόμενη με δραστικό φάρμακο ομάδα περιέλαβαν τόσο κλοφαζιμίνη όσο και μια φθοριοκινολόνη, το μέσο διάστημα QTcF αυξήθηκε σταδιακά από την τιμή αναφοράς κατά τη διάρκεια των πρώτων 10 έως 14 εβδομάδων, οπότε και επιτεύχθηκε οριζοντίωση και παρατηρήθηκε προσθετική παράταση του διαστήματος QT. Η υψηλότερη μέση αύξηση του διαστήματος QTcF από την τιμή αναφοράς ήταν 34,5 ms για την ομάδα που περιελάμβανε SIRTURO και 29,9 ms για την ελεγχόμενη με δραστικό φάρμακο ομάδα που δεν περιελάμβανε SIRTURO. Καθ' όλη τη διάρκεια της θεραπείας, η μέση αύξηση του διαστήματος QTcF ήταν λιγότερο από 10 ms υψηλότερη στην ομάδα θεραπείας που περιελάμβανε SIRTURO σε σύγκριση με την ελεγχόμενη με δραστικό φάρμακο ομάδα. Μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας, το μέσο διάστημα QTcF μειώθηκε σταθερά. Τιμές διαστήματος QTcF ≥ 500 ms παρατηρήθηκαν σε 5,2% των ασθενών στην ομάδας θεραπείας που περιελάμβανε SIRTURO σε σύγκριση με 7,4% στην ελεγχόμενη με δραστικό φάρμακο ομάδα που δεν περιελάμβανε SIRTURO (βλέπε παραγράφους 4.4 και 4.5).

Αυξημένες τρανσαμινάσες

Στη Μελέτη C208 (Στάδιο 1 και 2), αυξήσεις στα επίπεδα των τρανσαμινασών τουλάχιστον 3 x ULN αναπτύχθηκαν πιο συχνά στη θεραπευτική ομάδα του SIRTURO (11/101 [10,9%] έναντι 6/104 [5,8%]) της θεραπευτικής ομάδας του εικονικού φαρμάκου. Στη θεραπευτική ομάδα του SIRTURO, η πλειοψηφία αυτών των αυξήσεων εμφανίστηκαν καθ' όλη τη διάρκεια των 24 εβδομάδων της θεραπείας και ήταν αναστρέψιμες. Κατά τη φάση της ερευνητικής θεραπείας του Σταδίου 2 της

Μελέτης C208, αναφέρθηκαν αυξημένα επίπεδα τρανσαμινασών σε 7/78 (9,0%) ασθενείς στη θεραπευτική ομάδα του SIRTURO σε σύγκριση με 1/80 (1,3%) της ομάδας του εικονικού φαρμάκου.

Στη μελέτη STREAM Στάδιο 2, αυξημένες τρανσαμινάσες αναφέρθηκαν σε 63/211 (29,9%) ασθενείς στην ομάδα θεραπείας με SIRTURO διάρκειας 40 εβδομάδων έναντι 59/202 (29,2%) ασθενείς στην ελεγχόμενη με δραστικό φάρμακο ομάδα διάρκειας 40 εβδομάδων.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η αξιολόγηση της ασφάλειας της βεδακιλίνης βασίζεται στις αναλύσεις της Εβδομάδας 120 για τους ασθενείς ηλικίας 12 ετών έως κάτω των 18 ετών και ηλικίας 5 ετών έως κάτω των 12 ετών και στην ανάλυση της Εβδομάδας 24 για τους ασθενείς ηλικίας 2 ετών έως κάτω των 5 ετών, από 45 παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας μεγαλύτερης ή ίσης των 2 ετών με επιβεβαιωμένη ή πιθανή πνευμονική TB οφειλόμενη σε *M. tuberculosis* ανθεκτικό τουλάχιστον σε ριφαμπικίνη σε μια συνεχιζόμενη, μονού σκέλους, ανοιχτού σχεδιασμού δοκιμή πολλαπλών κοορτών (βλ. παράγραφο 5.1).

Συνολικά, δεν υπήρχαν ενδείξεις για διαφορές στο προφίλ ασφάλειας σε εφήβους ηλικίας 14 ετών έως κάτω των 18 ετών (N=15) σε σύγκριση με το προφίλ που έχει παρατηρηθεί στον ενήλικο πληθυσμό. Δεν αναφέρθηκαν θάνατοι κατά τη διάρκεια της μελέτης.

Σε παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας 5 ετών έως κάτω των 11 ετών (N=15), οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες σχετίζονταν με αυξήσεις των ηπατικών ενζύμων (5/15, 33%), οι οποίες αναφέρθηκαν ως αυξημένα επίπεδα ALT/AST και ηπατοτοξικότητα. Η ηπατοτοξικότητα οδήγησε σε διακοπή του SIRTURO σε τρεις ασθενείς. Οι αυξήσεις των ηπατικών ενζύμων ήταν αναστρέψιμες με τη διακοπή του SIRTURO και του σχήματος βασικής θεραπείας. Δεν αναφέρθηκαν θάνατοι κατά τη διάρκεια της μελέτης.

Σε παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας 2 ετών έως κάτω των 5 ετών (N=15), η πιο συχνή ανεπιθύμητη ενέργεια ήταν έμετος σε 3/15 (20%) ασθενείς. Παράταση του διαστήματος QT και αρθραλγία αναφέρθηκαν το καθένα σε έναν ασθενή. Μεταξύ αυτών των 15 παιδιατρικών ασθενών, δεν αναφέρθηκαν θάνατοι κατά τη διάρκεια της θεραπείας με SIRTURO (ανάλυση Εβδομάδας 24).

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους/κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο Παράρτημα V.

4.9 Υπερδοσολογία

Κατά τη διάρκεια κλινικών δοκιμών δεν αναφέρθηκαν περιπτώσεις ακούσιας ή εκούσιας οξείας υπερδοσολογίας με SIRTURO. Σε μία μελέτη στην οποία συμμετείχαν 44 υγιείς ενήλικες που έλαβαν 800 mg εφάπαξ δόση SIRTURO, οι ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν σε συμφωνία με εκείνες που παρατηρήθηκαν σε κλινικές μελέτες στη συνιστώμενη δόση (βλέπε παράγραφο 4.8).

Δεν υπάρχει εμπειρία με τη θεραπεία οξείας υπερδοσολογίας με SIRTURO. Σε περίπτωση ακούσιας ή εκούσιας υπερδοσολογίας θα πρέπει να λαμβάνονται γενικά μέτρα υποστήριξης των βασικών ζωτικών λειτουργιών συμπεριλαμβανομένων της παρακολούθησης των ζωτικών σημείων και της παρακολούθησης με ηλεκτροκαρδιογράφημα (διάστημα QT). Η περαιτέρω αντιμετώπιση θα πρέπει να βασίζεται στις κλινικές ενδείξεις ή στις συστάσεις του εθνικού κέντρου δηλητηριάσεων, εφόσον υπάρχουν. Καθώς η βεδακιλίνη συνδέεται σε μεγάλο ποσοστό με πρωτεΐνες, δεν πιθανολογείται ότι η αιμοκάθαρση μπορεί να απομακρύνει σημαντικά τη βεδακιλίνη από το πλάσμα. Πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο κλινικής παρακολούθησης

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Αντιμυκοβακτηριακά, φάρμακα για την αντιμετώπιση της φυματίωσης, κωδικός ATC: J04AK05

Μηχανισμός δράσης

Η βεδακιλίνη είναι μία διαρυλ-κινολόνη. Η βεδακιλίνη αναστέλλει ειδικά τη μυκοβακτηριακή ATP (5'-τριφωσφορική αδενοσίνη) συνθετάση, ένα ένζυμο που είναι σημαντικό για την παραγωγή ενέργειας στο *M. tuberculosis*. Η αναστολή της ATP συνθετάσης οδηγεί σε βακτηριοκτόνο δράση για αμφοτέρους τους αναδιπλασιαζόμενους και μη αναδιπλασιαζόμενους βάκιλους της φυματίωσης.

Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Η βεδακιλίνη είναι δραστική έναντι σύνθετων στελεχών του *M. tuberculosis* με ελάχιστη ανασταλτική συγκέντρωση (MIC) στο εύρος $\leq 0,008$ έως $0,25$ mg/l. Ο μεταβολίτης *N*-monodesmethyl (M2) δεν θεωρείται ότι συμβάλλει σημαντικά στην κλινική αποτελεσματικότητα δεδομένης της χαμηλότερης μέσης έκθεσής του (23% έως 31%) στον άνθρωπο και της χαμηλότερης αντιμυκοβακτηριακής δράσης του (3 έως 6 φορές χαμηλότερη) σε σύγκριση με τη μητρική ουσία.

Η ενδοκυττάρια βακτηριοκτόνος δράση της βεδακιλίνης σε πρωτογενή περιτοναϊκά μακροφάγα και σε κυτταρική σειρά που προσομοιάζει με μακροφάγα ήταν μεγαλύτερη σε σχέση με την εξωκυττάρια δράση του. Η βεδακιλίνη έχει επίσης βακτηριοκτόνο δράση έναντι των βακίλων της φυματίωσης που βρίσκονται σε λανθάνουσα κατάσταση (δεν αναδιπλασιάζονται). Σε μοντέλο ποντικών για λοίμωξη από TB, η βεδακιλίνη έχει επιδείξει βακτηριοκτόνο και αποστειρωτική δράση.

Η βεδακιλίνη είναι βακτηριοστατικό για πολλά μη-φυματιώδη μυκοβακτηριακά είδη. Τα *Mycobacterium xenopi*, *Mycobacterium novocastrense*, *Mycobacterium shimoidei*, *Mycobacterium flavescens* και μη-μυκοβακτηριακά είδη θεωρούνται εγγενώς ανθεκτικά στη βεδακιλίνη.

Φαρμακοκινητική/φαρμακοδυναμική σχέση

Εντός του εύρους συγκέντρωσης που επιτεύχθηκε με τη θεραπευτική δόση, δεν παρατηρήθηκε φαρμακοκινητική/φαρμακοδυναμική σχέση στους ασθενείς.

Μηχανισμοί αντοχής

Οι μηχανισμοί επίκτητης αντοχής που επηρεάζουν τις MICs της βεδακιλίνης περιλαμβάνουν μεταλλάξεις στο γονίδιο *atpE*, το οποίο κωδικοποιεί για τον στόχο της ATP συνθετάσης, και στο γονίδιο *Rv0678*, το οποίο ρυθμίζει την έκφραση της αντλίας εκροής MmpS5-MmpL5. Οι μεταλλάξεις του γονιδίου-στόχου που δημιουργήθηκαν στις προκλινικές μελέτες οδηγούν σε 8-πλάσιες έως 133 φορές πολλαπλάσιες αυξήσεις στην MIC της βεδακιλίνης, με αποτέλεσμα MICs βεδακιλίνης που κυμαίνονται από $0,25$ έως 4 mg/l. Μεταλλάξεις στην αντλία εκροής έχουν παρατηρηθεί σε προκλινικά και κλινικά απομονωθέντα στελέχη. Αυτές οδηγούν σε 2-πλάσιες έως 8-πλάσιες αυξήσεις στις MICs της βεδακιλίνης με αποτέλεσμα MICs βεδακιλίνης που κυμαίνονται από $0,25$ έως $0,5$ mg/l. Η πλειοψηφία των απομονωθέντων στελεχών τα οποία έχουν φαινοτυπική αντοχή στη βεδακιλίνη εμφανίζουν διασταυρούμενη αντοχή στην κλοφαζιμίνη. Απομονωθέντα στελέχη τα οποία είναι ανθεκτικά στην κλοφαζιμίνη μπορεί να είναι και ευαίσθητα στη βεδακιλίνη.

Η επίδραση των υψηλών MICs της βεδακιλίνης κατά την έναρξη της θεραπείας, η παρουσία των *Rv0678* μεταλλάξεων κατά την έναρξη της θεραπείας και/ή οι αυξημένες τιμές MIC της βεδακιλίνης μετά την έναρξη της θεραπείας σε μικροβιολογικά αποτελέσματα είναι ασαφής λόγω της χαμηλής επίπτωσης τέτοιων περιπτώσεων στις κλινικές δοκιμές.

Οριακά σημεία δοκιμής ευαισθησίας

Τα ερμηνευτικά κριτήρια της MIC (ελάχιστη ανασταλτική συγκέντρωση) για τη δοκιμή ευαισθησίας έχουν καθοριστεί από την Ευρωπαϊκή Επιτροπή Δοκιμών Ευαισθησίας σε Αντιμικροβιακούς παράγοντες (EUCAST) για τη βεδακιλίνη και παρατίθενται εδώ:

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

Συνήθη ευαίσθητα είδη

Mycobacterium tuberculosis

Εγγενώς ανθεκτικοί οργανισμοί

Mycobacterium xenopi

Mycobacterium novocastrense

Mycobacterium shimoidei

Mycobacterium flavescens

Μη-μυκοβακτηριακά είδη

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Σε μία Φάσης IIb, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο, διπλά τυφλή, τυχαιοποιημένη δοκιμή (C208) αξιολογήθηκε η αντιβακτηριακή δράση, η ασφάλεια και η ανοχή του SIRTURO σε νεοδιαγνωσθέντες ενήλικες ασθενείς με επίχρισμα πτυέλων θετικό σε πνευμονική TB οφειλόμενη σε *M. tuberculosis* ανθεκτικό τουλάχιστον σε ριφαμπικίνη και ισονιαζίδη, συμπεριλαμβανομένων ασθενών με ανοχή σε δεύτερης γραμμής ενέσιμους παράγοντες ή φθοριοκινολόνες. Οι ασθενείς έλαβαν SIRTURO (N=79) ή εικονικό φάρμακο (N=81) για 24 εβδομάδες, και τα δύο σε συνδυασμό με μία προτιμώμενη αγωγή υποβάθρου 5 φαρμάκων (BR) που αποτελείτο από αιθιοναμίδη, καναμυκίνη, πυραζιναμίδα, οφλοξασίνη, και κυκλοσερίνη/τεριζιδόνη. Το SIRTURO χορηγήθηκε στη δόση των 400 mg μία φορά την ημέρα τις πρώτες 2 εβδομάδες και στη δόση των 200 mg 3 φορές/εβδομάδα τις επόμενες 22 εβδομάδες. Μετά την 24-εβδομάδων ερευνητική περίοδο, η αγωγή υποβάθρου συνεχίστηκε για τη συμπλήρωση 18 έως 24 μηνών συνολικής θεραπείας. Διεξήχθη μία τελική αξιολόγηση την Εβδομάδα 120. Τα κύρια δημογραφικά για τον πληθυσμό ITT είχαν ως ακολούθως: Το 63,1% ήταν άνδρες διάμεσης ηλικίας 34 ετών, 35% ήταν Μαύροι και 15% ήταν HIV-θετικοί. Πνευμονικό σπλήαιο στον ένα πνεύμονα παρατηρήθηκε στο 58% των ασθενών και στους δύο πνεύμονες στο 16%. Για τους ασθενείς στον πληθυσμό mITT με πλήρη χαρακτηρισμό της κατάστασης ανθεκτικότητας, 76% (85/112) είχαν προσβληθεί από στέλεχος *M. tuberculosis* ανθεκτικό σε ριφαμπικίνη και ισονιαζίδη και 24% (27/112) με στέλεχος *M. tuberculosis* ανθεκτικό επίσης σε δεύτερης γραμμής ενέσιμους παράγοντες ή φθοριοκινολόνες.

Η κύρια παράμετρος έκβασης ήταν ο χρόνος έως τη μετατροπή της καλλιέργειας πτυέλων (δηλ., το διάστημα ανάμεσα στην πρώτη λήψη SIRTURO και την πρώτη από τις δύο διαδοχικές αρνητικές καλλιέργειες σε σωληνάριο με δείκτη ανάπτυξης μυκοβακτηριδίων (MGIT) από πτύελα που συλλέχθηκαν με τουλάχιστον 25 ημέρες διαφορά) κατά τη διάρκεια της θεραπείας με SIRTURO ή εικονικό φάρμακο (ο διάμεσος χρόνος έως τη μετατροπή ήταν 83 ημέρες για την ομάδα του SIRTURO, 125 ημέρες για την ομάδα του εικονικού φαρμάκου (αναλογία κινδύνου, 95 % CI: 2,44 [1,57, 3,80], $p < 0,0001$).

Στην ομάδα του SIRTURO, δεν παρατηρήθηκαν διαφορές ή παρατηρήθηκαν μόνο μικρές διαφορές ως προς το χρόνο έως τη μετατροπή της καλλιέργειας και τα ποσοστά μετατροπής της καλλιέργειας μεταξύ των ασθενών με στέλεχος του *M. tuberculosis* ανθεκτικό στη ριφαμπικίνη και την ισονιαζίδη και των ασθενών με στέλεχος του *M. tuberculosis* ανθεκτικό επίσης σε δεύτερης γραμμής ενέσιμους παράγοντες ή φθοριοκινολόνες.

Τα ποσοστά ανταπόκρισης την Εβδομάδα 24 και την Εβδομάδα 120 (δηλ., περίπου 6 μήνες μετά τη διακοπή όλης της θεραπείας) παρουσιάζονται στον Πίνακα 3.

Πίνακας 3: Κατάσταση Μετατροπής Καλλιέργειας στη C208	
	Πληθυσμός mITT

Κατάσταση Μετατροπής Καλλιέργειας, n (%)	N	SIRTURO/BR	N	Εικονικό φάρμακο/BR
Σύνολο ανταποκρινόμενων την Εβδομάδα 24	66	52 (78,8%)	66	38 (57,6%)
Ασθενείς με στέλεχος του <i>M. tuberculosis</i> ανθεκτικό στη ριφαμπικίνη και την ισονιαζίδη	39	32 (82,1%)	45	28 (62,2%)
Ασθενείς με στέλεχος του <i>M. tuberculosis</i> ανθεκτικό στη ριφαμπικίνη και την ισονιαζίδη, και επίσης σε δεύτερης γραμμής ενέσιμους παράγοντες ή φθοριοκινολόνες	15	11 (73,3%)	12	4 (33,3%)
Σύνολο μη- ανταποκρινόμενων ^a την Εβδομάδα 24	66	14 (21,2%)	66	28 (42,4%)
Σύνολο ανταποκρινόμενων την Εβδομάδα 120	66	41 (62,1%)	66	29 (43,9%)
Ασθενείς με στέλεχος του <i>M. tuberculosis</i> ανθεκτικό στη ριφαμπικίνη και την ισονιαζίδη	39 ^b	27 (69,2%)	46 ^{b,c}	20 (43,5%)
Ασθενείς που έχουν προσβληθεί από στέλεχος του <i>M. tuberculosis</i> ανθεκτικό στη ριφαμπικίνη και την ισονιαζίδη, και επίσης σε δεύτερης γραμμής ενέσιμους παράγοντες ή φθοριοκινολόνες	15 ^b	9 (60,0%)	12 ^b	5 (41,7%)
Σύνολο μη- ανταποκρινόμενων ^a την Εβδομάδα 120	66	25 (37,9%)	66	37 (56,1%)
Αποτυχία μετατροπής	66	8 (12,1%)	66	15 (22,7%)
Υποτροπή ^d	66	6 (9,1%)	66	10 (15,2%)
Διέκοψαν αλλά παρουσίασαν μετατροπή	66	11 (16,7%)	66	12 (18,2%)

-
- ^a Οι ασθενείς που κατέληξαν κατά τη διάρκεια της δοκιμής ή διέκοψαν τη συμμετοχή τους στη δοκιμή θεωρήθηκαν ως μη-ανταποκρινόμενοι.
 - ^b Βαθμός ανθεκτικότητας βάσει αποτελεσμάτων κεντρικού εργαστηρίου για τον έλεγχο της ευαισθησίας στο φάρμακο δεν διατίθενται για 20 ασθενείς στον πληθυσμό mITT (12 στην ομάδα του SIRTURO και 8 στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου). Αυτοί οι ασθενείς αποκλείστηκαν από την ανάλυση υποομάδων σύμφωνα με τον βαθμό ανθεκτικότητας στο στέλεχος *M. tuberculosis*.
 - ^c Αποτελέσματα κεντρικού εργαστηρίου για τον έλεγχο της ευαισθησίας στο φάρμακο προέκυψαν για έναν ακόμα ασθενή που ελάμβανε εικονικό φάρμακο έπειτα από την ενδιάμεση ανάλυση την Εβδομάδα 24.
 - ^d Στη δοκιμή, ως υποτροπή ορίστηκε η θετική καλλιέργεια πτυέλων μετά ή κατά τη διάρκεια της θεραπείας έπειτα από προηγούμενη μετατροπή καλλιέργειας πτυέλων.

Κατά τη διάρκεια της δοκιμής, το 12,7% (10/79) των ασθενών κατέληξαν στην ομάδα θεραπείας με SIRTURO (N=79) σε σύγκριση με το 3,7% (3/81) των ασθενών στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου (N=81). Ένας θάνατος σημειώθηκε κατά τη διάρκεια της χορήγησης του SIRTURO. Ο διάμεσος χρόνος έως τον θάνατο για τους υπόλοιπους εννέα ασθενείς ήταν 344 ημέρες μετά την τελευταία λήψη του SIRTURO. Στην ομάδα θεραπείας με SIRTURO, η συχνότερη αιτία θανάτου όπως αναφέρθηκε από τον ερευνητή ήταν η TB (5 ασθενείς). Οι αιτίες θανάτου στους υπόλοιπους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με SIRTURO ποίκιλλαν. Κατά τη διάρκεια της δοκιμής, δεν υπήρχε ένδειξη προγενέστερης σημαντικής παράτασης του διαστήματος QTcF ή κλινικά σημαντικής δυσρυθμίας σε κανέναν από τους ασθενείς που κατέληξαν.

Η μελέτη C209 αξιολόγησε την ασφάλεια, την ανοχή και την αποτελεσματικότητα της θεραπείας με ανοικτής επισήμανσης SIRTURO διάρκειας 24 εβδομάδων στα πλαίσια ενός εξατομικευμένου θεραπευτικού σχήματος σε 233 ενήλικες ασθενείς των οποίων το επίχρισμα πτυέλου ήταν θετικό εντός 6 μηνών πριν από την προκαταρκτική αξιολόγηση. Η μελέτη περιελάμβανε ασθενείς με στελέχη *M. tuberculosis* και από τις τρεις κατηγορίες ανθεκτικότητας (ανθεκτικά σε ριφαμπικίνη και ισονιαζίδη, ανθεκτικά επίσης σε δεύτερης γραμμής ενέσιμους παράγοντες ή σε φθοριοκινολόνες, και ανθεκτικά επίσης σε δεύτερης γραμμής ενέσιμους παράγοντες και σε φθοριοκινολόνες).

Το κύριο καταληκτικό σημείο αποτελεσματικότητας ήταν ο χρόνος έως τη μετατροπή της καλλιέργειας πτυέλων κατά τη διάρκεια της θεραπείας με SIRTURO (διάμεση τιμή 57 ημέρες, για 205 ασθενείς με επαρκή στοιχεία). Την Εβδομάδα 24, η μετατροπή της καλλιέργειας πτυέλων παρατηρήθηκε σε 163/205 (79,5%) ασθενείς. Τα ποσοστά μετατροπής την Εβδομάδα 24 ήταν υψηλότερα (87,1%, 81/93) στους ασθενείς με απομονωμένα στελέχη *M. tuberculosis* ανθεκτικά μόνο σε ριφαμπικίνη και ισονιαζίδη, 77,3% (34/44) στους ασθενείς με πνευμονική TB οφειλόμενη σε *M. tuberculosis* ανθεκτικό σε ριφαμπικίνη, ισονιαζίδη, δεύτερης γραμμής ενέσιμους παράγοντες ή φθοριοκινολόνες και χαμηλότερα (54,1%, 20/37) στους ασθενείς με απομονωμένα στελέχη *M. tuberculosis* ανθεκτικά σε ριφαμπικίνη, ισονιαζίδη, δεύτερης γραμμής ενέσιμους παράγοντες και φθοριοκινολόνες. Ο βαθμός της ανθεκτικότητας βάσει των αποτελεσμάτων κεντρικού εργαστηρίου για έλεγχο της ευαισθησίας στο φάρμακο δεν διατίθεντο για 31 ασθενείς στον mITT πληθυσμό. Αυτοί οι ασθενείς αποκλείστηκαν από την ανάλυση υποομάδων σύμφωνα με τον βαθμό ανθεκτικότητας στο στέλεχος *M. tuberculosis*.

Την Εβδομάδα 120, παρατηρήθηκε μετατροπή της καλλιέργειας πτυέλων σε 148/205 (72,2%) ασθενείς. Τα ποσοστά μετατροπής την Εβδομάδα 120 ήταν υψηλότερα (73,1%, 68/93) στους ασθενείς με απομονωμένα στελέχη *M. tuberculosis* ανθεκτικά μόνο σε ριφαμπικίνη και ισονιαζίδη, 70,5% (31/44) στους ασθενείς με πνευμονική TB οφειλόμενη σε *M. tuberculosis* ανθεκτικό σε ριφαμπικίνη, ισονιαζίδη, δεύτερης γραμμής ενέσιμους παράγοντες ή φθοριοκινολόνες και χαμηλότερα (62,2%, 23/37) σε ασθενείς με απομονωμένα στελέχη *M. tuberculosis* ανθεκτικά σε ριφαμπικίνη, ισονιαζίδη, δεύτερης γραμμής ενέσιμους παράγοντες και φθοριοκινολόνες.

Τόσο την Εβδομάδα 24 όσο και την Εβδομάδα 120, τα ποσοστά των ασθενών με ανταπόκριση ήταν υψηλότερα για τους ασθενείς με 3 ή περισσότερες δραστικές ουσίες (*in vitro*) στην αγωγή υποβάθρου.

Στην ανοικτού σχεδιασμού δοκιμή C209, το 6,9% (16/233) των ασθενών κατέληξαν. Η συχνότερη αιτία θανάτου όπως αναφέρθηκε από τον ερευνητή ήταν η TB (9 ασθενείς). Οκτώ από τους εννέα ασθενείς που κατέληξαν από TB δεν είχαν παρουσιάσει μετατροπή ή είχαν υποτροπιάσει. Οι αιτίες θανάτου στους υπόλοιπους ασθενείς ποίκιλλαν.

Η STREAM Στάδιο 2 ήταν μια Φάσης III, ανοικτού σχεδιασμού, πολυκεντρική, ελεγχόμενη με δραστικό φάρμακο, τυχαιοποιημένη δοκιμή που διενεργήθηκε για την αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας και της ασφάλειας του SIRTURO σε συγχρηγήγηση με άλλα από στόματος φάρμακα κατά της TB για 40 εβδομάδες σε ασθενείς με επίχρισμα πτυέλου θετικό σε πνευμονική TB οφειλόμενη σε *M. tuberculosis* το οποίο ήταν ανθεκτικό τουλάχιστον σε ριφαμπικίνη, με ή χωρίς επιπλέον ανθεκτικότητα σε ισονιαζίδη και/ή σε δεύτερης γραμμής ενέσιμους παράγοντες ή φθοριοκινολόνες (αλλά όχι και στα δύο).

Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε μία από τέσσερις ομάδες θεραπείας:

- Ομάδα Α (N=32): η θεραπεία που χορηγείται σε τοπικό επίπεδο σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες ΠΟΥ 2011, συνιστώμενης διάρκειας 20 μηνών
- Ομάδα Β (N=202): διάρκειας 40 εβδομάδων θεραπεία ελέγχου με μοξιφλοξασίνη ή λεβοφλοξασίνη, κλοφαζιμίνη, εθαμβουτόλη, πυραζιναμίδα, η οποία συμπληρώθηκε με ενέσιμη καναμυκίνη, υψηλή δόση ισονιαζίδη και προθιοναμίδα κατά τις πρώτες 16 εβδομάδες (εντατική φάση)
- Ομάδα Γ (N=211): διάρκειας 40 εβδομάδων, μόνο από στόματος θεραπεία με SIRTURO, λεβοφλοξασίνη, κλοφαζιμίνη, εθαμβουτόλη και πυραζιναμίδα, η οποία συμπληρώθηκε με υψηλή δόση ισονιαζίδη και προθιοναμίδα κατά τις πρώτες 16 εβδομάδες (εντατική φάση)
- Ομάδα Δ (N=143): διάρκειας 28 εβδομάδων θεραπεία αποτελούμενη από SIRTURO, λεβοφλοξασίνη, κλοφαζιμίνη και πυραζιναμίδα, η οποία συμπληρώθηκε με ενέσιμη καναμυκίνη και υψηλότερη δόση ισονιαζίδης κατά τις πρώτες 8 εβδομάδες (εντατική φάση)

Το SIRTURO χορηγήθηκε στη δόση των 400 mg μία φορά την ημέρα τις πρώτες 2 εβδομάδες και στη δόση των 200 mg 3 φορές/εβδομάδα τις επόμενες 38 εβδομάδες (στην Ομάδα Γ) ή 26 εβδομάδες (στην Ομάδα Δ). Αλλαγές στο θεραπευτικό σχήμα επιτρέπονταν σύμφωνα με την κρίση του ερευνητή σε όλες τις ομάδες. Η ένταξη στις Ομάδες Α και Δ σταμάτησε πρώιμα λόγω αλλαγών στο πρότυπο φροντίδας για τη θεραπεία της TB.

Ο πρωτεύων στόχος ήταν να αξιολογηθεί κατά πόσο το ποσοστό των ασθενών με ευνοϊκή έκβαση αποτελεσματικότητας στην Ομάδα Γ ήταν μη κατώτερο από εκείνο στην Ομάδα Β την Εβδομάδα 76. Το κύριο μέτρο έκβασης της αποτελεσματικότητας ήταν το ποσοστό των ασθενών με ευνοϊκή έκβαση την Εβδομάδα 76. Η ευνοϊκή έκβαση την Εβδομάδα 76 ορίστηκε ως εξής: οι 2 τελευταίες διαδοχικές καλλιέργειες να ήταν αρνητικές και να μην υπήρχε δυσμενής έκβαση. Η μη ευνοϊκή έκβαση την Εβδομάδα 76 περιελάμβανε κλινικά σημαντικές αλλαγές στη θεραπεία, θνησιμότητα οποιασδήποτε αιτιολογίας, θετικό τουλάχιστον 1 από τα 2 τελευταία αποτελέσματα καλλιέργειών, ή μη ύπαρξη αποτελεσμάτων καλλιέργειας εντός του χρονικού παράθυρου της Εβδομάδας 76.

Στον συνολικό πληθυσμό της μελέτης (N=588), το 59,9 % ήταν άνδρες, η διάμεση ηλικία ήταν 32,7 έτη, 47,3% ήταν Ασιάτες, 36,6% ήταν Μαύροι, 16,2% ήταν Λευκοί και 16,5% είχαν συλλοίμωξη από HIV. Οι περισσότεροι ασθενείς είχαν πνευμονικό σπήλαιο (73,1%), με παρουσία πολλαπλών σπηλαίων στο 55,3% των ασθενών. Από τους 543 ασθενείς στον πληθυσμό κύριας αποτελεσματικότητας (πληθυσμός mITT, που ορίζεται ως οι ασθενείς με καλλιέργεια θετική για *M. tuberculosis* κατά τη διαλογή ή την τυχαιοποίηση), το 12,5% των απομονωμένων στελεχών *M. tuberculosis* του ασθενούς ήταν ανθεκτικά στη ριφαμπικίνη και ταυτόχρονα ευαίσθητα στην ισονιαζίδη, το 76,4% ήταν ανθεκτικά τουλάχιστον σε ριφαμπικίνη και ισονιαζίδη, ενώ το 11% ήταν ανθεκτικά σε ριφαμπικίνη, ισονιαζίδη και είτε δεύτερης γραμμής ενέσιμους παράγοντες είτε φθοριοκινολόνες.

Ο Πίνακας 4 παρουσιάζει το ποσοστό των ασθενών με ευνοϊκή ή μη ευνοϊκή έκβαση την Εβδομάδα 76 στη δοκιμή Φάσης III STREAM Στάδιο 2. Το ποσοστό των συμμετεχόντων με ευνοϊκή έκβαση την Εβδομάδα 76 ήταν 82,7% στην Ομάδα Γ σε σύγκριση με 71,1% στην Ομάδα Β. Η κύρια αιτία για μια δυσμενή έκβαση και στις δύο ομάδες ήταν η επέκταση ή η τροποποίηση του καθορισμένου θεραπευτικού σχήματος. Οι περιορισμοί της μελέτης περιελάμβαναν τον ανοιχτό σχεδιασμό της: επιτρέπονταν αλλαγές στα χορηγούμενα θεραπευτικά σχήματα σε περίπτωση αποτυχίας της θεραπείας, υποτροπής ή σοβαρής τοξικότητας.

Πίνακας 4: Κύρια Ανάλυση στη STREAM Στάδιο 2 (Δοκιμή Φάσης ΙΙΙ)

	Πληθυσμός mITT	
	SIRTURO ^a (N=196)	Δραστικό φάρμακο σύγκρισης ^b (N=187)
Ευνοϊκή έκβαση την Εβδομάδα 76 n (%)	162 (82,7)	133 (71,1)
Μη ευνοϊκή έκβαση την Εβδομάδα 76 n (%)	34 (17,3)	54 (28,9)
Λόγοι για τη μη ευνοϊκή έκβαση έως την Εβδομάδα 76 ^c		
Τροποποίηση ή παράταση της θεραπείας	16 (8,2)	43 (23,0)
Χωρίς αποτελέσματα καλλιέργειας εντός του χρονικού παράθυρου της Εβδομάδας 76	12 (6,1%)	7 (3,7)
Θάνατος έως την Εβδομάδα 76	5 (2,6)	2 (1,1)
Τουλάχιστον μία από τις τελευταίες 2 καλλιέργειες θετική την Εβδομάδα 76	1 (0,5)	2 (1,1)

mITT = τροποποιημένη πρόθεση θεραπείας

^a Ομάδα Γ: διάρκειας 40 εβδομάδων, μόνο από στόματος σχήμα, με SIRTURO, λεβοφλοξασίνη, κλοφαζιμίνη, εθαμβουτόλη και πυραζιναμίδη, που συμπληρώθηκε με υψηλή δόση ισονιαζίδη και προθιοναμίδη κατά τις πρώτες 16 εβδομάδες (εντατική φάση).

^b Ομάδα Β: διάρκειας 40 εβδομάδων θεραπεία ελέγχου με μοξιφλοξασίνη ή λεβοφλοξασίνη, κλοφαζιμίνη, εθαμβουτόλη, πυραζιναμίδη, που συμπληρώθηκε με ενέσιμη καναμυκίνη, υψηλή δόση ισονιαζίδη και προθιοναμίδη κατά τις πρώτες 16 εβδομάδες (εντατική φάση).

^c Οι ασθενείς κατηγοριοποιήθηκαν με βάση το πρώτο συμβάν που έκανε την έκβαση του ασθενούς μη ευνοϊκή. Από τους ασθενείς με μη ευνοϊκή έκβαση την Εβδομάδα 76 στην ομάδα ελέγχου, 29 ασθενείς είχαν τροποποίηση θεραπείας σε σχέση με τη θεραπεία που τους εκχωρήθηκε η οποία περιελάμβανε SIRTURO στο πλαίσιο σχήματος διάσωσης.

Η συχνότητα των θανάτων ήταν παρόμοια σε όλες τις ομάδες θεραπείας έως την Εβδομάδα 132. Στην ομάδα 40 εβδομάδων θεραπείας με SIRTURO, 11/211 (5,2%) ασθενείς κατέληξαν· η συχνότερη αιτία θανάτου σχετιζόταν με TB (5 ασθενείς). Στην ελεγχόμενη με δραστικό φάρμακο ομάδα 40 εβδομάδων θεραπείας, 8/202 (4,0%) ασθενείς κατέληξαν, συμπεριλαμβανομένων 4 από 29 ασθενείς οι οποίοι έλαβαν SIRTURO στο πλαίσιο θεραπείας διάσωσης· η συχνότερη αιτία θανάτου σχετιζόταν με παθολογικές καταστάσεις του αναπνευστικού συστήματος. Η προσαρμοσμένη διαφορά του ποσοστού θανατηφόρων ανεπιθύμητων συμβάντων ανάμεσα στην ομάδα 40 εβδομάδων με SIRTURO και την 40 εβδομάδων ελεγχόμενη με δραστικό φάρμακο ομάδα ήταν 1,2% [95% CI (-2,8%, 5,2%)].

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η φαρμακοκινητική, η ασφάλεια και η ανοχή του SIRTURO σε συνδυασμό με ένα θεραπευτικό σχήμα υποβάθρου αξιολογήθηκαν στη δοκιμή C211, μία μονού σκέλους, ανοικτού σχεδιασμού, πολλαπλών ομάδων Φάσης ΙΙ δοκιμή σε 45 ασθενείς με επιβεβαιωμένη ή πιθανή πνευμονική TB οφειλόμενη σε *M. tuberculosis* ανθεκτικό τουλάχιστον σε ριφαμικίνη.

Παιδιατρικοί ασθενείς (ηλικίας 12 ετών έως κάτω των 18 ετών)

Δεκαπέντε ασθενείς είχαν διάμεση ηλικία 16 έτη (εύρος: 14 έως 17 έτη), σωματικό βάρος 38 έως 75 kg και το 80% ήταν γυναίκες, το 53% Μαύροι, το 33% Λευκοί και το 13% Ασιάτες. Οι ασθενείς επρόκειτο να ολοκληρώσουν τουλάχιστον 24 εβδομάδες θεραπείας με SIRTURO χορηγούμενο στη δόση των 400 mg μία φορά την ημέρα τις πρώτες 2 εβδομάδες και στη δόση των 200 mg 3 φορές/εβδομάδα τις επόμενες 22 εβδομάδες χρησιμοποιώντας δισκία των 100 mg.

Στο υποσύνολο των ασθενών με θετική καλλιέργεια MGIT για πνευμονική TB κατά την έναρξη, η θεραπεία με σχήμα που περιελάμβανε SIRTURO οδήγησε σε μετατροπή της καλλιέργειας σε αρνητική στο 87,5% (7/8 ασθενείς με αξιολογήσιμη καλλιέργεια MGIT) την Εβδομάδα 24, επίδραση που διατηρήθηκε την Εβδομάδα 120.

Παιδιατρικοί ασθενείς (ηλικίας 5 ετών έως κάτω των 12 ετών)

Δεκαπέντε ασθενείς είχαν διάμεση ηλικία 7 έτη (εύρος: 5 έως 10 έτη), σωματικό βάρος 14 έως 36 kg και το 60% ήταν γυναίκες, το 60% Μαύροι, το 33% Λευκοί και το 7% Ασιάτες. Οι ασθενείς επρόκειτο να ολοκληρώσουν τουλάχιστον 24 εβδομάδες θεραπείας με SIRTURO χορηγούμενο στη δόση των 200 mg μία φορά την ημέρα τις πρώτες 2 εβδομάδες και στη δόση των 100 mg 3 φορές/εβδομάδα τις επόμενες 22 εβδομάδες χρησιμοποιώντας δισκία των 20 mg.

Στο υποσύνολο των ασθενών με θετική καλλιέργεια MGIT για πνευμονική TB στην έναρξη της μελέτης, η θεραπεία με σχήμα που περιελάμβανε SIRTURO οδήγησε σε μετατροπή της καλλιέργειας σε αρνητική στο 100% των ασθενών (3/3 ασθενείς με αξιολογήσιμη καλλιέργεια MGIT) την Εβδομάδα 24, επίδραση που διατηρήθηκε την Εβδομάδα 120.

Παιδιατρικοί ασθενείς (ηλικίας 2 ετών έως κάτω των 5 ετών)

Δεκαπέντε ασθενείς είχαν διάμεση ηλικία 3,8 έτη (εύρος: 2,0 έως 4,9 έτη), σωματικό βάρος 10 έως 16 kg και το 47% ήταν κορίτσια, το 27% Μαύροι και το 73% Ασιάτες. Οι ασθενείς επρόκειτο να ολοκληρώσουν τουλάχιστον 24 εβδομάδες θεραπείας με SIRTURO χορηγούμενο στη δόση των 80 mg έως 120 mg μία φορά την ημέρα τις πρώτες 2 εβδομάδες και στη δόση των 40 mg έως 60 mg 3 φορές/εβδομάδα τις επόμενες 22 εβδομάδες με βάση το βάρος, χρησιμοποιώντας δισκία των 20 mg.

Στον ένα ασθενή με θετική καλλιέργεια MGIT για πνευμονική TB κατά την έναρξη, η θεραπεία με σχήμα που περιελάμβανε SIRTURO οδήγησε σε μετατροπή της καλλιέργειας σε αρνητική (1/1 ασθενής με αξιολογήσιμη καλλιέργεια MGIT) την Εβδομάδα 24, επίδραση που διατηρήθηκε την Εβδομάδα 120.

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει αναβολή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με το SIRTURO σε μία ή περισσότερες υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού στην αντιμετώπιση του *M. tuberculosis* ανθεκτικού τουλάχιστον σε ριφαμπικίνη και ισονιαζίδη (βλέπε παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση).

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Οι φαρμακοκινητικές ιδιότητες της βεδακιλίνης έχουν αξιολογηθεί σε υγιείς ενήλικες και ασθενείς ηλικίας 2 ετών και άνω με ενεργή TB. Η έκθεση στη βεδακιλίνη ήταν χαμηλότερη στους ασθενείς με πνευμονική TB οφειλόμενη σε *M. tuberculosis* ανθεκτικό τουλάχιστον σε ριφαμπικίνη και ισονιαζίδη από ό,τι στους υγιείς ενήλικες.

Σε ενήλικες ασθενείς με πνευμονική TB, έπειτα από 2 εβδομάδες χορήγησης βεδακιλίνης σε δόση 400 mg μία φορά την ημέρα, οι μέσες τιμές (SD) της C_{max} και της AUC_{24h} , ng h/ml ήταν 3060 (1124) ng/ml και 41510 (15064) ng h/ml, αντίστοιχα, για τη βεδακιλίνη και 326 (135) ng/ml και 7267 (3029) ng h/ml, αντίστοιχα, για τον μεταβολίτη M2. Έπειτα από 38 εβδομάδες χορήγησης βεδακιλίνης σε δόση 200 mg τρεις φορές την εβδομάδα, οι μέσες τιμές (SD) της C_{max} και της AUC_{168h} , ng h/ml ήταν 1787 (666) ng/ml και 168376 (74476) ng h/ml, αντίστοιχα, για τη βεδακιλίνη και 246 (103) ng/ml και 39540 (17220) ng h/ml, αντίστοιχα, για τον μεταβολίτη M2.

Απορρόφηση

Οι μέγιστες συγκεντρώσεις στο πλάσμα (C_{max}) επιτυγχάνονται κατά κανόνα περίπου 5 ώρες μετά τη δόση. Η C_{max} και η περιοχή υπό την καμπύλη συγκέντρωσης στο πλάσμα- χρόνου (AUC) αυξήθηκαν ανάλογα έως τα 700 mg εφάπαξ δόση και άπαξ ημερησίως για 14 ημέρες. Η χορήγηση της βεδακιλίνης μαζί με τροφή αύξησε τη σχετική βιοδιαθεσιμότητα κατά περίπου 2 φορές σε σύγκριση με τη χορήγηση σε κατάσταση νηστείας. Ως εκ τούτου, η βεδακιλίνη πρέπει να λαμβάνεται μαζί με τροφή για την ενίσχυση της από στόματος βιοδιαθεσιμότητας της.

Κατανομή

Η σύνδεση της βεδακιλίνης σε πρωτεΐνες του πλάσματος είναι > 99,9% σε όλα τα είδη που έχουν ελεγχθεί, συμπεριλαμβανομένου του ανθρώπου. Η σύνδεση του δραστικού μεταβολίτη της, M2, σε πρωτεΐνες του πλάσματος στον άνθρωπο είναι τουλάχιστον 99,8%. Σε ζώα, η βεδακιλίνη και ο M2 κατανέμονται εκτεταμένα στους περισσότερους ιστούς, ωστόσο η πρόσληψη στον εγκέφαλο είναι χαμηλή.

Βιομετασχηματισμός

Το CYP3A4 είναι το κύριο ισοένζυμο του CYP που εμπλέκεται *in vitro* στο μεταβολισμό της βεδακιλίνης και στο σχηματισμό και τον μεταβολισμό του M2.

In vitro, η βεδακιλίνη δεν αναστέλλει σημαντικά τη δραστηριότητα κανενός από τα ένζυμα του CYP450 που ελέγχθηκαν (CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8/9/10, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4, CYP3A4/5 και CYP4A) και δεν επάγει τη δραστηριότητα των CYP1A2, CYP2C9 ή CYP2C19.

Η βεδακιλίνη και ο M2 δεν ήταν υποστρώματα της Pgp *in vitro*. Η βεδακιλίνη ήταν ένα ασθενές υπόστρωμα του OCT1, του OATP1B1 και του OATP1B3 *in vitro*, ενώ ο M2 δεν ήταν. Η βεδακιλίνη δεν ήταν υπόστρωμα του MRP2 και του BCRP *in vitro*. Η βεδακιλίνη και ο M2 δεν αναστέλλουν τους μεταφορείς P-gp, OATP1B1, OATP1B3, BCRP, OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, MATE1 και MATE2 σε κλινικά σχετικές συγκεντρώσεις *in vitro*. Μία *in vitro* μελέτη υπέδειξε ένα ενδεχόμενο για τη βεδακιλίνη να αναστέλλει το BCRP στις συγκεντρώσεις που επιτυγχάνονται στο έντερο μετά από στόματος χορήγηση. Η κλινική συσχέτιση είναι άγνωστη.

Αποβολή

Με βάση τις προκλινικές μελέτες, το μεγαλύτερο μέρος της χορηγούμενης δόσης αποβάλλεται στα κόπρανα. Η απέκκριση της αμετάβλητης βεδακιλίνης στα ούρα ήταν < 0,001% της δόσης σε κλινικές μελέτες, υποδηλώνοντας ότι η νεφρική κάθαρση της αρχικής δραστικής ουσίας είναι ασήμαντη. Μετά την επίτευξη της C_{max}, οι συγκεντρώσεις της βεδακιλίνης ελαττώνονται τρι-εκθετικά. Η μέση τελική ημιπερίοδος ζωής της αποβολής τόσο της βεδακιλίνης όσο και του M2 είναι περίπου 5 μήνες (κυμαίνεται από 2 έως 8 μήνες). Αυτή η μακρά φάση τελικής αποβολής αντικατοπτρίζει πιθανώς τη βραδεία αποδέσμευση της βεδακιλίνης και του M2 από τους περιφερικούς ιστούς.

Ειδικοί πληθυσμοί

Έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας

Μελέτη εφάπαξ δόσης SIRTURO σε 8 συμμετέχοντες με μέτρια έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας (κατά Child-Pugh B), κατέδειξε ότι η έκθεση στη βεδακιλίνη και στο M2 (AUC_{67h}) ήταν 19% χαμηλότερη από ότι σε υγιείς συμμετέχοντες. Δεν απαιτείται τροποποίηση της δόσης σε ασθενείς με ήπια ή μέτρια έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας. Η βεδακιλίνη δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με σοβαρή έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας (βλέπε παράγραφο 4.2).

Νεφρική δυσλειτουργία

Το SIRTURO έχει μελετηθεί κυρίως σε ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία. Η νεφρική απέκκριση της αμετάβλητης βεδακιλίνης είναι ασήμαντη (< 0,001%).

Σε μία ανάλυση φαρμακοκινητικής πληθυσμού σε ασθενείς με φυματίωση που έλαβαν θεραπεία με SIRTURO 200 mg τρεις φορές την εβδομάδα, η κάθαρση της κρεατινίνης (εύρος: 40 έως 227 ml/min) δεν βρέθηκε να επηρεάζει τις φαρμακοκινητικές παραμέτρους της βεδακιλίνης. Ως εκ τούτου, η ήπια ή η μέτρια νεφρική δυσλειτουργία δεν αναμένεται να έχουν κλινικά σημαντική επίδραση στην έκθεση στη βεδακιλίνη. Ωστόσο, σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης < 30 ml/min) ή νεφροπάθεια τελικού σταδίου για τους οποίους απαιτείται αιμοδιύλιση ή περιτοναϊκή κάθαρση, οι συγκεντρώσεις της βεδακιλίνης ενδέχεται να αυξηθούν λόγω της μεταβολής της απορρόφησης, της κατανομής και του μεταβολισμού της δραστικής ουσίας που αποδίδεται

δευτερογενώς στη νεφρική δυσλειτουργία. Καθώς η βεδακιλίνη συνδέεται σε υψηλό βαθμό σε πρωτεΐνες του πλάσματος, δεν θεωρείται πιθανό να απομακρυνθεί σε σημαντικό βαθμό από το πλάσμα με την αιμοδιύλιση ή την περιτοναϊκή κάθαρση.

Παιδιατρικοί ασθενείς

Σε παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας 2 ετών έως κάτω των 18 ετών, η αναμενόμενη κατά μέσο όρο (90% διάστημα πρόβλεψης) έκθεση στη βεδακιλίνη στο πλάσμα (AUC_{168h}) την Εβδομάδα 24 κατά τη θεραπεία με το συνιστώμενο δοσολογικό σχήμα που βασίζεται στο σωματικό βάρος είναι:

- Για 7 kg έως κάτω των 15 kg: 123 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ (49,4 έως 307 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$)
- Για 15 kg έως κάτω των 30 kg: 152 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ (54,3 έως 313 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$)
- Για 30 έως 40 kg: 229 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ (68,0 έως 484 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$)
- Για άνω των 40 kg: 165 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ (51,2 έως 350 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$)

Κατά μέσο όρο η έκθεση στη βεδακιλίνη στο πλάσμα (AUC_{168h}) την Εβδομάδα 24 στους ενήλικες προβλέφθηκε να είναι 127 $\mu\text{g h/ml}$ (90% διάστημα πρόβλεψης: 39,7 έως 249 $\mu\text{g h/ml}$).

Η φαρμακοκινητική του SIRTURO σε παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας κάτω των 2 ετών ή σωματικού βάρους κάτω των 7 kg δεν έχει τεκμηριωθεί.

Ηλικιωμένοι ασθενείς

Σε μία ανάλυση φαρμακοκινητικής πληθυσμού σε ασθενείς με φυματίωση που έλαβαν θεραπεία με SIRTURO, δεν διαπιστώθηκε επίδραση της ηλικίας στη φαρμακοκινητική της βεδακιλίνης.

Σε πέντε ασθενείς ηλικίας 65 έως 69 ετών, η συστηματική έκθεση στη βεδακιλίνη ήταν παρόμοια με εκείνη των άλλων ενηλίκων.

Φυλή

Σε μία ανάλυση φαρμακοκινητικής πληθυσμού σε ασθενείς με φυματίωση που έλαβαν θεραπεία με SIRTURO, η έκθεση στη βεδακιλίνη βρέθηκε να είναι χαμηλότερη σε μαύρους ασθενείς από ότι σε ασθενείς από άλλες φυλές. Αυτή η χαμηλότερη έκθεση στη βεδακιλίνη σε Μαύρους ασθενείς δεν συσχετίστηκε με χαμηλότερη αποτελεσματικότητα στις κλινικές μελέτες, και δεν απαιτήθηκε προσαρμογή της δόσης.

Φύλο

Σε μία ανάλυση φαρμακοκινητικής πληθυσμού σε ασθενείς με φυματίωση που έλαβαν θεραπεία με SIRTURO, δεν παρατηρήθηκε κλινικά σημαντικές διαφορές στην έκθεση μεταξύ ανδρών και γυναικών.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Έχουν διενεργηθεί τοξικολογικές μελέτες σε ζώα με χορήγηση βεδακιλίνης έως και 3 μήνες σε ποντίκια, έως 6 μήνες σε επίμυες και έως 9 μήνες σε σκύλους. Η έκθεση στο πλάσμα της βεδακιλίνης (AUC) σε επίμυες και σκύλους ήταν παρόμοια με εκείνη που παρατηρήθηκε σε ανθρώπους. Η βεδακιλίνη συσχετίστηκε με επιδράσεις σε όργανα-στόχο όπως το μονοκυτταρικό φαγοκυτταρικό σύστημα (MPS), οι σκελετικοί μύες, το ήπαρ, ο στόμαχος, το πάγκρεας και ο καρδιακός μυς. Όλες αυτές οι τοξικότητες με εξαίρεση τις επιδράσεις στο MPS παρακολούθηθηκαν κλινικώς. Στο MPS όλων των ειδών, επίσης παρατηρήθηκαν μακροφάγα που φέρουν χρωστική και/ή αφρώδη μακροφάγα σε διάφορους ιστούς, εικόνα που συνάδει με φωσφολιπίδωση. Η σημασία της φωσφολιπίδωσης στον άνθρωπο δεν είναι γνωστή. Οι περισσότερες μεταβολές που παρατηρήθηκαν παρουσιάστηκαν μετά από παρατεταμένη ημερήσια χορήγηση της δόσης και επακόλουθες αυξήσεις των συγκεντρώσεων της δραστικής ουσίας στο πλάσμα και τους ιστούς. Μετά τη διακοπή της θεραπείας, όλες οι ενδείξεις τοξικότητας παρουσίασαν τουλάχιστον μερική έως καλή ανάκαμψη.

Σε μία μελέτη καρκινογένεσης σε αρουραίους, η βεδακιλίνη, στις υψηλές δόσεις των 20 mg/kg/ημέρα στα αρσενικά και 10 mg/kg/ημέρα στα θηλυκά, δεν επήγαγε οποιαδήποτε σχετιζόμενη με τη θεραπεία αύξηση της επίπτωσης καρκίνου. Σε σύγκριση με τις εκθέσεις (AUC) που παρατηρήθηκαν σε ασθενείς με πνευμονική TB στις δοκιμές Φάσης II με βεδακιλίνη, οι εκθέσεις (AUC) σε αρουραίους

σε υψηλές δόσεις ήταν παρόμοιες στα αρσενικά και 2 φορές υψηλότερες στα θηλυκά για τη βεδακιλίνη, και 3 φορές υψηλότερες στα αρσενικά και 2 φορές υψηλότερες στα θηλυκά για τον M2.

In vitro και *in vivo* έλεγχοι γονοτοξικότητας υπέδειξαν ότι η βεδακιλίνη δεν είχε μεταλλαξιογόνο ή κλαστογόνο δράση.

Η βεδακιλίνη δεν είχε καμία επίδραση στη γονιμότητα κατά την αξιολόγηση σε θηλυκούς επίμυες. Τρεις από τους 24 αρσενικούς επίμυες που έλαβαν θεραπεία με υψηλές δόσεις βεδακιλίνης απέτυχαν να παράγουν απογόνους στη μελέτη γονιμότητας. Σε αυτά τα ζώα σημειώθηκε φυσιολογική σπερματογένεση και φυσιολογική ποσότητα σπερματοζωαρίων στην επιδιδυμίδα. Δεν παρατηρήθηκαν δομικές ανωμαλίες στους όρχεις και στην επιδιδυμίδα μετά από 6 μήνες θεραπείας με βεδακιλίνη. Δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές, σχετιζόμενες με τη βεδακιλίνη επιπτώσεις στις παραμέτρους αναπτυξιακής τοξικότητας σε επίμυες και κονίκλους. Η αντίστοιχη έκθεση στο πλάσμα (AUC) ήταν 2 φορές υψηλότερη στους επίμυες σε σχέση με τον άνθρωπο. Σε μία μελέτη προγεννητικής και μεταγεννητικής ανάπτυξης σε επίμυες, δεν παρατηρήθηκαν ανεπιθύμητες ενέργειες σε μητρική έκθεση στο πλάσμα (AUC) παρόμοια με αυτή στους ανθρώπους και έκθεση στους απογόνους 3 φορές μεγαλύτερη από εκείνη σε ενήλικες ανθρώπους. Σε κανένα επίπεδο δόσης δεν παρατηρήθηκε επίδραση κατά τη διάρκεια θεραπείας της μητέρας με βεδακιλίνη στη σεξουαλική ωρίμανση, στην ανάπτυξη συμπεριφοράς, στο ζευγάρωμα, στη γονιμότητα ή στην αναπαραγωγική ικανότητα των ζώων της γενιάς F1. Μειώσεις του σωματικού βάρους σε νεογνά παρατηρήθηκαν στις ομάδες υψηλών δόσεων κατά την περίοδο της γαλουχίας μετά την έκθεση σε βεδακιλίνη μέσω του γάλακτος και δεν οφείλονταν στην ενδομήτρια έκθεση. Οι συγκεντρώσεις της βεδακιλίνης στο γάλα ήταν 6 έως 12 φορές υψηλότερες από τη μέγιστη παρατηρούμενη συγκέντρωση στο μητρικό πλάσμα.

Σε μία μελέτη τοξικότητας σε αρουραίους νεαρής ηλικίας, το επίπεδο χωρίς παρατηρούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες (NOAEL) ήταν 15 mg/kg/ημέρα (μέγιστη δόση 45 mg/kg/ημέρα) για παρατηρηθείσες περιπτώσεις διάχυτης φλεγμονής και/ή εκφύλισης στους σκελετικούς μύες (αναστρέψιμες), στον οισοφάγο (αναστρέψιμη) και στη γλώσσα (αναστρέψιμη), υπερτροφίας ήπατος (αναστρέψιμη) και κορτικομυελικής νεφρασβέστωσης (μερική ανάκαμψη στα αρσενικά και μη ανάκαμψη στα θηλυκά εντός 8 εβδομάδων μετά το τέλος της έκθεσης). Το NOAEL αντιστοιχεί σε AUC_{24h} πλάσματος 13,1 και 35,6 μg h/ml για τη βεδακιλίνη (~0,7x κλινική δόση) και 10,5 και 16,3 μg h/ml για τον μεταβολίτη *N*-monodesmethyl της βεδακιλίνης (M2) σε αρσενικά και θηλυκά (~1,8x κλινική δόση), αντίστοιχα.

Αξιολόγηση Περιβαλλοντικού Κινδύνου (ERA)

Μελέτες αξιολόγησης περιβαλλοντικού κινδύνου έχουν αποδείξει ότι η βεδακιλίνη έχει τη δυνατότητα να είναι ανθεκτική, βιοσυσσωρεύσιμη και τοξική για το περιβάλλον (βλέπε παράγραφο 6.6).

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

SIRTURO 20 mg δισκίο

Μικροκρυσταλλική κυτταρίνη

Κροσποβιδόνη

Οξείδιο του πυριτίου, κolloειδές άνυδρο

Υπρομελλόζη

Πολυσορβικό 20

Στεατυλοφουμαρικό νάτριο

SIRTURO 100 mg δισκίο

Μονοϋδρική λακτόζη

Άμυλο αραβοσίτου

Υπρομελλόζη

Πολυσορβικό 20

Μικροκρυσταλλική κυτταρίνη
Διασταυρούμενη νατριούχος καρμελλόζη
Οξείδιο του πυριτίου, κολλοειδές άνυδρο
Στεατικό μαγνήσιο

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

SIRTURO 20 mg δισκία
3 χρόνια

SIRTURO 100 mg δισκία
3 χρόνια

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Το φαρμακευτικό αυτό προϊόν δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες θερμοκρασίας για τη φύλαξή του.

SIRTURO 20 mg δισκία
Φυλάσσετε στον αρχικό περιέκτη και διατηρείτε τον περιέκτη καλά κλεισμένο για να προστατεύεται από το φως και την υγρασία. Μην αφαιρείτε το αφυγραντικό.

SIRTURO 100 mg δισκία
Φυλάσσετε στον αρχικό περιέκτη ή συσκευασία για να προστατεύεται από το φως.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

SIRTURO 20 mg δισκία
Λευκή, αδιαφανής φιάλη από πολυαιθυλένιο υψηλής πυκνότητας (HDPE) με πώμα ασφαλείας για τα παιδιά από πολυπροπυλένιο (PP) με αεροστεγές κάλυμμα αλουμινίου. Κάθε φιάλη περιέχει 60 δισκία και αφυγραντικό γέλης οξειδίου του πυριτίου.

SIRTURO 100 mg δισκία
Λευκή φιάλη από HDPE με πώμα ασφαλείας για τα παιδιά από PP με αεροστεγές κάλυμμα αλουμινίου η οποία περιέχει 188 δισκία.

Κουτί που περιέχει 4 ταινίες κυψέλης, της οποίας τα δισκία αποσπώνται με πίεση (που περιέχουν 6 δισκία ανά ταινία). Τα δισκία συσκευάζονται σε κυψέλες από φύλλο αλουμινίου/αλουμινίου.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν πιθανά να προκαλέσει κίνδυνο στο περιβάλλον (βλέπε παράγραφο 5.3).

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις (βλέπε παράγραφο 5.3).

Το δισκίο SIRTURO 20 mg μπορεί επίσης να χορηγηθεί μέσω σωλήνα σίτισης (8 French ή μεγαλύτερο) ως εξής:

- Διασπείρετε 5 δισκία ή λιγότερα σε 50 ml μη ανθρακούχου νερού και αναμείξτε καλά. Το μείγμα πρέπει να είναι λευκό έως σχεδόν λευκό με αναμενόμενα ορατά σωματίδια.
- Χορηγήστε αμέσως μέσω σωλήνα σίτισης.
- Επαναλάβετε με επιπλέον δισκία έως την επίτευξη της επιθυμητής δόσης.

- Πραγματοποιήστε πλύση και έκπλυση με επιπλέον 25 ml νερού για να βεβαιωθείτε ότι δεν υπάρχουν υπολείμματα δισκίων στα υλικά που χρησιμοποιούνται για την παρασκευή ή στον σωλήνα σίτισης.
- Λάβετε μαζί με τροφή.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 5 Μαρτίου 2014
Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 21 Νοεμβρίου 2023

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

ΗΗ/ΜΜ/202Ε

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων <https://www.ema.europa.eu/>.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ

- Α. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- Β. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ

Όνομα και διεύθυνση του(των) παρασκευστή(ών) που είναι υπεύθυνος(οι) για την αποδέσμευση των παρτίδων

Janssen Pharmaceutica NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Βέλγιο

B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται περιορισμένη ιατρική συνταγή (βλ. παράρτημα Ι: Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος, παράγραφος 4.2).

Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

- **Εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας (PSURs)**

Οι απαιτήσεις για την υποβολή των PSURs για το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στην παράγραφο 7, του άρθρου 107γ, της οδηγίας 2001/83/ΕΚ και κάθε επακόλουθης επικαιροποίησης όπως δημοσιεύεται στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

- **Σχέδιο διαχείρισης κινδύνου (ΣΔΚ)**

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα διεξάγει τις απαιτούμενες δραστηριότητες και παρεμβάσεις φαρμακοεπαγρύπνησης όπως παρουσιάζονται στο συμφωνηθέν ΣΔΚ που παρουσιάζεται στην ενότητα 1.8.2 της άδειας κυκλοφορίας και οποιεσδήποτε επακόλουθες εγκεκριμένες αναθεωρήσεις του ΣΔΚ.

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

- Μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού οργανισμού Φαρμάκων,
- Οποτεδήποτε τροποποιείται το σύστημα διαχείρισης κινδύνου, ειδικά ως αποτέλεσμα λήψης νέων πληροφοριών που μπορούν να επιφέρουν σημαντική αλλαγή στη σχέση οφέλους-κινδύνου ή ως αποτέλεσμα της επίτευξης ενός σημαντικού οροσήμου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου).

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ
ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Α. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

SIRTURO 20 mg δισκία
βεδακιλίνη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε δισκίο περιέχει βεδακιλίνη φουμαρική που ισοδυναμεί με 20 mg βεδακιλίνης.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών για περισσότερες πληροφορίες.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

60 δισκία

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.
Από στόματος χρήση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε στον αρχικό περιέκτη και διατηρείτε τον περιέκτη καλά κλεισμένο για να προστατεύεται από το φως και την υγρασία. Μην αφαιρείτε το αφυγραντικό.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

Αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει κίνδυνο στο περιβάλλον. Κάθε αχρησιμοποίητο φάρμακο πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/13/901/003

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

sirturo 20 mg

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC
SN
NN

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΕΤΙΚΕΤΑ ΦΙΑΛΗΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

SIRTURO 20 mg δισκία
βεδακιλίνη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε δισκίο περιέχει βεδακιλίνη φουμαρική που ισοδυναμεί με 20 mg βεδακιλίνης.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

60 δισκία

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.
Από στόματος χρήση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε στον αρχικό περιέκτη και διατηρείτε καλά κλεισμένο για να προστατεύεται από το φως και την υγρασία. Μην αφαιρείτε το αφυγραντικό.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

Αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει κίνδυνο στο περιβάλλον. Κάθε αχρησιμοποίητο φάρμακο πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/13/901/003

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

SIRTURO 100 mg δισκία
βεδακιλίνη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε δισκίο περιέχει βεδακιλίνη φουμαρική που ισοδυναμεί με 100 mg βεδακιλίνης.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Περιέχει μονοϋδρική λακτόζη.
Για περισσότερες πληροφορίες διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

188 δισκία

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.
Από στόματος χρήση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δε βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε στον αρχικό περιέκτη για να προστατεύεται από το φως.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

Το φάρμακο αυτό μπορεί να προκαλέσει κίνδυνο στο περιβάλλον. Κάθε αχρησιμοποίητο φάρμακο πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/13/901/001

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

sirturo 100 mg

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC
SN
NN

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΕΤΙΚΕΤΑ ΦΙΑΛΗΣ**

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

SIRTURO 100 mg δισκία
βεδακιλίνη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε δισκίο περιέχει βεδακιλίνη φουμαρική που ισοδυναμεί με 100 mg βεδακιλίνης.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Περιέχει μονοϋδρική λακτόζη.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

188 δισκία

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.
Από στόματος χρήση.

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ
ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ
ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δε βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε στον αρχικό περιέκτη για να προστατεύεται από το φως.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ
--

Το φάρμακο αυτό μπορεί να προκαλέσει κίνδυνο στο περιβάλλον. Κάθε αχρησιμοποίητο φάρμακο πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/13/901/001

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

SIRTURO 100 mg δισκία
βεδακιλίνη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε δισκίο περιέχει βεδακιλίνη φουμαρική που ισοδυναμεί με 100 mg βεδακιλίνης.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Περιέχει μονοϋδρική λακτόζη.
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών για περισσότερες πληροφορίες.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

24 δισκία

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.
Από στόματος χρήση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από το φως.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

Το φάρμακο αυτό μπορεί να προκαλέσει κίνδυνο στο περιβάλλον. Κάθε αχρησιμοποίητο φάρμακο πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/13/901/002

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

sirturo 100 mg

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC
SN
NN

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΚΥΨΕΛΗΣ (BLISTER) Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ (STRIPS)

ΚΥΨΕΛΗ (BLISTER)

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

SIRTURO 100 mg δισκία
βεδακλίνη

2. ΟΝΟΜΑ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Janssen-Cilag International NV

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ<, ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΔΟΤΗ ΚΑΙ ΚΩΔΙΚΟΙ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ>

Παρτίδα

5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον ασθενή

SIRTURO 20 mg δισκία βεδακιλίνη

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν αρχίσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για εσάς.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα συμπτώματα της ασθένειάς τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών

1. Τι είναι το SIRTURO και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το SIRTURO
3. Πώς να πάρετε το SIRTURO
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το SIRTURO
6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το SIRTURO και ποια είναι η χρήση του

Το SIRTURO περιέχει τη δραστική ουσία βεδακιλίνη.

Το SIRTURO είναι ένας τύπος αντιβιοτικού. Τα αντιβιοτικά είναι φάρμακα που σκοτώνουν τα βακτήρια που προκαλούν νοσήματα.

Το SIRTURO χρησιμοποιείται για την αντιμετώπιση της φυματίωσης που επηρεάζει τους πνεύμονες όταν η νόσος έχει γίνει ανθεκτική τουλάχιστον σε ριφαμπικίνη και ισονιαζίδη, που είναι επίσης αντιβιοτικά.

Το SIRTURO πρέπει να λαμβάνεται πάντα μαζί με άλλα φάρμακα για την αντιμετώπιση της φυματίωσης.

Χρησιμοποιείται σε ενήλικες και παιδιά (2 ετών και άνω και με σωματικό βάρος τουλάχιστον 7 kg).

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το SIRTURO

Μην πάρετε το SIRTURO

- σε περίπτωση αλλεργίας στη βεδακιλίνη ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6). Μην πάρετε το SIRTURO εάν αυτό ισχύει σε εσάς. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας πριν πάρετε το SIRTURO.

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Απευθυνθείτε στον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας πριν πάρετε το SIRTURO αν:

- είχατε μία μη φυσιολογική καταγραφή της καρδιακής δραστηριότητας σε ένα ηλεκτροκαρδιογράφημα (ΗΚΓ) ή καρδιακή ανεπάρκεια
- έχετε προσωπικό ή οικογενειακό ιστορικό ενός καρδιακού προβλήματος που ονομάζεται «συγγενές σύνδρομο μακρού QT»
- παίρνετε άλλα φάρμακα, καθώς ορισμένα μπορεί να αυξήσουν τον κίνδυνο ανεπιθύμητων ενεργειών

- έχετε μειωμένη λειτουργία του θυρεοειδούς αδένος. Αυτό μπορεί να διαπιστωθεί με μία εξέταση αίματος
- πάσχετε από ηπατική νόσο ή καταναλώνετε οινόπνευματώδη σε τακτική βάση
- έχετε χαμηλό επίπεδο καλίου στο αίμα. Αυτό μπορεί να διαπιστωθεί σε μια εξέταση αίματος
- έχετε λοίμωξη από ιό ανθρώπινης ανοσοανεπάρκειας (HIV).

Αν κάποιο από τα παραπάνω ισχύει για εσάς (ή αν δεν είστε σίγουροι), μιλήστε με τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας πριν χρησιμοποιήσετε το SIRTURO.

Παιδιά και έφηβοι

Σε εφήβους σωματικού βάρους 30 έως 40 kg, τα επίπεδα του SIRTURO στο αίμα έχουν προβλεφθεί να είναι υψηλότερα από ότι στους ενήλικες. Αυτό μπορεί να σχετίζεται με έναν αυξημένο κίνδυνο μη φυσιολογικών καρδιακών ευρημάτων σε ένα ΗΚΓ (ονομάζεται παράταση διαστήματος QT) ή αυξημένων ηπατικών ενζύμων (φαίνονται στην εξέταση αίματος). Απευθυνθείτε στον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας πριν πάρετε το SIRTURO.

Μην δώσετε το φάρμακο αυτό σε παιδιά ηλικίας κάτω των 2 ετών ή με σωματικό βάρος κάτω των 7 kg διότι δεν έχει μελετηθεί σε αυτούς τους ασθενείς.

Άλλα φάρμακα και SIRTURO

Άλλα φάρμακα ενδέχεται να επηρεάσουν το SIRTURO. Ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα.

Τα ακόλουθα είναι παραδείγματα φαρμάκων που ενδέχεται να λάβουν ασθενείς με πνευμονική φυματίωση οφειλόμενη σε *M. tuberculosis* ανθεκτικό τουλάχιστον σε ριφαμπικίνη και ισονιαζίδη και τα οποία μπορεί ενδεχομένως να αλληλεπιδράσουν με το SIRTURO:

Φάρμακο (όνομα της δραστικής ουσίας)	Σκοπός του φαρμάκου
ριφαμπικίνη, ριφαπεντίνη, ριφαβουτίνη	για την αντιμετώπιση ορισμένων λοιμώξεων όπως η φυματίωση (αντιμυκοβακτηριακό)
εφαβιρένζη, ετραβιρίνη	για την αντιμετώπιση λοίμωξης από τον ιό HIV (αντιρετροϊκοί μη νουκλεοσιδικοί αναστολείς της ανάστροφης μεταγραφάσης)
καρβαμαζεπίνη, φαινυτοΐνη	για την αντιμετώπιση επιληπτικών κρίσεων (αντεπιληπτικά)
Υπερικόν ή βαλσαμόχορτο (<i>Hypericum perforatum</i>)	ένα φυτικό προϊόν για την ανακούφιση του άγχους

Το SIRTURO με οινόπνευματώδη

Δεν πρέπει να καταναλώνετε οινόπνευματώδη κατά τη λήψη SIRTURO.

Κύηση και θηλασμός

Εάν είστε έγκυος ή θηλάζετε, νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί, ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας πριν πάρετε αυτό το φάρμακο.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων

Ενδέχεται να αισθανθείτε ζάλη μετά τη λήψη του SIRTURO. Εάν συμβεί αυτό, μην οδηγείτε ή μην χειρίζεστε μηχανήματα.

3. Πώς να πάρετε το SIRTURO

Πάντοτε να παίρνετε το φάρμακο αυτό αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

Το SIRTURO πρέπει να λαμβάνεται πάντα μαζί με άλλα φάρμακα για την αντιμετώπιση της φυματίωσης. Ο γιατρός σας θα αποφασίσει ποια άλλα φάρμακα πρέπει να πάρετε μαζί με το SIRTURO.

Χρήση σε παιδιά (2 ετών και άνω και με σωματικό βάρος 7 kg έως κάτω των 10 kg)

Πόσο να πάρετε

Θα πάρετε το SIRTURO για έναν κύκλο θεραπείας διάρκειας 24 εβδομάδων.

Τις πρώτες 2 εβδομάδες:

- Να παίρνετε 80 mg **μία φορά την ημέρα.**

Από την Εβδομάδα 3 έως την Εβδομάδα 24:

- Να παίρνετε 40 mg μία φορά την ημέρα **μόνο για 3 ημέρες της κάθε εβδομάδας.**
- Κάθε φορά που παίρνετε το SIRTURO πρέπει να έχουν μεσολαβήσει τουλάχιστον 48 ώρες από την προηγούμενη φορά. Για παράδειγμα, μπορείτε να παίρνετε το SIRTURO τη Δευτέρα, την Τετάρτη και την Παρασκευή κάθε εβδομάδας, από την Εβδομάδα 3 και μετά.

Χρήση σε παιδιά (2 ετών και άνω και με σωματικό βάρος 10 kg έως κάτω των 15 kg)

Πόσο να πάρετε

Θα πάρετε το SIRTURO για έναν κύκλο θεραπείας διάρκειας 24 εβδομάδων.

Τις πρώτες 2 εβδομάδες:

- Να παίρνετε 120 mg **μία φορά την ημέρα.**

Από την Εβδομάδα 3 έως την Εβδομάδα 24:

- Να παίρνετε 60 mg μία φορά την ημέρα **μόνο για 3 ημέρες της κάθε εβδομάδας.**
- Κάθε φορά που παίρνετε το SIRTURO πρέπει να έχουν μεσολαβήσει τουλάχιστον 48 ώρες από την προηγούμενη φορά. Για παράδειγμα, μπορείτε να παίρνετε το SIRTURO τη Δευτέρα, την Τετάρτη και την Παρασκευή κάθε εβδομάδας, από την Εβδομάδα 3 και μετά.

Χρήση σε παιδιά (5 ετών και άνω και με σωματικό βάρος μεταξύ 15 kg και 20 kg)

Πόσο να πάρετε

Θα πάρετε το SIRTURO για έναν κύκλο θεραπείας διάρκειας 24 εβδομάδων.

Τις πρώτες 2 εβδομάδες:

- Να παίρνετε 160 mg **μία φορά την ημέρα.**

Από την Εβδομάδα 3 έως την Εβδομάδα 24:

- Να παίρνετε 80 mg μία φορά την ημέρα **μόνο για 3 ημέρες της κάθε εβδομάδας.**
- Κάθε φορά που παίρνετε το SIRTURO πρέπει να έχουν μεσολαβήσει τουλάχιστον 48 ώρες από την προηγούμενη φορά. Για παράδειγμα, μπορείτε να παίρνετε το SIRTURO τη Δευτέρα, την Τετάρτη και την Παρασκευή κάθε εβδομάδας, από την Εβδομάδα 3 και μετά.

Χρήση σε παιδιά (5 ετών και άνω και με σωματικό βάρος μεταξύ 20 kg και 30 kg)

Πόσο να πάρετε

Θα πάρετε το SIRTURO για έναν κύκλο θεραπείας διάρκειας 24 εβδομάδων.

Τις πρώτες 2 εβδομάδες:

- Να παίρνετε 200 mg **μία φορά την ημέρα.**

Από την Εβδομάδα 3 έως την Εβδομάδα 24:

- Να παίρνετε 100 mg μία φορά την ημέρα **μόνο για 3 ημέρες της κάθε εβδομάδας.**
- Κάθε φορά που παίρνετε το SIRTURO πρέπει να έχουν μεσολαβήσει τουλάχιστον 48 ώρες από την προηγούμενη φορά. Για παράδειγμα, μπορείτε να παίρνετε το SIRTURO τη Δευτέρα, την Τετάρτη και την Παρασκευή κάθε εβδομάδας, από την Εβδομάδα 3 και μετά.

Χρήση σε ενήλικες και σε παιδιά (5 ετών και άνω και με σωματικό βάρος τουλάχιστον 30 kg)

Πόσο να πάρετε

Θα πάρετε το SIRTURO για έναν κύκλο θεραπείας διάρκειας 24 εβδομάδων.

Τις πρώτες 2 εβδομάδες:

- Να παίρνετε 400 mg **μία φορά την ημέρα.**

Από την Εβδομάδα 3 έως την Εβδομάδα 24:

- Να παίρνετε 200 mg μία φορά την ημέρα **μόνο για 3 ημέρες της κάθε εβδομάδας.**
- Κάθε φορά που παίρνετε το SIRTURO πρέπει να έχουν μεσολαβήσει τουλάχιστον 48 ώρες από την προηγούμενη φορά. Για παράδειγμα, μπορείτε να παίρνετε το SIRTURO τη Δευτέρα, την Τετάρτη και την Παρασκευή κάθε εβδομάδας, από την Εβδομάδα 3 και μετά.

Μπορεί να χρειαστεί να συνεχίσετε τη λήψη των άλλων φαρμάκων για την φυματίωση για διάστημα μεγαλύτερο των 6 μηνών. Ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

Λήψη αυτού του φαρμάκου

- Πάντα να παίρνετε το SIRTURO μαζί με τροφή. Η τροφή είναι σημαντική ώστε να επιτευχθούν τα σωστά επίπεδα του φαρμάκου στον οργανισμό σας.

Εάν μπορείτε να καταπιείτε δισκία

- Καταπίνετε τα δισκία με νερό - μπορείτε να πάρετε τα δισκία ολόκληρα ή να τα κόψετε στη μέση.

Εάν δεν μπορείτε να καταπιείτε δισκία

- Εάν δεν μπορείτε να καταπιείτε τα δισκία SIRTURO, μπορείτε να κάνετε τα εξής:
 - **Αναμείξτε με νερό:** Αναμείξτε έως 5 δισκία ανά ένα κουταλάκι νερού μέχρι να αναμειχθούν πλήρως.
 - Καταπιείτε το μείγμα αμέσως, ή
 - Για να βοηθήσετε τη λήψη του SIRTURO, μπορείτε να προσθέσετε τουλάχιστον ένα επιπλέον κουταλάκι νερό (ή άλλο ρόφημα) ή μαλακή τροφή και να αναμείξετε.
 - Μπορείτε να χρησιμοποιήσετε τα παρακάτω ροφήματα για την ανάμειξη: νερό, γαλακτοκομικό προϊόν, χυμό μήλου, χυμό πορτοκαλιού, χυμό κράνμπερι ή ανθρακούχα ροφήματα. Μπορείτε να χρησιμοποιήσετε τα παρακάτω μαλακά τρόφιμα για την ανάμειξη: γιαούρτι, σάλτσα μήλου, πουρέ μπανάνας ή χυλό.
 - Καταπιείτε το μείγμα αμέσως.
 - Επαναλάβετε με περισσότερα δισκία μέχρι να έχετε λάβει την πλήρη δόση.
 - Βεβαιωθείτε ότι στον περιέκτη δεν έχουν απομείνει κομμάτια του δισκίου - ξεπλύνετε με επιπλέον ποσότητα ροφήματος ή μαλακής τροφής και καταπιείτε το μείγμα αμέσως.
 - **Θρυμματίστε τα δισκία και αναμείξτε με μαλακή τροφή:** Μπορείτε να χρησιμοποιήσετε μαλακά τρόφιμα όπως γιαούρτι, σάλτσα μήλου, πουρέ μπανάνας ή χυλό. Καταπιείτε το μείγμα αμέσως. Βεβαιωθείτε ότι στον περιέκτη δεν έχουν απομείνει κομμάτια του δισκίου - προσθέστε επιπλέον ποσότητα μαλακής τροφής και καταπιείτε το μείγμα αμέσως.
 - **Σωλήνας σίτισης:** Τα δισκία SIRTURO 20 mg μπορούν επίσης να χορηγηθούν μέσω ορισμένων σωλήνων σίτισης. Ζητήστε από τον πάροχο φροντίδας της υγείας συγκεκριμένες οδηγίες για τον τρόπο της ορθής λήψης των δισκίων μέσω σωλήνα σίτισης.

Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση SIRTURO από την κανονική

Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση SIRTURO από την κανονική, επικοινωνήστε αμέσως με ένα γιατρό. Πάρτε μαζί σας τη συσκευασία του φαρμάκου.

Εάν ξεχάσετε να πάρετε το SIRTURO

Κατά τη διάρκεια των πρώτων 2 εβδομάδων

- Παραλείψτε τη δόση που ξεχάσατε και πάρτε την επόμενη δόση ως συνήθως.
- Μην πάρετε διπλή δόση για να αναπληρώσετε τη δόση που ξεχάσατε.

Από την Εβδομάδα 3 και στη συνέχεια

- Πάρτε τη δόση που παραλείψατε το συντομότερο δυνατό.
- Συνεχίστε το πρόγραμμα χορήγησης της δόσης τρεις φορές την εβδομάδα.
- Βεβαιωθείτε ότι μεσολαβεί διάστημα τουλάχιστον 24 ωρών ανάμεσα στη δόση που παραλείψατε και στην επόμενη προγραμματισμένη δόση.
- Μην πάρετε δόση μεγαλύτερη από τη συνταγογραφημένη εβδομαδιαία δόση σε μία περίοδο 7 ημερών.

Αν παραλείψατε μία δόση και δεν είστε σίγουροι για το τι πρέπει να κάνετε, επικοινωνήστε με τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

Εάν σταματήσετε να παίρνετε το SIRTURO

Μην σταματήσετε να παίρνετε το SIRTURO χωρίς να μιλήσετε πρώτα με τον γιατρό σας.

Η παράλειψη των δόσεων ή η μη ολοκλήρωση του πλήρους κύκλου της θεραπείας ενδέχεται:

- να κάνει τη θεραπεία σας αναποτελεσματική και να επιδεινωθεί η φυματίωσή σας και
- να αυξήσει την πιθανότητα να αποκτήσουν ανθεκτικότητα τα βακτήρια στο φάρμακο. Αυτό σημαίνει ότι η νόσος σας μπορεί να μην είναι θεραπεύσιμη με το SIRTURO ή με άλλα φάρμακα στο μέλλον.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Πολύ συχνές (μπορεί να επηρεάσουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα):

- μη φυσιολογικό εύρημα σε ένα ΗΚΓ που ονομάζεται «παράταση διαστήματος QT».
- Ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας σε περίπτωση που χάσετε τις αισθήσεις σας
- αυξημένα ηπατικά ένζυμα (διαπιστώνονται με εξετάσεις αίματος)
- πονοκέφαλος
- πόνος στις αρθρώσεις
- ζάλη
- αίσθημα ναυτίας ή αδιαθεσία (ναυτία ή έμετος).

Συχνές (μπορεί να επηρεάσουν έως και 1 στα 10 άτομα):

- διάρροια
- πόνος ή ευαισθησία στους μύες, που δεν οφείλονται σε άσκηση.

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον/την νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του **εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο Παράρτημα V**. Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. Πώς να φυλάσσετε το SIRTURO

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στο κουτί μετά την ένδειξη ΛΗΞΗ. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Φυλάσσετε στον αρχικό περιέκτη και διατηρείτε τον περιέκτη καλά κλεισμένο για να προστατεύεται από το φως και την υγρασία. Μην αφαιρείτε το αφυγραντικό (φάκελος που περιέχει αποξηραντικό μέσο).

Αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει κίνδυνο στο περιβάλλον. Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα οικιακά απορρίμματα. Ρωτήστε το φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το SIRTURO

- Η δραστική ουσία είναι η βεδακιλίνη. Κάθε δισκίο περιέχει βεδακιλίνη φουμαρική που ισοδυναμεί με 20 mg βεδακιλίνης.
- Τα άλλα συστατικά είναι: μικροκρυσταλλική κυτταρίνη, κροσποβιδόνη, κολλοειδές άνυδρο οξείδιο του πυριτίου, υπρομελλόζη, πολυσорβικό 20, στεατυλοφουμαρικό νάτριο.

Εμφάνιση του SIRTURO και περιεχόμενα της συσκευασίας

Μη επικαλυμμένο, λευκό έως σχεδόν λευκό επίμηκες δισκίο με εγκοπή και στις δύο πλευρές, χαραγμένο με το «2» και το «0» στη μία πλευρά και χωρίς ένδειξη στην άλλη πλευρά.

Πλαστική φιάλη που περιέχει 60 δισκία

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας

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

Παρασκευαστής

Janssen Pharmaceutica NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Βέλγιο

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείστε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του Κατόχου της Άδειας Κυκλοφορίας.

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: 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

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <https://www.ema.europa.eu>.

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον ασθενή

SIRTURO 100 mg δισκία βεδακιλίνη

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν αρχίσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για εσάς.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα συμπτώματα της ασθένειάς τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών

1. Τι είναι το SIRTURO και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το SIRTURO
3. Πώς να πάρετε το SIRTURO
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το SIRTURO
6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το SIRTURO και ποια είναι η χρήση του

Το SIRTURO περιέχει τη δραστική ουσία βεδακιλίνη.

Το SIRTURO είναι ένας τύπος αντιβιοτικού. Τα αντιβιοτικά είναι φάρμακα που σκοτώνουν τα βακτήρια που προκαλούν νοσήματα.

Το SIRTURO χρησιμοποιείται για την αντιμετώπιση της φυματίωσης που επηρεάζει τους πνεύμονες όταν η νόσος έχει γίνει ανθεκτική τουλάχιστον σε ριφαμπικίνη και ισονιαζίδη, που είναι επίσης αντιβιοτικά.

Το SIRTURO πρέπει να λαμβάνεται πάντα μαζί με άλλα φάρμακα για την αντιμετώπιση της φυματίωσης.

Χρησιμοποιείται σε ενήλικες και παιδιά (2 ετών και άνω και με σωματικό βάρος τουλάχιστον 7 kg).

Τα δισκία SIRTURO 20 mg θα πρέπει να χρησιμοποιούνται για την επίτευξη της κατάλληλης δόσης σε ασθενείς με σωματικό βάρος κάτω των 15 kg.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το SIRTURO

Μην πάρετε το SIRTURO:

- σε περίπτωση αλλεργίας στη βεδακιλίνη ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6). Μην πάρετε το SIRTURO εάν αυτό ισχύει σε εσάς. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας πριν πάρετε το SIRTURO.

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Απευθυνθείτε στον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας πριν πάρετε το SIRTURO αν:

- είχατε μία μη φυσιολογική καταγραφή της καρδιακής δραστηριότητας σε ένα ηλεκτροκαρδιογράφημα (ΗΚΓ) ή καρδιακή ανεπάρκεια
- έχετε προσωπικό ή οικογενειακό ιστορικό ενός καρδιακού προβλήματος που ονομάζεται «συγγενές σύνδρομο μακρού QT»

- παίρνετε άλλα φάρμακα, καθώς ορισμένα μπορεί να αυξήσουν τον κίνδυνο ανεπιθύμητων ενεργειών
- έχετε μειωμένη λειτουργία του θυρεοειδούς αδένος. Αυτό μπορεί να διαπιστωθεί με μία εξέταση αίματος
- πάσχετε από ηπατική νόσο ή καταναλώνετε οινόπνευματόδη σε τακτική βάση
- έχετε χαμηλό επίπεδο καλίου στο αίμα. Αυτό μπορεί να διαπιστωθεί σε μια εξέταση αίματος
- έχετε λοίμωξη από ιό ανθρώπινης ανοσοανεπάρκειας (HIV).

Αν κάποιο από τα παραπάνω ισχύει για εσάς (ή αν δεν είστε σίγουροι), μιλήστε με τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας πριν χρησιμοποιήσετε το SIRTURO.

Παιδιά και έφηβοι

Σε εφήβους σωματικού βάρους 30 έως 40 kg, τα επίπεδα του SIRTURO στο αίμα έχουν προβλεφθεί να είναι υψηλότερα από ότι στους ενήλικες. Αυτό μπορεί να σχετίζεται με έναν αυξημένο κίνδυνο μη φυσιολογικών καρδιακών ευρημάτων σε ένα ΗΚΓ (ονομάζεται παράταση διαστήματος QT) ή αυξημένων ηπατικών ενζύμων (φαίνονται στην εξέταση αίματος). Απευθυνθείτε στον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας πριν πάρετε το SIRTURO.

Μην δώσετε το φάρμακο αυτό σε παιδιά ηλικίας κάτω των 2 ετών ή με σωματικό βάρος κάτω των 7 kg διότι δεν έχει μελετηθεί σε αυτούς τους ασθενείς.

Άλλα φάρμακα και SIRTURO

Άλλα φάρμακα ενδέχεται να επηρεάσουν το SIRTURO. Ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα.

Τα ακόλουθα είναι παραδείγματα φαρμάκων που ενδέχεται να λάβουν ασθενείς με πνευμονική φυματίωση οφειλόμενη σε *M. tuberculosis* ανθεκτικό τουλάχιστον σε ριφαμπικίνη και ισονιαζίδη και τα οποία μπορεί ενδεχομένως να αλληλεπιδράσουν με το SIRTURO:

Φάρμακο (όνομα της δραστικής ουσίας)	Σκοπός του φαρμάκου
ριφαμπικίνη, ριφαπεντίνη, ριφαβουτίνη	για την αντιμετώπιση ορισμένων λοιμώξεων όπως η φυματίωση (αντιμυκοβακτηριακό)
εφαβιρένζη, ετραβιρίνη	για την αντιμετώπιση λοίμωξης από τον ιό HIV (αντιρετροϊκοί μη-νουκλεοσιδικοί αναστολείς της ανάστροφης μεταγραφάσης)
καρβαμαζεπίνη, φαινυτοΐνη	για την αντιμετώπιση επιληπτικών κρίσεων (αντεπιληπτικά)
Υπερικόν ή βαλσαμόχορτο (<i>Hypericum perforatum</i>)	ένα φυτικό προϊόν για την ανακούφιση του άγχους

Το SIRTURO με οινόπνευματόδη

Δεν πρέπει να καταναλώνετε οινόπνευματόδη κατά τη λήψη SIRTURO.

Κύηση και θηλασμός

Εάν είστε έγκυος ή θηλάζετε, νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί, ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας πριν πάρετε αυτό το φάρμακο.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων

Ενδέχεται να αισθανθείτε ζάλη μετά τη λήψη του SIRTURO. Εάν συμβεί αυτό, μην οδηγείτε ή μην χειρίζεστε μηχανήματα.

Το SIRTURO περιέχει λακτόζη

Το SIRTURO περιέχει «λακτόζη» (ένας τύπος σακχάρου). Εάν έχετε δυσανεξία ή δεν μπορείτε να πέψετε ορισμένα σάκχαρα, επικοινωνήστε με τον γιατρό σας πριν πάρετε αυτό το φάρμακο.

3. Πώς να πάρετε το SIRTURO

Πάντοτε να παίρνετε το φάρμακο αυτό αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

Το SIRTURO πρέπει να λαμβάνεται πάντα μαζί με άλλα φάρμακα για την αντιμετώπιση της φυματίωσης. Ο γιατρός σας θα αποφασίσει ποια άλλα φάρμακα πρέπει να πάρετε μαζί με το SIRTURO.

Χρήση σε παιδιά (5 ετών και άνω και με σωματικό βάρος μεταξύ 15 kg και 20 kg)

Πόσο να πάρετε

Θα πάρετε το SIRTURO για έναν κύκλο θεραπείας διάρκειας 24 εβδομάδων.

Τις πρώτες 2 εβδομάδες:

- Να παίρνετε 160 mg **μία φορά την ημέρα.**

Από την Εβδομάδα 3 έως την Εβδομάδα 24:

- Να παίρνετε 80 mg μία φορά την ημέρα **μόνο για 3 ημέρες της κάθε εβδομάδας.**
- Κάθε φορά που παίρνετε το SIRTURO πρέπει να έχουν μεσολαβήσει τουλάχιστον 48 ώρες από την προηγούμενη φορά. Για παράδειγμα, μπορείτε να παίρνετε το SIRTURO τη Δευτέρα, την Τετάρτη και την Παρασκευή κάθε εβδομάδας, από την Εβδομάδα 3 και μετά.

Χρήση σε παιδιά (5 ετών και άνω και με σωματικό βάρος μεταξύ 20 kg και 30 kg)

Πόσο να πάρετε

Θα πάρετε το SIRTURO για έναν κύκλο θεραπείας διάρκειας 24 εβδομάδων.

Τις πρώτες 2 εβδομάδες:

- Να παίρνετε 200 mg **μία φορά την ημέρα.**

Από την Εβδομάδα 3 έως την Εβδομάδα 24:

- Να παίρνετε 100 mg μία φορά την ημέρα **μόνο για 3 ημέρες της κάθε εβδομάδας.**
- Κάθε φορά που παίρνετε το SIRTURO πρέπει να έχουν μεσολαβήσει τουλάχιστον 48 ώρες από την προηγούμενη φορά. Για παράδειγμα, μπορείτε να παίρνετε το SIRTURO τη Δευτέρα, την Τετάρτη και την Παρασκευή κάθε εβδομάδας, από την Εβδομάδα 3 και μετά.

Χρήση σε ενήλικες και σε παιδιά (5 ετών και άνω και με σωματικό βάρος τουλάχιστον 30 kg)

Πόσο να πάρετε

Θα πάρετε το SIRTURO για έναν κύκλο θεραπείας διάρκειας 24 εβδομάδων.

Τις πρώτες 2 εβδομάδες:

- Να παίρνετε 400 mg **μία φορά την ημέρα.**

Από την Εβδομάδα 3 έως την Εβδομάδα 24:

- Να παίρνετε 200 mg μία φορά την ημέρα **μόνο για 3 ημέρες της κάθε εβδομάδας.**
- Κάθε φορά που παίρνετε το SIRTURO πρέπει να έχουν μεσολαβήσει τουλάχιστον 48 ώρες από την προηγούμενη φορά. Για παράδειγμα, μπορείτε να παίρνετε το SIRTURO τη Δευτέρα, την Τετάρτη και την Παρασκευή κάθε εβδομάδας, από την Εβδομάδα 3 και μετά.

Μπορεί να χρειαστεί να συνεχίσετε τη λήψη των άλλων φαρμάκων για την φυματίωση για διάστημα μεγαλύτερο των 6 μηνών. Ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

Λήψη αυτού του φαρμάκου

- Πάντα να παίρνετε το SIRTURO μαζί με τροφή. Η τροφή είναι σημαντική ώστε να επιτευχθούν τα σωστά επίπεδα του φαρμάκου στον οργανισμό σας.
- Να καταπίνετε τα δισκία ολόκληρα με νερό.

Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση SIRTURO από την κανονική

Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση SIRTURO από την κανονική, επικοινωνήστε αμέσως με ένα γιατρό. Πάρτε μαζί σας τη συσκευασία του φαρμάκου.

Εάν ξεχάσετε να πάρετε το SIRTURO

Κατά τη διάρκεια των πρώτων 2 εβδομάδων

- Παραλείψτε τη δόση που ξεχάσατε και πάρτε την επόμενη δόση ως συνήθως.
- Μην πάρετε διπλή δόση για να αναπληρώσετε τη δόση που ξεχάσατε.

Από την Εβδομάδα 3 και στη συνέχεια

- Πάρτε τη δόση που παραλείψατε το συντομότερο δυνατό.
- Συνεχίστε το πρόγραμμα χορήγησης της δόσης τρεις φορές την εβδομάδα.
- Βεβαιωθείτε ότι μεσολαβεί διάστημα τουλάχιστον 24 ωρών ανάμεσα στη δόση που παραλείψατε και στην επόμενη προγραμματισμένη δόση.
- Μην πάρετε δόση μεγαλύτερη από τη συνταγογραφημένη εβδομαδιαία δόση σε μία περίοδο 7 ημερών.

Αν παραλείψατε μία δόση και δεν είστε σίγουροι για το τι πρέπει να κάνετε, επικοινωνήστε με τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

Εάν σταματήσετε να παίρνετε το SIRTURO

Μην σταματήσετε να παίρνετε το SIRTURO χωρίς να μιλήσετε πρώτα με τον γιατρό σας.

Η παράλειψη των δόσεων ή η μη ολοκλήρωση του πλήρους κύκλου της θεραπείας ενδέχεται:

- να κάνει τη θεραπεία σας αναποτελεσματική και να επιδεινωθεί η φυματίωσή σας και
- να αυξήσει την πιθανότητα να αποκτήσουν ανθεκτικότητα τα βακτήρια στο φάρμακο. Αυτό σημαίνει ότι η νόσος σας μπορεί να μην είναι θεραπεύσιμη με το SIRTURO ή με άλλα φάρμακα στο μέλλον.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Πολύ συχνές (μπορεί να επηρεάσουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα)

- μη φυσιολογικό εύρημα σε ένα ΗΚΓ που ονομάζεται «παράταση διαστήματος QT». Ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας σε περίπτωση που χάσετε τις αισθήσεις σας
- αυξημένα ηπατικά ένζυμα (διαπιστώνονται με εξετάσεις αίματος)
- πονοκέφαλος
- πόνος στις αρθρώσεις
- ζάλη
- αίσθημα ναυτίας ή αδιαθεσία (ναυτία ή έμετος).

Συχνές (μπορεί να επηρεάσουν έως και 1 στα 10 άτομα):

- διάρροια
- πόνος ή ευαισθησία στους μύες, που δεν οφείλονται σε άσκηση

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον/την νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο Παράρτημα V. Μέσω της αναφοράς

ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. Πώς να φυλάσσετε το SIRTURO

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στο κουτί μετά την ένδειξη ΛΗΞΗ. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Φυλάσσετε το SIRTURO στον αρχικό περιέκτη ή συσκευασία ώστε να προστατεύεται από το φως.

Αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει κίνδυνο στο περιβάλλον. Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα οικιακά απορρίμματα. Ρωτήστε το φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το SIRTURO

- Η δραστική ουσία είναι η βεδακιλίνη. Κάθε δισκίο περιέχει βεδακιλίνη φουμαρική που ισοδυναμεί με 100 mg βεδακιλίνης.
- Τα άλλα συστατικά είναι: κolloειδές άνυδρο οξείδιο του πυριτίου, διασταυρούμενη νατριούχος καρμελλόζη, υπρομελλόζη, μονοϋδρική λακτόζη, στεατικό μαγνήσιο, άμυλο αραβοσίτου, μικροκρυσταλλική κυτταρίνη, πολυσορβικό 20.

Εμφάνιση του SIRTURO και περιεχόμενα της συσκευασίας

Μη επικαλυμμένο, λευκό έως σχεδόν λευκό, στρογγυλό αμφίκυρτο δισκίο, διαμέτρου 11 mm, με χαραγμένο το «T» πάνω από το «207» στη μία πλευρά και το «100» στην άλλη πλευρά.

Πλαστική φιάλη που περιέχει 188 δισκία.

Κουτί που περιέχει 4 ταινίες κυψέλης (που περιέχουν 6 δισκία ανά ταινία).

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας

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

Παρασκευαστής

Janssen Pharmaceutica NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Βέλγιο

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείστε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του Κατόχου της Άδειας Κυκλοφορίας.

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

Česká republika

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

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: 1 800 709 122
medinfo@its.jnj.com

Ísland

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

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

Italia

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Λτδ
Τηλ: +357 22 207 700

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

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <https://www.ema.europa.eu/>.