

ANNEX I

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIĊI TAL-PRODOTT

▼ Dan il-prodott mediċinali huwa sugġett għal monitoraġġ addizzjonali. Dan ser jippermetti identifikazzjoni ta' malajr ta' informazzjoni ġdida dwar is-sigurtà. Il-professjonisti dwar il-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata. Ara sezzjoni 4.8 dwar kif għandhom jiġu rappurtati reazzjonijiet avversi.

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

SIRTURO 20 mg pilloli
SIRTURO 100 mg pilloli

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

SIRTURO 20 mg pilloli

Kull pillola fiha bedaquiline fumarate ekwivalenti għal 20 mg ta' bedaquiline.

SIRTURO 100 mg pilloli

Kull pillola fiha bedaquiline fumarate ekwivalenti għal 100 mg ta' bedaquiline.

Eċċipjent b'effett magħruf

Kull pillola fiha 145 mg ta' lactose (bħala monoidrat).

Għal-lista kompluta ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

SIRTURO 20 mg pilloli

Pillola.

Pillola mhux miksija, bajda għal kważi bajda oblonga (12.0 mm twila x 5.7 mm wiesa), b'linja minn fejn tinqasam minn nofs fuq iż-żewġ naħat, intaljata b'"2" u "0" fuq naħa waħda u bl-ebda marki fuq in-naħa l-oħra.

Il-pillola tista' tinqasam f'żewġ dozi indaqs.

SIRTURO 100 mg pilloli

Pillola.

Pillola mhux miksija, bajda għal kważi bajda mżaqqa fuq żewġ naħat, 11-il mm f'dijametru, b'"T" intaljata fuq "207" fuq naħa waħda u "100" fuq in-naħa l-oħra.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

SIRTURO hu indikat għall-użu bħala parti minn reġimen ta' kombinazzjoni adattata għal tuberkolosi pulmonari reżistenti għal diversi mediċini (MDR-TB) f'pazjenti adulti u pedjatriċi (b'età minn 5 snin sa inqas minn 18-il sena u li jiżnu mill-inqas 15-il kg) meta reġimen ta' trattament effettiv ma jistax jiġi kompost għal raġunijiet ta' reżistenza jew tollerabilitijiet (ara sezzjonijiet 4.2, 4.4 u 5.1).

Għandha tingħata konsiderazzjoni għall-gwida ufficjali dwar l-użu xieraq ta' sustanzi antibatterici.

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jinghata

Il-kura b'SIRTURO għandha tiġi mibdija u sorveljata minn tabib b'esperjenza fil-ġestjoni ta' *Mycobacterium tuberculosis* reżistenti għal diversi mediċini.

Għandhom jitqiesu l-linji gwida tal-WHO meta jintgħażel ir-reġimen xieraq ta' kombinazzjoni.

Uża SIRTURO biss f'kombinazzjoni ma' prodotti mediċinali oħrajn li għalih l-iżolat MDR-TB tal-pazjent intwera li hu suxxettibbli *in vitro*, jew li x'aktarx ikun suxxettibbli. Irreferi għas-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott tal-prodotti mediċinali użati f'kombinazzjoni ma' SIRTURO għar-rakkomandazzjonijiet speċifiċi dwar id-dożaġġ.

Huwa rakkomandat li SIRTURO jinghata b'terapija amministrata direttament (DOT).

Požoloġija

Pazjenti Adulti

Id-dożaġġ rakkomandat għal SIRTURO f'pazjenti adulti (ta' 18-il sena u aktar) qed jintwera f'Tabella 1.

Tabella 1: Dożaġġ ta' SIRTURO Rakkomandat f'Pazjenti Adulti

Popolazzjoni	Rakkomandazzjoni dwar l-Għoti tad-Doża	
	Ġimghat 1 sa 2	Ġimghat 3 sa 24 ^a
Adulti (ta' 18-il sena u aktar)	400 mg mill-ħalq darba kuljum	200 mg mill-ħalq tliet darbiet fil-ġimgha

^a Tal-anqas 48 siegħa bejn id-doži

It-tul ta' żmien totali ta' trattament b'SIRTURO huwa ta' 24 ġimgha. SIRTURO għandu jittiehed mal-ikel.

Pazjenti Pedjatriċi

Id-dożaġġ ta' SIRTURO rakkomandat f'pazjenti pedjatriċi (b'età minn 5 snin sa anqas minn 18-il sena) huwa abbażi tal-piż tal-ġisem u qed jintwera f'Tabella 2.

Tabella 2: Dożaġġ ta' SIRTURO Rakkomandat f'Pazjenti Pedjatriċi (b'età minn 5 snin sa anqas minn 18-il sena)

Piż tal-Ġisem	Rakkomandazzjoni dwar l-Għoti tad-Doża	
	Ġimghat 1 sa 2	Ġimghat 3 sa 24 ^a
Aktar minn jew ekwivalenti għal 15-il kg sa anqas minn 20 kg	160 mg mill-ħalq darba kuljum	80 mg mill-ħalq tliet darbiet fil-ġimgha
Aktar minn jew ekwivalenti għal 20 kg sa anqas minn 30 kg	200 mg mill-ħalq darba kuljum	100 mg mill-ħalq tliet darbiet fil-ġimgha
Aktar minn jew ekwivalenti għal 30 kg	400 mg mill-ħalq darba kuljum	200 mg mill-ħalq tliet darbiet fil-ġimgha

^a Tal-anqas 48 siegħa bejn id-doži

It-tul ta' żmien totali ta' trattament b'SIRTURO huwa ta' 24 ġimgha. SIRTURO għandu jittiehed mal-ikel.

Tul ta' żmien tat-trattament

It-tul totali ta' kura b'SIRTURO hu ta' 24 ġimgha. Tagħrif dwar perijodu itwal ta' trattament huwa ristrett ħafna. Meta trattament b'SIRTURO huwa kkonsidrat meħtieġ għal aktar minn 24 ġimgha

sabiex jinkiseb trattament kurattiv, perijodu itwal ta' terapija għandu jiġi kkonsidrat taħt sorvelljanza ta' sigurtà stretta (ara sezzjoni 4.8).

Doži li ma ttieħdux

Il-pazjenti għandhom jingħataw parir li jieħdu SIRTURO eżatt kif ordnat, u sabiex jtemmu l-kors shih ta' terapija.

Jekk doża ma tittieħidx fl-ewwel ġimagħtejn ta' kura, il-pazjenti m'għandhomx jagħmlu tajjeb għad-doża li ma jkunux hađu u għandhom ikomplu jieħdu skont l-iskeda tad-doża tas-soltu.

Jekk doża ma tittieħditx mit-tielet ġimgħa 'l quddiem, il-pazjenti għandhom jieħdu d-doża maqbuża kemm jista' jkun malajr u mbagħad jkomplu bil-programm ta' kura ta' tliet darbiet fil-ġimgħa. Id-doża totali ta' SIRTURO matul perjodu ta' 7 ijiem m'għandhiex taqbeż id-doża rakkomandata fil-ġimgħa (b'mill-anqas 24 siegħa bejn kull darba li jittieħed).

Popolazzjoni anzjana (≥ 65 sena)

Hemm tagħrif kliniku ristrett (n = 2) dwar l-użu ta' SIRTURO f'pazjenti anzjani.

Indeboliment tal-fwied

L-ebda aġġustament tad-doża ma huwa meħtieġ għal SIRTURO f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied minn hafif għal moderat (ara sezzjoni 5.2). SIRTURO għandu jintuża b'kawtela f'pazjenti b'indeboliment moderat tal-fwied (ara sezzjoni 5.2). Sirturo ma ġiex studjat f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied sever u mhux rakkomandat f'din il-popolazzjoni.

Indeboliment tal-kliewi

L-ebda aġġustament fid-doża ma huwa meħtieġ f'pazjenti b'indeboliment tal-kliewi minn hafif għal moderat. F'pazjenti b'indeboliment tal-kliewi sever (tneħħija ta' kreatinina < 30 ml/min) jew li jinsabu fl-aħħar fażi tal-mard tal-kliewi u li jeħtieġu emodijalisi jew dijalisi peritoneali, SIRTURO għandu jintuża b'kawtela (ara sezzjoni 5.2).

Popolazzjoni pedjatrika

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' SIRTURO fit-tfal b'età ta' < 5 snin jew li jiżnu inqas minn 15-il kg ma ġewx determinati s'issa. Dejta mhux disponibbli.

SIRTURO jista' jiġi inkluz fl-iskeda ta' trattament għal tfal b'età ta' 5 snin jew aktar u li jiżnu mill-anqas 15-il kg bil-marda ta' MDR-TB ikkonfermata jew probabbli li tiġi dijanjostikata abbażi tas-sintomi u s-sinjali kliniċi ta' MDR-TB tal-pulmuni, kument epidemjoloġiku xieraq, u skont il-linji gwida lokali/internazzjonali (ara sezzjoni 4.1).

Metodu ta' kif għandu jingħata

SIRTURO għandu jittieħed mill-halq mal-ikel, peress li t-teħid mal-ikel iżid il-bijodisponibilità b'madwar darbtejn (ara sezzjoni 5.2). Hemm metodu wieħed għall-ghoti tal-pillola SIRTURO 100 mg u erba' għażliet differenti għall-ghoti tal-pillola ta' SIRTURO 20 mg. Kull metodu ta' għoti jeħtieġ li SIRTURO jittieħed mal-ikel.

Pilloli ta' SIRTURO 20 mg

Għoti tal-Pilloli ta' 20 mg lill-Pazjenti li Jistgħu Jibilgħu Pilloli Shaħ:

Il-pillola ta' SIRTURO 20 mg tista' tinbela' shiħa, jew maqsuma mil-linja mmarkata fuq il-pillola f'zewġ nofsijiet indaq, mal-ilma u mal-ikel

Għoti tal-Pilloli ta' 20 mg lill-Pazjenti li Ma Jistgħux Jibilgħu Pilloli Shaħ:

Imxerrda fl-Ilma u Mogħtija ma' Xarba jew Ikel Artab

Għall-pazjenti li għandhom diffikultà biex jibilgħu pilloli shaħ, il-pillola ta' SIRTURO 20 mg tista' tixtered fl-ilma u tingħata. Biex tgħin l-ghoti, it-taħlita mxerrda fl-ilma tista' tiġi ddilwita aktar b'xarba

(eż., ilma, prodotti tal-ħalib, meraq tat-tuffieħ, meraq tal-laring, meraq tal-cranberry jew xarba bil-gass) jew ikel artab (eż., jogurt, pure tat-tuffieħ, banana mgħaffġa jew porig) kif ġej:

- Xerred il-pilloli fl-ilma (massimu ta' 5 pilloli f' 5 mL ta' ilma) f' tazza.
- Ħawwad il-kontenut tat-tazza sewwa sakemm il-pilloli jixterdu kompletament imbagħad agħti immedjatament mill-ħalq il-kontenut tat-tazza mal-ikel. Biex tgħin l-għoti, it-taħlita mxerrda tista' tithallat iktar ma' mill-anqas 5 mL ta' xarba jew kuċċarina ikel artab imbagħad immedjatament agħti mill-ħalq il-kontenut tat-tazza.
- Jekk id-doża totali tkun teħtieġ aktar minn 5 pilloli, irrepeti l-passi ta' preparazzjoni t'hawn fuq bin-numru addizzjonali ta' pilloli li suppost sakemm tintlahaq id-doża mixtieqa.
- Ara li ma jibqa' l-ebda fdal tal-pillola fit-tazza, laħlaħ b' xarba jew žid aktar ikel artab u immedjatament agħti mill-ħalq il-kontenut tat-tazza.

Imfarrka u Mhallta ma' Ikel Artab

Il-pillola SIRTURO 20 mg tista' tifarrak u tithallat ma' ikel artab (eż., jogurt, pure tat-tuffieħ, banana mgħaffġa jew porig) eżatt qabel l-użu u tingħata mill-ħalq. Ara li ma jibqa' l-ebda fdal tal-pillola fil-kontenitur, žid aktar ikel artab u agħti l-kontenut immedjatament.

Irreferi għas-sezzjoni 6.6 għal informazzjoni dwar l-għoti minn pajp li minnu jingħata l-ikel.

Pilloli SIRTURO 100 mg

Il-pilloli ta' SIRTURO 100 mg għandhom jinbelgħu shaħ mal-ilma.

4.3 Kontraindikazzjonijiet

Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għal kwalunkwe wiehed mill-eċċipjenti elenkati fis-sezzjoni 6.1

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

M'hemmx tagħrif kliniku dwar l-użu ta' SIRTURO bħala trattament għal

- tuberkolosi ekstrapulmonari (eż. is-sistema nervuża ċentrali, għadam)
- infezzjonijiet dovuti għal speċji mikobatterici li mhumiex *Mycobacterium tuberculosis*
- infezzjoni li ma tidhirx b'*Mycobacterium tuberculosis*

M'hemmx tagħrif kliniku dwar l-użu ta' SIRTURO bħala parti minn programmi ta' kura ta' kombinazzjoni użati biex jikkuraw *Mycobacterium tuberculosis* suxxetibbli għall-medicina

Reżistenza għal bedaquiline

Bedaquiline għandu jintuża biss fir-regimen xieraq ta' kombinazzjoni għal trattament ta' MDR-TB kif irrakkomandat mil-linji gwida ufficjali, bħal dawk tal-WHO, biex tilqa' kontra l-iżvilupp ta' reżistenza għal bedaquiline.

Mortalità

Fil-prova C208 ta' 120 ġimġha fl-adulti meta SIRTURO kien amministrat għal 24 ġimġha flimkien ma' programm ta' kura fl-isfond, kien hemm aktar imwiet fil-grupp ta' kura b'SIRTURO milli fil-grupp tal-placebo (ara sezzjoni 5.1). L-iżbilanċ dwar l-imwiet ma jistax jiġi spjegat; l-ebda evidenza ma nstabet għal relazzjoni każwali bi trattament b'SIRTURO. Għal tagħrif addizzjonali fuq imwiet fil-prova C209, ara sezzjoni 5.1.

Sigurtà kardjovaskulari

Bedaquiline jtawwal l-intervall ta' QTc. Elettrokardjogramma għandha tittiehed qabel l-bidu tat-trattament u tal-anqas kull xahar wara li jinbeda t-trattament b'bedaquiline. Il-potassju, kalċju u manjesju fis-serum għandhom jinkisbu fil-linja bażi u kkoreġuti jekk abnormali. Monitoraġġ ta' elettroliti għandu jsir jekk it-titwil tal-QT jiġi osservat (ara sezzjonijiet 4.5 u 4.8).

Meta bedaquiline jiġi mogħti ma' prodotti mediċinali oħra li jtaawlu l-intervall ta' QTc (inklużi delamanid u levofloxacin), effetti addittivi jew sinergistiku fuq it-titwil ta' QT ma jistax jiġi eskluż (ara sezzjoni 4.5). Kawtela hija rakkomandata meta bedaquiline jiġi ordnat fuq riċetta fl-istess waqt ma' prodotti mediċinali b'riskju magħruf ta' titwil ta' QT. Fil-każ li l-għoti ta' bedaquiline ma' dawn il-prodotti mediċinali fl-istess waqt hu meħtieġ, monitoraġġ kliniku, li jinkludi stima b'elettrokardjogrammi, hu rakkomandat.

F'każ ta' għoti li jrid jingħata fl-istess waqt ta' clofazimine ma' bedaquiniline, monitoraġġ mill-qrib li jinkludi analiżi frekwenti b'elettrokardjogrammi, huwa rakkomandat (ara sezzjoni 4.5).

Kura b'SIRTURO mhux rakkomandata li tinbeda f'pazjenti b'dan li ġej, għajr meta l-benefiċċji ta' bedaquiline huma kkonidrati li jegħlbu r-riskji potenzjali:

- Insuffiċjenza tal-qalb;
- Intervall ta' QT kif ikkoreġut bil-metodu Fridericia (QTcF) > 450 ms (ikkonfermat b'ripetizzjoni ta' elettrokardjogramma);
- Storja personali jew familjari ta' titwil kongenitali ta' QT;
- Storja ta' jew ipotirojdiżmu attwali;
- Storja ta' jew bradiarritimija attwali;
- Storja ta' Torsade de Pointes;
- L-għoti fl-istess waqt ta' antibijotiċi ta' fluoroquinolone li għandhom potenzjal ta' titwil sinifikanti tal-QT (i.e., gatifloxacin, moxifloxacin u sparfloxacin).
- Ipokalemija

Il-kura b'SIRTURO għandha titwaqqaf jekk il-pazjent jiżviluppa:

- Arritimija ventrikulari klinikament sinifikanti
- Intervall ta' QTcF ta' > 500 ms (ikkonfermat b'ripetizzjoni tal-elettrokardjogramma).

Jekk isehh sinkope, elettrokardjogramma hi meħtieġa sabiex jiġi osservat it-titwil ta' QT.

Sigurtà epatika

Ġew osservati żidiet fi transaminases jew żidiet f'aminotransferase akkumpanjati minn bilirubin totali $\geq 2x$ ULN fi provi kliniċi f'pazjenti adulti u pedjatriċi waqt l-għoti ta' SIRTURO bil-programm ta' kura fl-isfond (ara sezzjoni 4.8). Il-pazjenti għandhom jiġu sorveljati matul il-kors tatal-kura, peress li l-livelli oġhla ta' enzimi tal-fwied damu ma deheru u żdiedu b'mod gradwali waqt l-24 ġimgħa. Issorvelja s-sintomi u t-testijiet tal-laboratorju (ALT, AST, alkaline phosphatase, u bilirubin) fil-linja bazi, kull xahar wara t-trattament, u kif meħtieġ. Jekk AST jew ALT jaqbu 5 darbiet l-oġhla livell tan-normal allura l-programm ta' kura għandu jiġi rivedut u SIRTURO u/jew kull prodott mediċinali epatotossiku fl-isfond għandu jitwaqqaf.

Prodotti mediċinali epatotossiċi oħra u alkoħol għandhom jiġu evitati waqt li l-pazjent ikun fuq SIRTURO, speċjalment f'pazjenti li jkollhom riserva epatika mnaqqsa.

Pazjenti pedjatriċi

F'adolexxenti li jiżnu bejn 30 u 40 kg, il-medja tal-esponiment medju hija mbassra li se jkun oġhla meta mqabbla ma' dak f'pazjenti adulti (ara sezzjoni 5.2). Dan jista' jkun assoċjat ma' żieda fir-riskju ta' titwil tal-intervall QT jew tossiċità fil-fwied.

Interazzjonijiet ma' prodotti mediċinali oħra

Indutturi ta' CYP3A4

Bedaquiline jiġi metabolizzat b'CYP3A4. L-għoti fl-istess waqt ta' bedaquiline u prodotti mediċinali li jinduċu CYP3A4 jista' jnaqqas il-koncentrazzjonijiet ta' bedaquiline fil-plażma u jnaqqas l-effett terapewtiku tiegħu. L-għoti fl-istess waqt ta' bedaquiline u indutturi moderati jew qawwija ta' CYP3A4 użati sistemikament għandhom għalhekk jiġi evitati (ara sezzjoni 4.5).

Impedituri ta' CYP3A4

L-ghoti fl-istess waqt ta' bedaquiline u impedituri moderati jew qawwija ta' CYP3A4 jista' jżid l-esponiment sistemiku ta' bedaquiline, li potenzjalment jista' jżid ir-riskju ta' reazzjonijiet avversi (ara sezzjoni 4.5). Għalhekk, il-kombinazzjoni ta' bedaquiline u impedituri moderati u qawwija ta' CYP3A4 użati sistemikament għal aktar minn 14-il jum għandha tiġi evitata. Jekk l-ghoti kongunt hu meħtieġ, monitoraġġ aktar frekwenti b'elettrokardjogramma u monitoraġġ ta' transaminases huwa rakkomandat.

Pazjenti infettati bil-virus ta' immunodeficijenza umana (HIV)

M'hemmx tagħrif kliniku dwar is-sigurtà u l-effikaċja ta' bedaquiline meta jingħata fl-istess waqt na' sustanzi antiretrovirali.

Hemm biss tagħrif kliniku ristrett dwar l-effikaċja ta' bedaquiline f'pazjenti adulti infettati b'HIV li ma jkunux qed jirċievu terapija antiretrovirali (ARV – antiretroviral). Dawk il-pazjenti studjati l-koll kellhom l-għadd ta' ċelluli ta' CD4+ akbar minn 250×10^6 ċelluli/l (N = 22; ara sezzjoni 4.5).

Intolleranza għal lactose u deficijenza ta' lactase

Pilloli SIRTURO 100 mg

Il-pillola SIRTURO 100 mg fiha lactose. Pazjenti bi problemi ereditarji rari ta' intolleranza għal galactose, deficijenza totali ta' lactase jew assorbiment hażin ta' glucose-galactose m'għandhomx jieħdu l-pillola SIRTURO 100 mg.

4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali oħra u forom oħra ta' interazzjoni

L-eliminazzjoni ta' bedaquiline ma ġiex ikkaratterizzat b'mod sħiħ *in vivo*. CYP3A4 huwa l-isoenzim CYP prinċipali involut *in vitro* fil-metaboliżmu ta' bedaquiline u l-formazzjoni tal-metabolit *N*-monodesmethyl (M2). L-eliminazzjoni awrinarja ta' bedaquiline hija ftit li xejn. Bedaquiline u M2 mhumiex sottostrati jew impedituri ta' P-glycoprotein.

Indutturi ta' CYP3A4

L-esponiment ta' bedaquiline jista' jonqos waqt l-ghoti kongunt b'indutturi ta' CYP3A4.

Fi studju ta' interazzjoni b'doża waħda kuljum ta' bedaquiline u doża waħda kuljum ta' rifampicin (sensibilizzatur qawwi) f'individwi adulti f'saħħithom, l-esponiment (AUC) għal bedaquiline tnaqqas bi 52% [90% CI (-57; -46)]. Minhabba l-possibilità ta' tnaqqis fl-effett terapewtiku ta' bedaquiline minhabba tnaqqis fl-esponiment sistemiku, l-ghoti kongunt ta' bedaquiline u indutturi moderati jew qawwija ta' CYP3A4 (eż. efavirenz, etravirine, rifamycins li jinkludi rifampicin, rifapentine u rifabutine, carbamazepine, phenytoin, St. John's wort (*Hypericum perforatum*)) użati sistemikament għandu jiġi evitat.

Impedituri ta' CYP3A4

L-esponiment ta' bedaquiline jista' jżied waqt l-ghoti kongunt b'impedituri ta' CYP3A4.

L-ghoti kongunt ta' bedaquiline u ketoconazole (impeditur ta' CYP3A4 qawwi) għal żmien qasir f'individwi adulti f'saħħithom zied l-esponiment (AUC) għal bedaquiline bi 22% [90% CI (12; 32)]. Effett aktar notevoli fuq bedaquiline jista' jiġi osservat waqt l-ghoti prolongat ta' ketoconazole jew impedituri oħra ta' CYP3A4.

M'hemmx tagħrif dwar is-sigurtà minn provi b'doži multipli bi bedaquiline li utilizzaw doża oghla mid-doża indikata. Minhabba r-riskju potenzjali ta' reazzjonijiet avversi dovuti għal żieda fl-esponiment sistemiku, it-teħid prolongat ta' bedaquiline u impedituri moderati jew qawwija ta' CYP3A4 (eż. ciprofloxacin, erythromycin, fluconazole, clarithromycin, ketoconazole, ritonavir) użati

sistemikament għal aktar minn 14-il jum għandu jiġi evitat. Jekk l-għoti kongunt hu meħtieġ, monitoraġġ aktar frekwenti b'elettrokardjogramma u monitoraġġ ta' transaminases huwa rakkomandat (ara sezzjoni 4.4).

Prodotti mediċinali oħra ta' kontra t-tuberkolosi

L-għoti kongunt ta' bedaquiline ma' isoniazid/pyrazinamide għal żmien qasir f'individwi adulti f'saħħithom ma rriżultatx f'bidliet klinikament rilevanti fl-esponiment (AUC) ta' bedaquiline, isoniazid jew pyrazinamide. L-ebda aġġustament fid-doża ta' isoniazid jew pyrazinamide ma hu meħtieġ waqt l-għoti kongunt ma' bedaquiline.

Fi studju kliniku bil-plaċebo bħala kontroll f'pazjenti b' *Mycobacterium tuberculosis* rezistenti għal diversi mediċini, ma ġie osservat l-ebda impatt maġġuri ta' bedaquiline fuq il-farmakokinetiċi ta' ethambutol, kanamycin, pyrazinamide, ofloxacin jew cycloserine.

Prodotti mediċinali antiretrovirali

Fi studju ta' interazzjoni b'doża waħda ta' bedaquiline u doži multipli ta' lopinavir/ritonavir fl-adulti, l-esponiment (AUC) għal bedaquiline żdied bi 22% [90% CI (11; 34)]. Effett aktar notevoli ta' esponiment ta' bedaquiline fil-plażma jista' jiġi osservat waqt teħid kongunt ma' lopinavir/ritonavir fuq tul ta' żmien. Dejta ppublikata dwar pazjenti adulti ttrattati b'bedaquiline bħala parti minn terapija għal TB rezistenti għall-mediċini u ART ibbażat fuq lopinavir/ritonavir urew li l-esponiment għal bedaquiline (AUC) fuq 48 siegħa żdied madwar darbtejn aktar. Din iż-żieda x'aktarx hija dovuta minn ritonavir. Jekk il-benefiċċju jisboq ir-riskju, SIRTURO jista' jintuża b'kawtela meta jingħata flimkien ma' lopinavir/ritonavir. Żidiet fl-esponiment fil-plażma ta' bedaquiline huma mistennija meta jingħata flimkien ma' impedituri oħra ta' protease li jkunu ġew imqawwa b'ritonavir. Ta min jinnota li ma hija rakkomandata l-ebda bidla fl-għoti tad-doži ta' bedaquiline f'każ ta' trattament flimkien ma' lopinavir/ritonavir jew ma' impedituri oħra ta' protease tal-HIV imsaħħa b'ritonavir. Ma hemm l-ebda dejta li ssostni doża ta' bedaquiline mnaqqsa f'ċirkustanzi bħal dawn.

L-għoti fl-istess waqt ta' doża waħda ta' bedaquiline u doži multipli ta' nevirapine fl-adulti ma rriżultatx f'tibdil kliniku rilevanti fl-esponiment għal bedaquiline. Tagħrif kliniku dwar l-għoti kongunt ta' bedaquiline u sustanzi antiretrovirali f'pazjenti adulti koinfettati bil-virus ta' immunodeficijenza umana u *Mycobacterium tuberculosis* rezistenti għal diversi mediċini mhuwiex disponibbli (ara sezzjoni 4.4). Efavirenz huwa sensibilizzatur moderat ta' attività ta' CYP3A4 u l-għoti fl-istess waqt ma' bedaquiline jista' jirriżulta f'esponiment imnaqqas ta' bedaquiline u telf ta' attività, u, għalhekk, mhux rakkomandat.

Prodotti mediċinali li jtawwlu l-intervall ta' QT

Hemm informazzjoni limitata disponibbli dwar il-potenzjal għal interazzjoni farmakodinamika bejn bedaquiline u prodotti mediċinali li jtawwlu l-intervall ta' QT. Fi studju ta' interazzjoni bejn bedaquiline u ketoconazole fl-adulti, effett akbar fuq il-QTc kien osservat wara doži ripetuti bi bedaquiline u ketoconazole f'kombinazzjoni milli wara doži ripetuti bil-prodotti mediċinali individwali. Effett addittiv jew sinergistiku fuq it-titwil ta' QT ta' bedaquiline meta jingħata flimkien ma' prodotti mediċinali oħra li jtawwlu l-intervall ta' QT ma jistax jiġi eskluż u monitoraġġ frekwenti hu rakkomandat (ara sezzjoni 4.4).

Intervall ta' QT u użu fl-istess waqt bi clofazimine

Fi prova ta' Fażi IIB bit-tikketta tingħaraf, židiet medji fi QTcF kienu akbar fis-17-il individwu adult li kienu qed jużaw clofazimine fl-istess waqt f'gimħa 24 (bidla medja mir-referenza ta' 31.9 ms) milli f'individwi li ma kienux qed jieħdu clofazimine fl-istess waqt f'gimħa 24 (bidla medja mir-referenza ta' 12.3 ms) (ara sezzjoni 4.4).

Popolazzjoni pedjatrika

Studji ta' interazzjoni twettqu biss f'adulti.

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Tqala

Hemm dejta limitata dwar l-użu ta' SIRTURO f'nisa tqal. Studji fl-annimali ma jurux effetti diretti jew indiretti li jistgħu jkunu ta' ħsara fir-rigward tat-tossicità riproduttiva (ara sezzjoni 5.3). Bħala miżura ta' prekawzjoni, evita l-użu ta' SIRTURO waqt it-tqala għajr meta l-benefiċċju ta' terapija hu kkonsidrat li jisboq ir-riskji.

Treddigh

Bedaquiline jiġi eliminat fil-ħalib tal-bniedem. Letteratura ppubblikata limitata tirrapporta konċentrazzjonijiet ogħla ta' bedaquiline fil-ħalib tal-bniedem milli fil-plażma matern. F'tarbija mreddgħa waħda, konċentrazzjoni waħda każwali ta' bedaquiline fil-plażma kienet simili għall-konċentrazzjoni fil-plażma matern; l-omm kellha konċentrazzjoni għolja ta' bedaquiline fil-ħalib tas-sider, bi proporzjon ta' ħalib għal plażma ta' 14:1. Dan huwa konsistenti ma' *data* minn studji fl-annimali (ara sezzjoni 5.3). Informazzjoni disponibbli tindika li esponiment sistemiku fi trabi mreddgħa jista' jilhaq livelli simili għal dawk osservati f'ommijiet li qed iredgħu ttrattati b'bedaquiline. Il-konsegwenza klinika ta' dan l-esponiment mhux magħrufa. Nisa li huma ttrattati b'bedaquiline m'għandhomx iredgħu.

Fertilità

M'hemm l-ebda tagħrif disponibbli dwar l-effett ta' bedaquiline fuq il-fertilità. Fil-firien nisa ma kienx hemm effett fuq it-tgħammir jew il-fertilità bil-kura bi bedaquiline, madanakollu xi effetti deħru fil-firien irġiel (ara sezzjoni 5.3).

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Bedaquiline jista' jkollu effett żgħir fuq il-hila biex issuq u thaddem magni. Ġie rrapportat sturdament f'xi pazjenti li jieħdu bedaquiline u dan għandu jiġi kkonsidrat meta tiġi evalwata l-hila tal-pazjent li jsuq u jhaddem magni (ara sezzjoni 4.8).

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil tas-sigurtà

Reazzjonijiet avversi għall-medicina għal SIRTURO kienu identifikati minn tagħrif miġbur mill-prova klinika ta' Fażi IIb (kemm b'kontrolli u mingħajr kontrolli, C208 u C209) li fiha ħadu sehem 335 pazjent adult li rċevew SIRTURO flimkien ma' programm ta' kura fl-isfond ta' prodotti medicinali għat tuberkolosi. Il-bażi ta' analiżi ta' każwalità bejn ir-reazzjonijiet avversi għall-medicina u SIRTURO ma kienx ristrett għal dawn il-provi imma wkoll għal reviżjoni tat-tagħrif kollu miġbur dwar is-sigurtà fil-Fażi I u Fażi Iia fl-adulti. L-aktar reazzjonijiet avversi komuni (> 10.0% ta' pazjenti) waqt il-kura b'SIRTURO fil-provi kliniċi kkontrollati kienu dardir (35.3% fil-grupp ta' SIRTURO kontra 25.7% fil-grupp tal-plaċebo), artralġja (29.4% kontra 20.0%), uġiġh ta' ras (23.5% vs 11.4%), remettar (20.6% kontra 22.9%) u stordament (12.7% kontra 11.4%). Irreferi għas-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott tal-prodotti medicinali użati f'kombinazzjoni ma' SIRTURO għar-reazzjonijiet avversi rispettivi tagħhom.

Lista f'għamla tabulari ta' reazzjonijiet avversi

Reazzjonijiet avversi għall-medicina għal SIRTURO rapportati minn provi kkontrollati f'102 pazjenti adulti kkurati b'SIRTURO huma preżentati fit-tabella hawn taħt.

Ir-reazzjonijiet avversi għall-medicina huma elenkati skont is-sistema tal-klassifika tal-organi u l-frekwenza. Il-kategoriji ta' frekwenza huma mfissra bhala: komuni hafna ($\geq 1/10$), komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$), mhux komuni ($\geq 1/1,000$ sa $< 1/100$).

Sistema tal-Klassifika tal-Organi (SOC)	Kategorija ta' Frekwenza	Reazzjonijiet Avversi għall-Medicina
Disturbi fis-sistema nervuza	Komuni hafna	Ugigh ta' ras, sturdament
Disturbi fil-qalb	Komuni	Elettrokardjogramma b'QT mtawwla
Disturbi gastrointestinali	Komuni hafna	Dardir, rimettar
	Komuni	Dijarea
Disturbi marbuta mal-fwied u l-marrara	Komuni	Zieda fit-transaminases*
Disturbi muskolu-skeletriċi u tat-tessuti konnettivi	Komuni hafna	Artralġja
	Komuni	Mjalġja

* Termini rappreżentati b' 'zieda fit-transaminases' jinkludu zieda fl-AST, zieda fl-ALT, zieda fl-enzima tal-fwied, funzjoni tal-fwied abnormali, u zieda fi transaminases (ara sezzjoni hawn isfel).

Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula

Kardjovaskulari

Fl-istudju kontrollat ta' Fazi Ib (C208), židiet medji mill-valuri fil-linja baži fi QTcF kienu osservati mill-ewwel analiži ta' trattament 'il quddiem (9.9 ms f' ġimgha 1 għal SIRTURO u 3.5 ms għall-placebo). L-akbar zieda medja mill-valuri fil-linja baži fil-QTcF matul l-24 ġimgha ta' kura b'SIRTURO kienet 15.7 ms (f' ġimgha 18). Wara t-tmiem ta' kura b'SIRTURO (i.e. wara ġimgha 24), iż-zieda ta' QTcF fil-grupp ta' SIRTURO gradwalment ġie inqas notevoli. L-akbar zieda medja mill-valuri fil-linja baži fil-QTcF fil-grupp tal-placebo waqt l-ewwel 24 ġimgha kien ta' 6.2 ms (anke f' ġimgha 18) (ara sezzjoni 4.4).

Fl-istudju ta' Fazi Ib, bit-tikketta tingħaraf (C209), fejn pazjenti mingħajr għażliet ta' kura rċevew prodotti medicinali oħra li jtawwlu l-QT użati fil-kura tat-tuberkolosi, li jinkludu clofazimine, l-użu fl-istess waqt ta' SIRTURO rriżulta f' titwil addittiv ta' QT, b' mod proporzjonali għall-għadd ta' prodotti medicinali li jtawwlu l-QT fil-programm ta' kura.

Pazjenti li rċevew SIRTURO waħdu u l-ebda prodott medicinali ieħor li ttawwal il-QT żviluppaw QTcF medju massimu oghla fuq il-linja baži ta' 23.7 ms mingħajr ebda tul żejjed minn 480 ms, filwaqt li pazjenti b'tal-anqas 2 prodotti medicinali oħra li jtawwlu l-QT żviluppaw QTcF medju massimu ta' 30.7 ms fuq il-linja baži, li rriżulta f' aktar minn 500 ms f' pazjent wieħed.

Ma kien hemm l-ebda każ dokumentat ta' Torsade de Pointes fid-database tas-sigurtà (ara sezzjoni 4.4). Ara sezzjoni 4.5, intervall ta' QT u l-użu fl-istess waqt ta' clofazimine, għal aktar tagħrif dwar pazjenti li jużaw clofazimine fl-istess waqt.

Zieda fi transaminases

Fl-istudju C208 (stadju 1 u 2), židiet fl-aminotransferase ta' mill-inqas 3x il-livell normali ta' fuq (ULN) żviluppaw aktar ta' spiss fil-grupp ta' kura b'SIRTURO (11/102 [10.8%] kontra 6/105 [5.7%]) milli fil-grupp ta' kura għall-placebo. Fil-grupp ta' kura ta' SIRTURO il-maġġoranza ta' dawn iż-żidiet sehew matul l-24 ġimgha ta' kura u kienu riversibbli. Matul l-istudju ta' sħarriġ f' Fazi 2 ta' studju C208, livelli oghla ta' aminotransferases ġew rapportati f' 7/79 (8.9%) tal-pazjenti fil-grupp ta' kura ta' SIRTURO meta mqabbla ma' 1/81 (1.2%) fil-grupp ta' kura tal-placebo.

Popolazzjoni pedjatrika

L-istima ta' sigurtà ta' bedaquiline hija bbażata fuq *data* minn 30 pazjent pedjatriku b'età ta' 5 snin jew aktar b'infazzjoni kkonfermata jew probabbli ta' MDR-TB (ara sezzjoni 5.1).

Globalment, ma kien hemm l-ebda indikazzjoni ta' xi differenzi fil-profil ta' sigurtà f'adolexxenti b'età minn 14-il sena sa anqas minn 18 sena (N=15) mqabbla ma' dak osservat fil-popolazzjoni adulta.

F'pazjenti pedjatriċi b'età minn 5 snin sa anqas minn 11-il sena (N=15), l-aktar reazzjonijiet avversi komuni għall-mediċina kienu marbuta ma' ziediet fil-livelli tal-enzimi tal-fwied (5/15, 33%), li kienu rappurtati bħala zieda fl-ALT/AST u tossiċità fil-fwied; tossiċità fil-fwied wasslet għat-twaqqif ta' SIRTURO fi tliet pazjenti. Iż-żidiet fil-livelli tal-enzimi tal-fwied kien reversibbli mat-twaqqif ta' SIRTURO u tar-regimen fl-isfond. Fost dawn il-15-il pazjent pedjatriku, ma seħhet l-ebda mewt matul it-trattament b'SIRTURO.

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rrapportati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti dwar il-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imnizzla f'[Appendiċi V](#).

4.9 Doża eċċessiva

Każjiet ta' doża eċċessiva akuta maħsuba jew aċċidentali bi bedaquiline ma kinux rrapportati waqt il-provi kliniċi. Fi studju b'44 individwu adult f'saħħtu li kienu qed jirċievu doża waħda ta' 800 mg ta' SIRTURO, ir-reazzjonijiet avversi kienu konsistenti ma' daww osservati fi studji kliniċi fid-doża rakkomandata (ara sezzjoni 4.8).

M'hemmx esperjenza għall-kura ta' doża eċċessiva akuta b'SIRTURO. Miżuri ġenerali t'appoġġ tal-funzjonijiet vitali jinkludu monitoraġġ tal-organi vitali u monitoraġġ b'elettrokardjogramma (intervall QT) għandhom jittieħdu f'każ ta' doża eċċessiva apposta jew aċċidentali. Immaniġġjar addizzjonali għandu jkun kif indikat b'mod kliniku jew kif irrakkomandat miċ-ċentru nazzjonali ta' avvalenament, fejn dan ikun disponibbli. Peress li bedaquiline jintrabat malajr mal-proteini, id-dijalisi mhux mistenni li jneħhi b'mod sinifikanti bedaquiline mill-plażma. Monitoraġġ kliniku għandu jkun ikkonsidrat.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: Antimikobatterċi, mediċini għall-kura tat-tuberkolosi, Kodiċi ATC: J04AK05

Mekkaniżmu ta' azzjoni

Bedaquiline huwa diarylquinoline. Bedaquiline jimpedixxi speċifikament l-ATP (adenosine 5'-triphosphate) synthase tal-majkobatterja, enzima essenzjali għall-ġenerazzjoni ta' enerġija f'*Mycobacterium tuberculosis*. L-impediment ta' ATP synthase jwassal għal effetti batteriċidali kemm għal baċilli li jkunu qed jirreplikaw u daww li ma jkunux jirreplikaw.

Effetti farmakodinamiċi

Bedaquiline jaġixxi kontra *Mycobacterium tuberculosis* b'koncentrazzjoni impeditorja minima (MIC) għal razez li huma sensittivi għall-mediċina kif ukoll razez reżistenti għal mediċini (reżistenti għal diversi mediċini li jinkludu razez reżistenti estensivament minn qabel għal mediċina, mediċini li jinkludu razez reżistenti estensivament għal mediċina) fil-firxa ta' $\leq 0.008-0.12$ mg/l. Il-metabolit *N*-monodesmethyl (M2) mhux maħsub li jikkontribwixxi b'mod sinifikanti għall-effikaċja klinika minhabba l-esponiment medju aktar baxx (23% sa 31%) fil-bniedem u l-attività antimikobatterika aktar baxxa (minn 3 sa 6 darbiet aktar baxxa) meta mqabbla mal-kompost ewlieni.

L-attività intracellulari battericida ta' bedaquiline f' makrofaġi peritoneali primarji u f' razza ċellulari bħal ta' makrofaġi kienet akbar mill-attività ekstrakellulari. Bedaquiline huwa wkoll battericida kontra baċilli tuberkli riegda (mhux li qed jirreplikaw). F' mudell tal-gurdien għal infezzjoni bit-TB, bedaquiline wera attivitajiet battericida u sterilizzanti.

Bedaquiline hu batterjostatiku għal ħafna speċi mikobatterici mhux tuberkolotiċi. *Mycobacterium xenopi*, *Mycobacterium novocastrense*, *Mycobacterium shimoidei* u speċi mhux mikobatterici huma kkonsidrati reżistenti b' mod inerenti għal bedaquiline.

Relazzjoni farmakokinetika/farmakodinamika

Fi ħdan il-medda ta' konċentrazzjoni milhuqa bid-doża terapewtika, ma għet osservata l-ebda relazzjoni farmakokinetika/farmakodinamika fil-pazjenti.

Mekkaniżmi ta' reżistenza

Mekkaniżmi ta' reżistenza miksuba li jaffettwaw l-MIC ta' bedaquiline jinkludu mutazzjonijiet fil-gene ta' *atpE*, li jikkodifika għall-ATP synthase fil-mira, u fil-gene *Rv0678* li jirregola l-espressjoni tal-pompa ta' effluss MmpS5-MmpL5. Mutazzjonijiet bażati fuq il-mira gġenerati fi studji ta' qabel l-użu kliniku wassli għal żidiet ta' 8 sa 133 darba l-MIC ta' bedaquiline, li rriżulta l-MIC ivarja minn 0.25 sa 4.0. Mutazzjonijiet bażati fuq l-effluss ġew osservati f' iżolati ta' qabel l-użu kliniku u f' użu kliniku. Dawn wasslu għal żidiet għal darbtejn sa 8 darbiet l-MIC ta' bedaquiline li rriżulta fl-MIC ta' bedaquiline jvarja minn 0.25 sa 0.50 mg/l. Il-biċċa l-kbira tal-iżolati li huma fenotipikament reżistenti għal bedaquiline huma reżistenti wkoll għal clofazimine. Iżolati li huma reżistenti għal clofazimine jistgħu jkunu għadhom suxxetibbli għal bedaquiline.

L-impatt ta' MICs ta' bedaquiline għoljin fil-linja bażi, il-preżenza ta' mutazzjonijiet abbażi ta' *Rv0678* fil-linja bażi, u/jew zieda fl-MICs ta' bedaquiline wara l-linja bażi fuq ir-riżultati mikrobijoloġiċi mhuwiex ċar minħabba l-inċidenza baxxa ta' każijiet bħal dawn fil-provi kliniċi ta' Fażi II.

Punti ta' referenza għal testijiet ta' suxxetibilità

Meta disponibbli, il-laboratorju mikrobijoloġiku kliniku għandu jipprovdi lit-tabib bir-riżultati ta' testijiet ta' suxxetibilità *in vitro* għal prodotti mediċinali antimikrobijali użati fi sptarjiet residenti bħala rapporti perjodiċi li jiddiskrivu l-profil ta' suxxetibilità ta' patogeni nosokomijali u daww akwiziti mill-komunità. Dawn ir-rapporti għandhom jgħinu lit-tabib jagħżel kombinazzjoni ta' prodotti mediċinali antibatterici għal trattament.

Punti ta' Riferiment

Il-punti ta' riferiment ta' konċentrazzjoni impeditorja minima (MIC) huma kif ġejjin:

Riferiment Epidemjoloġiku	0.25 mg/l
Punti ta' riferiment kliniku	S ≤ 0.25 mg/l; R > 0.25 mg/l
S = suxxetibbli	
R = reżistenti	

Speċijiet komunament suxxetibbli

Mycobacterium tuberculosis

Organiżmi reżistenti inerenti

Mycobacterium xenopi

Mycobacterium novocastrense

Mycobacterium shimoidei

Speċi mhux mikobatterici

Effikaċja klinika u sigurtà

Id-definizzjonijiet li ġejjin japplikaw għal kategoriji ta' rezistenzi użati:

Mycobacterium tuberculosis (MDR_{H&R}-TB) rezistenti għal diversi mediċini: izolati rezistenti għal tal-anqas isoniazid u rifampicin, imma suxxetibbli għal fluoroquinolones u sustanzi injetabbli bħala t-tieni linja ta' preferenza.

Tuberkulosi rezistenti b'mod estensiv minn qabel għal mediċini (pre-XDR-TB): izolati rezistenti għal isoniazid, rifampicin, u jew xi fluoroquinolone jew tal-anqas sustanza injetabbli bħala t-tieni linja ta' preferenza (imma mhux kemm fluoroquinolone u t-tieni linja ta' preferenza).

Tuberkulosi rezistenti b'mod estensiv għal mediċini (XDR-TB): izolati rezistenti għal isoniazid, rifampicin, xi fluoroquinolone, u tal-anqas sustanza injetabbli tat-tieni linja ta' preferenza.

Prova każwali ta' Fażi IIB, ikkontrollata bi placebo, u double-blind, (C208) evalwat l-attività antibatterika, is-sigurtà, u t-tollerabilità ta' SIRTURO f'pazjenti adulti li jkunu għadhom kif ġew dijanjożzati b'MDR_{H&R}- u pre-XDR-TB minn msih pulmonari pożittiv minn sputum. Il-pazjenti irċewew jew SIRTURO (n = 79) jew il-placebo (n = 81) għal 24 ġimgħa it-tnejn f'kombinazzjoni, ma' programm ta' kura fl-isfond ta' 5 mediċini (BR) li jikkonsistu minn ethionamide, kanamycin, pyrazinamide, ofloxacin, u cycloserine/terizidone. Wara l-perjodu ta' sħarriġ ta' 24 ġimgħa, il-programm ta' kura fl-isfond kien issoktat biex jitlestaw 18 sa 24 xahar ta' kura għal *Mycobacterium tuberculosis* rezistenti għal diversi mediċini. Evalwazzjoni finali saret f'Ġimgħa 120. Id-demografiji ewlenin kienu kif ġej: 63.1% kienu rġiel, età medjana ta' 34 sena, 35% kienu Suwed, u 15% kienu pożittivi għal virus ta' immunodeficijenza umana. Toqba f'wieħed mill-pulmuni ġiet osservata f'58 % tal-pazjenti, toqba fiż-żewġ pulmuni kienet osservata f'16%. Għal pazjent li kellhom izolati bil-karatteristiċi kollha tal-istat ta' rezistenza. 76 % (84/111) kienu infettati b'razza ta' MDR_{H&R}-TB u 24% (27/111) b'razza ta' pre-XDR-TB.

SIRTURO kien mogħti bħala doża waħda kuljum ta' 400 mg għall-ewwel ġimgħa, u bħala doża ta' 200 mg 3 darbiet/ġimgħa għall-kumpliment tat-22 ġimgħa.

Il-parametru prinċipali kien il-hin tal-konverżjoni tal-kultura tal-isputum (i.e. l-intervall f'jiem bejn l-ewwel tehid ta' SIRTURO u l-ewwel minn żewġ kulturi likwidi konsekuttivi li rriżultaw fin-negattiv minn sputum miġbur tal-anqas f'intervall ta' 25 jum) waqt il-kura b'SIRTURO jew placebo (iż-żmien medjan ta' konverżjoni kienet ta' 83 jum għall-grupp ta' SIRTURO, 125 jum għall-grupp ta' placebo (proporzjon ta' periklu, 95 %CI: 2.44 [1.57; 3.80]), p < 0.0001).

Fil-grupp ta' SIRTURO, ma kien hemm l-ebda differenza jew differenza minuri biss fiż-żmien għal konverżjoni ta' kultura u rati ta' konverżjoni ta' kultura kienu osservati f'pazjenti bi pre-XDR-TB u pazjenti b'MDR_{H&R}-TB.

Ir-rati ta' rispons f'ġimgħa 24 u ġimgħa 120 (i.e. madwar 6 xhur wara l-waqfien tat-terapija) huma preżentati f'tabella 3.

Stat ta' Konverżjoni ta' Kultura, n (%)	mITT population			
	N	SIRTURO/BR	N	Placebo/BR
Rispons globali sa Ġimgħa 24	66	52 (78.8%)	66	38 (57.6%)
Pazjenti b' MDR _{H&R} -TB	39	32 (82.1%)	45	28 (62.2%)
Pazjenti infettati bi pre-XDR-TB	15	11 (73.3%)	12	4 (33.3%)
Persuni li globalment* ma rrispondewx sa Ġimgħa 24	66	14 (21.2%)	66	28 (42.4%)

Rispons globali sa Ġimġha 120	66	41 (62.1%)	66	29 (43.9%)
Pazjenti b' MDR _{H&R} -TB	39 [#]	27 (69.2%)	46 ^{#§}	20 (43.5%)
Pazjenti infettati bi pre-XDR-TB	15 [#]	9 (60.0%)	12 [#]	5 (41.7%)
Persuni li globalment* ma rrispondewx sa Ġimġha 120	66	25 (37.9%)	66	37 (56.1%)
<i>Nuqqas ta' konverzjoni</i>	66	8 (12.1%)	66	15 (22.7%)
<i>Irkadar[†]</i>	66	6 (9.1%)	66	10 (15.2%)
<i>Imwaqqaf imma kkonverta</i>	66	11 (16.7%)	66	12 (18.2%)

* Pazjenti li mietu waqt il-prova jew waqqfu waqt il-prova kienu kkonsidrati bhala persuni li ma rrispondewx.

[†] L-irkadar kien infisser waqt il-prova bhala li kien hemm kultura pożittiva fl-isputum wara jew waqt il-kura wara konverzjoni fil-kultura tal-isputum.

[#] Il-firxa ta' rezistenza bażata fuq riżultati ta' testijiet dwar is-suxxetibilità ta' mediċina li saru f'laboratorju ċentrali ma kinux disponibbli għal 20 individwu fil-popolazzjoni mITT (12 fil-grupp ta' SIRTURO u 8 fil-grupp tal-plaċebo). Dawn l-individwi kienu esklużi mill-analiżi tas-sottogrupp skont il-firxa ta' rezistenza tar-razza ta' *M tuberculosis*.

[§] Għal individwu wiehed li kien fuq il-plaċebo ir-riżultati ta' testijiet dwar is-suxxetibilità tal-mediċina f'laboratorju ċentrali saru disponibbli wara l-analiżi interim ta' ġimġha 24.

L-istudju C209 evalwa s-sigurtà, it-tollerabilità u l-effikaċja ta' 24 ġimġha ta' kura b'SIRTURO bit-tikketta tingharaf bhala parti minn programm ta' kura individwalizzata f'233 pazjent adult li kienu pożittivi għall-imsiħ mill-isputum fi żmien 6 xhur qabel l-iskrining. Dan lis-studju inkluda pazjenti reżistenti għal kull 3 tipi ta' kategoriji (MDR_{H&R}-, pre-XDR- and XDR-TB).

L-ewwel punt ta' riferiment aħhari ta' effikaċja kien iż-żmien ta' konverzjoni ta' kultura tal-isputum waqt il-kura b'SIRTURO (medjan ta' 57 jum, għal 205 pazjenti b'taġhrif suffiċjenti). Fil-ġimġha 24, il-konverzjoni ta' kultura ta' sputum giet osservata f'163/205 (79.5%) pazjent. Rati ta' konverzjoni f' ġimġha 24 kienu l-oghla (87.1%; 81/93) f'pazjenti b'MDR_{H&R}-TB, 77.3% (34/44) fi pre-XDR-TB u l-inqas (54.1%; 20/37) f'pazjenti b'XDR-TB. Il-firxa ta' rezistenza fuq riżultati ta' testijiet dwar is-suxxetibilità ta' mediċina li saru f'laboratorju ċentrali ma kinux disponibbli għal 32 individwu fil-popolazzjoni mITT. Dawn l-individwi kienu esklużi mill-analiżi tas-sottogrupp skont il-firxa ta' rezistenza tar-razza ta' *Mycobacterium tuberculosis*.

Fil-ġimġha 120, il-konverzjoni ta' kultura ta' sputum giet osservata f'148/205 (72.2%) pazjenti. Ir-rati ta' konverzjoni f' ġimġha 120 kienu l-oghla (73.1%; 68/93) f'pazjenti b'MDR_{H&R}-TB, 70.5% (31/44) f'pazjenti bi pre-XDR-TB u l-inqas (62.2%; 23/37) f'pazjenti b'XDR-TB.

Kemm fil-ġimġha 24 u l-ġimġha 120, ir-rati ta' rispons kien oghla għal pazjenti fuq 3 sustanzi attivi jew aktar (*in vitro*) fil-programm ta' kura fl-isfond.

Mill-163 pazjent li rrispondew f' ġimġha 24, 139 pazjent (85.3%) kienu għadhom qed jirrispondu fil-ġimġha 120. Erbghaughoxrin minn fost dawk li rrispondew wara 24 ġimġha (14.7%) kienu kkonsidrati bhala li ma rrispondewx f' ġimġha 120, li minnhom 19-il pazjent kienu waqfu minn qabel il-prova waqt li kienu qed jiġu konvertiti f'kultura u 5 pazjenti kienu esperjenzaw irkadar. Mit-42 pazjent li ma kinux irrispondew f' ġimġha 24, il-konverzjoni ta' kultura kkonfermata wara ġimġha 24 (i.e., wara li doża ta' bedaquinine intemmet imma l-programm ta' kultura fl-isfond baqa' għaddej) giet osservata f'9 pazjenti (21.4%) u baqghet tinzamm f' ġimġha 120.

Mortalità

Fl-istudju każwali ta' Fażi Iib (C208, stadju 2) giet osservata rata oghla ta' imwiet fil-grupp ta' trattament b'SIRTURO (12.7%; 10/79 pazjent) meta mqabbla mal-grupp ta' trattament bi plaċebo (3.7%; 3/81 pazjent). Mewta waħda fil-grupp ta' SIRTURO u mewta waħda fil-grupp ta' plaċebo ġew irrappurtati wara li għaddeu 120 ġimġha. Fil-grupp ta' SIRTURO, kull wiehed mill-hames imwiet

minhabba tuberkolosi sehh f'pazjenti li l-istat tal-kultura tal-isputum tagħhom fl-aħħar vista ma 'gietx konvertita'. Il-kawzi tal-mewt fil-pazjenti l-oħra li kienu fuq SIRTURO kienu avvalenament alkoħoliku, epatite/ċirrozi epatika, xokk settiku/peritonite, aċċident ċerebrovaskulari u aċċident b'vettura li fiha mutur. Wiehed mill-għaxar imwiet fil-grupp ta' SIRTURO (minhabba avvalenament bl-alkoħol) sehh matul il-perjodu ta' trattament ta' 24 ġimgha. Id-disa' mwiet l-oħra fost dawk ittrattati b'SIRTURO sehhew wara t-tlestija ta' trattament b'din is-sustanza (firxa ta' 86-911-il jum wara SIRTURO; medjan 344 jum). L-iżbilanċ osservat fl-imwiet bejn iż-żewġ gruppi ta' trattament ma jistax jiġi spjegat. Ma seta' jiġi osservat l-ebda mudell ċar bejn il-mewt u l-konverżjoni fil-kultura tal-isputum, ir-rikaduta, is-sensitività għal prodotti mediċinali oħra użati għat-trattament tat-tuberkolosi, l-istat tal-virus ta' immunodeficijenza umana, jew s-severità tal-marda. Matul il-prova, ma kien hemm l-ebda xhieda ta' anteedent ta' titwil sinifikanti tal-intervall QT jew disritmija sinifikanti b'mod kliniku f'xi wiehed mill-pazjenti li miet.

Fl-istudju (C209) ta' Fażi IIB, fejn kemm l-investigaturi kif ukoll l-individwi kienu jafu liema sustanza qed tintuża, mietu 6.9% (16/233) tal-pazjenti. L-aktar kawża komuni ta' mewt kif irrappurtata mill-investigatur kienet it-tuberkolosi (9 pazjenti). Il-pazjenti kollha li mietu bit-tuberkolosi hlief wiehed ma kinux ikkonvertew jew kienu rkadew. Il-kawzi tal-mewt fil-pazjenti li kien fadal kienu jvarjaw.

Popolazzjoni pedjatrika

Il-farmakokinetika, is-sigurtà u t-tollerabilità ta' SIRTURO flimkien ma' reġimen fl-isfond ġew evalwati fi prova C211, prova ta' Fażi II, bi grupp wiehed, b'ħafna koorti, fejn kemm l-investigaturi kif ukoll l-individwi kienu jafu liema sustanza qed tintuża fi 30 pazjent b'infazzjoni probabbli jew ikkonfermata ta' MDR-TB.

Pazjenti pedjatriċi (b'età minn 12 sa inqas minn 18-il sena)

Ħmistax-il pazjent kellhom medjan ta' età ta' 16-il sena (firxa: 14-17-il sena), kienu jiżnu minn 38 sa 75 kg, u kienu 80% nisa, 53.3% Suwed u 13.3% Asjatiċi. Il-pazjenti kellhom itemmu mill-inqas 24 ġimgha ta' trattament b'SIRTURO mogħti bhala 400 mg darba kuljum għall-ewwel ġimagħtejn u 200 mg 3 darbiet/ġimgha għat-22 ġimgha sussegwenti bl-użu tal-pilloli ta' 100 mg.

Fis-sottosett ta' pazjenti b'MDR-TB tal-pulmuni b'kultura pożittiva, trattament b'reġimen li jinkludi bedaquilina wassal għal konverżjoni f'kultura negattiva f'75.0% (6/8 pazjenti li setgħu jiġu evalwati b'mod mikrobijoloġiku) f'ġimgha 24.

Pazjenti pedjatriċi (b'età minn 5 snin sa inqas minn 12-il sena)

Ħmistax-il pazjent kellhom medjan ta' età ta' 7 snin (firxa: 5-10 snin), kienu jiżnu minn 14 sa 36 kg, u kienu 60% nisa, 60% Suwed, 33% Bojod u 7% Azjatiċi. Il-pazjenti kellhom itemmu mill-inqas 24 ġimgha ta' trattament b'SIRTURO mogħti bhala 200 mg darba kuljum għall-ewwel ġimagħtejn u 100 mg 3 darbiet/ġimgha għat-22 ġimgha sussegwenti bl-użu tal-pilloli ta' 20 mg.

Fis-sottosett ta' pazjenti b'kultura pożittiva ta' MDR-TB tal-pulmuni fil-linja bażi, it-trattament b'reġimen li jinkludi bedaquilina wassal f'konverżjoni għal kultura negattiva f'100% (3/3 pazjenti li setgħu jiġu evalwati b'mod mikrobijoloġiku) f'ġimgha 24.

L-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini iddifferiet l-obbligu li jiġu ppreżentati riżultati tal-istudji b'SIRTURO f'wiehed jew iktar settijiet tal-popolazzjoni pedjatrika fil-kura ta' *Mycobacterium tuberculosis* rezistenti għal diversi mediċini (ara sezzjoni 4.2 għal informazzjoni dwar l-użu pedjatriku).

Dan il-prodott mediċinali kien awtorizzat taht dik li tissejjaħ skema ta' 'approvazzjoni kondizzjonali'. Dan ifisser li għad trid tingħata aktar evidenza dwar dan il-prodott mediċinali.

L-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini ser tirrevedi l-informazzjoni l-ġdida dwar dan il-prodott mediċinali għallinqas darba fis-sena u ser tagħorna dan is-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott, skont il-bżonn.

5.2 Taghrif farmakokinetiku

Il-proprietajiet farmakokinetiċi ta' bedaquiline ġew evalwati f'individwi adulti f'saħħithom u f'pazjenti ta' 5 snin jew aktar infettati b'tuberkolosi rezistenti għal diversi mediċini. L-esponiment għal bedaquiline kien inqas f'individwi b'pazjenti infettati bit-tuberkolosi rezistenti għal diversi mediċini milli għal individwi b'saħħithom.

Assorbiment

Koncentrazzjonijiet massimi ta' plazma (C_{max}) huma ġeneralment miksuba fi żmien 5 sigħat minn wara d-doża. C_{max} u ż-żona ta' taħt il-kurva tal-koncentrazzjoni tal-plażma mal-ħin (AUC) żdiedet proporzjonalment sal-ogħla doži studjati (700 mg doża waħda u waħda kuljum ta' 400 mg f'doži multipli). L-ġhot ta' bedaquiline mal-ikel zied id-disponibilità relattiva b'madwar darbtejn meta mqabbel mal-ġhoti taħt kundizzjonijiet ta' sawm. Għalhekk, bedaquiline għandu jingħata sabiex ikabbar il-bijodisponibilità orali tiegħu.

Distribuzzjoni

Ir-rabta mal-proteini fil-plażma ta' bedaquiline hi > 99.9% fl-ispeċi kollha ttestjati, li jinkludi l-bniedem. Ir-rabta mal-proteini fil-plażma tal-metabolit *N*-monodesmethyl (M2) fil-bniedem hi tal-anqas 99.8%. Fl-animali, bedaquiline u l-metabolit (M2) attiv tiegħu *N*-monodesmethyl huma mferrxa b'mod estensiv f'ħafna tessuti, madanakollu it-teħid mill-moħħ kien batut.

Bijotrasformazzjoni

CYP3A4 huwa l-isoenzim prinċipali involut *in vitro* fil-metaboliżmu ta' bedaquiline u l-formazzjoni tal-metabolit *N*-monodesmethyl (M2).

In vitro, bedaquiline ma jimpedixxi b'mod sinifikanti l-attività ta' xi wieħed mill-enzimi ta' CYP450 ittestjati (CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8/9/10, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4, CYP3A4/5 u CYP4A) u ma jinduċix l-attività ta' CYP1A2, CYP2C9, jew CYP2C19.

Bedaquiline u M2 ma kinux sottostrati ta' P-gp *in vitro*. Bedaquiline kien sottostrat dgħajef *in vitro* ta' OCT 1, OATP1B1 u OATP1B3, filwaqt li M2 ma kienx. Bedaquiline ma kienx sottostrat ta' MRP2 u BCRP *in vitro*. Bedaquiline u M2 ma impedixxux it-trasportaturi P-gp, OATP1B1, OATP1B3, BCRP, OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, MATE1 u MATE2 f'koncentrazzjonijiet klinikament rilevanti *in vitro*. Studju *in vitro* indika l-potenzjal għal bedaquiline li jimpedixxi BCRP fil-koncentrazzjonijiet miksuba fl-imsaren wara l-ġhoti orali. Ir-rilevanza klinika mhijiex magħrufa.

Eliminazzjoni

Abbażi tal-istudji ta' qabel l-użu kliniku, il-maġġoranza tad-doża amministrata tiġi eliminata mal-ippurġar. L-eliminazzjoni awrinarja ta' bedaquiline mhux mibdula kien ta' < 0.001% tad-doża fl-istudji kliniċi, li jindika li t-tneħħija mill-kliwi tas-sustanza attiva mhux mibdula huwa insinjifikanti. Wara li jintlaħaq C_{max} , il-koncentrazzjonijiet ta' bedaquiline jonqsu b'mod tri-esponenzjali. Il-half-life ta' eliminazzjoni terminali medja ta' bedaquiline u l-metabolit attiv *N*-monodesmethyl (M2) huwa ta' madwar 5 xhur (li tvarja minn 2 sa 8 xhur). Din il-fażi ta' eliminazzjoni twila x'aktarx tirrifletti tnixxija bil-mod ta' bedaquiline u M2 mit-tessuti periferali.

Popolazzjonijiet speċjali

Indeboliment tal-fwied

Studju ta-ġhoti ta' doża waħda ta' SIRTURO fi 8 individwi b'indeboliment tal-fwied moderat (Child-Pugh B), l-esponiment għal bedaquiline u M2 (AUC_{672h}) kien ta' 19% inqas meta mqabbel ma' individwi b'saħħithom. L-ebda aġġustament fid-doża ma huwa kkunsidrat meħtieġ f'pazjenti b'indeboliment tal-kliwi ħafif jew moderat. Bedaquiline ma ġiex studjat f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied sever (ara sezzjoni 4.2).

Indeboliment tal-kliewi

SIRTURO ġie studjat prinċipalment f'pazjenti b'funzjoni tal-kliewi normali. L-eliminazzjoni mill-kliewi ta' bedaquiline mhux mibdul hi insinifikanti (< 0.001%).

F'analizi farmakokinetika tal-popolazzjoni ta' pazjenti bit-tuberkolosi kurati b'SIRTURO 200 mg tliet darbiet f'gimgha, it-tnehhija ta' kreatinina (firxa: 40 sa 227 ml/min) ma nstabitx li kienet tinfluwenza l-parametri farmakokinetiċi ta' bedaquiline. Għalhekk mhux mistenni li indeboliment hafif jew moderat ser ikollu effett klinikament rilevanti fuq l-esponiment ta' bedaquiline. Madanakollu, f'pazjenti b'indeboliment tal-kliewi sever (tnehhija ta' kreatinina < 30 ml/min) jew mard tal-kliewi tal-aħħar stadju li jeħtieġ emodijalisi jew dijalisi peritoneali, il-koncentrazzjonijiet ta' bedaquiline jistgħu jiżdiedu minhabba l-alterazzjoni ta' sustanzi attivi assorbiti, distribuzzjoni, u metabolizmu sekondarju għal funzjonament abnormali tal-kliewi. Peress li bedaquiline jintrabat tajjeb ma' proteini fil-plażma, huwa improbabbli li ser jitneħħa b'mod sinifikanti mill-plażma b'emodijalisi jew dijalisi peritoneali.

Pazjenti pedjatriċi

F'pazjenti pedjatriċi b'età minn 5 snin sa inqas minn 18-il sena u li jiżnu minn 15-il kg sa inqas minn 30 kg, il-medja tal-esponiment fil-plażma ta' bedaquiline (AUC_{168h}) f'gimgha 24 huwa mbassar li jkun 152 mcg*siegħa/mL (intervall ta' tbassir ta' 90%: 54.3-313 mcg*siegħa/mL) meta jiġu ttrattati bir-regimen rrakkomandat tad-doża li għandha tingħata abbażi tal-piż. F'pazjenti pedjatriċi li jiżnu minn 30 sa 40 kg, il-medja tal-esponiment għal bedaquiline fil-plażma (AUC_{168h}) f'gimgha 24 hija mbassra li se tkun oghla (medja: 229 mcg*siegħa/mL; intervall ta' tabssir ta' 90%: 68.0-484 mcg*siegħa/mL) meta mqabbla ma' pazjenti adulti. F'pazjenti pedjatriċi b'età ta' 5 snin sa anqas minn 18-il sena u jiżnu anqas minn 40 kg, il-medja tal-esponiment għal bedaquiline (AUC_{168h}) f'gimgha 24 huwa mbassar li jkun 165 mcg*siegħa/mL (90% tal-intervall tat-tbassir: 51.2-350 mcg*siegħa/mL) meta jiġu ttrattati bir-regimen tad-doża rrakkomandata ibbażata fuq il-piż. Il-medja tal-esponiment għal bedaquiline fil-plażma (AUC_{168h}) f'gimgha 24 fl-adulti kienet imbassra li se tkun 127 mcg*siegħa/mL (intervall ta' tbassir ta' 90%: 39.7-249 mcg*siegħa/mL).

Il-farmakokinetika ta' SIRTURO f'pazjenti pedjatriċi b'età inqas minn 5 snin jew li jiżnu anqas minn 15-il kg ma ġietx stabbilita.

Pazjenti anzjani

Hemm tagħrif kliniku ristrett (n = 2) dwar l-użu ta' SIRTURO f'pazjenti b'tuberkolosi li għandhom 65 sena u aktar.

F'analizi farmakokinetika tal-popolazzjoni ta' pazjenti b'tuberkolosi (firxa ta' etajiet bejn 18-il sena sa 68 sena) ikkurati b'SIRTURO l-età ma nstabitx li kienet ser tinfluwenza l-farmakokinetiċi ta' bedaquiline.

Razza

F'analizi farmakokinetika tal-popolazzjoni ta' pazjenti b'tuberkolosi kurati b'SIRTURO, l-esponiment għal bedaquiline ġie osservat li hu inqas f'pazjenti suwed milli f'pazjenti f'kategoriji ta' razez oħra. Dan l-esponiment baxx ma kienx ikkonsidrat li hu klinikament rilevanti peress li ma ġiet osservata ebda relazzjoni ċara bejn esponiment għal bedaquiline u rispons fil-provi kliniċi. Minbarra hekk ir-rati ta' risponsi f'pazjenti li temmew il-perjodu ta' trattament bi bedaquiline kienu komparabbli bejn kategoriji ta' razez differenti fil-provi kliniċi.

Generu sesswali

F'analizi farmakokinetika ta' popolazzjoni ta' pazjenti b'tuberkolosi kurati b'SIRTURO ma ġiet osservata l-ebda differenza klinikament rilevanti fl-esponiment bejn irġiel u nisa.

5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà

Saru studji dwar it-tossikoloġija fuq l-annimali bl-għoti ta' bedaquiline sa 3 xhur fil-ġrieden, sa 6 xhur fil-firien, u sa 9 xhur fil-klieb. L-esponiment ta' bedaquiline fil-plażma (AUC) fil-firien u l-klieb kien simili għal dak osservat fil-bniedem. Bedaquiline kien assoċjat ma' effetti f'organi bersalljati li kienu

jinkludu s-sistema fagoċitika monoċitika (MPS), il-muskoli skeletriċi, il-fwied, l-istonku, il-frixa u l-muskolu tal-qalb. Kull wiehed minn dawn it-tossiċitajiet hliet effetti fuq l-MPS kienu klinikament immonitorati. Fl-MPS ta' kull speċi, ġew osservati pigments u/jew makrofaġi bil-fowm f' tessuti diversi, konsistenti ma' fosfolipidosi. Is-sinifikat ta' fosfolipidosi fil-bniedem mhux maghruf. Hafna mill-bidliet osservati sehew wara dożaġġ prolongat li ngħata kuljum u židiet sussegwenti fil-konċentrazzjonijiet tal-plażma u t-tessut tas-sustanza attiva. Wara l-waqfien tal-kura, l-indikazzjonijiet kollha ta' tossiċità wrew tal-anqas irkupru parzjali għal irkupru tajjeb.

Fi studju ta' karcinogeniċità fil-firien, bedaquiline, fid-doži għoljin ta' 20 mg/kg/jum fl-irġiel u 10 mg/kg/jum fin-nisa, ma qanqal ebda žieda fl-inċidenza ta' tumuri marbuta mat-trattament. Meta mqabbla mal-esponimenti (AUC) osservati f'individwi b'MDR-TB fil-provi ta' bedaquiline ta' Fazi II, l-esponimenti (AUC) fil-firien f'doži għoljin kienu simili fl-irġiel u darbtejn aktar fin-nisa għal bedaquiline, u 3 darbiet oghla fl-irġiel u darbtejn aktar fin-nisa għal M2.

Testijiet ta' ġenotossiċità *in vitro* u *in vivo* indikaw li bedaquiline ma għandux effetti mutageniċi jew klastogeniċi.

Bedaquiline ma kellux effetti fuq il-fertilità meta ġie evalwat fuq firien nisa. Tlieta mill-24 far raġel ikkurati b'doži għoljin ta' bedaquiline naqsu milli jipproduċu wild fl-istudju dwar il-fertilità. Spermatogenesi normali u ammont normali ta' spermatozoa fl-epididimide ġew innotati f'dawn l-annimali. Ma ġew osservati l-ebda abnormalità fit-testikoli u l-epididimide sa perijodu ta' 6 xhur ta' kura bi bedaquiline. Ma ġie osservat l-ebda effett marbut ma' bedaquiline fuq parametri ta' żvilupp ta' tossiċità fil-firien u l-fniek. L-esponiment korrispondenti fil-plażma (AUC) kien darbtejn aktar fil-frien meta mqabbla mal-bniedem. Fil-far, ma' kien osservat l-ebda effett avvers fi studju tal-iżvilupp qabel u wara t-twelid fl-esponiment tal-plażma maternali (AUC) simili għall-bnedmin u l-esponiment fil-frieh 3 darbiet oghla milli fil-bniedem adult. Ma kien hemm l-ebda effett fuq il-kura maternali bi bedaquiline fi kwalunkwe livell ta' doża fuq il-maturazzjoni sesswali, żvilupp ta' mġieba, prestazzjoni fit-tgħammir, kapaċità ta' fertilità jew riproduttiva ta' annimali fil-ġenerazzjoni F1. Tnaqqis fil-piż tal-ġisem fil-frieh kien innotat fi gruppi li ngħataw doża għolja waqt il-perjodu ta' treddigh wara l-esponiment għal bedaquiline permezz tal-ħalib u ma kinux konsegwenzjali għal esponiment *in utero*. Il-konċentrazzjonijiet ta' bedaquiline fil-ħalib kien minn 6 sa 12-il darba aktar mill-konċentrazzjoni massima osservata fil-plażma materna.

Fi studju dwar tossiċità fil-firien zghażaġh, il-livell fejn ma ġie osservat l-ebda effett avvers (NOAEL, no observed adverse effect level) kien 15-il mg/kg/kuljum (doża massima 45mg/kg/kuljum) għal osservazzjonijiet ta' infjammazzjoni mifruxa u/jew diġenerazzjoni fil-muskolu skeletriku (riversibbli), fl-esofagu (riversibbli) u fl-ilsien (riversibbli), ipertrofija tal-fwied (riversibbli) u mineralizzazzjoni kortikomedullari tal-kliwi (irkupru parzjali fl-irġiel, l-ebda rkupru fin-nisa fi żmien 8 ġimġhat mit-tmiem tal-esponiment). In-NOAEL jaqbel ma' AUC_{24h} ta' 13.1 u 35.6 mcg.sieġha/mL fil-plażma għal bedaquiline (~0.7x id-doża klinika) u 10.5 u 16.3 mcg.sieġha/mL għall-metabolit N-monodesmethyl ta' bedaquiline (M2) fl-irġiel u n-nisa (~1.8x id-doża klinika), rispettivament.

Rapport ta' stima tar-riskju ambjentali (ERA)

Rapporti ta' stima tar-riskju ambjentali wrew li bedaquiline għandu l-potenzjal li jkun persistenti, bjoakkumulattiv u tossiku għall-ambjent (ara sezzjoni 6.6).

6. TAGHRIF FARMACEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Pillola SIRTURO 20 mg
Microcrystalline cellulose
Crospovidone
Silica, colloidal anhydrous
Hypromellose

Polysorbate 20
Sodium stearyl fumarate

Pillola SIRTURO 100 mg

Lactose monohydrate
Maize starch
Hyppromellose
Polysorbate 20
Microcrystalline cellulose
Croscarmellose sodium
Silica, kollojdali anidru
Magnesium stearate

6.2 Inkompatibiltajiet

Mhux applikabbli.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

Pilloli SIRTURO 20 mg

- 3 snin

Pilloli SIRTURO 100 mg

- 3 snin

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Dan il-prodott mediċinali m'għandux bżonn l-ebda kundizzjoni ta' temperatura speċjali għall-ħażna

Pilloli SIRTURO 20 mg

Aħżen fil-kontenitur oriġinali u żomm il-kontenitur magħluq sew sabiex tippoteġi mid-dawl u mill-umdità. Tneħħix id-desikkant.

Pilloli SIRTURO 100 mg

Aħżen fil-kontenitur jew il-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mid-dawl.

6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih

Pilloli SIRTURO 20 mg

Flixxun abjad, opak, tal-polyethylene ta' densità għolja (HDPE, high-density polyethylene) b'għatu tal-polypropylene (PP) li ma jistax jinfetaħ mit-tfal b'inforra tal-aluminju ssiġillata b'induzzjoni. Kull flixxun fih 60 pillola u desikkant tal-ġell tas-silika.

Pilloli SIRTURO 100 mg

Flixxun abjad ta' HDPE b'għatu PP rezistenti għal ftuħ mit-tfal b'inforra tal-aluminju siġillata b'induzzjoni li fih 188 pillola.

Kartuna li fiha 4 folji li tista' timbotta' minnhom (li fihom 6 pilloli f'kull folja). Il-pilloli huma ppakkjati f'folji tal-aluminju/fojl tal-aluminju.

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu fis-suq.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali li għandhom jittieħdu meta jintrema u għal immaniġġar ieħor

Dan il-prodott mediċinali jista' jkun ta' riskju għall-ambjent (ara sezzjoni 5.3).

Kull fdal tal-prodott li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali (ara sezzjoni 5.3).

Il-Pillola SIRTURO 20 mg tista' tingħata wkoll permezz ta' pajp li minnu jingħata l-ikel (8 French jew akbar) kif ġej:

- Xerred 5 pilloli jew anqas f'50 mL ta' xarba mhux bil-gass u hawwad sew. It-taħlita għandha tkun minn bajda sa kważi bajda u mistenni li jkun jidher fiha frak.
- Agħti immedjatement mit-tubu li minnu jingħata l-ikel.
- Irrepeti bil-pilloli addizzjonali sakem tintlaħaq id-doża mixtieqa.
- Lahlaħ u flaxxja b'25 mL ta' ilma addizzjonali biex tiżgura li ma jkun għad fadal l-ebda fdal tal-pilloli fil-materjali użati għall-preparazzjoni jew fil-pajp li minnu jingħata l-ikel.

7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Il-Belġju

8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 5 ta' Marzu 2014
Data tal-aħħar tiġdid: 20 ta' Diċembru 2022

10. DATA TA' REVIZJONI TAT-TEST

JJ/XX/SSSS

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <http://www.ema.europa.eu>

ANNEX II

- A. MANIFATTUR RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT**
- B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU**
- C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**
- D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFIKAĊI TAL-PRODOTT MEDICINALI**
- E. OBBLIGU SPECIFIKU BIEX MIŻURI TA' WARA L-AWTORIZZAZZJONI JIĠU KOMPLUTI GHALL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ KONDIZZJONALI**

A. MANIFATTUR(I) RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT

Isem u indirizz tal-manifattur(i) responsabbli għall-hruġ tal-lott

Janssen Pharmaceutica NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Il-Belġju

B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU

Prodott mediċinali li jingħata b'riċetta ristretta tat-tabib (ara Anness I: Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott, sezzjoni 4.2).

C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

- **Rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà (PSURs)**

Ir-rekwiżiti għas-sottomissjoni tal-PSURs għal dan il-prodott mediċinali huma mniżżla fil-lista tad-dati ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u kwalunkwe aġġornamenti sussegwenti ppubblikati fuq il-portal elettroniku Ewropew tal-mediċini.

D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFIKAĊI TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

- **Pjan tal-ġestjoni tar-riskju (RMP)**

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq (MAH) għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi meħtieġa ta' farmakovigilanza dettaljati fl-RMP maqbul ipprezentat fil-Modulu 1.8.2 tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP aġġornat għandu jiġi pprezentat:

- Meta l-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini titlob din l-informazzjoni;
- Kull meta s-sistema tal-ġestjoni tar-riskju tiġi modifikata speċjalment minhabba li tasal informazzjoni ġdida li tista' twassal għal bidla sinifikanti fil-profil bejn il-benefiċċju r-riskju jew minhabba li jintlaħaq għan importanti (farmakovigilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji).

E. OBBLIGU SPECIFIKU BIEX MIŻURI TA' WARA L-AWTORIZZAZZJONI JIĠU KOMPLUTI GHALL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ KONDIZZJONALI

Peress li din hi Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq kondizzjonali u skont l-Artikolu 14a(4) tar-Regolament (KE) 726/2004, l-MAH għandu jtemm, fiż-żmien stipulat, il-miżuri li ġejjin:

Deskrizzjoni	Data mistennija
Id-Dententur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq ser jivvaluta t-tagħrif dwar l-effikaċja u s-sigurtà ta' bedaquiline fi programmi ta' kura differenti li jitqabblu ma' programmi ta' kura li ma jkunux jinkludu bedaquiline (studju konfermatorju ta' Fażi III) wara protokoll maqbul,	<ul style="list-style-type: none">• Aġġornamenti annwali fuq il-progress tal-istudju f'sottomissjonijiet annwali ta' tiġdid.• Analizi finali - Rapport tal-Istudju Kliniku 4K 2023.

ANNES III

TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF

A. TIKKETTAR

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA TA' BARRA

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

SIRTURO 20 mg pilloli
bedaquiline

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA ATTIVA

Kull pillola fiha bedaquiline fumarate ekwivalenti għal 20 mg bedaquiline.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Ara l-fuljett għal aktar informazzjoni.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

60 pillola

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Użu orali.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Ahżen fil-kontenitur originali u żomm il-kontenitur magħluq sew sabiex tippoteġi mid-dawl u mill-umdità. Tnehhix id-desikkant.

10 PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

Din il-mediċina tista' tkun ta' riskju għall-ambjent. Kull mediċina li ma tintużax għandha tintrema b'konformità mar-rekwiżiti lokali.

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Il-Belġju

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/13/901/003

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

sirturo 20 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

**TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT LI JMISS MAL-PRODOTT
TIKKETTA TAL-FLIXKUN**

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

SIRTURO 20 mg pilloli
bedaquiline

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA ATTIVA

Kull pillola fiha bedaquiline fumarate ekwivalenti għal 20 mg bedaquiline.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

60 pillola

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Użu orali.

**6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA
JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Aħżen fil-kontenitur originali sabiex tilqa' mid-dawl u zommu magħluq sew biex tippoteġi mid-dawl u mill-umdità. **Tneħħix id-desikkant.**

10 PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

Din il-mediċina tista' tkun ta' riskju għall-ambjent. Kull mediċina li ma tintużax għandha tintrema b'konformità mar-rekwiżiti lokali.

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Il-Belġju

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/13/901/003

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA TA' BARRA

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

SIRTURO 100 mg pilloli
bedaquiline

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA ATTIVA

Kull pillola fiha bedaquiline fumarate ekwivalenti għal 100 mg bedaquiline.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih lactose.

Ara l-fuljett għal aktar informazzjoni.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

188 pillola

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Użu orali.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

EXP

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Aħżen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mid-dawl.

10 PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

Din il-mediċina tista' tkun ta' riskju għall-ambjent. Kull mediċina li ma tintużax għandha tintrema b'konformità mar-rekwiżiti lokali.

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Il-Belġju

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/13/901/001

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

sirturo 100 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

**TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT LI JMISS MAL-PRODOTT
TIKKETTA TAL-FLIXKUN**

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

SIRTURO 100 mg pilloli
bedaquiline

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA ATTIVA

Kull pillola fiha bedaquiline fumarate ekwivalenti għal 100 mg bedaquiline.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih lactose.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

188 pillola

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Użu orali.

**6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA
JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

EXP

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Ahżen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mid-dawl.

10 PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

Din il-mediċina tista' tkun ta' riskju għall-ambjent. Kull mediċina li ma tintużax għandha tintrema b'konformità mar-rekwiżiti lokali.

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Il-Belġju

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/13/901/001

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA TA' BARRA

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

SIRTURO 100 mg pilloli
bedaquiline

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA ATTIVA

Kull pillola fiha bedaquiline fumarate ekwivalenti għal 100 mg bedaquiline.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih lactose.

Ara l-fuljett għal aktar informazzjoni.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

24 pillola

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Użu orali.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

EXP

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Aħżen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mid-dawl.

10 PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

Din il-mediċina tista' tkun ta' riskju għall-ambjent. Kull mediċina li ma tintużax għandha tintrema b'konformità mar-rekwiżiti lokali.

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Il-Belġju

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/13/901/002

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

sirturo 100 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

Barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI

FOLJA

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

SIRTURO 100 mg pilloli
bedaquiline

2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Janssen-Cilag International NV

3. DATA TA' SKADENZA

EXP

4. NUMRU TAL-LOTT

Lott

5. OHRAJN

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Fuljett ta' tagħrif: Informazzjoni għall-pazjent

SIRTURO 20 mg pilloli bedaquiline

▼ Dan il-prodott mediċinali huwa suġġett għal monitoraġġ addizzjonali. Dan ser jippermetti identifikazzjoni ta' malajr ta' informazzjoni ġdida dwar is-sigurtà. Inti tista' tgħin billi tirrapporta kwalunkwe effett sekondarju li jista' jkollok. Ara t-tmiem ta' sezzjoni 4 biex tara kif għandek tirrapporta effetti sekondarji.

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tiehu din il-mediċina, peress li fih informazzjoni importanti għalik.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib, lill-ispizjar jew l-infermier tiegħek.
- Din il-mediċina għiet mogħtija lilek biss. M'għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara, anki jekk ikollhom l-istess sinjali ta' mard bħal tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellek lit-tabib, lill-ispizjar, jew l-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett

1. X'inhu SIRTURO u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu SIRTURO
3. Kif għandek tiehu SIRTURO
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħżen SIRTURO
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhu SIRTURO u għalxiex jintuża

SIRTURO fih is-sustanza attiva bedaquiline.

SIRTURO huwa tip ta' antibijotiku. L-antibijotiċi huma mediċini li joqtlu l-batterja li jikkaġunaw il-mard.

SIRTURO jiġi użat biex jikkura t-tuberkolosi li jaffettwa l-pulmun meta l-marda tkun saret reżistenti għal antibijotiċi oħra. Dan jissejjaħ tuberkolosi pulmonari reżistenti għal diversi mediċini.

SIRTURO għandu dejjem jittiehed flimkien ma' mediċini oħra għal kura ta' tuberkolosi.

Huwa jintuża f'adulti u tfal (5 snin u aktar, li jiżnu mill-inqas 15-il kg).

2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Sirturo

Tihux SIRTURO

- jekk inti allergiku għal bedaquiline jew għal xi sustanza oħra ta' din il-mediċina (elenkati fis-sezzjoni 6). Tihux SIRTURO jekk dan japplika għalik. Jekk m'intix żgur, kellek lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek qabel ma tiehu SIRTURO.

Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellek lit-tabib, l-ispizjar jew l-infermier tiegħek qabel tiehu SIRTURO jekk:

- kellek reġistrazzjoni tal-qalb (ECG) abnormali jew insuffiċjenza tal-qalb;
- inti għandek storja personali jew familjari ta' problemi tal-qalb li tissejjaħ "sindromu kongenitali ta' QT twila";
- għandek il-funzjoni tat-tirojdi mnaqqsa. Dan jista' jgħid minn test tad-demem;
- għandek mard tal-fwied jew tixrob alkoħol fuq bażi regolari;

- għandek infezzjoni minn virus ta' immunodeficijenza umana (HIV).

Jekk xi wieħed minn dawn t'hawn fuq japplika għalik (jew jekk m'intix żgur), kellem lit-tabib, l-ispizjar jew l-infermier tiegħek qabel ma tieħu SIRTURO.

Tfal u adolexxenti

F'adolexxenti li jiżnu minn 30 sa 40 kg, il-livelli ta' SIRTURO fid-demm kienu mbassra li se jkunu oghla milli fl-adulti. Dan jista' jkun assoċjat ma' żieda fir-riskju ta' qari mhux normali fuq l-elettrokardjogramma (titwil tal-intervall QT) jew żieda fl-enżimi tal-fwied (murija fit-testijiet tad-dem). Kellem lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek qabel tieħu SIRTURO.

M'għandekx tagħti din il-medicina lit-tfal b'età taħt il-5 snin jew li jiżnu anqas minn 15-il kg minhabba li ma ġiex studjat f'dawn il-pazjenti.

Medicini oħra u SIRTURO

Medicini oħra jistgħu jaffettwaw SIRTURO. Għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek jekk qiegħed tieħu, hadt dan l-aħhar jew tista' tieħu xi medicina oħra.

Li ġejjin huma eżempji ta' medicini pazjenti b'tuberkolosi rezistenti għal diversi medicini jistgħu jieħdu li jistgħu jirreaġixxu ma' SIRTURO.

Medicina (isem tas-sustanza attiva)	Skop tal-medicina
rifampicin, rifapentine, rifabutin	sabiex jikkuraw xi infezzjonijiet bħal tuberkolosi (antimikobatterjali)
ketoconazole, fluconazole	sabiex jiġu kkurati infezzjonijiet tal-moffa (antifungali)
efavirenz, etravirine, lopinavir/ritonavir	sabiex jiġu kkurati infezzjonijiet ta' HIV (impedituri mhux nukleosidi ta' reverse transcriptase antiretrovirali, impedituri ta' protease antiretrovirali)
clofazimine	sabiex jiġu trattati xi infezzjonijiet bħal ġdiem (antimikobatterjali)
carbamazepine, phenytoin	sabiex jiġu trattati accessjonijiet epilettici (antikonsulsanti)
St. John's wort (<i>Hypericum perforatum</i>)	prodott magħmul minn hxejjex li jtaffi l-ansjetà
ciprofloxacin, erythromycin, clarithromycin	Sabiex jiġu kkurati infezzjonijiet batteriċi (antibatterici)

SIRTURO ma' alkoħol

M'għandekx tixrob alkoħol waqt li qed tieħu SIRTURO.

Tqala u treddigh

Jekk inti tqila jew qed tredda', taħseb li tista' tkun tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija, itlob il-parir tat-tabib jew tal-ispizjar tiegħek qabel tieħu din il-medicina.

Sewqan u thaddim ta' magni

Għandu mnejn thossok storduta wara li tieħu SIRTURO. Jekk jiġri dan, m'għandekx issuq jew thaddem magni.

3. Kif għandek tieħu SIRTURO

Dejjem għandek tieħu din il-medicina skont il-parir eżatt tat-tabib jew l-ispizjar tiegħek. Dejjem għandek taċċerta ruħek mat-tabib jew mal-ispizjar tiegħek jekk ikollok xi dubju.

SIRTURO għandu dejjem jittiehed flimkien ma' medicini oħra għal kura ta' tuberkolosi. It-tabib tiegħek ser jiddeciedi liema medicini għandek tieħu ma' SIRTURO.

Użu fit-tfal (5 snin u aktar u li jiżnu bejn 15-il kg u 20 kg)

Kemm għandek tieħu

Għandek tieħu SIRTURO għall-kors ta' 24 ġimgha.

L-ewwel ġimagħtejn:

- Hu 160 mg **darba kuljum.**

Minn ġimgha 3 sa ġimgha 24:

- Hu 80 mg darba kuljum **għal 3 ijiem fil-ġimgha** biss.
- Għandu jkun hemm tal-anqas 48 siegħa bejn kull darba li tieħu SIRTURO. Pereżempju, inti tista' tieħu SIRTURO nhar ta' Tnejn, Erbgħa u Ġimgha kull ġimgha minn ġimgha 3 'l quddiem.

Użu fit-tfal (5 snin u aktar u li jiżnu bejn 20 kg u 30 kg)

Kemm għandek tieħu

Għandek tieħu SIRTURO għall-kors ta' 24 ġimgha.

L-ewwel ġimagħtejn:

- Hu 200 mg **darba kuljum.**

Minn ġimgha 3 sa ġimgha 24:

- Hu 100 mg darba kuljum **għal 3 ijiem fil-ġimgha** biss.
- Għandu jkun hemm tal-anqas 48 siegħa bejn kull darba li tieħu SIRTURO. Pereżempju, inti tista' tieħu SIRTURO nhar ta' Tnejn, Erbgħa u Ġimgha kull ġimgha minn ġimgha 3 'l quddiem.

Għandu mnejn ikollok bżonn tieħu mediċini oħra għat-tuberkolosi għal aktar minn 6 xhur. Ivverifika mat-tabib jew l-ispiżjar tiegħek.

Użu fl-adulti u fit-tfal (5 snin u aktar u li jiżnu mill-anqas 30 kg)

Kemm għandek tieħu

Għandek tieħu SIRTURO għall-kors ta' 24 ġimgha.

L-ewwel ġimagħtejn:

- Hu 400 mg **darba kuljum.**

Minn ġimgha 3 sa ġimgha 24:

- Hu 200 mg darba kuljum **għal 3 ijiem fil-ġimgha** biss.
- Għandu jkun hemm tal-anqas 48 siegħa bejn kull darba li tieħu SIRTURO. Pereżempju, inti tista' tieħu SIRTURO nhar ta' Tnejn, Erbgħa u Ġimgha kull ġimgha minn ġimgha 3 'l quddiem.

Kif għandek tieħu din il-mediċina

- Dejjem għandek tieħu SIRTURO mal-ikel. L-ikel huwa importanti sabiex tikseb livelli tajbin ta' mediċina fil-ġisem tiegħek.

Jekk inti tista' tibra' l-pilloli

- Ibla' l-pilloli mal-ilma – il-pilloli jistgħu jittieħdu shaħ jew maqsumin fi tnejn.

Jekk inti ma tistax tibra' l-pilloli

- Jekk inti ma tkunx tista' tibra' l-pilloli SIRTURO, inti tista':
 - **Hallathom mal-ilma:** Ħallat sa 5 pilloli għal kull kuċċarina ilma sakemm jithalltu kompletament.
 - Ibla' t-taħlita minnufih, **jew**
 - Bħala għajjnuna biex tieħu SIRTURO inti tista' żżid mill-anqas kuċċarina waħda oħra ta' ilma (jew xarba oħra) jew ikel artab u thallat.
 - Inti tista' tuża x-xarbiet li ġejjin biex thallat magħhom: ilma, prodott tal-halib, pure tat-tuffieħ, meraq tal-laring, meraq tal-cranberry jew xarbiet bil-gass. Tista' tuża l-

ikel artab li ġej biex thallat miegħu: jogurt, pure tat-tuffieħ, banana mgħaffġa jew porig.

- Ibla' t-taħlita minnufih.
- Irrepeti b'aktar pilloli sakemm tkun ħadt id-doża kollha.
- Ara li ma jibqa' l-ebda biċċiet mill-pillola fil-kontenitur-, laħlah b'aktar mix-xarba jew bl-ikel artab tiegħek u ibla' t-taħlita minnufih.
- **Farrak il-pilloli u ħallat mal-ikel artab:** Inti tista' tuża ikel artab bħal ma huwa jogurt, pure tat-tuffieħ, banana mgħaffġa u porig. Ibla' t-taħlita minnufih. Ara li ma jibqa' l-ebda biċċiet mill-pillola fil-kontenitur-, žid aktar ikel artab u ibla' t-taħlita minnufih.
- **Tubu li minnu jingħata l-ikel:** Il-pilloli SIRTURO 20 mg jistgħu jingħataw ukoll permezz ta' ċerti tipi ta' tubu li minnu jingħata l-ikel. Staqsi lill-persuna li tipprovdi lek il-kura tas-saħħa għal istruzzjonijiet speċifiċi dwar kif suppost tiegħu l-pilloli mill-pajp li minnu jingħata l-ikel.

Jekk tiegħu SIRTURO aktar milli suppost

Jekk tiegħu aktar SIRTURO milli suppost, kellek lit-tabib tiegħek minnufih. Huwa pakkett tal-medicina miegħek.

Jekk tinsa tiegħu SIRTURO

Matul l-ewwel ġimagħtejn

- Aqbez id-doża li ma ħadt x u hu d-doża li jmiss bħas-soltu
- M'għandekx tiegħu doża doppja biex tpatti għal kull doża li tkun insejt tiegħu.

Mit-3 ġimgħa 'l quddiem

- Hu d-doża maqbuża kemm jista' jkun malajr.
- Erga' ibda bl-iskeda ta' tliet darbiet f'ġimgħa.
- Aċċerta ruħek li hemm mill-anqas 24 siegħa bejn meta tiegħu d-doża maqbuża u d-doża skedata li jmiss.
- Tihux aktar mid-doża li ġiet ordnata lilek fil-ġimgħa f'perjodu ta' 7 ijiem.

Jekk ma ħadt xi doża u m'intix żgur x'għandek tagħmel, kellek lit-tabib jew l-ispiżjar tiegħek.

Jekk tiegħu SIRTURO

Tieqafx tiegħu SIRTURO mingħajr ma tkellem l-ewwel it-tabib tiegħek.

Jekk taqbez xi dozi jew ma tlestix kors shiħ ta' terapija jista':

- jagħmel il-kura tiegħek ineffettiva u t-tuberkolosi tiegħek tista' tmur għall-agħar; u;
- iżżid iċ-ċans li l-batterja jsir rezistenti għall-medicina. Dan ikun ifisser li l-marda tiegħek ma tkunx tista' tiġi kkurata b'SIRTURO jew medicini oħra fil-futur.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-medicina, staqsi lit-tabib, lill-ispiżjar jew l-infermier tiegħek.

4. Effetti sekondarji possibbli

Bħal kull medicina oħra, din il-medicina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd.

Komuni hafna (jistgħu jaffettwaw aktar minn 1 f'kull 10 persuni):

- uġiġħ ta' ras
- uġiġħ fil-gogi
- thossok stordut
- thossok jew tkun imdardar (tqalligħ jew rimettar)

Komuni (jista' jaffettwa sa persuna 1 minn 10):

- dijarea
- zieda fl-enzimi tal-fwied (muriġa fit-testijiet tad-demmi)
- muskoli jwegġu jew teneri, mhux ikkawżat minn eżerċizzju
- reġistrazzjoni abnormali tal-elettrokardjogramma li tissejjaħ 'titwil ta' QT'. Għarraf lit-tabib tiegħek minnufih jekk tistordi.

Effetti sekondarji addizzjonali fit-tfal

Komuni hafna (jistgħu jaffettwaw aktar minn persuna waħda minn kull 10):

- zieda fl-enzimi tal-fwied (tintwera mit-testijiet tad-demmi)

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib, lill-ispizjar, jew l-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarji possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla f'[Appendiċi V](#). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

5. Kif taħzen SIRTURO

Żomm din il-medicina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Tużax din il-medicina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-kartuna jew il-flixkun, wara EXP. Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar gurnata ta' dak ix-xahar.

Aħżen fil-kontenitur oriġinali u żomm il-kontenitur magħluq sew sabiex tilqa' mid-dawl u mill-umdità. Tneħħix id-desikkant (il-qartas li fih is-sustanza li tnixxef).

Din il-medicina tista' tkun ta' riskju għall-ambjent. Tarmix medicini mal-ilma tad-dranagġ jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispizjar tiegħek dwar kif għandek tarmi medicini li m'għadexx tuża. Dawn il-miżuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

X'fih SIRTURO

- Is-sustanza attiva hi bedaquiline. Kull pillola fiha bedaquiline fumarate ekwivalenti għal 20 mg ta' bedaquiline.
- Is-sustanzi l-oħra huma: microcrystalline cellulose, crospovidone, colloidal anhydrous silica, hypromellose, polysorbate 20, sodium stearly fumarate.

Kif jidher SIRTURO u l-kontenut tal-pakkett

Pillola mhux miksija minn bajda sa kważi bajda oblonga b'linja minn fejn tista' tinqasam fuq iż-żewġ naħat, intaljata b'"2" u "0" fuq naħa waħda u mingħajr marki fuq in-naħa l-oħra.

Flixkun tal-plastik li fih 60 pillola.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq

Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Il-Belġju

Manifattur

Janssen Pharmaceutica NV

Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Il-Belġju

Għal kull tagħrif dwar din il-mediċina, jekk jogħġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

Janssen-Cilag GmbH
Tel: +49 2137 955 955
jancil@its.jnj.com

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

AM MANGION LTD
Tel: +356 2397 6000

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Λτδ
Τηλ: +357 22 207 700

Latvija

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

Slovenija

Johnson & Johnson d.o.o.
Tel: +386 1 401 18 00
Janssen_safety_slo@its.jnj.com

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

Janssen Sciences Ireland UC
Tel: +44 1 494 567 444
medinfo@its.jnj.com

Dan il-fuljett kien rivedut l-aħħar f'

Din il-mediċina ngħatat 'approvazzjoni kondizzjonali'. Dan ifisser li għad trid tingħata aktar evidenza dwar din il-mediċina.

L-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini ser tirrevedi l-informazzjoni l-għdida dwar din il-mediċina mill-anqas kull sena u ser taġġorna dan il-fuljett kif meħtieġ.

Informazzjoni dettaljata dwar din il-mediċina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini: <http://www.ema.europa.eu>

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-pazjent

SIRTURO 100 mg pilloli bedaquiline

▼ Dan il-prodott mediċinali huwa suġġett għal monitoraġġ addizzjonali. Dan ser jippermetti identifikazzjoni ta' malajr ta' informazzjoni ġdida dwar is-sigurtà. Inti tista' tgħin billi tirrapporta kwalunkwe effett sekondarju li jista' jkollok. Ara t-tmiem ta' sezzjoni 4 biex tara kif għandek tirrapporta effetti sekondarji.

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tiehu din il-mediċina, peress li fih informazzjoni importanti għalik.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib, lill-ispizjar jew l-infermier tiegħek.
- Din il-mediċina għiet mogħtija lilek biss. M'għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara, anki jekk ikollhom l-istess sinjali ta' mard bħal tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellek lit-tabib, lill-ispizjar, jew l-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett

1. X'inhu SIRTURO u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu SIRTURO
3. Kif għandek tiehu SIRTURO
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħżen SIRTURO
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhu SIRTURO u għalxiex jintuża

SIRTURO fih is-sustanza attiva bedaquiline.

SIRTURO huwa tip ta' antibijotiku. L-antibijotiċi huma mediċini li joqtlu l-batterja li jikkaġunaw il-mard.

SIRTURO jiġi użat biex jikkura t-tuberkolosi li jaffettwa l-pulmun meta l-marda tkun saret reżistenti għal antibijotiċi oħra. Dan jissejjaħ tuberkolosi pulmonari reżistenti għal diversi mediċini.

SIRTURO għandu dejjem jittiehed flimkien ma' mediċini oħra għal kura ta' tuberkolosi.

Huwa jintuża f'adulti u tfal (5 snin u aktar, li jiżnu mill-inqas 15-il kg).

2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Sirturo

Tihux SIRTURO:

- jekk inti allergiku għal bedaquiline jew għal xi sustanza oħra ta' din il-mediċina (elenkati fis-sezzjoni 6). Tiegħux SIRTURO jekk dan japplika għalik. Jekk m'intix żgur, kellek lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek qabel ma tiehu SIRTURO.

Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellek lit-tabib, l-ispizjar jew l-infermier tiegħek qabel tiehu SIRTURO jekk:

- kellek reġistrazzjoni tal-qalb (ECG) abnormali jew insuffiċjenza tal-qalb;
- inti għandek storja personali jew familjari ta' problemi tal-qalb li tissejjaħ "sindromu kongenitali ta' QT twila";
- għandek il-funzjoni tat-tirojdi mnaqqsa. Dan jista' jgħid minn test tad-demem;
- għandek mard tal-fwied jew tixrob alkoħol fuq bażi regolari;

- għandek infezzjoni minn virus ta' immunodeficienza umana (HIV).

Jekk xi wieħed minn dawn t'hawn fuq japplika għalik (jew jekk m'intix żgur), kellem lit-tabib, l-ispizjar jew l-infermier tiegħek qabel ma tiehu SIRTURO.

Tfal u adolexxenti

F'adolexxenti li jiżnu minn 30 sa 40 kg, il-livelli ta' SIRTURO fid-demmi kienu mbassra li se jkunu oghla milli fl-adulti. Dan jista' jkun assoċjat ma' żieda fir-riskju ta' qari mhux normali fuq l-elettrokardjogramma (titwil tal-intervall QT) jew żieda fl-enżimi tal-fwied (murija fit-testijiet tad-demmi). Kellem lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek qabel tiehu SIRTURO.

M'għandekx tagħti din il-medicina lit-tfal b'età taht il-5 snin jew li jiżnu anqas minn 15-il kg minhabba li ma giex studjat f'dawn il-pazjenti.

Medicini oħra u SIRTURO

Medicini oħra jistgħu jaffettwaw SIRTURO. Għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek jekk qiegħed tieħu, hadt dan l-aħhar jew tista' tieħu xi medicina oħra.

Li ġejjin huma eżempji ta' medicini pazjenti b'tuberkolosi rezistenti għal diversi medicini jistgħu jieħdu li jistgħu jirreaġixxu ma' SIRTURO.

Medicina (isem tas-sustanza attiva)	Skop tal-medicina
rifampicin, rifapentine, rifabutin	sabiex jikkuraw xi infezzjonijiet bħal tuberkolosi (antimikobatterjali)
ketoconazole, fluconazole	sabiex jiġu kkurati infezzjonijiet tal-moffa (antifungali)
efavirenz, etravirine, lopinavir/ritonavir	sabiex jiġu kkurati infezzjonijiet ta' HIV (impedituri mhux nukleosidi ta' reverse transcriptase antiretrovirali, impedituri ta' protease antiretrovirali)
clofazimine	sabiex jiġu trattati xi infezzjonijiet bħal ġdiem (antimikobatterjali)
carbamazepine, phenytoin	sabiex jiġu trattati accessjonijiet epilettici (antikonsulsanti)
St. John's wort (<i>Hypericum perforatum</i>)	prodott magħmul minn hxejjex li jtaffi l-ansjetà
ciprofloxacin, erythromycin, clarithromycin	Sabiex jiġu kkurati infezzjonijiet batterici (antibatterici)

SIRTURO ma' alkohol

M'għandekx tixrob alkohol waqt li qed tieħu SIRTURO.

Tqala u treddigh

Jekk inti tqila jew qed tredda', taħseb li tista' tkun tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija, itlob il-parir tat-tabib jew tal-ispizjar tiegħek qabel tieħu din il-medicina.

Sewqan u thaddim ta' magni

Għandu mnejn thossok storduta wara li tieħu SIRTURO. Jekk jiġri dan, m'għandekx issuq jew thaddem magni.

SIRTURO fih lactose

SIRTURO fih "lactose" (tip ta' zokkor). Jekk ma tistax tittollera jew tiddigerixxu xi zokkor, kellem lit-tabib tiegħek qabel tieħu din il-medicina.

3. Kif għandek tiehu SIRTURO

Dejjem għandek tiehu din il-medicina skont il-parir eżatt tat-tabib jew l-ispizjar tiegħek. Dejjem għandek taċċerta ruħek mat-tabib jew mal-ispizjar tiegħek jekk ikollok xi dubju.

SIRTURO għandu dejjem jittiehed flimkien ma' medicini oħra għal kura ta' tuberkolosi. It-tabib tiegħek ser jiddeċiedi liema medicini għandek tiehu ma' SIRTURO.

Użu fit-tfal (5 snin u aktar u li jiżnu bejn 15-il kg u 20 kg)

Kemm għandek tiehu

Għandek tiehu SIRTURO għall-kors ta' 24 ġimgha.

L-ewwel ġimagħtejn:

- Hu 160 mg **darba kuljum.**

Minn ġimgha 3 sa ġimgha 24:

- Hu 80 mg darba kuljum **għal 3 ijiem fil-ġimgha** biss.
- Għandu jkun hemm tal-anqas 48 siegħa bejn kull darba li tiehu SIRTURO. Pereżempju, inti tista' tiehu SIRTURO nhar ta' Tnejn, Erbgħa u Ġimgha kull ġimgha minn ġimgha 3 'l quddiem.

Użu fit-tfal (5 snin u aktar u li jiżnu bejn 20 kg u 30 kg)

Kemm għandek tiehu

Għandek tiehu SIRTURO għall-kors ta' 24 ġimgha.

L-ewwel ġimagħtejn:

- Hu 200 mg **darba kuljum.**

Minn ġimgha 3 sa ġimgha 24:

- Hu 100 mg darba kuljum **għal 3 ijiem fil-ġimgha** biss.
- Għandu jkun hemm tal-anqas 48 siegħa bejn kull darba li tiehu SIRTURO. Pereżempju, inti tista' tiehu SIRTURO nhar ta' Tnejn, Erbgħa u Ġimgha kull ġimgha minn ġimgha 3 'l quddiem.

Użu fl-adulti u fit-tfal (5 snin u aktar u li jiżnu mill-anqas 30 kg)

Kemm għandek tiehu

Għandek tiehu SIRTURO għall-kors ta' 24 ġimgha.

L-ewwel ġimagħtejn:

- Hu 400 mg **darba kuljum.**

Minn ġimgha 3 sa ġimgha 24:

- Hu 200 mg darba kuljum **għal 3 ijiem fil-ġimgha** biss.
- Għandu jkun hemm tal-anqas 48 siegħa bejn kull darba li tiehu SIRTURO. Pereżempju, inti tista' tiehu SIRTURO nhar ta' Tnejn, Erbgħa u Ġimgha kull ġimgha minn ġimgha 3 'l quddiem.

Għandu mnejn ikollok bżonn tiehu medicini oħra għat-tuberkolosi għal aktar minn 6 xhur. Ivverifika mat-tabib jew l-ispizjar tiegħek.

Kif għandek tiehu din il-medicina

- Hu SIRTURO mal-ikel. L-ikel huwa importanti sabiex tikseb livelli tajbin ta' medicina fil-ġisem tiegħek.
- Ibla' l-pilloli sħaħ mal-ilma.

Jekk tiehu SIRTURO aktar milli suppost

Jekk tiehu aktar SIRTURO milli suppost, kellem lit-tabib tiegħek minnufih. Hu pakkett tal-medicina miegħek.

Jekk tinsa tieġu SIRTURO

Matul l-ewwel ġimgħtejn

- Aqbeż id-doża li ma ħadtx u ħu d-doża li jmiss bħas-soltu
- M'għandekx tieġu doża doppja biex tpatti għal kull doża li tkun insejt tieġu.

Mit-3 ġimgħa 'l quddiem

- Ħu d-doża maqbuża kemm jista' jkun malajr.
- Erga' ibda bl-iskeda ta' tliet darbiet f'ġimgħa.
- Aċċerta ruġek li hemm mill-anqas 24 siegħa bejn meta tieġu d-doża maqbuża u d-doża skedata li jmiss.
- Tihux aktar mid-doża li giet ordnata lilek fil-ġimgħa f'perjodu ta' 7 ijiem.

Jekk ma ħadtx xi doża u m'intix żgur x'għandek tagħmel, kellem lit-tabib jew l-ispizjar tiegħek.

Jekk tieqaf tieġu SIRTURO

Tieqafx tieġu SIRTURO mingħajr ma tkellem l-ewwel it-tabib tiegħek.

Jekk taqbeż xi dozi jew ma tlestix kors shiħ ta' terapija jista':

- jagħmel il-kura tiegħek ineffettiva u t-tuberkolosi tiegħek tista' tmur għall-aġġar; u;
- iżżid iċ-ċans li l-batterja jsir reżistenti għall-medicina. Dan ikun ifisser li l-marda tiegħek ma tkunx tista' tiġi kkurata b'SIRTURO jew medicini oħra fil-futur.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-medicina, staqsi lit-tabib, lill-ispizjar jew l-infermier tiegħek.

4. Effetti sekondarji possibbli

Bħal kull medicina oħra, din il-medicina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd.

Komuni hafna (jistgħu jaffettwaw aktar minn 1 f'kull 10 persuni):

- uġiġħ ta' ras
- uġiġħ fil-gogi
- tħossok stordut
- tħossok jew tkun imdardar (tqalligħ jew rimettar)

Komuni (jista' jaffettwa sa persuna 1 minn 10):

- dijarea
- zieda fl-enzimi tal-fwied (murija fit-testijiet tad-demmm)
- muskoli jweġġħu jew teneri, mhux ikkawżat minn eżerċizzju
- reġistrazzjoni abnormali tal-elettrokardjogramma li tissegħjaħ 'titwil ta' QT'. Għarraf lit-tabib tiegħek minnufih jekk tistordi.

Effetti sekondarji addizzjonali fit-tfal

Komuni hafna (jistgħu jaffettwaw aktar minn persuna waħda minn kull 10):

- zieda fl-enzimi tal-fwied (tintwera mit-testijiet tad-demmm)

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib, lill-ispizjar, jew l-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarji possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżzla f'[Appendiċi V](#). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

5. Kif taħzen SIRTURO

Żomm din il-mediċina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Tużax din il-mediċina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-kartuna jew il-flixxkun, wara EXP. Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.

Aħzen fil-kontenitur originali jew il-pakkett sabiex tilqa' mid-dawl.

Din il-mediċina tista' tkun ta' riskju għall-ambjent. Tarmix mediċini mal-ilma tad-dranaġġ jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispizjar tiegħek dwar kif għandek tarmi mediċini li m'għadekx tuża. Dawn il-miżuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

X'fih SIRTURO

- Is-sustanza attiva hi bedaquiline. Kull pillola fiha bedaquiline fumarate ekwivalenti għal 100 mg ta' bedaquiline.
- Is-sustanzi l-oħra huma: colloidal anhydrous silica, croscarmellose sodium, hypromellose, lactose monohydrate, magnesium stearate, maize starch, microcrystalline cellulose, polysorbate 20.

Kif jidher SIRTURO u l-kontenut tal-pakkett

Pillola mhux miksija bajda għal kważi bajda mzaqqa fuq żewġ naħat, 11-il mm f' dijametru, b'"T" intaljata fuq "207" fuq naħa waħda u "100" fuq in-naħa l-oħra.

Flixxkun tal-plastik li fiha 188 pillola.

Kartuna li fiha 4 folji li tista' timbotta' minnhom (li fihom 6 pilloli f'kull folja).

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkun fis-suq.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq

Janssen-Cilag International NV

Turnhoutseweg 30

B-2340 Beerse

Il-Belġju

Manifattur

Janssen Pharmaceutica NV

Turnhoutseweg 30

B-2340 Beerse

Il-Belġju

Għal kull tagħrif dwar din il-mediċina, jekk jogħġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq:

België/Belgique/Belgien

Janssen-Cilag NV

Tel/Tél: +32 14 64 94 11

janssen@jacbe.jnj.com

Lietuva

UAB "JOHNSON & JOHNSON"

Tel: +370 5 278 68 88

lt@its.jnj.com

България

„Джонсън & Джонсън България“ ЕООД

Тел.: +359 2 489 94 00

jjsafety@its.jnj.com

Luxembourg/Luxemburg

Janssen-Cilag NV

Tél/Tel: +32 14 64 94 11

janssen@jacbe.jnj.com

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

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

Deutschland
Janssen-Cilag GmbH
Tel: +49 2137 955 955
jancil@its.jnj.com

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Malta
AM MANGION LTD
Tel: +356 2397 6000

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

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

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

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

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

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

Slovenija
Johnson & Johnson d.o.o.
Tel: +386 1 401 18 00
Janssen_safety_slo@its.jnj.com

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

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

Κύπρος

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Λτδ
Τηλ: +357 22 207 700

Sverige

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

Latvija

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

United Kingdom (Northern Ireland)

Janssen Sciences Ireland UC
Tel: +44 1 494 567 444
medinfo@its.jnj.com

Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f'

Din il-medicina ngħatat 'approvazzjoni kondizzjonali'. Dan ifisser li għad trid tingħata aktar evidenza dwar din il-medicina.

L-Aġenzija Ewropea għall-Medicini ser tirrevedi l-informazzjoni l-ġdida dwar din il-medicina mill-anqas kull sena u ser taġġorna dan il-fuljett kif meħtieġ.

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini: <http://www.ema.europa.eu>