

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu za ovaj lijek. Za postupak prijavljivanja nuspojava vidjeti dio 4.8.

1. NAZIV LIJEKA

SIRTURO 100 mg tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna tableta sadrži bedakilinfumarat u količini koja odgovara 100 mg bedakilina.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom

Jedna tableta sadrži 145 mg laktoze (u obliku hidrata).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tableta.

Neobložena, bijela do gotovo bijela okrugla bikonveksna tableta, promjera 11 mm, s utisnutim "T" iznad "207" na jednoj strani i "100" na drugoj strani.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

SIRTURO je indiciran za primjenu kao dio odgovarajućeg kombiniranog režima liječenja multirezistentne plućne tuberkuloze (MDR-TBC) u odraslih i adolescentnih bolesnika (12 godina do manje od 18 godina i tjelesne težine od najmanje 30 kg) kada ne postoji mogućnost sastavljanja drugačijeg učinkovitog režima liječenja zbog rezistencije ili podnošljivosti (vidjeti dijelove 4.2, 4.4 i 5.1).

U obzir se moraju uzeti službene smjernice o prikladnoj primjeni antibakterijskih lijekova.

4.2 Doziranje i način primjene

Liječenje lijekom SIRTURO mora započeti i nadzirati liječnik koji ima iskustva u liječenju multirezistentne *Mycobacterium tuberculosis*.

SIRTURO se treba uzeti jedino u kombinaciji s najmanje tri lijeka, na koje su izolati bolesnika bili osjetljivi *in vitro*. Ako rezultati ispitivanja *in vitro* nisu dostupni, liječenje lijekom SIRTURO može se započeti u kombinaciji s najmanje četiri druga lijeka za koje je osjetljivost bolesnikovih izolata vjerojatna. Pri odabiru odgovarajućeg kombiniranog režima liječenja potrebno je razmotriti smjernice Svjetske zdravstvene organizacije. Liječenje drugim lijekovima u režimu mora se nastaviti nakon završetka liječenja lijekom SIRTURO. Za specifične preporuke vezane uz doziranje tih lijekova, pogledajte Sažetak opisa svojstava lijeka koji se primjenjuje u kombinaciji s lijekom SIRTURO.

Preporuča se da se primjena lijeka SIRTURO vrši u sklopu izravno nadziranog liječenja (DOT, engl. *directly observed therapy*).

Doziranje

Preporučeno doziranje lijeka SIRTURO prikazano je u tablici niže.

Tablica 1: Preporučeno doziranje lijeka SIRTURO	
Populacija	Preporučeno doziranje
Odrasli (18 godina i stariji)	<ul style="list-style-type: none">• Tjedni 1-2: 400 mg (4 tablete od 100 mg) jedanput dnevno• Tjedni 3-24: 200 mg (2 tablete od 100 mg) tri puta tjedno (s najmanje 48 sati između doza)
Adolescenti (12 godina do manje od 18 godina i tjelesne težine od najmanje 30 kg)	

Trajanje liječenja

Ukupno trajanje liječenja lijekom SIRTURO je 24 tjedna. Podaci o dužem trajanju liječenja su vrlo ograničeni. U bolesnika s ekstenzivnom rezistencijom na lijek, kada se smatra da je SIRTURO potrebno uzimati duže od 24 tjedna da bi se postigao kurativni učinak liječenja, duže trajanje liječenja može se uzeti u obzir samo od slučaja do slučaja te uz brižan nadzor sigurnosti (vidjeti dio 4.8).

Propuštene doze

Bolesnicima treba savjetovati da uzimaju SIRTURO točno onako kako je propisano, te da uzimaju lijek tijekom cijelog ciklusa liječenja.

Ako se doza propusti uzeti tijekom prva dva tjedna liječenja, bolesnici ne moraju nadoknaditi propuštenu dozu već moraju nastaviti s uobičajenim rasporedom doziranja.

Ako se doza propusti uzeti od trećeg tjedna nadalje, bolesnici moraju uzeti propuštenu dozu od 200 mg što je prije moguće, a nakon toga trebaju nastaviti sa režimom uzimanja tri puta tjedno.

Starija populacija (≥ 65 godina starosti)

Postoje ograničeni klinički podaci (n = 2) o primjeni lijeka SIRTURO u starijih bolesnika.

Oštećenje jetre

Za SIRTURO nije potrebna prilagodba doze u bolesnika s blagim ili umjerenim oštećenjem jetre (vidjeti dio 5.2). SIRTURO se mora uzimati s oprezom u bolesnika s umjerenim oštećenjem jetre (vidjeti dio 5.2). SIRTURO nije ispitan u bolesnika s teškim oštećenjem jetre i ne preporučuje se toj populaciji.

Oštećenje bubrega

Nije potrebna prilagodba doze u bolesnika s blagim ili umjerenim oštećenjem bubrega. U bolesnika s teškim oštećenjem bubrega (klirens kreatinina < 30 ml/min) ili sa završnim stadijem bubrežne bolesti koja zahtjeva hemodijalizu ili peritonealnu dijalizu, SIRTURO se mora uzimati s oprezom (vidjeti dio 5.2).

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost lijeka SIRTURO u djece u dobi < 12 godina ili tjelesne težine manje od 30 kg nisu još ustanovljene.

Nema podataka o primjeni u djece.

Lijek SIRTURO može biti uključen u režim liječenja za adolescente starosne dobi 12 godina ili starije i tjelesne težine od najmanje 30 kg s potvrđenim ili s vjerojatnim MDR-TBC-om dijagnosticiranim na temelju kliničkih znakova i simptoma plućnog MDR-TBC-a, odgovarajućeg epidemiološkog konteksta i u skladu s međunarodnim/lokalnim smjernicama (vidjeti dio 4.1).

Način primjene

SIRTURO se mora uzeti peroralno s hranom, s obzirom da mu primjena s hranom povećava oralnu bioraspoloživost za otprilike 2 puta (vidjeti dio 5.2). Tablete SIRTURO moraju se progutati cijele s vodom.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Ne postoje klinički podaci o primjeni lijeka SIRTURO u liječenju:

- izvanplućne tuberkuloze (npr. središnjeg živčanog sustava, kostiju)
- infekcija uzrokovanih mikobakterijskim vrstama koje nisu *Mycobacterium tuberculosis*
- latentne infekcije s *Mycobacterium tuberculosis*

Ne postoje klinički podaci o primjeni lijeka SIRTURO kao dijela kombiniranih režima liječenja *Mycobacterium tuberculosis* osjetljive na lijekove.

Rezistencija na bedakilin

Sukladno službenim smjernicama, poput smjernica Svjetske zdravstvene organizacije, bedakilin se mora koristiti isključivo u odgovarajućem kombiniranom režimu liječenja multirezistentne plućne tuberkuloze (MDR-TBC) kako bi se spriječio razvoj rezistencije na bedakilin.

Smrtnost

U 120-tjednom ispitivanju C208 u odraslih u kojem je SIRTURO primijenjen tijekom 24 tjedna u kombinaciji s osnovnim liječenjem, više smrtnih slučajeva dogodilo se u skupini liječenoj lijekom SIRTURO u odnosu na placebo skupinu (vidjeti dio 5.1). Neuravnoteženost u smrtnim slučajevima je neobjašnjena; nema dokaza uzročne povezanosti s liječenjem lijekom SIRTURO. Za dodatne informacije vezano uz smrti u ispitivanju C209, vidjeti dio 5.1.

Kardiovaskularna sigurnost

Bedakilin produljuje QTc interval. Prije početka liječenja te barem jednom mjesečno nakon početka liječenja bedakilinom, mora se napraviti elektrokardiogram. Vrijednosti kalija, kalcija i magnezija u serumu moraju se odrediti na početku i korigirati ako nisu u granicama normale. U slučaju QT produljenja, mora se vršiti praćenje i nadzor elektrolita (vidjeti dijelove 4.5 i 4.8).

Kada se bedakilin primjenjuje istovremeno s drugim lijekovima koji produljuju QTc interval (uključujući delamanid i levofloksacin), ne može se isključiti dodatni ili sinergistički učinak bedakilina na QT produljenje (vidjeti dio 4.5). Preporučeno je oprez kada se bedakilin propisuje istovremeno s lijekovima kod kojih je poznat rizik za produljenje QT. U slučaju da je istovremena primjena takvih lijekova s bedakilinom neophodna, preporučeno je kliničko praćenje, uključujući čestu procjenu elektrokardiograma.

U slučaju da je neophodna istovremena primjena klofazimina s bedakilinom, preporučeno je kliničko praćenje, uključujući čestu procjenu elektrokardiograma (vidjeti dio 4.5).

Započinjanje liječenja lijekom SIRTURO nije preporučeno u bolesnika sa sljedećim stanjima, osim ako se ne smatra da korist bedakilina prevladava nad potencijalnim rizikom:

- zatajenjem srca;
- QT intervalom korigiranim Fridericijevom metodom (QTcF) > 450 ms (potvrđen ponovljenim elektrokardiogramom);
- urođenim produljenjem QT intervala u osobnoj ili obiteljskoj anamnezi;

- postojeća ili hipotireoza u prošlosti;
- postojeća ili bradiaritmija u prošlosti;
- *Torsade de pointes* u prošlosti;
- istodobnom primjenom fluorokinolonskih antibiotika koji imaju potencijal za značajno produljenje QT intervala (npr., gatifloksacin, moksifloksacin i sparfloksacin).
- hipokalijemijom

Liječenje lijekom SIRTURO mora se prekinuti ako bolesnik razvije:

- klinički značajnu ventrikularnu aritmiju
- QTcF interval od > 500 ms (potvrđen ponovljenim elektrokardiogramom).

U slučaju pojave sinkope, mora se napraviti elektrokardiogram radi otkrivanja bilo kakve vrste QT produljenja.

Jetrena sigurnost

Povišenja transaminaza ili povišenja aminotransferaza udružena s ukupnim bilirubinom $\geq 2x$ GGN zabilježena su u kliničkim ispitivanjima, tijekom primjene lijeka SIRTURO s osnovnim režimom liječenja (vidjeti dio 4.8). Bolesnike se tijekom trajanja liječenja mora pratiti budući da su se porasti jetrenih enzima pojavljivali sporo i povećavali postupno tijekom 24 tjedna. Pratite simptome i laboratorijske pretrage (ALT, AST, alkalna fosfataza i bilirubin) na početku, mjesečno tijekom liječenja, te po potrebi. Ako AST ili ALT premaše za 5 puta premaše gornju granicu normale, tada se režim mora preispitati, a SIRTURO i/ili bilo koji hepatotoksični osnovni lijek mora se prestati uzimati. Drugi hepatotoksični lijekovi i alkohol moraju se izbjegavati tijekom uzimanja lijeka SIRTURO, a posebno u bolesnika smanjene jetrene rezerve.

Pedijatrijski bolesnici

Predviđa se da će prosječna izloženost u adolescenata tjelesne težine između 30 i 40 kg biti veća u usporedbi s odraslim bolesnicima (vidjeti dio 5.2). To može biti povezano s povećanim rizikom od QT produljenja ili hepatotoksičnosti.

Interakcije s drugim lijekovima

CYP3A4 induktori

Bedakilin se metabolizira putem CYP3A4. Istovremena primjena bedakilina i lijekova koji induciraju CYP3A4 može smanjiti koncentracije bedakilina u plazmi i smanjiti njegov terapijski učinak. Istovremena primjena bedakilina i umjerenih ili snažnih CYP3A4 induktora primijenjenih sistemski stoga se mora izbjegavati (vidjeti dio 4.5).

CYP3A4 inhibitori

Istovremena primjena bedakilina i umjerenih ili snažnih CYP3A4 inhibitora može povećati sistemsku izloženost bedakilinu, što potencijalno može povećati i rizik za nuspojave (vidjeti dio 4.5). Stoga se kombinacija bedakilina i umjerenih ili snažnih CYP3A4 inhibitora primijenjenih sistemski dulje od 14 uzastopnih dana mora izbjegavati. Ako je istovremena primjena potrebna, preporučuje se češće praćenje elektrokardiograma te praćenja transaminaza.

Bolesnici s infekcijom virusom humane imunodeficijencije (HIV)

Nema kliničkih podataka o sigurnosti i djelotvornosti bedakilina kada se primjenjuje istovremeno s antiretrovirusnim lijekovima.

Dostupni su samo ograničeni klinički podaci o djelotvornosti bedakilina u odraslih bolesnika zaraženih HIV-om koji ne primaju antiretrovirusnu terapiju. Svi bolesnici u ispitivanju imali su broj CD4+ stanica veći od 250×10^6 stanica/l (N = 22; vidjeti dio 4.5).

Nepodnošenje laktoze i nedostatak laktaze

SIRTURO sadrži laktozu. Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, potpunim nedostatkom laktaze ili malapsorpcijom glukoze i galaktoze ne bi smjeli uzimati ovaj lijek.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Eliminacija bedakilina nije u potpunosti bila okarakterizirana *in vivo*. CYP3A4 je glavni CYP izoenzim uključen u *in vitro* metabolizam bedakilina i u nastanak *N*-monodezmetil metabolita (M2). Izlučivanje bedakilina mokraćom je neznatno. Bedakilin i M2 nisu ni supstrati ni inhibitori P-glikoproteina.

CYP3A4 induktori

Izloženost bedakilinu može biti smanjena tijekom istovremene primjene s induktorima CYP3A4.

U ispitivanju interakcije jedne doze bedakilina i rifampicina (snažni induktor) primijenjenog jedanput dnevno u zdravih odraslih ispitanika, izloženost (AUC) bedakilinu bila je smanjena za 52% [90% CI (-57; -46)]. Zbog mogućnosti smanjenog terapijskog učinka bedakilina radi smanjenja sistemske izloženosti, mora se izbjegavati istovremena primjena bedakilina i umjerenih ili snažnih CYP3A4 induktora (npr. efavirenz, etravirin, rifamicini uključujući rifampicin, rifapentin i rifabutin, karbamazepin, fenitoin, gospina trava (*Hypericum perforatum*) koji se primjenjuju sistemski.

CYP3A4 inhibitori

Izloženost bedakilinu može biti povećana tijekom istovremene primjene s inhibitorima CYP3A4.

Kratkotrajna istovremena primjena bedakilina i ketokonazola (potentni inhibitor CYP3A4) u zdravih odraslih ispitanika povisila je izloženost (AUC) bedakilinu za 22% [90% CI (12; 32)]. Izraženiji učinak na bedakilin može se uočiti tijekom produžene istovremene primjene ketokonazola ili ostalih inhibitora CYP3A4.

Ne postoje podaci o sigurnosti iz ispitivanja bedakilina u višestrukim dozama u kojima je korištena doza viša od indicirane doze. Zbog mogućeg rizika za nuspojave radi povećanja sistemske izloženosti, mora se izbjegavati produljena istovremena primjena bedakilina i umjerenih ili snažnih CYP3A4 inhibitora (npr. ciprofloksacin, eritromicin, flukonazol, klaritromicin, ketokonazol, ritonavir) koji se primjenjuju sistemski dulje od 14 uzastopnih dana. Ako je istovremena primjena potrebna, preporučeno je češće praćenje elektrokardiograma i transaminaza (vidjeti dio 4.4).

Ostali lijekovi za liječenje tuberkuloze

Kratkotrajna istovremena primjena bedakilina s izoniazidom/pirazinamidom u zdravih odraslih ispitanika nije rezultirala klinički značajnim promjenama u izloženosti (AUC) bedakilinu, izoniazidu ili pirazinamidu. Tijekom istovremene primjene s bedakilinom nije potrebna prilagodba doze izoniazida ili pirazinamida.

U placebom kontroliranom kliničkom ispitivanju u bolesnika s multirezistentnom *Mycobacterium tuberculosis*, nije zabilježen važniji utjecaj istovremene primjene bedakilina na farmakokinetiku etambutola, kanamicina, pirazinamida, ofloksacina ili cikloserina.

Antiretrovirusni lijekovi

U ispitivanju interakcije jedne doze bedakilina i višestrukih doza lopinavira/ritonavira u odraslih, izloženost (AUC) bedakilinu bila je povišena za 22% [90% CI (11; 34)]. Izraženiji učinak na izloženosti bedakilinu u plazmi može se uočiti tijekom produžene istovremene primjene s lopinavirom/ritonavikom. Objavljeni podaci o odraslim bolesnicima liječenim s bedakilinom kao dijelom terapije za liječenje tuberkuloze otporne na lijekove i antiretrovirusnim lijekovima temeljenim na lopinaviru/ritonaviru, pokazali su da je izloženost bedakilinu (AUC) tijekom 48 sati bila otprilike 2

puta veća. Ovo povišenje vjerojatno je radi ritonavira. Ako korist premašuje rizik, SIRTURO se može primjenjivati uz oprez kada se primjenjuje istodobno s lopinavirom/ritonaviirom. Povišenje u plazmatskoj izloženosti bedakilinu očekivalo bi se kad se on primjenjuje istovremeno s drugim ritonavir-pojačanim inhibitorima proteaze HIV-a. Važno je napomenuti da se promjena doziranja bedakilina u slučaju istovremenog liječenja s lopinavirom/ritonaviirom ili s drugim inhibitorima proteaze HIV-a pojačanih ritonaviirom ne preporučuje. Ne postoje podaci koji bi podržali sniženu dozu bedakilina u ovim okolnostima.

Istovremena primjena jedne doze bedakilina i višestrukih doza nevirapina u odraslih nije rezultirala klinički značajnim promjenama u izloženosti bedakilinu. Nisu dostupni klinički podaci o istovremenoj primjeni bedakilina i antiretrovirusnih lijekova u odraslih bolesnika s istovremenom infekcijom virusom humane imunodeficijencije i multirezistentnom *Mycobacterium tuberculosis* (vidjeti dio 4.4). Efavirenz je umjereni induktor aktivnosti CYP3A4 i istovremena primjena s bedakilinom može rezultirati sa smanjenom izloženosti bedakilinu i gubitkom aktivnosti te se stoga ne preporučuje.

Lijekovi koji produljuju QT interval

Dostupni su ograničeni podaci o potencijalu za farmakodinamičku interakciju između bedakilina i lijekova koji produljuju QT interval. U ispitivanju interakcije bedakilina i ketokonazola u odraslih, veći učinak na QTc bio je zabilježen nakon ponovljenog doziranja bedakilina i ketokonazola u kombinaciji, nego nakon ponovljenog doziranja pojedinačnih lijekova. Dodatni ili sinergistički učinak bedakilina na QT produljenje kada se primjenjuje istovremeno s drugim lijekovima koji produljuju QT interval, ne može se isključiti te se preporučuje često praćenje (vidjeti dio 4.4).

QT interval i istodobna primjena klofazimina

U otvorenom ispitivanju Faze IIb, srednje vrijednosti povišenja QTcF u tjednu 24 bile su veće kod 17 odraslih ispitanika koji su istodobno uzimali klofazimin, (promjena srednje vrijednosti od 31,9 ms u odnosu na referentnu), u odnosu na ispitanike koji istodobno nisu uzimali klofazimin u tjednu 24 (promjena srednje vrijednosti od 12,3 ms u odnosu na referentnu) (vidjeti dio 4.4).

Pedijatrijska populacija

Ispitivanja interakcija provedena su samo u odraslih.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Podaci o primjeni lijeka SIRTURO u trudnica su ograničeni. Ispitivanja na životinjama ne ukazuju na izravan ili neizravan štetan učinak po pitanju reproduktivne toksičnosti (vidjeti dio 5.3).

Kao mjeru opreza, izbjegavajte primjenu lijeka SIRTURO tijekom trudnoće osim ako se smatra da korist liječenja nadvladava rizike.

Dojenje

Nije poznato izlučuju li se bedakilin ili njegovi metaboliti u majčino mlijeko u ljudi.

U štakora, koncentracije bedakilina u mlijeku bile su 6 do 12 puta više u odnosu na najvišu uočenu koncentraciju u majčinoj plazmi. Smanjenja tjelesnih težina u mladunčadi zamijećena su u skupinama visokih doza za vrijeme dojenja (vidjeti dio 5.3).

Zbog mogućnosti za nuspojave u dojenčadi, potrebno je odlučiti treba li prekinuti dojenje ili prekinuti liječenje/suzdržati se od liječenja lijekom SIRTURO, uzimajući u obzir korist dojenja za dijete i korist liječenja za majku.

Plodnost

Nema dostupnih podataka o djelovanju bedakilina na plodnost u ljudi. U ženki štakora, nije bilo učinka na parenje ili plodnost tijekom primjene bedakilina, međutim neki učinci uočeni su u mužjaka štakora (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Bedakilin može malo utjecati na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Omaglica je bila prijavljena u nekih bolesnika koji uzimaju bedakilin i treba se uzeti u obzir pri procjeni bolesnikove sposobnosti upravljanja vozilima ili rada sa strojevima (vidjeti dio 4.8).

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Nuspojave na lijek SIRTURO identificirane su iz udruženih podataka kliničkih ispitivanja Faze IIb (kontroliranih i nekontroliranih, C208 i C209) koja su uključivala 335 odraslih bolesnika koji su primili SIRTURO u kombinaciji s lijekovima za osnovno liječenje tuberkuloze. Osnova za procjenu uzročne povezanosti između nuspojava i lijeka SIRTURO nije bila ograničena na ova ispitivanja, nego je također uključila pregled udruženih podataka o sigurnosti u odraslih iz Faze I i Faze IIa. Najčešće nuspojave (> 10,0% bolesnika) u kontroliranim ispitivanjima tijekom liječenja lijekom SIRTURO bile su mučnina (35,3% u SIRTURO skupini naspram 25,7% u placebo skupini), artralgiya (29,4% naspram 20,0%), glavobolja (23,5% naspram 11,4%), povraćanje (20,6% naspram 22,9%) i omaglica (12,7% naspram 11,4%). Pogledajte Sažetak opisa svojstava lijekova koji se primjenjuje u kombinaciji s lijekom SIRTURO radi njihovih pojedinačnih nuspojava.

Tablični prikaz nuspojava

Nuspojave na SIRTURO prijavljene u kontroliranim ispitivanjima u 102 odrasla bolesnika koji su liječeni lijekom SIRTURO prikazane su u tablici niže.

Nuspojave su poredane prema klasifikaciji organskih sustava (SOC) i učestalosti. Kategorije učestalosti definirane su na sljedeći način: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$) i manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$).

Klasifikacija organskih sustava (SOC)	Kategorija učestalosti	Nuspojave na lijek
Poremećaji živčanog sustava	Vrlo često	Glavobolja, omaglica
Srčani poremećaji	Često	QT produljenje na elektrokardiogramu
Poremećaji probavnog sustava	Vrlo često	Mučnina, povraćanje
	Često	Proljev
Poremećaji jetre i žuči	Često	Povišene transaminaze *
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	Vrlo često	Artralgiya
	Često	Mijalgija

* Pojmovi obuhvaćeni pojmom 'povišene transaminaze' uključili su povišen AST, povišen ALT, povišene jetrene enzime, abnormalnu funkciju jetre i povišene transaminaze (vidjeti odjeljak ispod).

Opis odabranih nuspojava

Kardiovaskularne

U kontroliranom ispitivanju Faze IIb (C208), srednje vrijednosti povišenja QTcF od početnih vrijednosti bile su zabilježene od prve procjene na liječenju, te nadalje (9,9 ms u tjednu 1 za SIRTURO i 3,5 ms za placebo). Najviši porast srednje vrijednosti QTcF od početnih vrijednosti tijekom 24 tjedana liječenja lijekom SIRTURO bio je 15,7 ms (u tjednu 18). Nakon završetka liječenja lijekom SIRTURO (tj. nakon tjedna 24), QTcF povišenja u SIRTURO skupini s vremenom su

postajala manje naglašena. Najviši porast srednje vrijednosti QTcF od početnih vrijednosti u placebo skupini tijekom prva 24 tjedna bio je 6,2 ms (također u tjednu 18) (vidjeti dio 4.4). U otvorenom ispitivanju faze IIb, (C209), u kojem su bolesnici bez opcija za liječenje primili druge lijekove za liječenje tuberkuloze koji produljuju QT, uključujući klofazimin, istovremena primjena s lijekom SIRTURO rezultirala je aditivnim QT produljenjem, proporcionalnom broju lijekova u režimu liječenja koji produljuju QT. Bolesnici koji uzimaju SIRTURO samostalno bez drugih lijekova koji produljuju QT razvili su maksimalnu srednju vrijednost povišenja QTcF iznad početne vrijednosti od 23,7 ms bez QT trajanja s prekoračenjem od 480 ms, dok su bolesnici s barem 2 druga lijeka koji produljuju QT razvili maksimalnu srednju vrijednost produljenja QTcF od 30,7 ms iznad početne vrijednosti, dovodeći do QTcF trajanja s prekoračenjem od 500 ms u jednog bolesnika. Ne postoje dokumentirani slučajevi *Torsade de pointes* u bazi podataka o sigurnosti (vidjeti dio 4.4). Vidjeti dio 4.5, QT interval i istovremena primjena klofazimina za daljnje informacije o bolesnicima koji uzimaju klofazimin istovremeno.

Povišene transaminaze

U ispitivanju C208 (stadij 1 i 2), povišenja aminotransferaza od najmanje 3 x GGN razvila su se češće u skupini liječenoj lijekom SIRTURO, 11/102 (10,8%) naspram 6/105 (5,7%) u skupini liječenoj placebo. U skupini liječenoj lijekom SIRTURO, većina ovih povišenja pojavila su se tijekom 24 tjedna liječenja i bila su reverzibilna. Tijekom faze ispitivanja u stupnju 2 ispitivanja C208, povišene aminotransferaze bile su prijavljene u 7/79 (8,9%) bolesnika u skupini liječenoj lijekom SIRTURO u usporedbi s 1/81 (1,2%) u skupini liječenoj placebo.

Pedijatrijska populacija

Ocjena sigurnosti bedakilina temeljena je na podacima koji obuhvaćaju 15 adolescenata starosne dobi 14 godina ili starijih s potvrđenom ili vjerojatnom MDR-TBC infekcijom (vidjeti dio 5.1). Sveukupno, nije bilo naznaka bilo kakvih razlika u sigurnosnom profilu u tih adolescenata u usporedbi s opaženim u odrasloj populaciji.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V**.

4.9 Predoziranje

Tijekom kliničkih ispitivanja s bedakilinom nisu bili prijavljeni slučajevi namjernog ili slučajnog akutnog predoziranja. U ispitivanju s 44 zdrava odrasla ispitanika koji su primili jednu dozu lijeka SIRTURO od 800 mg, nuspojave su bile u skladu s uočenima u kliničkim ispitivanjima pri preporučenoj dozi (vidjeti dio 4.8).

Ne postoji iskustvo u liječenju akutnog predoziranja lijekom SIRTURO. U slučaju namjernog ili slučajnog predoziranja treba poduzeti općenite potporne mjere vitalnih funkcija uključujući praćenje vitalnih znakova i praćenja elektrokardiograma (QT interval). Daljnje zbrinjavanje treba provoditi sukladno kliničkoj indikaciji ili preporukama nacionalnog centra za kontrolu otrovanja, ako on postoji. Budući da se bedakilin u velikoj mjeri veže na proteine, nije vjerojatno da će se dijalizom bedakilin značajno ukloniti iz plazme. Mora se razmotriti kliničko praćenje.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Antimikobakterijski lijekovi, lijekovi za liječenje tuberkuloze, ATK
oznaka: J04AK05

Mehanizam djelovanja

Bedakilin je diarilkinolin. Bedakilin specifično inhibira mikobakterijsku ATP (adenozin 5'-trifosfat) sintazu, esencijalni enzim za generiranje energije u *Mycobacterium tuberculosis*. Inhibicija ATP sintaze dovodi do baktericidnih učinaka i na bacile tuberkuloze koji se repliciraju i na one koji se ne repliciraju.

Farmakodinamički učinci

Bedakilin djeluje na *Mycobacterium tuberculosis* s minimalnom inhibitornom koncentracijom (MIC) u rasponu od $\leq 0,008$ - $0,12$ mg/l za sojeve osjetljive na lijek kao i za sojeve rezistentne na lijek (multirezistentne uključujući pred-ekstenzivno rezistentne sojeve, ekstenzivno rezistentne sojeve). Za *N*-monodezmetil metabolit (M2) se ne smatra da značajno doprinosi kliničkoj djelotvornosti radi manje prosječne izloženosti (23% do 31%) u ljudi i niže antimikobakterijske aktivnosti (3 do 6 puta niže) u usporedbi s ishodišnim spojem.

Unutarstanična baktericidna aktivnost bedakilina u primarnim peritonealnim makrofagima i u linijama stanica sličnih makrofagima bila je veća nego njegova izvanstanična aktivnost. Bedakilin je također baktericidan za neaktivne bacile tuberkuloze (ne-replicirajuće). U mišjem modelu za TBC infekciju, bedakilin je pokazao baktericidnu i sterilizirajuću aktivnost.

Bedakilin je bakteriostatik za mnoge ne-tuberkulozne mikobakterijske vrste. Za *Mycobacterium xenopi*, *Mycobacterium novocastrense*, *Mycobacterium shimoidei* i ne-mikobakterijske vrste smatra se da su prirodno rezistentne na bedakilin.

Odnos farmakokinetike/farmakodinamike

Unutar raspona koncentracije koje se postignu terapijskim dozama, u bolesnika nije uočen odnos farmakokinetike/farmakodinamike.

Mehanizmi rezistencije

Mehanizmi stečene rezistencije koja utječe na MIC-ove bedakilina uključuju mutacije u *atpE* genu, koji ciljno kodira ATP sintazu, i u *Rv0678* genu, koji regulira ekspresiju MmpS5-MmpL5 efluksne pumpe. Ciljane mutacije razvijene u pretkliničkim ispitivanjima dovele su do od 8 do 133 puta većeg povećanja MIC-ova bedakilina, što je rezultiralo MIC-ovima u rasponu od 0,25 do 4 mg/l. Mutacije na temelju efluksa bile su zabilježene u pretkliničkim i kliničkim izolatima. Ovo je dovelo do od 2- do 8-strukog povećanja MIC-ova bedakilina, što je rezultiralo MIC-ovima bedakilina u rasponu od 0,25 do 0,5 mg/l. Većina izolata koji su fenotipski rezistentni na bedakilin također su križno rezistentni na klofazimin. Izolati koji su rezistentni na klofazimin mogu biti osjetljivi na bedakilin.

Zbog niske učestalosti takvih slučajeva u ispitivanjima faze II nije jasan utjecaj visokih početnih vrijednosti MIC-ova bedakilina, prisutnosti mutacija u *Rv0678* genu na početku ispitivanja i/ili povećanih MIC-ova bedakilina nakon početne vrijednosti na mikrobiološke ishode.

Granične koncentracije ispitivanja osjetljivosti

Kada je dostupan, klinički mikrobiološki laboratorij liječniku mora osigurati rezultate *in vitro* osjetljivosti na antimikrobne lijekove koji se koriste u bolnicama kao periodičke izvještaje koji opisuju profil osjetljivosti bolnički i izvanbolnički stečenih patogena. Ovi izvještaji moraju pomoći liječniku pri odabiru kombinacije antibakterijskih lijekova za liječenje.

Granične vrijednosti

Granične vrijednosti minimalne inhibitorne koncentracije (MIK) su sljedeće:

Epidemiološki "Cut-Off" (ECOFF)	0,25 mg/l
Kliničke granične vrijednosti	$S \leq 0,25 \text{ mg/l}$; $R > 0,25 \text{ mg/l}$
S = osjetljiv	
R = rezistentan	

Često osjetljive vrste

Mycobacterium tuberculosis

Prirođeno rezistentni mikroorganizmi

Mycobacterium xenopi

Mycobacterium novocastrense

Mycobacterium shimoidei

Ne-mikobakterijske vrste

Klinička djelotvornost i sigurnost

Sljedeće se definicije primjenjuju za kategorije rezistencije:

Multirezistentna *Mycobacterium tuberculosis* (MDR_{H&R}-TB): izolati rezistentni barem na izoniazid i rifampicin, ali osjetljivi na fluorokinolone i drugu liniju lijekova koji se primjenjuju injekcijom. Tuberkuloza koja je pred-ekstenzivno rezistentna na lijekove (pre-XDR-TB): izolati rezistentni na izoniazid, rifampicin i *ili* na bilo koji fluorokinolon *ili* na barem jedan lijek iz druge linije koji se primjenjuje injekcijom (ali ne na oboje i fluorokinolon i lijek iz druge linije koji se primjenjuje injekcijom).

Tuberkuloza koja je ekstenzivno rezistentna na lijekove (XDR-TB): izolati rezistentni na izoniazid, rifampicin i bilo koji fluorokinolon i na barem jedan lijek iz druge linije koji se primjenjuje injekcijom.

Placebom kontrolirano, dvostruko slijepo, randomizirano ispitivanje (C208) Faze IIb procijenilo je antibakterijsko djelovanje, sigurnost i podnošljivost lijeka SIRTURO u novodijagnosticiranih odraslih bolesnika s razmazom sputuma pozitivnim na MDR_{H&R}- i pre-XDR-TB. Bolesnici su primali SIRTURO (n = 79) ili placebo (n = 81) tijekom 24 tjedna, oboje u kombinaciji s preferiranim osnovnim liječenjem s 5 lijekova (od engl. *background regimen*, BR) koje se sastojalo od etionamida, kanamicina, pirazinamida, ofloksacina i cikloserina/terizidona. Nakon 24-tjednog razdoblja ispitivanja, osnovno liječenje je nastavljeno 18 do 24 mjeseca radi završetka ukupnog liječenja multirezistentne *Mycobacterium tuberculosis*. Završna procjena provedena je u 120. tjednu. Glavni demografski podaci su sljedeći: 63,1% su bili muškarci, medijan dobi 34 godine, 35% su bili crne rase, a 15% ih je bilo pozitivno na HIV. Kavitacija na jednom plućnom krilu zabilježena je u 58% bolesnika, a na oba plućna krila u 16%. Za bolesnike s punom karakterizacijom statusa rezistencije, 76% (84/111) bilo je zaraženo sojem MDR_{H&R}-TB, a 24% (27/111) sa sojem pre-XDR-TB.

SIRTURO je bio primijenjen kao 400 mg jedanput dnevno prva 2 tjedna, i 200 mg 3 puta tjedno iduća 22 tjedna.

Primarni parametar ishoda bilo je vrijeme do konverzije kulture sputuma (tj. interval između prvog uzimanja lijeka SIRTURO i prve od dvije uzastopne negativne tekuće kulture iz sputuma koje su prikupljene u razmaku od najmanje 25 dana) tijekom liječenja lijekom SIRTURO ili placebo (medijan vremena do konverzije bio je 83 dana za skupinu liječenu lijekom SIRTURO, 125 dana za placebo skupinu (omjer hazarda, 95% CI: 2,44 [1,57; 3,80]), $p < 0,0001$).

U SIRTURO skupini, razlike ili nisu primijećene ili su primijećene samo manje razlike u vremenu do konverzije kulture i u stopama konverzije kulture sputuma između bolesnika s pre-XDR-TB tuberkulozom i bolesnika s MDR_{H&R}-TB.

Stope odgovora u 24. tjednu i 120. tjednu (tj. oko 6 mjeseci nakon prekida svih lijekova) prikazane su u tablici 2.

Tablica 2: Status konverzije kulture				
Status pretvorbe kulture, n (%)	mITT populacija			
	N	SIRTURO/BR	N	Placebo/BR
Sveukupno su odgovorili na liječenje u Tjednu 24	66	52 (78,8%)	66	38 (57,6%)
Bolesnici s MDR _{H&R} -TB	39	32 (82,1%)	45	28 (62,2%)
Bolesnici inficirani s pre-XDR-TB	15	11 (73,3%)	12	4 (33,3%)
Sveukupno nisu odgovorili na liječenje* u tjednu 24	66	14 (21,2%)	66	28 (42,4%)
Sveukupno su odgovorili na liječenje u Tjednu 120	66	41 (62,1%)	66	29 (43,9%)
Bolesnici s MDR _{H&R} -TB	39 [#]	27 (69,2%)	46 ^{#§}	20 (43,5%)
Bolesnici inficirani s pre-XDR-TB	15 [#]	9 (60,0%)	12 [#]	5 (41,7%)
Sveukupno nisu odgovorili na liječenje* u Tjednu 120	66	25 (37,9%)	66	37 (56,1%)
<i>Neuspjeh konverzije</i>	66	8 (12,1%)	66	15 (22,7%)
<i>Relaps</i> [†]	66	6 (9,1%)	66	10 (15,2%)
<i>Prekinuli ali s konverzijom</i>	66	11 (16,7%)	66	12 (18,2%)

* Za bolesnike koji su umrli tijekom ispitivanja ili su prekinuli ispitivanje, smatra se da nisu odgovorili na liječenje.

† Relaps je bio definiran u ispitivanju kao pozitivna kultura sputuma nakon ili tijekom liječenja nakon ranije konverzije kulture sputuma.

Opseg rezistencije temeljen na rezultatima osjetljivosti središnjeg laboratorija nije bio dostupan za 20 ispitanika u mITT populaciji (za 12 u SIRTURO skupini i za 8 placebo skupini). Ovi ispitanici bili su isključeni iz analize podskupina ovisno o opsegu rezistencije soja *M. tuberculosis*.

§ Rezultati ispitivanja osjetljivosti na lijek, provedenih u središnjem laboratoriju, postali su dostupni za još jednog dodatnog ispitanika koji je primao placebo, nakon privremene analize u 24. tjednu.

Ispitivanje C209 procijenilo je sigurnost, podnošljivost i djelotvornost 24-tjednog otvorenog liječenja lijekom SIRTURO kao dijela režima individualiziranog liječenja u 233 odrasla bolesnika čiji je razmaz sputuma bio pozitivan unutar 6 mjeseci prije probira. U ovo ispitivanje uključeni su bolesnici sve tri kategorije rezistencije (MDR_{H&R}-, pre-XDR- i XDR-TB).

Primarna mjera ishoda djelotvornosti bila je vrijeme do pretvorbe kulture sputuma tijekom liječenja lijekom SIRTURO (medijan 57 dana, za 205 bolesnika s dostatnim podacima). U 24. tjednu, konverzija kulture sputuma zabilježena je u 163/205 (79,5%) bolesnika. Stope konverzije u 24. tjednu bile su najveće (87,1%; 81/93) u bolesnika s MDR_{H&R}-TB, 77,3% (34/44) u bolesnika s pre-XDR-TB i najmanje (54,1%; 20/37) u bolesnika s XDR-TB. Opseg rezistencije temeljen na rezultatima ispitivanja osjetljivosti na lijek, provedenih u središnjem laboratoriju, nije bio dostupan za 32 ispitanika u mITT populaciji. Ovi ispitanici bili su isključeni iz analize podskupina ovisno o opsegu rezistencije soja *M. tuberculosis*.

U 120. tjednu, konverzija kulture sputuma uočena je kod 148/205 (72,2%) bolesnika. Stope konverzije u 120. tjednu bile su najviše (73,1%; 68/93) u bolesnika s MDR_{H&R}-TB, 70,5% (31/44) u bolesnika s pre-XDR-TB i najniže (62,2%; 23/37) u XDR-TB bolesnika.

I u 24. tjednu i u 120. tjednu, stope odgovora bile su više kod bolesnika koji su u osnovnom liječenju uzimali 3 ili više djelatnih tvari (*in vitro*).

Od 163 bolesnika koji su odgovorili na liječenje u 24. tjednu, 139 bolesnika (85,3%) još uvijek je odgovaralo u 120. tjednu. Za dvadeset i četvero bolesnika koji su odgovorili u 24. tjednu (14,7%) smatralo se da u 120. tjednu nisu odgovorili; od tih 24 bolesnika, 19 je prijevremeno prekinulo ispitivanje uz konverziju kulture, a 5 bolesnika doživjelo je relaps. Od 42 bolesnika koji nisu

odgovorili u tjednu 24, potvrđena konverzija kulture nakon tjedna 24 (tj. nakon što je završilo doziranje bedakilina, ali je nastavljeno osnovno liječenje) javila se je u 9 bolesnika (21,4%) i bila je zadržana u 120. tjednu.

Smrtnost

U randomiziranom ispitivanju faze IIb (C208, stupanj 2) viša stopa smrti uočena je u skupini liječenoj lijekom SIRTURO (12,7%; 10/79 bolesnika) u usporedbi s placebo skupinom (3,7%; 3/81 bolesnika). Jedna smrt u SIRTURO skupini i jedna smrt u placebo skupini bile su prijavljene nakon tjedna 120. U skupini liječenoj lijekom SIRTURO, svih pet smrti zbog tuberkuloze dogodile su se u bolesnika čiji je status kulture sputuma na zadnjoj viziti bio 'bez konverzije'. Uzroci smrti preostalih bolesnika liječenih lijekom SIRTURO bile su trovanje alkoholom, hepatitis/ciroza jetre, septički šok/peritonitis, cerebrovaskularni događaj i nesreća u motornom vozilu. Jedan od deset smrtnih slučajeva u SIRTURO skupini (zbog trovanja alkoholom) dogodio se tijekom 24-tjednog razdoblja liječenja. Preostalih devet smrtnih slučajeva među onima koji su liječeni lijekom SIRTURO dogodilo se nakon završetka liječenja tim lijekom (raspon 86-911 dana nakon lijeka SIRTURO; medijan 344 dana). Uočena neravnoteža u smrti između dvije liječene skupine je neobjašnjena. Nije se mogao primijetiti zamjetan obrazac između smrti i pretvorbe kulture sputuma, relapsa, osjetljivosti na druge lijekove koji se uzimaju za liječenje tuberkuloze, statusa virusa humane imunodeficiencije ili težine bolesti. Tijekom ispitivanja, nije bilo dokaza o prethodnom značajnom produljenju QT ili klinički značajnoj disritmiji niti u jednog bolesnika koji je umro.

U otvorenom ispitivanju faze IIb (C209), 6,9% (16/233) bolesnika je umrlo. Najčešći razlog smrti prema prijavama ispitivača bila je tuberkuloza (9 bolesnika). Kod svih bolesnika koji su umrli od tuberkuloze osim kod jednog, nije bilo konverzije ili su imali relaps. Razlozi smrti kod preostalih bolesnika bili su raznoliki.

Pedijatrijska populacija

Farmakokinetika, sigurnost i podnošljivost lijeka SIRTURO u kombinaciji s osnovnim liječenjem bili su ocijenjeni u ispitivanju C211, otvorenom ispitivanju faze II s jednom skupinom, koja je uključivala 15 bolesnika medijana dobi od 16 godina (raspon: 14-17 godina), tjelesne težine 38 do 75 kg, 80% bilo je ženskog spola, 53,3% crne rase i 13,3% žute rase. Bolesnici su imali potvrđenu ili vjerojatnu MDR-TBC infekciju i trebali su završiti najmanje 24 tjedna liječenja. Lijek SIRTURO bio je primijenjen u dozi od 400 mg jedanput dnevno prva 2 tjedna, i 200 mg 3 puta tjedno iduća 22 tjedna.

U podskupini bolesnika s plućnom MDR-TBC pozitivnom kulturom na početku liječenja, liječenje koje je uključivalo bedakilin rezultiralo je konverzijom u negativnu kulturu u 75% bolesnika (6 od 8 bolesnika raspoloživih za mikrobiološku procjenu) u 24. tjednu.

Europska agencija za lijekove odgodila je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka SIRTURO u jednoj ili više podskupina pedijatrijske populacije u liječenju multirezistentne *Mycobacterium tuberculosis* (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

Ovaj lijek je odobren po shemi takozvanog „uvjetnog odobrenja”.

To znači da se očekuju dodatni podaci o ovom lijeku.

Europska agencija za lijekove će barem jednom godišnje procjenjivati nove informacije o ovom lijeku te će se tekst sažetka opisa svojstava lijeka ažurirati prema potrebi.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Farmakokinetička svojstva bedakilina procijenjena su u odraslih zdravih ispitanika i u bolesnika starosne dobi 14 godina ili starijih zaraženih tuberkulozom rezistentnom na više lijekova. Izloženost bedakilinu bila je niža u bolesnika zaraženih tuberkulozom rezistentnom na više lijekova nego u zdravih ispitanika.

Apsorpcija

Maksimalne koncentracije u plazmi (C_{max}) u pravilu se postižu oko 5 sati nakon uzimanja doze. C_{max} i površina ispod krivulje koncentracija-vrijeme (AUC) povisili su se proporcionalno do najviših ispitivanih doza (700 mg pojedinačna doza i višestruke doze od 400 mg jednom na dan). Primjena bedakilina s hranom povisila je relativnu bioraspoloživost za otprilike 2 puta u usporedbi s primjenom u uvjetima natašte. Stoga se bedakilin mora uzimati s hranom kako bi se poboljšala njegova oralna bioraspoloživost.

Distribucija

Vežanje bedakilina na proteine plazme je > 99,9% u svih ispitivanih vrsta, uključujući ljude. Vežanje *N*-monodezmetil metabolita (M2) u ljudi na proteine plazme je najmanje 99,8%. U životinja, bedakilin i njegov aktivni *N*-monodezmetil metabolit (M2) ekstenzivno se distribuiraju u većinu tkiva, međutim, prelazak u mozak je nizak.

Biotransformacija

In vitro, CYP3A4 je bio glavni CYP izoenzim uključen u metabolizam bedakilina i nastanak *N*-monodezmetil metabolita (M2).

In vitro, bedakilin ne inhibira značajno aktivnost bilo kojeg od ispitanih CYP450 enzima (CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8/9/10, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4, CYP3A4/5 i CYP4A) i ne inducira aktivnosti CYP1A2, CYP2C9 ili CYP2C19.

Bedakilin i M2 nisu bili supstrati P-gp-a *in vitro*. Bedakilin je bio slab supstrat OCT1, OATP1B1 i OATP1B3 *in vitro*, dok M2 uopće nije bio njihov supstrat. Bedakilin nije bio supstrat MRP2 i BCRP *in vitro*. Bedakilin i M2 nisu inhibirali transportere P-gp, OATP1B1, OATP1B3, BCRP, OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, MATE1 i MATE2 pri klinički značajnim koncentracijama *in vitro*. *In vitro* ispitivanje pokazalo je potencijal bedakilina da inhibira BCRP pri koncentracijama postignutim u crijevima nakon peroralne primjene. Klinički značaj nije poznat.

Eliminacija

Na temelju pretkliničkih ispitivanja, velika količina primijenjene doze se eliminira putem fecesa. Eliminacija nepromijenjenog bedakilina putem mokraće bila je < 0,001% doze u kliničkim ispitivanjima, što upućuje na to da bubrežni klirens nepromijenjene djelatne tvari nije značajan. Nakon postizanja C_{max} , koncentracije bedakilina opadaju tro-eksponencijalno. Srednja vrijednost terminalnog poluvremena eliminacije i bedakilina i aktivnog *N*-monodezmetil metabolita (M2) je otprilike 5 mjeseci (u rasponu od 2 do 8 mjeseci). Ova duga faza terminalne eliminacije vjerojatno oslikava polagano otpuštanje bedakilina i M2 iz perifernih tkiva.

Posebne populacije

Oštećenje jetre

Ispitivanje primjene jedne doze lijeka SIRTURO u 8 ispitanika s umjerenim oštećenjem jetre (Child-Pugh B) pokazalo je da je izloženost bedakilinu i M2 (AUC_{672h}) bila 19% niža u usporedbi sa zdravim ispitanicima. Smatra se da nije potrebna prilagodba doze u bolesnika s blagim ili umjerenim oštećenjem jetre. Bedakilin nije bio ispitan u bolesnika s teškim oštećenjem jetre (vidjeti dio 4.2).

Oštećenje bubrega

SIRTURO je većinom ispitan u bolesnika s normalnom funkcijom bubrega. Izlučivanje nepromijenjenog bedakilina putem bubrega nije značajno (< 0,001%).

U populacijskoj farmakokinetičkoj analizi bolesnika s tuberkulozom liječenih lijekom SIRTURO 200 mg tri puta na tjedan, nije otkriveno da klirens kreatinina (raspon: 40 do 227 ml/min) utječe na farmakokinetičke parametre bedakilina. Stoga se ne očekuje da će blago ili umjereni oštećenje

bubrega imati klinički značajan učinak na izloženost bedakilinu. Međutim, u bolesnika s teškim oštećenjem bubrega (klirens kreatinina < 30 ml/min) ili završnim stadijem bubrežne bolesti koja zahtijeva hemodijalizu ili peritonealnu dijalizu, koncentracije bedakilina mogu biti povišene zbog izmjene apsorpcije djelatne tvari, distribucije i metabolizma kao posljedica bubrežne disfunkcije. Kako je bedakilin u velikoj mjeri vezan na proteine plazme, nije vjerojatno da će se iz plazme značajno ukloniti hemodijalizom ili peritonealnom dijalizom.

Pedijatrijski bolesnici

Predviđalo se da će prosječna izloženost bedakilinu u plazmi (AUC_{168h}) u tjednu 24 iznositi $178 \mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ (90% interval predviđanja: $55,8\text{-}383 \mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$) u adolescenata u dobi od 12 godina do manje od 18 godina i tjelesne težine od najmanje 30 kg, koji su primali lijek Sirturo u režimu doziranja za odrasle (400 mg jedanput dnevno prva 2 tjedna i 200 mg 3 puta tjedno iduća 22 tjedna). U adolescenata tjelesne težine od 30 do 40 kg, predviđalo se da će prosječna izloženost bedakilinu u plazmi (AUC_{168h}) u tjednu 24 biti veća (prosječna vrijednost: $224 \mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$; 90% interval predviđanja: $77,4\text{-}474 \mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$) u odnosu na odrasle bolesnike. Predviđalo se da će prosječna izloženost bedakilinu u plazmi (AUC_{168h}) u tjednu 24 u odraslih iznositi $127 \mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ (90% interval predviđanja: $39,7\text{-}249 \mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$).

Farmakokinetika lijeka SIRTURO u pedijatrijskih bolesnika mladih od 14 godina ili tjelesne težine manje od 38 kg nije procijenjena.

Stariji bolesnici

Klinički podaci o primjeni lijeka SIRTURO u bolesnika s tuberkulozom starosti 65 godina i više su ograničeni ($n = 2$).

U populacijskoj farmakokinetičkoj analizi bolesnika s tuberkulozom (raspon dobi 18 godina do 68 godina) liječenih lijekom SIRTURO nije otkriveno da dob utječe na farmakokinetiku bedakilina.

Rasa

U populacijskoj farmakokinetičkoj analizi bolesnika s tuberkulozom liječenih lijekom SIRTURO, otkriveno je da je izloženost bedakilinu niža u bolesnika crne rase nego u bolesnika koji pripadaju drugim rasama. Ne smatra se da je ova niska izloženost klinički značajna, jer u kliničkim ispitivanjima nije uočena jasna povezanost između izloženosti bedakilinu i odgovora. Nadalje, stope odgovora u kliničkim ispitivanjima u bolesnika koji su završili liječenje bedakilinom bile su usporedive između različitih rasa.

Spol

U populacijskoj farmakokinetičkoj analizi bolesnika s tuberkulozom liječenih lijekom SIRTURO, između žena i muškaraca nije uočena klinički značajna razlika u izloženosti.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Ispitivanja toksičnosti u životinja bila su provedena s primjenom bedakilina do 3 mjeseca u miševa, do 6 mjeseci u štakora i do 9 mjeseci u pasa. Izloženost bedakilinu u plazmi (AUC) u štakora i u pasa bila je slična onoj uočenoj u ljudi. Bedakilin je bio povezan s učincima na ciljne organe, a oni su uključivali monocitno-fagocitni sustav (MPS), poprečno-prugaste mišiće, jetru, želudac, gušteraču i srčani mišić. Sve ove toksičnosti osim učinaka na MPS nadzirale su se klinički. U MPS svih vrsta, sukladno fosfolipidozi, u različitim tkivima uočeni su makrofagi ispunjeni pigmentom i/ili pjenušavi makrofagi. Značaj fosfolipidoze u ljudi nije poznat. Većina uočenih promjena pojavila se nakon produljenog dnevnog doziranja i posljedičnih povišenja koncentracija djelatne tvari u plazmi i tkivu. Nakon ukidanja liječenja, sve naznake toksičnosti pokazale su barem djelomičan do dobar oporavak.

U ispitivanju kancerogenosti u štakora, bedakilin, pri visokim dozama od $20 \text{ mg}/\text{kg}/\text{dan}$ u mužjaka i $10 \text{ mg}/\text{kg}/\text{dan}$ u ženki, nije inducirao s liječenjem povezan porast incidencija tumora. U usporedbi s izloženostima (AUC) uočenim u ispitivanja s MDR-TBC u ispitivanjima faze II s bedakilinom,

izloženosti (AUC) u štakora pri visokim dozama su bile slične u mužjaka i 2 puta više u ženki za bedakilin, te 3 puta više u mužjaka i 2 puta više u ženki za M2.

In vitro i *in vivo* ispitivanja genotoksičnosti pokazala su da bedakilin nije imao mutagene ili klastogene učinke.

Bedakilin nije imao učinaka na plodnost kada je procijenjen u ženki štakora. U ispitivanju plodnosti tri od 24 mužjaka štakora liječenih s visokim dozama bedakilina nisu mogla dobiti mladunčad. U ovih životinja primijećena je normalna spermatogeneza i normalna količina spermatozoa u epididimisima. Nisu uočene strukturalne nepravilnosti u testisima i epididimisima do 6 mjeseci nakon liječenja bedakilinom. U štakora i kunića nisu uočeni značajni učinci povezani s bedakilinom na parametre razvojne toksičnosti. Odgovarajuća izloženost u plazmi (AUC) bila je 2 puta više u štakora u usporedbi s ljudima. U štakora, nisu uočeni štetni učinci u pre- i postnatalnom razvojnom ispitivanju pri maternoj izloženosti u plazmi (AUC) koja je slična ljudskima, a izloženost u mladunčadi 3 puta više nego u odraslih ljudi. Nije bilo učinaka liječenja majke bedakilinom pri bilo kojoj dozi na spolno sazrijevanje, bihevioralni razvoj, sposobnost parenja, plodnost ili reproduktivni kapacitet F1 generacije životinja. Smanjenja tjelesnih težina u mladunčadi primijećena su u skupinama visoke doze tijekom razdoblja dojenja, nakon izloženosti bedakilinu putem mlijeka što nije bila posljedica izloženosti u maternici. Koncentracije bedakilina u mlijeku bile su 6 do 12 puta više nego maksimalne koncentracije uočene u majčinoj plazmi.

Procjena rizika za okoliš (ERA)

Ispitivanja procjene rizika za okoliš pokazale su da je bedakilin potencijalno perzistentan, bioakumulativan i toksičan za okoliš (vidjeti dio 6.6).

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

laktoza hidrat
kukuruzni škrob
hipromeloza
polisorbat 20
celuloza, mikrokristalična
karmelozanatrij, umrežena
silicijev dioksid, koloidni, bezvodni
magnezijev stearat

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

Tablete zapakirane u:

- Blistere od aluminijske/aluminijske folije: 3 godine
- bijele boce od polietilena visoke gustoće (HDPE): 3 godine

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Ovaj lijek ne zahtijeva čuvanje na određenoj temperaturi.

Čuvati u originalnom spremniku ili pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Bijela boca od HDPE-a, sa sigurnosnim zatvaračem za djecu od polipropilena (PP) i aluminijskim zaštitnim poklopcem, koja sadrži 188 tableta.

Kutija sadrži 4 blister strip pakiranja kroz koja se protisnu tablete (strip sadrži 6 tableta). Tablete su pakirane u blistere od aluminij/aluminij folije.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Ovaj lijek može predstavljati rizik za okoliš (vidjeti dio 5.3).

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima (vidjeti dio 5.3).

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 5. ožujka 2014.
Datum posljednje obnove odobrenja: 11. siječnja 2019.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <http://www.ema.europa.eu>.

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**
- E. POSEBNE OBVEZE ZA ISPUNJAVANJE MJERA NAKON DAVANJA ODOBRENJA KOD UVJETNOG ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

A. PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje serije lijeka u promet

Janssen Pharmaceutica NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgija

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

- **Periodička izvješća o neškodljivosti**

Zahtjevi za podnošenje periodičkih izvješća o neškodljivosti za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

- **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizicima, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

E. POSEBNE OBVEZE ZA PROVEDBE MJERA NAKON DAVANJA ODOBRENJA KOD UVJETNOG ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Budući da je ovo uvjetno odobrenje, za stavljanje lijeka u promet, sukladno članku 14. stavku 7. Uredbe (EZ) br. 726/2004, nositelj odobrenja dužan je unutar navedenog vremenskog roka provesti sljedeće mjere:

Opis	Do datuma
<p>Nositelj odobrenja će procijeniti dodatne podatke djelotvornosti i sigurnosti za bedakilin u različitim režimima doziranja u usporedbi s režimom koji ne uključuje bedakilin (potvrдно ispitivanje faze III) po dogovorenom protokolu.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Godišnje dopune podatka o napretku ispitivanja u okviru podnošenja godišnje obnove odobrenja • Privremenu IDMC preporuku kada pola bolesnika dosegne Tjedan 76: 4. kvartal 2020. • Finalnu analizu - Izvješće kliničkog ispitivanja 4. kvartal 2023.

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

VANJSKA KUTIJA

1. NAZIV LIJEKA

SIRTURO 100 mg tablete
bedakilin

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna tableta sadrži bedakilinfumarat u količini koja odgovara 100 mg bedakilina.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži laktozu.
Vidjeti uputu o lijeku za dodatne informacije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

188 tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Primjena kroz usta.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u originalnom spremniku radi zaštite od svjetlosti.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

Ovaj lijek može predstavljati rizik za okoliš. Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/13/901/001

13. BROJ SERIJE

Serijska

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

sirturo 100 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC:
SN:
NN:

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA UNUTARNJEM PAKIRANJU

NALJEPNICA BOCE

1. NAZIV LIJEKA

SIRTURO 100 mg tablete
bedakilin

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna tableta sadrži bedakilinfumarat u količini koja odgovara 100 mg bedakilina.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži laktozu.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

188 tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Primjena kroz usta.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u originalnom spremniku radi zaštite od svjetlosti.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

Ovaj lijek može predstavljati rizik za okoliš. Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/13/901/001

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

VANJSKA KUTIJA

1. NAZIV LIJEKA

SIRTURO 100 mg tablete
bedakilin

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna tableta sadrži bedakilinfumarat u količini koja odgovara 100 mg bedakilina.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži laktozu.
Vidjeti uputu o lijeku za dodatne informacije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

24 tablete

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Primjena kroz usta.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

Ovaj lijek može predstavljati rizik za okoliš. Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/13/901/002

13. BROJ SERIJE

Serijski

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

sirturo 100 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC:
SN:
NN:

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

BLISTER

1. NAZIV LIJEKA

SIRTURO 100 mg tablete
bedakilin

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Janssen-Cilag International NV

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacija za bolesnika

SIRTURO 100 mg tablete bedakilin

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Prijavom svih sumnji na nuspojavu i Vi možete pomoći. Za postupak prijavljivanja nuspojava, pogledajte dio 4.

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi

1. Što je SIRTURO i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati SIRTURO
3. Kako uzimati SIRTURO
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati SIRTURO
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je SIRTURO i za što se koristi

SIRTURO sadrži djelatnu tvar bedakilin.

SIRTURO je jedna vrsta antibiotika. Antibiotici su lijekovi koji uništavaju bakterije koje uzrokuju bolest.

SIRTURO se koristi za liječenje tuberkuloze koja pogađa pluća, kada bolest postane otporna na druge antibiotike. Naziva se plućna tuberkuloza otporna na više lijekova.

SIRTURO se uvijek mora uzeti zajedno s ostalim lijekovima za liječenje tuberkuloze.

Koristi se u odraslih i adolescenata (12 godina do manje od 18 godina i tjelesne težine od najmanje 30 kg).

2. Što morate znati prije nego počnete uzimati SIRTURO

Nemojte uzimati SIRTURO:

- ako ste alergični na bedakilin ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.). Nemojte uzimati SIRTURO ako se ovo odnosi na Vas. Ako niste sigurni, razgovarajte sa svojim liječnikom ili ljekarnikom prije uzimanja lijeka SIRTURO.

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri prije nego uzmete SIRTURO:

- ako ste imali nepravilan srčani zapis (EKG) ili zatajenje srca;
- ako u osobnoj ili obiteljskoj povijesti bolesti postoji problem sa srcem koji se zove "urođeni sindrom dugog QT-a";
- ako Vam je smanjena funkcija štitne žlijezde. Ovo se može vidjeti putem krvnih pretraga;
- ako imate bolest jetre ili redovito pijete alkohol;

- ako imate infekciju virusom humane imunodeficijencije (HIV).

Ako se bilo što od gore navedenog odnosi na Vas (ili ako niste sigurni), prije uzimanja lijeka SIRTURO razgovarajte sa svojim liječnikom, ljekarnikom ili medicinskom sestrom.

Djeca i adolescenti

U adolescenata tjelesne težine 30 do 40 kg, predviđaju se više razine lijeka SIRTURO u krvi u odnosu na odrasle. To može biti povezano s povećanim rizikom od nenormalnog očitavanja elektrokardiograma (QT produljenje) ili od povišenih vrijednosti enzima jetre (izmjereno u krvi).

Nemojte davati ovaj lijek djeci mlađoj od 12 godina ili tjelesne težine manje od 30 kg jer nije ispitan u ovih bolesnika.

Drugi lijekovi i SIRTURO

Drugi lijekovi mogu imati utjecaj na SIRTURO. Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

U nastavku su kao primjer navedeni lijekovi koje mogu uzimati bolesnici s tuberkulozom otpornom na više lijekova i koji potencijalno mogu stupiti u interakciju s lijekom SIRTURO:

Lijek (naziv djelatne tvari)	Svrha uzimanja lijeka
rifampicin, rifapentin, rifabutin	za liječenje nekih infekcija poput tuberkuloze (antimikobakterijski lijek)
ketokonazol, flukonazol	za liječenje gljivičnih infekcija (antifungici)
efavirenz, etravirin, lopinavir/ritonavir	za liječenje zaraze HIV-om (antiretrovirusni nenukleozidni inhibitori reverzne transkriptaze, antiretrovirusni inhibitori proteaze)
klofazimin	za liječenje nekih infekcija poput gube (antimikobakterijski lijek)
karbamazepin, fenitoin	za liječenje epileptičkih napadaja (antikonvulzivi)
gospina trava (<i>Hypericum perforatum</i>)	biljni lijek za olakšavanje tjeskobe
ciprofloksacin, eritromicin, klaritromicin	za liječenje bakterijskih infekcija (antibakterijski lijekovi)

SIRTURO s alkoholom

Ne smijete piti alkohol za vrijeme uzimanja lijeka SIRTURO.

Trudnoća i dojenje

Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku ili ljekarniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek.

Upravljanje vozilima i strojevima

Možete osjećati omaglicu nakon uzimanja lijeka SIRTURO. Ako se to dogodi nemojte upravljati vozilima ili strojevima.

SIRTURO sadrži laktozu hidrat

SIRTURO sadrži "laktozu" (vrsta šećera). Ako imate bolest nepodnošenja nekih šećera, prije nego što počnete uzimati ovaj lijek posavjetujte se sa svojim liječnikom.

3. Kako uzimati SIRTURO

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik ili ljekarnik. Provjerite s liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

SIRTURO se uvijek mora uzeti zajedno s drugim lijekovima za liječenje tuberkuloze. Vaš liječnik će odlučiti koje druge lijekove morate uzimati s lijekom SIRTURO.

Primjena u odraslih i adolescenata (12 godina i stariji i tjelesne težine od najmanje 30 kg)

Koliko lijeka uzeti

Lijek SIRTURO uzimate tijekom 24 tjedna.

Prva 2 tjedna:

- Uzmite 400 mg (4 tablete od 100 mg) **jedanput na dan.**

Od tjedna 3 do tjedna 24:

- Uzmite 200 mg (2 tablete od 100 mg) jedanput na dan samo **3 dana u svakom tjednu.**
- Mora proteći najmanje 48 sati između svakog uzimanja lijeka SIRTURO. Na primjer, SIRTURO možete uzimati ponedjeljkom, srijedom i petkom svaki tjedan od tjedna 3 pa nadalje.

Možda ćete morati nastaviti uzimati druge lijekove za tuberkulozu duže od 6 mjeseci. Provjerite sa svojim liječnikom ili ljekarnikom.

Uzimanje lijeka

- SIRTURO uzmite s hranom. Hrana je važna radi postizanja prave razine lijeka u Vašem tijelu.
- Tablete progutajte cijele s vodom.

Ako uzmete više lijeka SIRTURO nego što ste trebali

Ako uzmete više lijeka SIRTURO nego što ste trebali, odmah razgovarajte sa svojim liječnikom. Uzmite pakiranje lijeka sa sobom.

Ako ste zaboravili uzeti SIRTURO

Tijekom prva 2 tjedna

- Preskočite propuštenu dozu i uzmite slijedeću dozu kao i obično
- Nemojte uzeti dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljenu dozu.

Od tjedna 3 pa nadalje

- Uzmite propuštenu dozu od 200 mg što je prije moguće.
- Nastavite s rasporedom uzimanja tri puta na tjedan.

Ako ste propustili dozu i niste sigurni što trebate učiniti, razgovarajte sa svojim liječnikom ili ljekarnikom.

Ako prestanete uzimati SIRTURO

Nemojte prestati uzimati SIRTURO bez da prethodno razgovarate sa svojim liječnikom.

U slučaju da preskačete doze ili ne završite cijelo liječenje može doći do slijedećeg:

- liječenje može biti neučinkovito i tuberkuloza Vam se može pogoršati, i;
- može se povećati mogućnost da bakterija postane otporna na lijek. To znači da Vam se u budućnosti bolest možda neće moći liječiti lijekom SIRTURO ili drugim lijekovima.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Vrlo često (mogu se javiti u više od 1 na 10 ljudi):

- glavobolja

- bol u zglobovima
- osjećaj omaglice
- osjećaj mučnine ili povraćanje.

Često (mogu se javiti u do 1 na 10 ljudi):

- proljev
- povišeni jetreni enzimi (što se vidi iz krvnih nalaza)
- bolni ili osjetljivi mišići, što nije uzrokovano vježbom
- poremećeno očitavanje na elektrokardiogramu koje se zove „produljenje QT intervala“. Odmah recite liječniku ako se onesvijestite.

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati SIRTURO

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji iza oznake „Rok valjanosti“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

SIRTURO čuvajte u originalnom spremniku ili pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Ovaj lijek može predstavljati rizik za okoliš. Nikada nemojte nikakve lijekove baciti u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što SIRTURO sadrži

- Djelatna tvar je bedakilin. Jedna tableta sadrži bedakilinfumarat u količini koja odgovara 100 mg bedakilina.
- Drugi sastojci su: koloidni, bezvodni silicijev dioksid, umrežena karmelozanatrij, hipromeloza, laktoza hidrat, magnezijev stearat, kukuruzni škrob, mikrokristalična celuloza, polisorb 20.

Kako SIRTURO izgleda i sadržaj pakiranja

Neobložena, bijela do gotovo bijela okrugla bikonveksna tableta, promjera 11 mm, s utisnutim "T" iznad "207" na jednoj strani i "100" na drugoj strani.

Plastična boca sadrži 188 tableta.

Kutija sadrži 4 blister strip pakiranja kroz koja se protisnu tablete (strip sadrži 6 tableta).

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

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

Proizvođač

Janssen Pharmaceutica NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse

Belgija

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

Janssen-Cilag s.r.o.
Walterovo náměstí 329/1
CZ-158 00 Praha 5 – Jinonice
Tel: +420 227 012 227

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

Lietuva

UAB "JOHNSON & JOHNSON"
Konstitucijos pr. 21C
LT-08130 Vilnius
Tel: +370 5 278 68 88

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

Janssen-Cilag B.V.
Graaf Engelbertlaan 75
NL-4837 DS Breda
Tel: +31 76 711 1111

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

Janssen Sciences Ireland UC
Barnahely
Ringaskiddy
IRL – Co. Cork P43 FA46
Tel: +353 1 800 709 122

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Portugal

Janssen-Cilag Farmacêutica, Lda.
Lagoas Park, Edifício 9
2740-262 PORTO SALVO
PORTUGAL
Tel: +351 214 368 600

România

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

Slovenija

Johnson & Johnson d.o.o.
Šmartinska cesta 53
SI-1000 Ljubljana
Tel: +386 1 401 18 00

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

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

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Ovom lijeku izdano je „uvjetno odobrenje”. To znači da će biti dostavljeno još dodatnih podataka o ovome lijeku. Europska agencija za lijekove će barem jednom godišnje procjenjivati nove informacije o ovom lijeku te će se ova uputa ažurirati prema potrebi.

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>.