

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu. Í kafla 4.8 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

1. HEITI LYFS

SIRTURO 100 mg töflur.

2. INNIHALDSLÝSING

Hver tafla inniheldur bedaquilin fumarat sem jafngildir 100 mg af bedaquilini.

Hjálparefni með þekkta verkun

Hver tafla inniheldur 145 mg af mjólkursykri (sem einhýdrat).

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Tafla.

Óhúðuð, hvít eða næstum hvít, kringlótt tvíkúpt tafla, 11 mm í þvermál, merkt með „T“ yfir „207“ á annarri hliðinni og „100“ á hinn hliðinni.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

SIRTURO er ætlað til notkunar sem hluti af viðeigandi samsettri meðferð við fjölonæmum lungnaberklum hjá fullorðnum sjúklingum og unglingum (12 ára til yngri en 18 ára og vega a.m.k. 30 kg) þegar ekki er hægt að setja saman aðra virka meðferð vegna ónæmis eða óþols (sjá kafla 4.2, 4.4 og 5.1). Taka skal tillit til opinberra leiðbeininga um viðeigandi notkun sýklalyfja.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Læknir með reynslu í meðferð fjölonæmra *Mycobacterium tuberculosis* á að hefja meðferð með SIRTURO og hafa eftirlit með henni.

SIRTURO á að nota í samsettri meðferð með a.m.k. þremur lyfjum þar sem sýnt hefur verið fram á næmi hjá stofni sjúklings *in vitro*. Ef niðurstöður úr *in vitro* rannsóknum liggja ekki fyrir má hefja meðferð með SIRTURO í samsettri meðferð með a.m.k. fjórum öðrum lyfjum sem líkur eru á að stofn sjúklings sé næmur fyrir. Taka skal tillit til leiðbeininga Alþjóðaheilbrigðismálastofnunarinnar (WHO) þegar viðeigandi samsett meðferð er valin. Þegar meðferð með SIRTURO er lokið á að halda áfram meðferð með hinum lyfjunum. Vísað er í samantekt á eiginleikum lyfs fyrir lyfin sem notuð eru í samsettri meðferð með SIRTURO varðandi nákvæmar skammtaleiðbeiningar fyrir þau lyf.

Mælt er með að SIRTURO sé gefið undir beinu eftirliti (directly observed therapy, DOT).

Skammtar

Ráðlagður skammtur af SIRTURO er sýndur í töflunni hér á eftir.

Tafla 1: Ráðlagður skammtur af SIRTURO

Þýði	Ráðleggingar um skömmtun
Fullorðnir (18 ára og eldri)	<ul style="list-style-type: none">Vika 1-2: 400 mg (fjórar 100 mg töflur) einu sinni á dagVika 3-24: 200 mg (tvær 100 mg töflur) þrisvar í viku (með a.m.k. 48 klst. á milli skammta)
Unglingar (12 ára til yngri en 18 ára og vega a.m.k. 30 kg)	

Meðferðarlengd

Heildarmeðferðarlengd með SIRTURO er 24 vikur. Mjög takmarkaðar upplýsingar eru til um meðferð í lengri tíma. Hjá sjúklingum með mikið lyfjaónæmi þar sem SIRTURO er talið nauðsynlegt lengur en í 24 vikur til að ná lækningu meðferð, má íhuga lengri meðferð undir nánu eftirliti einungis fyrir hvert tilfelli fyrir sig (sjá kafla 4.8).

Skömmtun sem hefur verið sleppt

Ráðleggja á sjúklingum að fara nákvæmlega eftir leiðbeiningum við töku SIRTURO og ljúka allri meðferðinni.

Ef skammti hefur verið sleppt á fyrstu tveimur vikum meðferðarinnar á sjúklingurinn ekki að bæta skammtinn upp heldur halda áfram að taka lyfið samkvæmt skammtaáætluninni.

Ef skammti hefur verið sleppt frá þriðju viku og á tímabilinu eftir það á sjúklingurinn að taka 200 mg skammtinn sem var sleppt eins fljótt og mögulegt er og halda síðan áfram töku lyfsins þrisvar í viku.

Aldraðir (≥ 65 ára)

Takmarkaðar klínískar upplýsingar ($n = 2$) eru fyrir hendi um notkun SIRTURO hjá öldruðum sjúklingum.

Skert lifrarstarfsemi

Ekki er nauðsynlegt að aðlaga skammta SIRTURO hjá sjúklingum með vægt skerta eða meðalskerta lifrarstarfsemi (sjá kafla 5.2). SIRTURO á að nota með varúð hjá sjúklingum með meðalskerta lifrarstarfsemi (sjá kafla 5.2). SIRTURO hefur ekki verið rannsakað hjá sjúklingum með verulega skerta lifrarstarfsemi og er ekki ráðlagt fyrir þessa sjúklinga.

Skert nýrnastarfsemi

Ekki er nauðsynlegt að aðlaga skammta hjá sjúklingum með vægt skerta eða meðalskerta nýrnastarfsemi. Hjá sjúklingum með verulega skerta nýrnastarfsemi (kreatínín úthreinsun < 30 ml/mín.) eða lokastignýrnabilun sem þarfnast blóð- eða kviðskilunar á að nota SIRTURO með varúð (sjá kafla 5.2).

Börn

Ekki hefur enn verið sýnt fram á öryggi og verkun SIRTURO hjá börnum á aldrinum < 12 ára eða sem vega minna en 30 kg.

Engar upplýsingar liggja fyrir.

SIRTURO getur verið hluti af meðferð hjá unglíngum sem eru 12 ára eða eldri og vega a.m.k. 30 kg með staðfesta eða líklega fjölonæma berkla sem hafa verið greindir samkvæmt klínískum teiknum og einkennum fjölonæmra lungnaberkla, viðeigandi faraldsfræðilegu samhengi og í samræmi við alþjóðlegar/staðbundnar leiðbeiningar (sjá kafla 4.1).

Lyfjagjöf

SIRTURO á að taka inn með mat þar sem aðgengi eykst u.þ.b. 2-falt eftir inntöku með mat (sjá kafla 5.2). SIRTURO töflur á að gleypa heilar með vatni.

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnum sem talin eru upp í kafla 6.1.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Klínísk gögn eru ekki fyrirbyggjandi um meðferð með SIRTURO við:

- berklum utan lungna (t.d. í miðtaugakerfi eða beinum)
- sýkingum vegna annarra mýkóbakteríutegunda en *Mycobacterium tuberculosis*
- dulinni sýkingu af völdum *Mycobacterium tuberculosis*

Klínískar upplýsingar um notkun SIRTURO sem hluti af samsettri meðferð við lyfjanæmum *Mycobacterium tuberculosis* eru ekki fyrirbyggjandi.

Ónæmi fyrir bedaquilini

Aðeins má nota bedaquilin í viðeigandi samsettri meðferð við fjölonæmum berklum eins og ráðlagt er í opinberum leiðbeiningum, t.d. frá Alþjóðaheilbrigðismálastofnuninni (WHO), til að koma í veg fyrir ónæmi fyrir bedaquilini.

Dauðsföll

Í C208 rannsókninni hjá fullorðnum sem stóð í 120 vikur þar sem SIRTURO var gefið í 24 vikur í samsettri meðferð með bakgrunnslýfjum urðu fleiri dauðsföll í SIRTURO meðferðarhópnum en í lyfleysuhópnum (sjá kafla 5.1). Ójafnvægi varðandi þessi dauðsföll hefur ekki verið skýrt; engar vísbendingar um orsakasamband við SIRTURO meðferð liggja fyrir. Sjá frekari upplýsingar um dauðsföll í C209 rannsókninni í kafla 5.1.

Öryggi varðandi hjarta og æðar

Bedaquilin lengir QTc bil. Taka skal hjartalínurit áður en meðferð með bedaquilini hefst og a.m.k. einu sinni í mánuði eftir að hún er hafin. Mæla skal gildi kalíums, kalsíums og magnesíums í sermi í upphafi meðferðar og ef þau eru óeðlileg skal leiðrétta þau. Fylgjast skal með blóðsöltum ef lenging á QT kemur fram (sjá kafla 4.5 og 4.8).

Þegar bedaquilin er gefið samhliða öðrum lyfjum sem lengja QT bil (m.a. delamaníð og levofloxacin) er ekki hægt að útiloka viðbótar- eða samlegðaráhrif á QT lengingu (sjá kafla 4.5). Gæta skal varúðar við ávísun bedaquilins samhliða lyfjum sem vitað er að geti lengt QT bil. Ef gjöf slíkra lyfja er nauðsynleg samhliða bedaquilini er mælt með klínísku eftirliti, m.a. tíðu eftirliti með hjartalínuriti.

Ef samhliða gjöf klofazímíns og bedaquilins er nauðsynleg er mælt með klínísku eftirliti, m.a. tíðu eftirliti með hjartalínuriti (sjá kafla 4.5).

Ekki er mælt með að hefja meðferð með SIRTURO, nema talið sé að kostir bedaquilins vegi þyngra en hugsanleg áhætta, hjá eftirfarandi sjúklingum:

- með hjartabilun
- með QT bil (QTcF) > 450 msek. eftir aðlögun með Fridericia aðferð (staðfest með endurteknum hjartalínurítum)
- með eigin sögu eða fjölskyldusögu um meðfædda QT lengingu
- með sögu um eða með vanstarfsemi skjaldkirtils
- með sögu um eða með hægslátt
- með sögu um Torsade de Pointes

- sem fá samhliða gjöf með flúórkinólón sýklalyfjum sem geta lengt QT bil marktækt (þ.e. gatifloxacin, moxifloxacin og sparfloxacin)
- með kalíumskort í blóði

Hætta verður meðferð með SIRTURO ef fram kemur:

- klínískt marktækar takttruflanir frá sleglum
- QTcF bil sem er > 500 msek. (staðfest með endurteknum hjartalínuritum).

Við yfirlit á að athuga hugsanlega QT lengingu á hjartalínuriti.

Öryggi varðandi lifur

Aukning transamínasa eða aukning amínótransferasa samhliða heildarbilirúbíni \geq tvöföld eðlileg efri mörk (ULN) sást í klínískum rannsóknum meðan á gjöf SIRTURO og bakgrunnslyfja stóð (sjá kafla 4.8). Fylgjast skal með sjúklingum alla meðferðina þar sem aukning lifrarensíma kemur seint í ljós og eykst smátt og smátt á 24 vikum. Fylgjast skal með einkennum og rannsóknaniðurstöðum (ALT, AST, alkalískur fosfatasi og bilirúbín) við upphaf meðferðar og mánaðarlega meðan á meðferðinni stendur og eftir þörfum. Ef AST eða ALT er meira en 5-föld eðlileg efri mörk þarf að endurskoða meðferð með SIRTURO og/eða hætta meðferð með bakgrunnslyfi sem hefur eiturverkanir á lifur.

Forðast skal önnur lyf með eiturverkun á lifur sem og áfengi meðan á meðferð með SIRTURO stendur einkum hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi.

Börn

Hjá unglíngum sem veга á milli 30 og 40 kg er meðalútsetningin áætluð vera hærri samanborið við fullorðna sjúklinga (sjá kafla 5.2). Þetta gæti tengst aukinni hættu á QT-lengingu og eiturverkunum á lifur.

Milliverkanir við önnur lyf

CYP3A4 virkjar

Bedaquilin umbrotnar fyrir tilstilli CYP3A4. Samhliða gjöf bedaquilins og lyfja sem örva CYP3A4 getur dregið úr þéttni bedaquilins í plasma og minnkað þannig verkun þess. Því ætti að forðast samhliða gjöf bedaquilins og meðalöflugra eða öflugra CYP3A4 virkja með altæka verkun (sjá kafla 4.5).

CYP3A4 hemlar

Samhliða gjöf bedaquilins og meðalöflugra eða öflugra CYP3A4 hemla getur aukið altæka útsetningu fyrir bedaquilini og hugsanlega aukið hættu á aukaverkunum (sjá kafla 4.5). Því ætti að forðast samhliða gjöf bedaquilins og meðalöflugra eða öflugra CYP3A4 hemla með altæka verkun lengur en í 14 daga samfelt. Ef samhliða gjöf er nauðsynleg er mælt með að fylgst sé oftast með hjartalínuriti og transamínösömum.

Sjúklingar með HIV-smit

Engar upplýsingar liggja fyrir um öryggi og verkun bedaquilins þegar það er gefið samhliða andretróveirulyfjum.

Aðeins takmarkaðar klínískar upplýsingar um verkun bedaquilins eru fyrirliggjandi hjá fullorðnum sjúklingum með HIV-smit sem fá ekki meðferð með andretróveirulyfjum. Þeir sjúklingar sem voru rannsakaðir voru allir með CD4+ frumufjölda meiri en 250×10^6 frumur/l (N = 22, sjá kafla 4.5).

Mjólkursykursóþol og laktasaskortur

SIRTURO inniheldur mjólkursykur. Sjúklingar með arfgengt galaktósaóþol, algjöran laktasaskort eða glúkósa-galaktósa vanfrásög, sem er mjög sjaldgæft, skulu ekki nota lyfið.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Brotthvarfi bedaquilins hefur ekki verið skilgreint að fullu *in vivo*. CYP3A4 er aðal CYP ísóensímið sem tekur þátt í *in vitro* umbrotum bedaquilins og myndun *N*-monodesmethyl umbrotsefnisins (M2). Útskilnaður bedaquilins í þvagi er hverfandi. Bedaquilin og M2 eru hvorki hvarfefni né hemill P-glýkópróteins.

CYP3A4 virkjar

Samhliða gjöf CYP3A4 virkja getur dregið úr útsetningu fyrir bedaquilini.

Í rannsókn á milliverkunum með stökum skammti af bedaquilini og gjöf rifampicins (öflugur virkir) einu sinni á dag hjá heilbrigðum fullorðnum einstaklingum hafði útsetning (AUC) fyrir bedaquilini minnkað um 52% [90% CI (-57; -46)]. Þar sem hugsanlegt er að verkun bedaquilins minnki vegna minni altækrar útsetningar á að forðast samhliða gjöf bedaquilins og meðalöflugra og öflugra CYP3A4 virkja (t.d. efavirenz, etravirin, rifamycin þ.á m. rifampicin, rifapentin og rifabutin, karbamazepín, fenýtóín, jóhannesarjurt (*Hypericum perforatum*)) með altæka verkun.

CYP3A4 hemlar

Samhliða gjöf CYP3A4 hemla getur aukið útsetningu fyrir bedaquilini.

Skammtíma samhliða gjöf bedaquilins og ketókónazóls (öflugur CYP3A4 hemill) hjá heilbrigðum fullorðnum einstaklingum jók útsetningu (AUC) fyrir bedaquilini um 22% [90% CI (12; 32)]. Áhrif á bedaquilin geta verið greinilegri við langtímagjöf samhliða ketókónazóli eða öðrum CYP3A4 hemlum.

Engar upplýsingar um öryggi eru fyrirliggjandi úr rannsóknum með endurteknum skömmtum bedaquilins þar sem notaðir eru stærri skammtar en eru ráðlagðir. Vegna hugsanlegrar hættu á aukaverkunum vegna aukinnar altækrar útsetningar á að forðast langtíma samhliða notkun bedaquilins og meðalöflugra eða öflugra CYP3A4 hemla (t.d. ciprófloxacín, erythrómýcín, flúkónazól, klarithrómýcín, ketókónazól, ritonavir) með altæka verkun lengur en 14 daga samfelld. Ef samhliða gjöf er nauðsynleg er mælt með að fylgst sé enn nánar með hjartalínuriti og transamínósum (sjá kafla 4.4).

Önnur lyf við berklum

Skammtímagjöf bedaquilins ásamt ísóníazíði/pyrazinamíði hjá heilbrigðum fullorðnum einstaklingum leiddi ekki til klínískt marktækra breytinga á útsetningu fyrir bedaquilini, ísóníazíði eða pyrazinamíði. Ekki er nauðsynlegt að aðlaga skammta ísóníazíðs og pyrazinamíðs meðan á samhliða gjöf bedaquilins stendur.

Í klínískri samanburðarrannsókn með lyfleysu hjá sjúklingum með fjölonæmar *Mycobacterium tuberculosis* komu engin meiriháttar áhrif á lyfjahvörf ethambutols, kanamycins, pyrazinamíðs, ófloxacins og cycloserins í ljós við samhliða notkun bedaquilins.

Andretróveirulyf

Í rannsókn á milliverkunum með stökum skammti af bedaquilini og endurteknum skömmtum af lopinavir/ritonavir hjá fullorðnum jókst útsetning (AUC) fyrir bedaquilini um 22% [90% CI (11; 34)]. Greinilegri áhrif á útsetningu fyrir bedaquilini í plasma geta komið fram við langtíma samhliða gjöf með lopinaviri/ritonaviri. Birt gögn um fullorðna sjúklinga sem fengu meðferð með bedaquilini, sem hluta af meðferð við lyfjaónæmum berklum, og andretróveirumeðferð byggða á lopinaviri/ritonaviri hafa sýnt að útsetning (AUC) fyrir bedaquilini í 48 klukkustundir eða lengur var u.þ.b. tvöfalt aukin. Þessi aukning er að öllum líkindum vegna ritonavirs. Ef ávinningurinn vegur þyngra en áhættan má nota SIRTURO með varúð samhliða lopinaviri/ritonaviri. Gert er ráð fyrir aukinni útsetningu fyrir bedaquilini í plasma þegar það er gefið ásamt öðrum HIV-próteasahemlum sem eru örvaðir fyrir tilstilli ritonavirs. Athugið að engin breyting er ráðlögð á skömmtum bedaquilins í tilvikum samhliða

meðferðar með lopinaviri/ritonaviri eða öðrum HIV-próteasahemlum sem eru örvaðir fyrir tilstilli ritonavirs. Engin gögn eru til sem styðja minnkun skammta bedaquilins í slíkum tilvikum.

Gjöf staks skammts bedaquilins samhliða endurteknum skömmtum nevirapins hjá fullorðnum leiddi ekki til klínískt marktækra breytinga á útsetningu fyrir bedaquilini. Klínískar upplýsingar um samhliða gjöf bedaquilins og andretróveirulyfja hjá fullorðnum sjúklingum með bæði HIV-smit og fjölonæma *Mycobacterium tuberculosis* sýkingu liggja ekki fyrir (sjá kafla 4.4). Samhliða gjöf efavirenz, sem er meðalöflugur CYP3A4 virkir, og bedaquilins getur dregið úr útsetningu fyrir bedaquilini og þar með virkni og er því ekki ráðlögð.

Lyf sem lengja QT bil

Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um hugsanlegar lyfhrifa milliverkanir bedaquilins og lyfja sem lengja QT bil. Rannsókn á milliverkunum bedaquilins og ketókónazóls hjá fullorðnum leiddi í ljós meiri áhrif á QTc eftir endurtekna skammta með bedaquilini og ketókónazóli í samsettri meðferð en eftir endurtekna skammta hvors lyfs fyrir sig. Ekki er hægt að útiloka viðbótar- eða samlegðaráhrif bedaquilins á QT lengingu þegar það er gefið samhliða öðrum lyfjum sem lengja QT bil og mælt er með tíðu eftirliti (sjá kafla 4.4).

QT bil og samhliða notkun klofazimins

Í opinni IIb klínískri rannsókn var meðalaukning QTcF meiri hjá 17 fullorðnum einstaklingum sem notuðu klofazimin samhliða í viku 24 (meðalbreyting frá viðmiði 31,9 msek.) en hjá einstaklingum sem notuðu ekki klofazimin samhliða í viku 24 (meðalbreyting frá viðmiði 12,3 ms) (sjá kafla 4.4).

Börn

Rannsóknir á milliverkunum hafa eingöngu verið gerðar hjá fullorðnum.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

Meðganga

Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um notkun SIRTURO á meðgöngu. Dýrarrannsóknir benda hvorki til beinna né óbeinna skaðlegra áhrifa á æxlun (sjá kafla 5.3). Til öryggis skal forðast notkun SIRTURO á meðgöngu nema kostir meðferðarinnar vegi þyngra en áhætta.

Brjóstgjöf

Ekki er þekkt hvort bedaquilin eða umbrotsefni þess skiljast út í brjóstamjólki.

Hjá rottum var þéttni bedaquilins í mjólk 6 til 12-falt hærri en hámarksþéttni í plasma móður. Minni líkamsþyngd var hjá afkvæmum í hópnum sem fengu stóra skammta á mjólkurtímabilinu (sjá kafla 5.3).

Þar sem hætta er á aukaverkunum hjá brjóstmylkingum þarf að vega og meta kosti brjóstgjafar fyrir barnið og ávinning meðferðar fyrir konuna og ákveða á grundvelli matsins hvort hætta eigi brjóstgjöf eða hætta/stöðva tímabundið meðferð með SIRTURO.

Frjósemi

Engar upplýsingar um áhrif bedaquilins á frjósemi hjá mönnum liggja fyrir. Bedaquilin meðferð hafði engin áhrif á mökun og frjósemi hjá kvenrottum en einhver áhrif komu í ljós hjá karlrottum (sjá kafla 5.3).

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Bedaquilin getur haft minni háttar áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla. Greint hefur verið frá sundli hjá sumum sjúklingum sem taka bedaquilin og skal taka tillit til þess þegar hæfni sjúklings til aksturs og notkunar véla er metin (sjá kafla 4.8).

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á öryggi

Aukaverkanir SIRTURO voru fengnar úr samsettum niðurstöðum úr IIb. stigs klínískum rannsóknum (með samanburði og án samanburðar, C208 og C209) með 335 fullorðnum sjúklingum sem fengu SIRTURO í samsettri meðferð með bakgrunnsberklalyfjum. Það sem liggur til grundvallar mati á orsakasamhengi aukaverkana og SIRTURO takmarkaðist ekki eingöngu við þessar rannsóknir heldur einnig endurskoðun á samsettum niðurstöðum varðandi öryggi úr I. stigs og IIa. stigs rannsóknum hjá fullorðnum. Algengustu aukaverkanirnar (> 10,0% sjúklinga) meðan á meðferð með SIRTURO í samanburðarrannsóknunum stóð voru ógleði (35,3% í SIRTURO hópnum á móti 25,7% í lyfleysuhópnum), liðverkir (29,4% á móti 20,0%), höfuðverkur (23,5% á móti 11,4%), uppköst (20,6% á móti 22,9%) og sundl (12,7% á móti 11,4%). Vísað er í samantekt á eiginleikum lyfs fyrir lyfin sem notuð eru í samsettri meðferð með SIRTURO varðandi aukaverkanir vegna þeirra lyfja.

Tafla með aukaverkunum

Aukaverkanir SIRTURO sem greint var frá í klínískum samanburðarrannsóknum með 102 fullorðnum sjúklingum sem fengu SIRTURO koma fram í töflunni hér fyrir neðan.

Aukaverkanirnar eru taldar upp eftir líffærum og tíðni. Tíðniflokkar er skilgreindir á eftirfarandi hátt: mjög algengar ($\geq 1/10$), algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$) og sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$).

Líffæri	Tíðni	Aukaverkanir
Taugakerfi	Mjög algengar	Höfuðverkur, sundl
Hjarta	Algengar	Lenging QT bils á hjartalínuriti
Meltingarfæri	Mjög algengar	Ógleði, uppköst
	Algengar	Niðurgangur
Lifur og gall	Algengar	Aukning transamínasa*
Stoðkerfi og stoðvefur	Mjög algengar	Liðverkir
	Algengar	Vöðvaverkir

* Hugtakið „aukning transamínasa“ felur í sér aukningu AST, aukningu ALT, aukningu lifrarsímna, óeðlilega lifrarstarfsemi og aukningu transamínasa (sjá kafla hér að neðan).

Lýsing á völdum aukaverkunum

Hjarta og æðar

Í IIb. stigs samanburðarrannsókninni (C208) kom meðalaukning miðað við upphafsgildi á QTcF í ljós frá því að fyrsta mat var gert meðan á rannsókninni stóð og áframhaldandi (9,9 msek. viku 1 með SIRTURO og 3,5 msek. með lyfleysu). Mesta meðalaukning á QTcF miðað við upphafsgildi meðan á 24 vikna meðferð með SIRTURO stóð var 15,7 msek. (í viku 18). Eftir að meðferð með SIRTURO var lokið (þ.e. eftir viku 24) varð aukning á QTcF hjá SIRTURO hópnum smám saman ógreinilegri. Mesta meðalaukning á QTcF miðað við upphafsgildi hjá lyfleysuhópnum fyrstu 24 vikurnar var 6,2 msek. (einnig í viku 18) (sjá kafla 4.4).

Í opnu IIb. stigs rannsókninni (C209), þar sem sjúklingar sem voru ekki á meðferð fengu önnur lyf sem lengja QT bil og sem notuð eru við meðferð á berklum þ.á m. klofazimin, leiddi samhliða gjöf með SIRTURO til viðbótar QT lengingar, í hlutfallslegu samræmi við fjölda lyfja sem notuð voru og lengja QT bil.

Hjá sjúklingum sem fengu SIRTURO eitt og sér án lyfs sem lengir QT bil varð hámarks meðalaukning QTcF 23,7 msek. frá upphafsgildi og ekkert QT bil varð lengra en 480 msek. Aftur á móti hjá sjúklingum sem fengu a.m.k. tvö önnur lyf sem lengja QT bil varð hámarks meðalaukning á QTcF 30,7 msek. frá upphafsgildi, sem leiddi til QTcF bils sem var yfir 500 msek. hjá einum sjúklingi.

Ekkert tilfelli *Torsade de Pointes* var skráð í öryggisgagnagrunninn (sjá kafla 4.4). Sjá kafla 4.5 „QT bil og samhliða notkun klofazímíns“ fyrir frekari upplýsingar um sjúklinga sem nota klofazímín samhliða.

Aukning transamínasa

Í rannsókn C208 (þrep 1 og 2) var aukning aminotransferasa, sem varð a.m.k. 3-föld eðlileg efri mörk, algengari hjá SIRTURO hópnum (11/102 [10,8%] á móti 6/105 [5,7%]) hjá lyfleysuhópnum. Hjá SIRTURO hópnum voru flestar aukningarnar út 24 meðferðarviku og gengu til baka. Meðan á rannsóknarfásanum í þrepi 2 í rannsókn C208 stóð var greint frá aukningu aminotransferasa hjá 7/79 (8,9%) sjúklingum í SIRTURO hópnum samanborið við 1/81 (1,2%) í lyfleysuhópnum.

Börn

Mat á öryggi bedaquilíns er byggt á upplýsingum frá 15 unglíngum sem voru 14 ára eða eldri með staðfesta eða líklega fjölonæma berkla (sjá kafla 5.1). Almennt séð er ekkert sem bendir til þess að munur sé á öryggi hjá þessum unglíngum og öryggi hjá fullorðnum.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmun

Í klínískum rannsóknum var ekki greint frá bráðri ofskömmun bedaquilíns hvorki vísvitandi né fyrir slysi. Í rannsókn með 44 heilbrigðum fullorðnum einstaklingum sem fengu stakan 800 mg stakan skammt af SIRTURO voru aukaverkanir í samræmi við þær aukaverkanir sem komu fram í klínískum rannsóknum við ráðlagða skammta (sjá kafla 4.8).

Reynsla af bráðri ofskömmun SIRTURO er ekki fyrir hendi. Viðhafa skal almennar stuðningsaðgerðir varðandi líkamsstarfsemi m.a. fylgjast með lífsmörkum og hjartalínuriti (QT bil) ef til ofskömmunar kemur fyrir slysi eða vísvitandi. Frekari meðferð á að vera eins og klínískt þykir þörf á eða samkvæmt ráðleggingum eitrunarmiðstöðvar, þar sem það á við. Þar sem bedaquilín er mikið próteínbundið er ólíklegt að hægt sé að fjarlægja það úr plasma með skilun svo nokkru nemi. Hugleiða skal klíníska sívöktun.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Lyf gegn Mycobacteriaceae tegundum, berklalyf. ATC-flokkur: J04AK05.

Verkunarháttur

Bedaquilín er diarylquinolín. Bedaquilín hamlar sértækt ATP (adenosín 5'-trífosfat) syntasa í mýkóbakteríum en það er lífsnauðsynlegt ensím fyrir orkuframleiðslu *Mycobacterium tuberculosis*. Hömlun ATP syntasa hefur bakteríudrepandi áhrif á berklabakteríuna bæði í skiptingu og án.

Lyfhrif

Bedaquilín er virkt gegn *Mycobacterium tuberculosis* með lágmarksheftistyrk (MIC) á bilinu $\leq 0,008-0,12$ mg/l hjá lyfjanæmum stofnum sem og lyfjaónæmum stofnum (fjölonæmir stofnar þ.m.t verulega ónæmir stofnar (pre-extensively drug resistant strains) og ofurónæmir stofnar (extensively drug resistant strains)). Ekki er talið að *N*-monodesmethyl umbrotsefnið (M2) hafi marktæk klínísk

áhrif vegna lítillar meðalútsetningar (23% til 31%) hjá mönnum og vegna minni virkni gegn mýkóbakteríum (3- til 6-falt minni) samanborið við móðurefnið.

Innanfrumu bakteríudrepani áhrif bedaquilins í átfrumum í skinu og í átfrumulíkum frumulínum voru meiri en virknin utan frumna. Bedaquilin er einnig bakteríudrepani gegn berklabakteríu í dvala (ekki í skiptingu). Í berklamúsalíkani sýndi bedaquilin bakteríudrepani virkni og gat upprætt smit að fullu.

Bedaquilin er bakteríuheftandi gegn mörgum tegundum ódæmigerðra mýkóbaktería (non-tuberculous mýkóbacteria). *Mycobacterium xenopi*, *Mycobacterium novocastrense*, *Mycobacterium shimoidei* og tegundir ódæmigerðra mýkóbaktería eru taldar hafa arfbundið ónæmi fyrir bedaquilini.

Tengsl lyfjahvarfa og lyfhrifa

Innan þétt nibils læknanlegra skammta hjá sjúklingum voru engin tengsl milli lyfjahvarfa og lyfhrifa.

Verkunarháttur ónæmis

Verkunarháttur áunnins ónæmis sem hefur áhrif á lágmarksheftistyrk (MIC) bedaquilins felur m.a. í sér stökkbreytingar á *atpE* geninu, sem kóðar fyrir ATP syntasa markinu, og á *Rv0678* geninu, sem stýrir tjáningu MmpS5-MmpL5 útflæðisdælu. Stökkbreytingar byggðar á marki sem komu fram í forklínískum rannsóknum leiddu til 8- til 133-faldrar aukningar á lágmarksheftistyrk bedaquilins, sem olli því að lágmarksheftistyrkur var á bilinu 0,25 til 4 mg/l. Stökkbreytingar byggðar á útflæði hafa sést í forklínískum og klínískum stofnum. Þetta leiddi til 2- til 8-faldrar hækkunar á lágmarksheftistyrk bedaquilins, sem olli því að lágmarksheftistyrkur bedaquilins var á bilinu 0,25 til 0,5 mg/l. Meirihluti stofna sem eru svipgerðarónæmir fyrir bedaquilini eru krossónæmir fyrir klofazimini. Stofnar sem eru ónæmir fyrir klofazimini geta samt sem áður verið næmir fyrir bedaquilini.

Áhrif af háum lágmarksheftistyrk bedaquilins í upphafi, *Rv0678* stökkbreytingum í upphafi og/eða hækkun lágmarksheftistyrks bedaquilins frá upphafsgildi á örverufræðilegar niðurstöður eru óljós vegna lágs nýgengis þess konar tilfella í II. stigs rannsóknum.

Viðmið næmisprófa

Rannsóknastofa í klínískri örverufræði á að sjá læknum fyrir niðurstöðum, úr *in vitro* næmisprófum örverueyðandi lyfja sem notuð eru á viðkomandi sjúkrahúsi, í regluundnum skýrslum sem lýsa næmi sjúkdómsvaldandi baktería innan og utan sjúkrahúsa. Skýrslurnar eiga að auðvelda læknum val á samsetningu sýklalyfja í meðferð.

Viðmið

Viðmið lágmarksheftistyrks (MIC) eru eftirfarandi:

Viðmið byggð á faraldsfræðilegum viðmiðum baktería af villigerð (Epidemiological Cut-Off (ECOFF))	0,25 mg/l
Klínísk viðmið	S ≤ 0,25 mg/l; R > 0,25 mg/l
S = næmi	
R = ónæmi	

Algengar næmar tegundir

Mycobacterium tuberculosis

Lífverur með arfbundið ónæmi

Mycobacterium xenopi

Mycobacterium novocastrense

Mycobacterium shimoidei

Tegundir ódæmigerðra mýkóbaktería

Verkun og öryggi

Eftirfarandi skilgreiningar eiga við um flokkun ónæmis:

Fjölónæmir berklar *Mycobacterium tuberculosis* (MDR_{H&R}-TB): stofn sem er ónæmur fyrir a.m.k. ísóníazíði og rifampicini en næmur fyrir flúórakínólónum og stungulyfjum sem eru annar valkostur (second line) í meðferð.

Verulega ónæmur berklastofn (pre-XDR-TB): er ónæmur fyrir ísóníazíði og rifampicini og *annaðhvort* einhverjum flúórakínólónum eða a.m.k. einu stungulyfi sem er annar valkostur í meðferð (en ekki bæði flúórakínólónum og stungulyfi sem er annar valkostur í meðferð).

Ofurónæmur berklastofn (XDR-TB) er ónæmur fyrir ísóníazíði, rifampicini, einhverjum flúórakínólónum og a.m.k. einu stungulyfi sem er annar valkostur í meðferð.

Í IIb. stigs tvíblindri, slembaðri samanburðarrannsókn með lyfleysu (C208) var bakteríueyðandi virkni, öryggi og þol SIRTURO metið hjá nýgreindum fullorðnum sjúklingum þar sem úr hrákasýni ræktaðist MDR_{H&R}-og pre-XDR-TB. Sjúklingar fengu SIRTURO (n = 79) eða lyfleysu (n = 81) í 24 vikur, hvort tveggja í samsettri meðferð með 5 bakgrunnslyfjum sem samanstóð af ethionamíði, kanamycini, pyrazinamíði, ófloxacíni og cykloserini/terizidoni. Að 24 vikna rannsóknartímabilinu loknu var haldið áfram með bakgrunnsmeðferðina í 18 til 24 mánuði sem meðferð við fjölónæmum *Mycobacterium tuberculosis*. Lokamat fór fram í viku 120. Helstu lýðfræðilegu upplýsingar eru eftirfarandi: 63,1% voru karlar, miðgildi aldurs var 34 ár, 35% voru svartir og 15% voru HIV-jákvæðir. Holumyndun í öðru lunga sást hjá 58% sjúklinganna og í báðum lungum hjá 16%. Hjá sjúklingum með öll skilmerki ónæmis voru 76% (84/111) sjúklinganna smitaðir með MDR_{H&R}-TB stofni og 24% (27/111) með XDR-TB stofni.

SIRTURO var gefið í skömmtunum 400 mg einu sinni á dag fyrstu 2 vikurnar og 200 mg þrisvar í viku næstu 22 vikurnar.

Gildi lokaendapunkts er tíminn þar til ræktun hrákasýnis varð neikvæð (þ.e. tímabilið frá fyrstu inntöku SIRTURO og til þess dags þegar fyrstu tvær neikvæðu ræktanir hrákasýna í röð nást með a.m.k. 25 daga millibili) meðan á meðferð með SIRTURO eða lyfleysu stendur (miðgildistími að breytingu var 83 dagar hjá SIRTURO hópnum, 125 dagar hjá lyfleysuhópnum (áhættuhlutfall. 95% CI: 2,44 [1,57; 3,80]), p < 0,0001).

Í SIRTURO hópnum var enginn eða hverfandi munur á tíma þar til ræktun varð neikvæð og tíðni breytinga á ræktun hjá sjúklingum með XDR-TB og sjúklingar með MDR_{H&R}-TB.

Tíðni svörunar eftir 24 vikur og 120 vikur (þ.e. u.þ.b 6 mánuðum eftir að allri meðferð var hætt) er sýnd í töflu 2.

Tafla 2: Staða breytinga á ræktun				
Staða breytinga á ræktun, n (%)	Sjúklingar sem til stóð að meðhöndla (mITT)			
	N	SIRTURO/Bakgrunnsmeðferð	N	Lyfleysa/Bakgrunnsmeðferð
Þeir sem svöruðu meðferð í viku 24	66	52 (78,8%)	66	38 (57,6%)
Sjúklingar með MDR _{H&R} -TB	39 [#]	32 (82,1%)	45 [#]	28 (62,2%)
Sjúklingar með pre-XDR TB	15 [#]	11 (73,3%)	12 [#]	4 (33,3%)
Þeir sem svöruðu ekki meðferð* í viku 24	66	14 (21,2%)	66	28 (42,4%)
Þeir sem svöruðu meðferð í viku 120	66	41 (62,1%)	66	29 (43,9%)
Sjúklingar með MDR _{H&R} -TB	39 [#]	27 (69,2%)	46 ^{#§}	20 (43,5%)

Sjúklingar með XDR TB	15 [#]	9 (60,0%)	12 [#]	5 (41,7%)
Þeir sem svöruðu ekki meðferð* í viku 120	66	25 (37,9%)	66	37 (56,1%)
Misbrestur á breytingu á ræktun	66	8 (12,1%)	66	15 (22,7%)
Bakslag [†]	66	6 (9,1%)	66	10 (15,2%)
Hættu í rannsókninni en neikvæð ræktun	66	11 (16,7%)	66	12 (18,2%)

* Sjúklingar sem dóu meðan á rannsókninni stóð eða hættu í rannsókninni voru taldir með þeim sem ekki svöruðu meðferðinni.

[†] Í rannsókninni var bakslag skilgreint sem jákvæð hrákaræktun eftir meðferðina eða meðan á henni stóð eftir fyrri hrákaræktun. var neikvæð.

[#] Niðurstöður næmisprófa frá miðlægri (central) rannsóknastofu voru ekki fyrir hendi hjá 20 einstaklingum (mITT) (12 í SIRTURO hópnum og 8 í lyfleysuhópnum). Þessir einstaklingar voru útilokaðir frá greiningunni á undirhópi á ónæmi *M tuberculosis* stofns.

§ Niðurstöður næmisprófa á miðlægri rannsóknastofu lágu fyrir hjá einum til viðbótar sem fékk lyfleysu, eftir bráðabirgðagreiningu sem gerð var eftir 24 vikur.

Rannsókn C209 mat öryggi, þol og verkun í 24 vikna meðferð með opinni meðferð með SIRTURO sem hluta af einstaklingsmiðaðri meðferð hjá 233 fullorðnum sjúklingum sem voru með jákvæða hrákalitun innan 6 mánaða fyrir skimun. Rannsóknin náði til sjúklinga með sýkingu af öllum flokkum ónæmis (MDR_{H&R}-TB, pre-XDR og XDR-TB).

Fyrsti endapunktur verkunar er tíminn þar til ræktun hrákasýnis breytist meðan á meðferð með SIRTURO stendur (miðgildi 57 dagar hjá 205 sjúklingum þar sem nægar upplýsingar voru fyrirleggjandi). Í viku 24 kom breyting á hrákasýni í ljós hjá 163/205 (79,5%) sjúklingum. Tíðni breytinga á ræktun í viku 24 var mest (87,1%; 81/93) hjá sjúklingum með MDR_{H&R}-TB, 77,3% (34/44) sjúklinga og lægst (54,1%; 20/37) hjá sjúklingum með XDR-TB. Ónæmi byggt á niðurstöðum á næmisprófi frá miðlægri rannsóknastofu lágu ekki fyrir hjá 32 einstaklingum í mITT-hópnum. Þessir einstaklingar voru útilokaðir frá greiningu á undirhópi á ónæmi *Mycobacterium tuberculosis* stofns.

Í viku 120 sást breyting á ræktun hrákasýnis hjá 148/205 sjúklingum (72,2%). Tíðni breytinga á ræktun í viku 120 var hæst (73,1%; 68/93) hjá sjúklingum með MDR_{H&R}-TB, 70,5% (31/44) hjá sjúklingum með pre-XDR-TB og lægst (62,2%; 23/37) hjá sjúklingum með XDR-TB.

Bæði eftir 24 vikur og 120 vikur var tíðni svörunar meiri hjá sjúklingum sem fengu 3 eða fleiri virk lyf (*in vitro*) sem bakgrunnslyfjameðferð.

Af þeim 163 sjúklingum sem svöruðu meðferð eftir 24 vikur, svöruðu 139 sjúklingar (85,3%) enn meðferð eftir 120 vikur. Tuttugu og fjórir þeirra sem svöruðu meðferð eftir 24 vikur (14,7%) voru taldir með þeim sem ekki svöruðu meðferð eftir 120 vikur þar sem 19 sjúklingar höfðu hætt ótímabært í rannsókninni á meðan breyting varð á ræktun og 5 sjúklingar fengu bakslag. Af þeim 42 sjúklingum sem svöruðu ekki meðferð eftir 24 vikur, var breyting á ræktun staðfest eftir 24 vikur (þ.e. eftir að skömmun bedaquilins lauk en bakgrunnslyfjameðferð hélt áfram) hjá 9 sjúklingum (21,4%) og hélst eftir 120 vikur.

Dauðsföll

Í slembuðu IIB. stigs rannsókninni (C208, þrep 2) var tíðni dauðsfalla meiri í SIRTURO meðferðarhópnum (12,7%; 10/79 sjúklingum) samanborið við lyfleysuhópinn (3,7%; 3/81 sjúklingi). Tilkynnt var um eitt dauðsfall í SIRTURO hópnum og eitt dauðsfall í lyfleysuhópnum eftir 120 vikna rannsóknargluggann. Í SIRTURO hópnum voru öll 5 dauðsföllin sem voru af völdum berkla hjá sjúklingum þar sem hrákasýni við síðustu heimsókn var „óbreytt“. Dánarorsakir hjá hinum sjúklingunum í SIRTURO hópnum voru áfengiseitrun, lifrabólga/skorpulifur, sýklasóttarlost/lífhimnubólga, heilablóðfall og umferðarslys. Eitt af tíu dauðsföllunum hjá SIRTURO hópnum (vegna áfengiseitrunar) varð á 24 vikna meðferðartímabili. Hin níu dauðsföllin hjá sjúklingum sem fengu SIRTURO urðu eftir lok meðferðar með lyfinu (á bilinu 86-911 dögum eftir

SIRTURO, miðgildi 344 dagar). Ójafnvægið varðandi þessi dauðsföll á milli hópanna tveggja hefur ekki verið skýrt. Ekki var hægt að sjá greinilegt samband á milli dauðsfalla og breytinga á ræktun hrákasýna, bakslags, næmis fyrir öðrum berklalyfjum, stöðu HIV-smits og alvarleika sjúkdóms. Meðan á rannsókninni stóð voru engar vísbendingar um undanfarandi marktæka QT lengingu eða klínískt marktæka hjartsláttartruflun hjá sjúklingunum sem létust.

Í IIb. stigs opnu rannsókninni (C209) létust 6,9% (16/233) sjúklinga. Algengasta dánarorsökin var berklar skv. tilkynningu rannsakanda (9 sjúklingar). Allir sjúklingarnir nema einn sem létust úr berklum höfðu ekki sýnt breytingu á ræktun eða höfðu fengið bakslag. Dánarorsök hinna sjúklinganna var breytileg.

Börn

Lyfjahvörf, öryggi og þol SIRTURO í samsettri meðferð með bakgrunnslýfjum var metið í rannsókn C211, einarma, opin II. stigs rannsókn sem tók til 15 sjúklinga með aldursmiðgildið 16 ár (á bilinu: 14-17 ára), sem vógu 38-75 kg og 80% voru stúlkur 53,5% svartir og 13,3% asískir. Sjúklingarnir voru með staðfesta eða líklega fjölónæma berklasýkingu og áttu að ljúka a.m.k. 24 vikna meðferð. SIRTURO var gefið í skammtinum 400 mg einu sinni á dag fyrstu 2 vikurnar og 200 mg þrisvar í viku næstu 22 vikurnar.

Í undirhóp sjúklinga, þar sem ræktun fjölónæmra lungnaberklabaktería var jákvæð við upphaf, leiddi meðferð sem innihélt bedaquilin til neikvæðrar ræktunar hjá 75,0% (6/8 sjúklingum sem hægt var að meta með tilliti til örvera) í viku 24.

Lyfjastofnun Evrópu hefur frestað kröfu um að lagðar séu fram niðurstöður úr rannsóknum á SIRTURO hjá einum eða fleiri undirhópum barna við meðferð við fjölónæmum *Mycobacterium tuberculosis* (sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum).

Þetta lyf hefur fengið markaðsleyfi með svokölluðu „skilyrtu samþykki“.

Það þýðir að beðið er eftir frekari gögnum um lyfið.

Lyfjastofnun Evrópu metur nýjar upplýsingar um lyfið að minnsta kosti árlega og uppfærir samantekt á eiginleikum lyfsins eftir því sem þörf krefur.

5.2 Lyfjahvörf

Lyfjahvörf bedaquilins hafa verið metin hjá fullorðnum heilbrigðum einstaklingum og hjá sjúklingum 14 ára og eldri með fjölónæma berkla. Útsetning fyrir bedaquilini var minni hjá sjúklingum með fjölónæma berkla samanborið við hjá heilbrigða einstaklinga.

Frásög

Hámarks plasmabéttni (C_{max}) náðist að jafnaði u.þ.b. 5 klst. eftir skammt. C_{max} og flatarmálið undirblóð þéttni-ferli (AUC) jókst í réttu hlutfalli við skammt upp að stærsta skammti sem rannsakaður var (700 mg stakur skammtur og 400 mg einu sinni á dag í endurteknum skömmtum). Gjöf bedaquilins með mat jók hlutfallslegt aðgengi u.þ.b. tvöfalt samanborið við þegar lyfið var tekið fastandi. Því á að taka bedaquilin með mat til að auka aðgengi eftir inntöku.

Dreifing

Bedaquilin er > 99,9% próteinbundið í plasma hjá öllum dýrategundum sem prófaðar voru þ.m.t. hjá mönnum. Próteinbinding *N*-monodesmethyl (M2) hjá mönnum er a.m.k. 99,8%. Hjá dýrum er bedaquilin og virka umbrotsefnið *N*-monodesmethyl (M2) í miklum mæli dreift í flesta vefi en upptaka í heila er lítil.

Umbrot

CYP3A4 var aðal CYP ísóensímið sem tekur þátt í umbrotum bedaquilins *in vitro* og myndun umbrotsefninsins *N*-monodesmethyl (M2).

Bedaquilin hamlar ekki marktækt virkni þeirra CYP450 ensíma sem prófuð voru *in vitro* (CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8/9/10, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4, CYP3A4/5 og CYP4A) og örvar ekki CYP1A2, CYP2C9 eða CYP2C19 virkni.

Bedaquilin og M2 voru ekki hvarfefni P-gp *in vitro*. Bedaquilin var veikt OCT1, OATP1B1 og OATP1B3 hvarfefni *in vitro*, en M2 var það hinsvegar ekki. Bedaquilin var ekki MRP2 og BCRP hvarfefni *in vitro*. Bedaquilin og M2 hömluðu ekki flutningspróteinin P-gp, OATP1B1, OATP1B3, BCRP, OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, MATE1 og MATE2 við klínískt marktæka þéttni *in vitro*. Rannsókn *in vitro* benti til þess að bedaquilin gæti mögulega hamlað BCRP í þeirri þéttni sem næst í þörmum eftir lyfjagjöf til inntöku. Klínísk mikilvægi þess er ekki þekkt.

Brotthvarf

Byggt á forklínískum rannsóknum skilst mestur hluti gefins skammts út með hægðum. Brotthvarf óbreytts bedaquilins með þvagi var < 0,001% af skammtinum í klínískum rannsóknum sem bendir til að nýrnaúthreinsun óbreytts virks efnis sé hverfandi. Þegar C_{max} fyrir bedaquilin er náð fer þéttin stigminnkandi (tri-exponentially). Meðal lokahelmingunartími bæði bedaquilins og virka umbrotsefnisins *N*-monodesmethyl (M2) er u.þ.b. 5 mánuðir (á bilinu 2 til 8 mánuðir). Líklegt er að þessi langi lokaútskilnaðarfasi endurspegli hæga losun bedaquilins og M2 frá útlægum vefjum.

Sérstakir sjúklingahópar

Skert lifrarstarfsemi

Í einskammta rannsókn með SIRTURO hjá 8 sjúklingum með meðalskerta lifrarstarfsemi (Child-Pugh B) var sýnt fram á að útsetning fyrir bedaquilini og M2 (AUC_{672h}) var 19% minni en hjá heilbrigðum einstaklingum. Ekki er talið að skammtaáðlögun sé nauðsynleg hjá sjúklingum með vægt skerta eða meðalskerta lifrarstarfsemi. Bedaquilin hefur ekki verið rannsakað hjá sjúklingum með verulega skerta lifrarstarfsemi (sjá kafla 4.2).

Skert nýrnastarfsemi

SIRTURO hefur aðallega verið rannsakað hjá sjúklingum með eðlilega nýrnastarfsemi. Nýrnaútskilnaður óbreytts bedaquilins er hverfandi (< 0,001%).

Í greiningu á lyfjahvörfum hjá sjúklingum með berkla sem fengu SIRTURO 200 mg þrisvar í viku kom fram að kreatínín úthreinsun (á bilinu: 40 til 227 ml/mín.) hafði ekki áhrif á lyfjahvörf bedaquilins. Því er ekki gert ráð fyrir að vægt skert eða meðalskert nýrnastarfsemi hafi klínískt marktæk áhrif á útsetningu fyrir bedaquilini. Hjá sjúklingum með verulega skerta nýrnastarfsemi (kreatínín úthreinsun < 30 ml/mín.) eða lokastigs nýrnabilun sem þarfnast blóð- eða kviðskilunar getur þéttni bedaquilins þó aukist vegna breytts frásogs virka efnisins, dreifingar og umbrota vegna skertrar nýrnastarfsemi. Þar sem bedaquilin er mikið próteinbundið í plasma er ólíklegt að hægt sé að fjarlægja það með blóð- eða kviðskilun.

Börn

Meðalútsetningin fyrir bedaquilini í plasma (AUC_{168h}) við viku 24 var áætluð vera 178 $\mu\text{g}\cdot\text{klst.}/\text{ml}$ (90% spábil: 55,8-383 $\mu\text{g}\cdot\text{klst.}/\text{ml}$) hjá unglíngum sem voru 12 ára til yngri en 18 ára, vógu að minnsta kosti 30 kg og fengu fullorðins skammta af SIRTURO (400 mg einu sinni á dag fyrstu 2 vikurnar og 200 mg þrisvar í viku næstu 22 vikurnar). Hjá unglíngum sem vógu 30 til 40 kg var meðalútsetningin fyrir bedaquilini í plasma (AUC_{168h}) við viku 24 áætluð vera hærri (meðaltal: 224 $\mu\text{g}\cdot\text{klst.}/\text{ml}$; 90% spábil: 77,4-474 $\mu\text{g}\cdot\text{klst.}/\text{ml}$) samanborið við fullorðna sjúklinga. Meðalútsetningin fyrir bedaquilini í plasma (AUC_{168h}) við viku 24 hjá fullorðnum var áætluð vera 127 $\mu\text{g}\cdot\text{klst.}/\text{ml}$ (90% spábil: 39,7-249 $\mu\text{g}\cdot\text{klst.}/\text{ml}$).

Lyfjahlvörf SIRTURO hjá börnum yngri en 14 ára eða sem vege minna en 38 kg hafa ekki verið metin.

Aldraðir

Takmarkaðar klínískar upplýsingar eru fyrirbyggjandi (n = 2) um notkun SIRTURO hjá sjúklingum 65 ára og eldri með berkla.

Greining á lyfjahlvörfum hjá sjúklingum með berkla (á aldrinum 18 til 68 ára) sem fengu meðferð með SIRTURO leiddi í ljós að aldur hefur ekki áhrif á lyfjahlvörf bedaquilins.

Kynþáttur

Í greiningu á lyfjahlvörfum hjá sjúklingum með berkla sem fengu SIRTURO kom fram að útsetning fyrir bedaquilini var minni hjá svörtum sjúklingum en sjúklingum af öðrum kynstofni. Ekki var talið að þessi litla útsetning hefði klíníska þýðingu þar sem engin greinileg tengsl voru á milli útsetningar fyrir bedaquilini og svörunar í klínískum rannsóknum. Enn fremur var tíðni svörunar hjá sjúklingum sem luku bedaquilin meðferðartíma sambærileg hjá mismunandi kynþáttum í klínísku rannsóknunum.

Kyn

Í greiningu á lyfjahlvörfum hjá sjúklingum með berkla sem fengu SIRTURO kom fram að enginn munur var á útsetningu fyrir bedaquilini hjá konum og körlum.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Rannsóknir á eiturverkunum á dýrum voru gerðar með gjöf bedaquilins í allt að 3 mánuði hjá músum, allt að 6 mánuði hjá rottum og allt að 9 mánuði hjá hundum. Plasmaútsetning fyrir bedaquilini hjá rottum og hundum var svipuð og hjá mönnum. Bedaquilin tengdist áhrifum á marklíffæri sem eru m.a. einkjarna átfrumur (monocytic phagocytic system (MPS)), beinagrindarvöðvar, lifur, magi, bris og hjartavöðvi. Fylgst var klínískt með öllum þessum eiturverkunum fyrir utan áhrif á MPS. Í MPS kerfi hjá öllum tegundum sáust einnig litarefnishlaðnar og/eða froðukenndar átfrumur í ýmsum vefjum í samræmi við uppsöfnuð fosfolípíð. Hvaða þýðingu uppsöfnun fosfolípíða hefur hjá mönnum er ekki þekkt. Flestar breytingarnar sem komu fram eftir langvarandi skömmtun einu sinni á dag og aukna þéttni virka efnisins í plasma og vefjum í kjölfarið. Allt sem benti til eiturverkana gekk a.m.k. að hluta til baka eða næstum alveg þegar meðferð var hætt.

Í krabbameinsrannsókn hjá rottum olli bedaquilin, í stórum skömmtum, 20 mg/kg/sólarhring hjá karlkyns rottum og 10 mg/kg/sólarhring hjá kvenkyns rottum, ekki meðferðartengdri aukningu á tilvikum æxlis. Samanborið við útsetningu (AUC) hjá sjúklingum með fjölonæma berkla í II. stigs rannsókninni á bedaquilini, var útsetningin (AUC) við stóra skammta svipuð hjá karlkyns rottum og tvöfalt hærri hjá kvenkyns rottum fyrir bedaquilin, og þrefalt hærri hjá karlkyns rottum og tvöfalt hærri hjá kvenkyns rottum fyrir M2.

In vitro og *in vivo* rannsóknir á erfðaeftni benda til þess að bedaquilin hafi hvorki stökkbreytandi né krabbameinsvaldandi áhrif.

Bedaquilin hafði engin áhrif á frjósemi þegar það var metið hjá kvenrottum. Í rannsókn á frjósemi brást getnaður hjá 3 af 24 karlrottum sem höfðu fengið bedaquilin. Eðlileg sæðisframleiðsla og eðlilegur fjöldi sæðisfrumna í eistnalypu var hjá þessum dýrum. Ekkert óeðlilegt kom fram í byggingu eistna og eistnalypu eftir allt að 6 mánaða meðferð með bedaquilini. Engin bedaquilin-tengd eituráhrif á þroska sem skipta máli komu fram hjá rottum og kanínum. Samsvarandi plasmaútsetning var 2-falt hærri hjá rottum samanborið við hjá mönnum. Engar aukaverkanir á þroska fyrir og eftir fæðingu komu fram hjá rottum í rannsókn á útsetningu hjá móður sem var sambærileg og útsetning hjá mönnum og hjá afkvæmum 3-falt hærri en hjá fullorðnum mönnum. Engin áhrif voru á móður sem fékk bedaquilin við hvaða skammta sem var, hvorki á kynþroska, atferlisþroska, mökunarhæfni, frjósemi, æxlun á fyrstu afkomendakynslóð (F1). Við stóra skammta dró úr líkamsþyngd hjá afkvæmum á mjólkurgjafatímabilinu eftir útsetningu fyrir bedaquilini úr mjólk en ekki vegna útsetningar í móðurkviði. Þéttni bedaquilins í mjólk var 6-12-falt hærri en hámarksþéttni í plasma hjá móður.

Mat á áhættu fyrir lífríkið

Rannsóknir á mati á áhættu fyrir lífríkið hafa sýnt að bedaquilin getur verið þrávirkt eiturefni sem safnast upp í lífverum (PBT (persistent, bioaccumulative and toxic)) (sjá kafla 6.6).

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Mjólkursykureinhýdrat
Maíssterkja
Hypromellósi
Polysorbat 20
Örkristallaður sellulósi
Kroskarmellósi natríum
Vatnsfrí kísilkvoða
Magnesíumsterat

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymsluþol

Töflur pakkaðar í:

- ál/ál filmuþynnur: 3 ár
- hvít háþéttni pólýetýlen (HDPE) glös: 3 ár

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Ekki þarf að geyma lyfið við sérstök hitaskilyrði.

Geymið í upprunalegu íláti eða umbúðum til varnar gegn ljósi.

6.5 Gerð íláts og innihald

Hvítt HDPE glas með öryggislöki úr pólýprópýleni (PP) og innsiglað með álþynnu, inniheldur 188 töflur.

Askja sem inniheldur 4 þynnuspjöld sem töflunum er þrýst úr (6 töflur á hverju spjaldi). Töflunum er pakkað í ál/ál filmuþynnur.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun

Þetta lyf getur skapað hættu fyrir umhverfið (sjá kafla 5.3).

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur (sjá kafla 5.3).

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

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

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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

**9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR
MARKAÐSLEYFIS**

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 5. mars 2014.
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 11. janúar 2019.

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

VIÐAUKI II

- A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**
- E. SÉRSTÖK SKYLDA TIL AÐ LJÚKA AÐGERÐUM EFTIR ÚTGÁFU SKILYRTS MARKAÐSLEYFIS**

A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

Janssen Pharmaceutica NV
Turnhoutserweg 30
B-2340 Beerse
Belgía

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Ávísun lyfsins er háð sérstökum takmörkunum (sjá viðauka I: Samantekt á eiginleikum lyfs, kafla 4.2).

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

• Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

• Áætlun um áhættustjórnun

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmarkun áhættu) næst.

E. SÉRSTÖK SKYLDA TIL AÐ LJÚKA AÐGERÐUM EFTIR ÚTGÁFU SKILYRTS MARKAÐSLEYFIS

Þetta lyf hefur fengið markaðsleyfi með skilyrtu samþykki og í samræmi við grein 14(7) í reglugerð (EB) nr. 726/2004 skal markaðsleyfishafi ljúka eftirfarandi innan tilgreindra tímamarka:

Lýsing	Tímamörk
Markaðsleyfishafinn metur viðbótarupplýsingar um verkun og öryggi fyrir bedaquilin í mismunandi meðferðaráætlunum samanborið við meðferð sem er án bedaquilins (staðfest með III. stigs rannsókn) að lokinni samþykkttri áætlun.	<ul style="list-style-type: none">• Árlegar uppfærslur á framvindu rannsóknar innan ramma árlegra endurnýjunar-umsókna• Bráðabirgða IDMC tilvísun þegar W76 er náð hjá helmingi sjúklinga: 4Q 2020• Endanleg greining - Klínísk rannsóknaskýrsla 4Q 2023

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISEDILL

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

ASKJA

1. HEITI LYFS

SIRTURO 100 mg töflur
bedaquilin

2. VIRK(T) EFNI

Hver tafla inniheldur bedaquilin fumarat sem jafngildir 100 mg af bedaquilini.

3. HJÁLPAEFNI

Inniheldur mjólkursykur.
Sjá frekari upplýsingar í fylgiseðlinum.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

188 töflur

5. ADFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku.

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

Þetta lyf getur skapað hættu fyrir umhverfið. Farga skal öllum lyfjaleifum í samræmi við gildandi reglur.

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMÉR

EU/1/13/901/001

13. LOTUNÚMÉR

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

sirturo 100 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC:
SN:
NN:

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM

MERKIMIÐI Á GLASI

1. HEITI LYFS

SIRTURO 100 mg töflur
bedaquilin

2. VIRK(T) EFNI

Hver tafla inniheldur bedaquilin fumarat sem jafngildir 100 mg af bedaquilini.

3. HJÁLPAREFNI

Inniheldur mjólkursykur.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

188 töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku.

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

Þetta lyf getur skapað hættu fyrir umhverfið. Farga skal öllum lyfjaleifum í samræmi við gildandi reglur.

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/13/901/001

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

ASKJA

1. HEITI LYFS

SIRTURO 100 mg töflur
bedaquilin

2. VIRK(T) EFNI

Hver tafla inniheldur bedaquilin fumarat sem jafngildir 100 mg af bedaquilini.

3. HJÁLPAREFNI

Inniheldur mjólkursykur.
Sjá frekari upplýsingar í fylgiseðlinum.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

24 töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku.

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

Þetta lyf getur skapað hættu fyrir umhverfið. Farga skal öllum lyfjaleifum í samræmi við gildandi reglur.

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMÉR

EU/1/13/901/002

13. LOTUNÚMÉR

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

sirturo 100 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC:
SN:
NN:

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM
ÞYNNA**

1. HEITI LYFS

SIRTURO 100 mg töflur
bedaquilin

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

Janssen-Cilag International NV

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAD

B. FYLGISEDILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir sjúkling

SIRTURO 100 mg töflur bedaquilin

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Allir geta hjálpað til við þetta með því að tilkynna aukaverkanir sem koma fram. Aftast í kafla 4 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækninn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um SIRTURO og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota SIRTURO
3. Hvernig nota á SIRTURO
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á SIRTURO
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um SIRTURO og við hverju það er notað

SIRTURO inniheldur virka efnið bedaquilin.

SIRTURO er ein tegund sýklalyfja. Sýklalyf eru lyf sem drepa sjúkdómssvaldandi bakteríur.

SIRTURO er notað við lungnaberklum þegar þeir eru orðnir ónæmir fyrir öðrum sýklalyfjum. Þetta eru kallaðir fjölonæmir lungnaberklar.

SIRTURO verður alltaf að taka ásamt öðrum lyfjum við berklum.

Lyfið er notað hjá fullorðnum og unglungum (12 ára til yngri en 18 ára sem vega a.m.k. 30 kg).

2. Áður en byrjað er að nota SIRTURO

Ekki má nota SIRTURO:

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6). Ekki á að taka SIRTURO ef þetta á við. Leitið ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en SIRTURO er tekið ef eitthvað er óljóst.

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum, lyfjafræðingi eða hjúkrunarfræðingnum áður en SIRTURO er notað ef:

- hjartalínurit er óeðlilegt eða ef þú ert með hjartabilun.
- þú ert með meðfætt lengt QT-heilkenni eða einhver í fjölskyldunni.
- þú ert með skerta virkni í skjaldkirtli. Það kemur fram á blóðprófi.
- þú ert með lifrarsjúkdóm eða ef þú neytir áfengis reglulega.
- þú ert með HIV-smit.

Ef eitthvað af ofangreindu á við (eða ef þú ert ekki viss) skaltu ræða við lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn áður en þú tekur SIRTURO.

Börn og unglingar

Hjá unglíngum sem vega 30 til 40 kg voru gildi SIRTURO í blóði áætluð hærri en hjá fullorðnum. Þetta gæti tengst aukinni hættu á óeðlilegum niðurstöðum hjartarafrits (QT-lenging) eða hækkun lifrarendísma (kemur fram í blóðprufum).

Lyfið er ekki ætlað börnum yngri en 12 ára eða sem vega minna en 30 kg þar sem það hefur ekki verið rannsakað hjá þessum sjúklingum.

Notkun annarra lyfja samhliða SIRTURO

Önnur lyf geta haft áhrif á SIRTURO. Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð.

Hér fyrir neðan eru dæmi um lyf sem sjúklingar með fjölonæma berkla gætu tekið og sem geta hugsanlega haft áhrif á SIRTURO:

Lyf (heiti virka efnisins)	Notkun
rifampicin, rifapentin, rifabutin	við sýkingum svo sem berklum (lyf gegn mýkóbakteríum)
ketókónazól, flúkónazól	við sveppasýkingum (sveppalyf)
efavirenz, etravirin, lopinavir/ritonavir	við HIV-sýkingu (andretróveiru-bakritahemlar sem ekki eru nukleósíð, andretróveiru-próteasahemlar)
klofazimin	við sýkingum eins og holdsveiki (lyf gegn mýkóbakteríum)
karbamazepín, fenytoín	við flogaveiki (krampalyf)
jóhannesarjurt (<i>Hypericum perforatum</i>)	jurtalyf við kvíða
ciprófloxacín, erythrómýcín, klarithrómýsín	við bakteríusýkingum (sýklalyf)

Notkun SIRTURO með áfengi

Ekki á að drekka áfengi meðan á meðferð með SIRTURO stendur.

Meðganga og brjóstgjöf

Við meðgöngu, brjóstgjöf, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en lyfið er notað.

Akstur og notkun véla

Sundl getur komið fram eftir töku SIRTURO. Ef það gerist á hvorki að aka né nota vélar.

SIRTURO inniheldur mjólkursykureinhýdrat

SIRTURO inniheldur mjólkursykur (laktósa). Ef óþol fyrir sykrum hefur verið staðfest skal hafa samband við lækni áður en lyfið er tekið inn.

3. Hvernig nota á SIRTURO

Notið lyfið alltaf eins og lækinn eða lyfjafræðingur hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum eða lyfjafræðingi.

SIRTURO á alltaf að taka samhliða öðrum lyfjum við berklum. Lækinn ákveður hvaða lyf á að taka samhliða SIRTURO.

Notkun hjá fullorðnum og unglíngum (12 ára og eldri og vega a.m.k. 30 kg)

Hve mikið á að taka

SIRTURO er tekið í 24 vikna meðferðarlotu.

Fyrstu 2 vikurnar:

- Takið 400 mg (fjórar 100 mg töflur) **einu sinni á dag.**

Frá viku 3 til viku 24:

- Takið 200 mg (tvær 100 mg töflur) einu sinni á dag í aðeins **3 daga í viku.**
- Að minnsta kosti 48 klst. þurfa að líða á milli SIRTURO skammta. T.d. er hægt að taka SIRTURO á mánudögum, miðvikudögum og föstudögum frá viku 3 og áfram.

Hugsanlega þarf að taka hin berklalyfin lengur en í 6 mánuði. Leitið ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi.

Taka lyfsins

- SIRTURO á að taka með mat. Fæðan er mikilvæg til þess að rétt þéttni af lyfinu náist í líkamanum.
- Töflurnar á að gleypa heilar með vatni.

Ef notaður er stærri skammtur en mælt er fyrir um

Ef notað er meira SIRTURO en mælt er fyrir um á að láta lækinn strax vita. Hafid umbúðir lyfsins meðferðis.

Ef gleymist að nota SIRTURO

Fyrstu 2 vikurnar

- Sleppið skammtinum sem gleymdist og takið næsta skammt eins og venjulega.
- Ekki á að tvöfalda skammt til að bæta upp skammt sem gleymst hefur að taka.

Frá viku 3 og áfram

- Takið 200 mg skammtinn sem gleymdist eins fljótt og hægt er.
- Haldið síðan áfram að taka lyfið þrisvar í viku.

Ef skammtur hefur gleymst og eitthvað er óljóst skal hafa samband við lækinn eða lyfjafræðing.

Ef hætt er að nota SIRTURO

Ekki á að hætta töku SIRTURO án þess að ræða fyrst við lækinn.

Ef skömmtum er sleppt eða ef meðferðarlotu er ekki lokið að fullu er hugsanlegt að:

- meðferðin skili ekki árangri og að berklarnir geti versnað og
- auknar líkur séu á að bakteríur verði ónæmar fyrir lyfinu. Þetta þýðir að ekki er víst að meðferð með SIRTURO eða öðrum lyfjum gagnist við sjúkdómnum í framtíðinni.

Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Mjög algengar (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum):

- höfuðverkur
- liðverkir
- svimatilfinning
- ógleði og uppköst.

Algengar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum):

- niðurgangur
- aukning lifrarendíma (kemur fram í blóðprófum)
- verkir eða eymsli í vöðvum sem ekki eru vegna æfinga
- óeðlilegt hjartalínurit kallað „QT lenging“. Látið lækninn strax vita af yfirliði.

Tilkynning aukaverkana

Látið lækninn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á SIRTURO

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á öskjunni á eftir EXP. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Geymið SIRTURO í upprunalegum umbúðum eða pakkningu til varnar gegn ljósi.

Þetta lyf getur skapað hættu fyrir umhverfið. Ekki má skola lyfjum niður í frárennislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

SIRTURO inniheldur

- Virka innihaldsefnið er bedaquilin. Hver tafla inniheldur bedaquilin fumarat sem jafngildir 100 mg af bedaquilini.
- Önnur innihaldsefni eru: vatnsfrí kísilkvoða, kroskarmellósi natríum, hýprómellósi, mjólkursykureinhýdrat, magnesíumsterat, maísterkja, örkrystallaður sellulósi, polysorbat 20.

Lýsing á útliti SIRTURO og pakkningastærðir

Óhúðuð, hvít eða næstum hvít, kringlótt tvíkúpt tafla, 11 mm í þvermál, merkt með „T“ yfir „207“ á annarri hliðinni og „100“ á hinn.

Plastglas með 188 töflum.

Askja sem inniheldur 4 þynnuspjöld sem töflunum er þrýst úr (6 töflur á hverju spjalði).

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

Markaðsleyfishafi

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

Framleiðandi

Janssen Pharmaceutica NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgía

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

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

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

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-Hal-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. Hżdecka 24
PL-02-135 Warszawa
Tel.: +48 22 237 60 00

Portugal

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

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 Κρασιδιώτη 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

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

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður í

Þetta lyf hefur fengið markaðsleyfi með svokölluðu „skilyrtu samþykki“. Það þýðir að beðið er frekari gagna um lyfið. Lyfjastofnun Evrópu metur nýjar upplýsingar um lyfið að minnsta kosti árlega og fylgiseðillinn verður uppfærður eftir því sem þörf krefur.

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.