

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Se pkt. 4.8 for informasjon om bivirkningsrapportering.

1. LEGEMIDLETS NAVN

SIRTURO 100 mg tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver tablett inneholder bedakvilinfumarat tilsvarende 100 mg bedakvilin.

Hjelpestoff med kjent effekt

Hver tablett inneholder 145 mg laktose (som monohydrat).

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett.

Udrasjert, hvit til nesten hvit, rund, bikonveks tablett, 11 mm i diameter, preget med "T" over "207" på den ene siden og "100" på den andre siden.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

SIRTURO er indisert til bruk som del av et egnet kombinasjonsbehandlingsregime ved pulmonal multiresistent tuberkulose (MDR-TB) hos voksne og ungdom (i alderen fra 12 år og opp til 18 år som veier minst 30 kg) når et effektivt behandlingsregime ikke kan settes sammen på annen måte grunnet resistens eller toleranse (se pkt. 4.2, 4.4 og 5.1). Offisielle retningslinjer for aktuell bruk av antibakterielle midler må vurderes.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandling med SIRTURO skal innledes og overvåkes av en lege med erfaring innen behandling av multiresistent *Mycobacterium tuberculosis*.

SIRTURO skal brukes i kombinasjon med minst tre legemidler som pasientens kultur er vist å være følsom for *in vitro*. Dersom *in vitro*-resultater ikke foreligger, kan behandling med SIRTURO startes i kombinasjon med minst fire andre legemidler som pasientens kultur sannsynligvis er følsom for. Det skal tas hensyn til WHO's retningslinjer for valg av egnet kombinasjonsregime. Behandling med de andre legemidlene i regimet bør fortsette etter avsluttet behandling med SIRTURO. Se preparatomtalen for legemidlene som brukes i kombinasjon med SIRTURO med hensyn til spesifikke doseringsanbefalinger.

Det anbefales at SIRTURO administreres ved direkte observert terapi (DOT).

Dosering

Anbefalt dosering av SIRTURO er vist i tabellen nedenfor.

Tabell 1: Anbefalt dosering av SIRTURO

Populasjon	Doseringsanbefaling
Voksne (fra 18 års alder)	<ul style="list-style-type: none">• Uke 1-2: 400 mg (4 tabletter à 100 mg) én gang daglig• Uke 3-24: 200 mg (2 tabletter à 100 mg) tre ganger per uke (med minst 48 timer mellom dosene).
Ungdom (i alderen fra 12 år og opp til 18 år som veier minst 30 kg)	

Behandlingstid

Total behandlingstid med SIRTURO er 24 uker. Det er svært begrenset med data på lengre behandlingstid. Hos pasienter som har uttalt legemiddelresistens, hvor behandling med SIRTURO anses nødvendig utover 24 uker for å oppnå kurativ behandling, kan man i hvert enkelt tilfelle vurdere lengre behandlingstid under nøye sikkerhetsovervåkning (se pkt. 4.8).

Glemte doser

Pasienter skal informeres om at SIRTURO må tas nøyaktig som forskrevet og at hele behandlingsskuren må fullføres.

Dersom en dose glemmes de første to behandlingssukene, skal pasienten ikke erstatte den glemte dosen, men fortsette med vanlig doseringsplan.

Dersom en dose glemmes fra og med uke 3, skal pasienten ta den glemte dosen på 200 mg så snart som mulig og deretter gjenoppta tre ganger i uken-regimet.

Eldre populasjon (≥ 65 år)

Det foreligger begrensede kliniske data (n = 2) på bruk av SIRTURO hos eldre pasienter.

Nedsatt leverfunksjon

Dosejustering av SIRTURO er ikke nødvendig hos pasienter med lett eller moderat nedsatt leverfunksjon (se pkt. 5.2). SIRTURO skal brukes med forsiktighet hos pasienter med moderat nedsatt leverfunksjon (se pkt. 5.2). SIRTURO er ikke undersøkt hos pasienter med sterkt nedsatt leverfunksjon og er ikke anbefalt hos denne populasjonen.

Nedsatt nyrefunksjon

Dosejustering er ikke nødvendig hos pasienter med lett eller moderat nedsatt nyrefunksjon. Hos pasienter med sterkt nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance < 30 ml/min) eller terminal nyresykdom som krever hemodialyse eller peritonealdialyse, skal SIRTURO brukes med forsiktighet (se pkt. 5.2).

Pediatrisk populasjon

Sikkerhet og effekt av SIRTURO hos barn i alderen < 12 år eller som veier mindre enn 30 kg har ennå ikke blitt fastslått.

Det finnes ingen tilgjengelige data.

SIRTURO kan inkluderes i behandlingsregimet til ungdom som er 12 år eller eldre og veier minst 30 kg med bekreftet eller sannsynlig MDR-TB-sykdom. Diagnosen baseres i slike tilfeller på kliniske tegn og symptomer på pulmonal MDR-TB, relevant epidemiologisk sammenheng og i samsvar med internasjonale/lokale retningslinjer (se pkt. 4.1).

Administrasjonsmåte

SIRTURO skal tas oralt sammen med mat, da inntak sammen med mat omtrent dobler den orale biotilgjengeligheten (se pkt. 5.2). SIRTURO-tabletten skal svelges hel med vann.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Det foreligger ingen kliniske data på bruk av SIRTURO til behandling av:

- ekstrapulmonal tuberkulose (f.eks. i sentralnervesystemet)
- infeksjoner som skyldes andre mykobakterier enn *Mycobacterium tuberculosis*
- latente infeksjoner med *Mycobacterium tuberculosis*

Det foreligger ingen kliniske data på bruk av SIRTURO som del av en kombinasjonsbehandling for legemiddelsensitive *Mycobacterium tuberculosis*.

Resistens mot bedakvilin

For å forebygge utvikling av resistens mot bedakvilin, skal bedakvilin kun brukes i et egnet kombinasjonsregime til MDR-TB-behandling, som anbefalt i offisielle retningslinjer, slik som fra WHO.

Mortalitet

I den 120 uker lange C208 -studien hos voksne hvor SIRTURO ble gitt i 24 uker i kombinasjon med et bakgrunnsregime, forekom det flere dødsfall i SIRTURO-behandlingsgruppen enn i placebogruppen (se pkt. 5.1). Ubalansen i antall dødsfall kan ikke forklares; Det er ikke funnet holdepunkter for en årsaksammenheng med SIRTURO-behandling. For ytterligere informasjon om dødsfall i C209-studien, se pkt. 5.1.

Kardiovaskulær sikkerhet

Bedakvilin forlenger QTc-intervallet. Et elektrokardiogram skal tas før behandlingsstart og minst én gang i måneden etter behandlingsstart med bedakvilin. Serum kalium, kalsium og magnesium skal måles ved baseline og korrigeres hvis det er unormalt. Oppfølgende overvåking av elektrolytter bør gjennomføres dersom QT-forlengelse oppdages (se pkt. 4.5 og 4.8).

Når bedakvilin gis sammen med andre legemidler som forlenger QT-intervallet (inkludert delamanid og levofloksacin), kan en additiv eller synergistisk effekt på QT-forlengelse ikke utelukkes (se pkt. 4.5). Forsiktighet anbefales ved samtidig forskrivning av bedakvilin og legemidler med kjent risiko for QT-forlengelse. Dersom samtidig bruk av slike legemidler med bedakvilin er nødvendig, anbefales klinisk overvåking, inkludert hyppig elektrokardiogramvurdering.

Dersom samtidig bruk av klofazimin og bedakvilin er nødvendig, anbefales klinisk overvåking, inkludert hyppig elektrokardiogramvurdering (se pkt. 4.5).

Med mindre fordelene av bedakvilin anses å oppveie potensiell risiko, er oppstart av SIRTURO-behandling ikke anbefalt hos pasienter med følgende:

- Hjertesvikt
- QT-tid korrigert ved Fridericiametoden (QTcF) > 450 ms (bekreftet ved gjentatt elektrokardiogram)
- Personlig anamnese eller familieanamnese med medfødt QT-forlengelse
- Tidligere eller pågående hypothyroidisme;
- Tidligere eller pågående bradyarytmi;
- Tidligere Torsade de Pointes;
- Samtidig bruk av fluorokinolonantibiotika med potensial for signifikant QT-forlengelse (dvs. gatifloksacin, moksifloksacin og sparfloksacin)
- Hypokalemi

SIRTURO-behandling skal seponeres dersom pasienten utvikler:

- Klinisk signifikant ventrikkelarytmi

- QTcF-tid > 500 ms (bekreftet ved gjentatt elektrokardiogram)

Hvis synkope forekommer, skal elektrokardiogram tas for å avdekke eventuell QT-forlengelse.

Leversikkerhet

Økte transaminaser eller transaminaseøkninger sammen med totalbilirubin $\geq 2x$ ULN ble sett i kliniske studier ved bruk av SIRTURO sammen med bakgrunnsregimet (se pkt. 4.8). Pasienter bør overvåkes under hele behandlingsforløpet da økning i leverenzymmer kom langsomt og økte gradvis i løpet av 24 uker. Overvåk symptomer og laboratorietester (ALAT, ASAT, alkalisk fosfatase og bilirubin) ved baseline, månedlig under behandling og ved behov. Dersom ASAT eller ALAT overskrider 5 ganger øvre normalgrense, bør regimet revurderes og SIRTURO og/eller eventuelt levertoksisk bakgrunnslegemiddel seponeres.

Andre levertoksiske legemidler og alkohol bør unngås ved bruk av SIRTURO, spesielt hos pasienter med redusert leverkapasitet.

Pediatrike pasienter

Hos ungdom som veier mellom 30 og 40 kg forventes gjennomsnittlig eksponering å være høyere enn hos voksne pasienter (se pkt. 5.2). Dette kan være forbundet med en økt risiko for QT-forlengelse eller levertoksisitet.

Interaksjoner med andre legemidler

CYP3A4-induktorer

Bedakvilin metaboliseres av CYP3A4. Samtidig bruk av bedakvilin og legemidler som inducerer CYP3A4, kan redusere bedakvilins plasmakonsentrasjon og redusere dets terapeutiske effekt. Samtidig bruk av bedakvilin og moderate eller sterke CYP3A4-induktorer brukt systemisk, bør derfor unngås (se pkt. 4.5).

CYP3A4-hemmere

Samtidig bruk av bedakvilin og moderate eller sterke CYP3A4-hemmere kan øke den systemiske bedakvilineksponeringen, noe som potensielt kan øke risikoen for bivirkninger (se pkt. 4.5). Kombinasjon av bedakvilin og moderate eller sterke CYP3A4-hemmere brukt systemisk i mer enn 14 påfølgende dager, bør derfor unngås. Dersom samtidig bruk er nødvendig, anbefales hyppigere overvåking av elektrokardiogram og transaminaser.

Pasienter infisert med humant immunsviktvirus (HIV)

Det foreligger ingen kliniske data på sikkerhet og effekt av bedakvilin ved samtidig bruk av antiretrovirale legemidler.

Det foreligger kun begrensede kliniske data på effekt av bedakvilin hos HIV-infiserte voksne pasienter som ikke får antiretroviral (ARV) behandling. De pasientene som ble studert, hadde alle CD4+ celledtall høyere enn 250×10^6 celler/l (N=22, se pkt. 4.5).

Laktoseintoleranse og laktasemangel

SIRTURO inneholder laktose. Pasienter med sjeldne arvelige problemer med galaktoseintoleranse, total laktasemangel eller glukose-galaktose malabsorpsjon bør ikke ta dette legemidlet.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Eliminasjon av bedakvilin er ikke fullstendig karakterisert *in vivo*. CYP3A4 er det viktigste CYP-isoenzymet involvert *in vitro* i bedakvilins metabolisme og dannelse av *N*-monodesmetylmetylmetabolitten (M2). Urinutskillelse av bedakvilin er ubetydelig. Bedakvilin og M2 er ikke P-glykoproteinsubstrater eller -hemmere.

CYP3A4-induktorer

Bedakvilineksponeringen kan reduseres ved samtidig bruk av CYP3A4-induktorer.

I en interaksjonsstudie med enkeltdose bedakvilin og rifampicin (sterk induktor) én gang daglig hos friske voksne forsøkspersoner, ble bedakvilineksponeringen (AUC) redusert med 52 % [90 % CI (-57; -46)]. Grunnet mulighet for reduksjon av bedakvilins terapeutiske effekt som følge av redusert systemisk eksponering, bør samtidig bruk av bedakvilin og moderate eller sterke CYP3A4-induktorer (f.eks. efavirenz, etravirin, rifamyciner inkludert rifampicin, rifapentin og rifabutin, karbamazepin, fenytoin, johannesurt (*Hypericum perforatum*)) brukt systemisk unngås.

CYP3A4-hemmere

Bedakvilineksponeringen kan øke ved samtidig bruk av CYP3A4-hemmere.

Korttidsbruk av bedakvilin samtidig med ketokonazol (potent CYP3A4-hemmer) hos friske voksne forsøkspersoner økte bedakvilineksponeringen (AUC) med 22 % [90 % CI (12; 32)]. En mer uttalt effekt på bedakvilin kan observeres ved samtidig langtidsbruk av ketokonazol eller andre CYP3A4-hemmere.

Det foreligger ingen sikkerhetsdata fra studier med gjentatt dosering av bedakvilin med en høyere dose enn den anbefalte dosen. Grunnet mulig risiko for bivirkninger som følge av økt systemisk eksponering, bør langtidsbruk av bedakvilin samtidig med moderate eller sterke CYP3A4-hemmere (f.eks. ciprofloxacin, erytromycin, flikonazol, klaritromycin, ketokonazol, ritonavir) brukt systemisk i mer enn 14 påfølgende dager unngås. Dersom samtidig bruk er nødvendig, anbefales hyppigere overvåking av elektrokardiogram og transaminaser (se pkt. 4.4).

Andre legemidler mot tuberkulose

Korttidsbruk av bedakvilin samtidig med isoniazid/pyrazinamid hos friske voksne forsøkspersoner medførte ingen klinisk relevante endringer i eksponeringen (AUC) for bedakvilin, isoniazid eller pyrazinamid. Dosejustering av isoniazid eller pyrazinamid er ikke nødvendig ved samtidig bruk av bedakvilin.

I en placebokontrollert klinisk studie av pasienter med multiresistent *Mycobacterium tuberculosis*, ble det ikke observert noen stor påvirkning av farmakokinetikken til etambutol, kanamycin, pyrazinamid, ofloksacin eller cikloserin ved samtidig bruk av bedakvilin.

Antiretrovirale legemidler

I en interaksjonsstudie med enkeltdose bedakvilin og gjentatt dosering med lopinavir/ritonavir hos voksne økte bedakvilineksponeringen (AUC) med 22 % [90 % CI (11; 34)]. En mer uttalt effekt på bedakvilinplasmaeksponeringen for bedakvilin kan observeres ved samtidig langtidsbruk av lopinavir/ritonavir. Publiserte data for voksne pasienter behandlet med bedakvilin som del av behandlingen ved legemiddelresistent TB og lopinavir/ritonavirbasert ART har vist at bedakvilineksponeringen (AUC) over 48 timer var økt til omtrent det dobbelte. Denne økningen skyldes antagelig ritonavir. Hvis fordelen oppveier risikoen, kan SIRTURO brukes med forsiktighet ved samtidig bruk av lopinavir/ritonavir. Økning i bedakvilinplasmaeksponeringen for bedakvilin er forventet ved samtidig bruk av andre HIV-proteasehemmere forsterket med ritonavir. Merk at ingen endring i bedakvilindoseringen anbefales ved samtidig behandling med lopinavir/ritonavir eller andre HIV-proteasehemmere forsterket med ritonavir. Det foreligger ingen data som støtter redusert bedakvilindose i slike tilfeller.

Samtidig bruk av enkeltdose bedakvilin og gjentatt dosering med nevirapin hos voksne medførte ikke klinisk relevante endringer i bedakvilineksponeringen. Det foreligger ingen kliniske data på samtidig bruk av bedakvilin og antiretrovirale midler hos voksne pasienter med samtidig infeksjon med humant immunsviktvirus og multiresistent *Mycobacterium tuberculosis* (se pkt. 4.4). Efavirenz er en moderat

induktor av CYP3A4-aktivitet, og samtidig bruk av bedakvilin kan føre til redusert bedakvilineksponering og tap av aktivitet, og anbefales følgelig ikke.

Legemidler som forlenger QT-tiden

Det foreligger begrenset informasjon om potensial for farmakodynamisk interaksjon mellom bedakvilin og legemidler som forlenger QT-tiden. I en interaksjonsstudie av bedakvilin og ketokonazol hos voksne ble det observert større effekt på QTc etter gjentatt dosering med bedakvilin og ketokonazol i kombinasjon enn etter gjentatt dosering med legemidlene hver for seg. En additiv eller synergistisk effekt på bedakvilins QT-forlengelse kan ikke utelukkes når det gis sammen med andre legemidler som forlenger QT-tiden, og hyppig overvåkning anbefales (se pkt. 4.4).

QT-tid og samtidig klofaziminbruk

I en åpen fase IIb-studie var gjennomsnittlig QTcF-økning i uke 24 større hos de 17 voksne forsøkspersonene som brukte klofazimin samtidig (gjennomsnittlig endring fra referanse 31,9 ms) enn hos forsøkspersoner som ikke brukte klofazimin samtidig i uke 24 (gjennomsnittlig endring fra referanse 12,3 ms) (se pkt. 4.4).

Pediatrisk populasjon

Interaksjonsstudier har kun blitt utført hos voksne.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det foreligger begrensede data på bruk av SIRTURO hos gravide kvinner. Dyrestudier indikerer ingen direkte eller indirekte skadelige effekter med hensyn på reproduksjonstoksisitet (se pkt. 5.3). Som et forsiktighetstiltak, unngå bruk av SIRTURO under graviditet med mindre fordelene ved behandling anses å oppveie risikoen.

Amming

Det er ukjent om bedakvilin eller dets metabolitter blir skilt ut i morsmelk hos mennesker.

Hos rotter var konsentrasjonen av bedakvilin i melk 6 til 12 ganger høyere enn maksimal konsentrasjon observert i maternal plasma. Redusert kroppsvekt hos avkom ble registrert i høydosegrupper i diegivingsperioden (se pkt. 5.3).

På bakgrunn av faren for bivirkninger hos barn som ammes, og tatt i betraktning fordelene av amming for barnet og fordelene av behandling for moren, må det tas en beslutning om ammingen skal opphøre eller om behandlingen med SIRTURO skal avsluttes/avstås fra.

Fertilitet

Det foreligger ingen data på bedakvilins påvirkning av fertilitet hos mennesker. Hos hannrotter var det ingen effekter av bedakvilinbehandling på paring eller fertilitet, men det ble observert effekter hos hannrotter (se pkt. 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Bedakvilin kan ha en liten påvirkning på evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner. Svimmelhet har vært rapportert hos enkelte pasienter som tar bedakvilin, og bør tas hensyn til ved vurdering av en pasients evne til å kjøre bil eller bruke maskiner (se pkt. 4.8).

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

Bivirkninger av SIRTURO ble identifisert i sammenslåtte kliniske data fra fase IIB-studier (kontrollerte og ukontrollerte, C208 og C209) med 335 voksne pasienter som fikk SIRTURO i kombinasjon med et bakgrunnsregime med tuberkulosemidler. Grunnlaget for vurdering av årsakssammenheng mellom bivirkningene og SIRTURO var ikke begrenset til disse studiene, men omfattet også gjennomgang av sammenslåtte sikkerhetsdata fra fase I- og fase IIA-studier hos voksne. De hyppigste bivirkningene (> 10,0 % av pasientene) ved behandling med SIRTURO i de kontrollerte studiene var kvalme (35,3 % i SIRTURO-gruppen mot 25,7 % i placebogruppen), artralgi (29,4 % mot 20,0 %), hodepine (23,5 % mot 11,4 %), oppkast (20,6 % mot 22,9 %) og svimmelhet (12,7 % mot 11,4 %). Se preparatomtalen for legemidlene som brukes i kombinasjon med SIRTURO med hensyn til respektive bivirkninger.

Bivirkningstabell

Bivirkningene av SIRTURO rapportert i kontrollerte studier med 102 voksne pasienter behandlet med SIRTURO er presentert i tabellen nedenfor.

Bivirkningene er listet opp etter organklasser og frekvens. Frekvenskategorier er definert som følger: svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$) og mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$).

Organklasser	Frekvenskategori	Bivirkninger
Nevrologiske sykdommer	Svært vanlige	Hodepine, svimmelhet
Hjertesykdommer	Vanlige	QT forlenget i elektrokardiogram
Gastrointestinale sykdommer	Svært vanlige	Kvalme, oppkast
	Vanlige	Diaré
Sykdommer i lever og galleveier	Vanlige	Økte transaminaser*
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Svært vanlige	Artralgi
	Vanlige	Myalgi

* Betegnelsen "økte transaminaser" omfatter økt ASAT, økt ALAT, økte leverenzymmer, leverfunksjonsforstyrrelser og økte transaminaser (se avsnitt nedenfor).

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Kardiovaskulære

I den kontrollerte fase IIB-studien (C208) ble det observert gjennomsnittlige økninger i forhold til baselineverdiene i QTcF fra og med første vurdering etter behandlingsstart (9,9 ms i uke 1 for SIRTURO og 3,5 ms for placebo). Største gjennomsnittlige økning i forhold til baselineverdiene for QTcF ved 24 ukers SIRTURO-behandling, var 15,7 ms (i uke 18). Etter avsluttet SIRTURO-behandling (dvs. etter uke 24) ble QTcF-økningen i SIRTURO-gruppen gradvis mindre uttalt. Største gjennomsnittlige økning i forhold til baselineverdiene for QTcF i placebogruppen de første 24 ukene, var 6,2 ms (også i uke 18) (se pkt. 4.4).

I den åpne fase IIB-studien (C209) hvor pasienter uten behandlingsalternativer fikk andre QT-forlengende legemidler til behandling av tuberkulose, inkludert klofazimin, resulterte samtidig bruk av SIRTURO i additiv QT-forlengelse, proporsjonalt til antall QT-forlengende legemidler i behandlingsregimet.

Pasienter som fikk SIRTURO alene uten andre QT-forlengende legemidler, utviklet en maksimal gjennomsnittlig QTcF-økning i forhold til baselineverdiene, på 23,7 ms uten noen QT-varighet på mer enn 480 ms, mens pasienter med minst 2 andre QT-forlengende legemidler, utviklet en maksimal gjennomsnittlig QTcF-forlengelse på 30,7 ms i forhold til baseline, hvilket resulterte i en QTcF-varighet på over 500 ms hos en pasient.

Det var ingen dokumenterte tilfeller av Torsade de Pointes i sikkerhetsdatabasen (se pkt. 4.4). Se pkt. 4.5, QT-intervall og samtidig klofaziminbruk, for ytterligere informasjon om pasienter som får klofazimin samtidig.

Økte transaminaser

I studie C208 (stadium 1 og 2) oppsto aminotransferaseøkning på minst 3 x ULN hyppigere i SIRTURO-behandlingsgruppen enn i placebobehandlingsgruppen (11/102 [10,8 %] mot 6/105 [5,7 %]). I SIRTURO-behandlingsgruppen forekom de fleste av disse økningene i behandlingsperioden på 24 uker og var reversible. I utprøvningsfasen av stadium 2 i studie C208 ble det rapportert økte aminotransferaser hos 7/79 (8,9 %) av pasientene i SIRTURO-behandlingsgruppen sammenlignet med 1/81 (1,2 %) hos placebo-behandlingsgruppen.

Pediatrik populasjon

Sikkerhetsvurderingen av bedakvilin er basert på data fra 15 ungdommer som var 14 år eller eldre med bekreftet eller sannsynlig MDR-TB-infeksjon (se pkt. 5.1). Generelt var det ingen indikasjoner på forskjeller i sikkerhetsprofilen hos disse ungdommene sammenlignet med den som er observert i den voksne populasjonen.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#).

4.9 Overdosering

Tilfeller av tilsiktet eller utilsiktet akutt overdosering med bedakvilin er ikke rapportert i de kliniske studiene. I en studie med 44 friske voksne forsøkspersoner som fikk en 800 mg enkeltdose av SIRTURO, samsvarte bivirkningene med de som ble observert i kliniske studier ved anbefalt dose (se pkt. 4.8).

Det foreligger ingen erfaring med behandling av akutt overdosering med SIRTURO. Generelle tiltak for å støtte basale vitale funksjoner, inkludert overvåking av vitale tegn og elektrokardiogram (QT-tid), bør iverksettes ved eventuell tilsiktet eller utilsiktet overdosering. Ytterligere behandling skal være som klinisk indisert eller som anbefalt av Giftinformasjonen, hvis tilgjengelig. Da bedakvilin i høy grad er proteinbundet, er det lite sannsynlig at dialyse i signifikant grad vil fjerne bedakvilin fra plasma. Klinisk overvåking bør overveies.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antimykobakterielle midler, Midler til behandling av tuberkulose, ATC-kode: J04AK05

Virkningsmekanisme

Bedakvilin er et diarylkinolin. Bedakvilin hemmer spesifikt mykobakterielt ATP-syntase (adenosin 5'-trifosfat-syntase), et essensielt enzym ved energiproduksjon i *Mycobacterium tuberculosis*. Hemmingen av ATP-syntase gir baktericid effekt hos både replikerende og ikke-replikerende tuberkelbasiller.

Farmakodynamiske effekter

Bedakvilin har aktivitet overfor *Mycobacterium tuberculosis*, med minste hemmende konsentrasjon (MIC) for legemiddelfølsomme så vel som resistente stammer (multiresistente stammer, inkludert forstadier til super-resistente stammer, super-resistente stammer) i området $\leq 0,008-0,12$ mg/l. *N*-monodesmetylmethylmetabolitten (M2) antas ikke å bidra signifikant til klinisk effekt, gitt lavere gjennomsnittlig eksponering (23 % til 31 %) hos mennesker og lavere antimykobakteriell aktivitet (3 til 6 ganger lavere) sammenlignet med modersubstansen.

Bedakvilins intracellulære baktericide aktivitet hos primære peritoneale makrofager og i en makrofaglignende cellelinje var høyere enn dets ekstracellulære aktivitet. Bedakvilin er også baktericid overfor tuberkelbasiller i dvale (ikke-replikerende). I musemodellen for TB-infeksjon har bedakvilin vist baktericid og steriliserende aktivitet.

Bedakvilin er bakteriostatisk for mange ikke-tuberkuløse mykobakteriestammer. *Mycobacterium xenopi*, *Mycobacterium novocastrense*, *Mycobacterium shimoidei*, og ikke-mykobakterier anses å ha innebygget resistens mot bedakvilin.

Farmakokinetiske/farmakodynamiske forhold

Innenfor konsentrasjonsområdet som oppnås ved terapeutisk dose, ble det ikke observert noe farmakokinetisk/farmakodynamisk forhold hos pasienter.

Resistensmekanismer

Ervervede resistensmekanismer som rammer bedakvilins MIC, inkluderer mutasjoner i *atpE*-genet, som koder for ATP-syntasemålet, og i *Rv0678*-genet, som regulerer uttrykk av MmpS5-MmpL5-efflukspumpen. Målbaserte mutasjoner generert i prekliniske studier medførte 8 til 133 ganger økning av bedakvilins MIC, med påfølgende MIC i området 0,25 til 4 mg/l. Effluksbaserte mutasjoner er sett i prekliniske og kliniske kulturer. Disse medførte 2 til 8 ganger økning av bedakvilins MIC, med påfølgende MIC i området 0,25 til 0,5 mg/l. Majoriteten av kulturer som er fenotypisk resistente mot bedakvilin er kryssresistente mot klofazimin. Kulturer som er resistente mot klofazimin kan likevel være følsomme overfor bedakvilin.

Betydningen av at bedakvilins MIC er høy ved baseline, forekomst av *Rv0678*-baserte mutasjoner ved baseline og/eller økning av bedakvilins MIC etter baseline for mikrobiologiske resultater er uklar som følge av den lave insidensen av slike tilfeller i fase II-studiene.

Grenseverdier ved følsomhetstesting

Hvis tilgjengelig, skal laboratoriet for klinisk mikrobiologi gi legen resultater fra *in vitro*-følsomhetstester for antimikrobielle legemidler som brukes på sykehus, i form av regelmessige rapporter som beskriver følsomhetsprofilen hos nosokomiale og generelt ervervede patogener. Disse rapportene skal gi legen grunnlag for valg av en kombinasjon av antibakterielle legemidler til behandling.

Grenseverdier

Grenseverdier for minste hemmende konsentrasjon (MIC) er som følger:

Epidemiologisk Cut-Off (ECOFF)	0,25 mg/l
Klinisk brytningspunkt	$S \leq 0,25$ mg/l; $R > 0,25$ mg/l
S = følsomme	
R = resistens	

Vanligvis følsomme arter

Mycobacterium tuberculosis

Opprinnelig resistente organismer

Mycobacterium xenopi

Mycobacterium novocastrense

Mycobacterium shimoidei

Ikke-mykobakteriestammer

Klinisk effekt og sikkerhet

Følgende definisjoner gjelder for resistenskategoriene som brukes:

Multiresistent *Mycobacterium tuberculosis* (MDR_{H&R}-TB): kultur resistent overfor minst isoniazid og rifampicin, men følsom overfor fluorokinoloner og andrelinjemidler til injeksjon.

Forstadier til super-resistent tuberkulose (pre-XDR-TB): kultur resistent overfor isoniazid, rifampicin og enten et fluorokinolon eller minst ett andrelinjemiddel til injeksjon (men ikke overfor både et fluorokinolon og et andrelinjemiddel til injeksjon).

Super-resistent tuberkulose (XDR-TB): kultur resistent overfor isoniazid, rifampicin, et fluorokinolon, og minst ett andrelinjemiddel til injeksjon.

En placebokontrollert, dobbeltblindet, randomisert fase IIB-studie (C208) vurderte SIRTUROs antibakterielle aktivitet, sikkerhet og tolerabilitet hos voksne pasienter med nydiagnostisert pulmonal MDR_{H&R}- og pre-XDR-TB og positivt ekspektoratutstryk. Pasienter fikk SIRTURO (n = 79) eller placebo (n = 81) i 24 uker, begge i kombinasjon med et foretrukket bakgrunnsregime (BR) med 5 legemidler bestående av etionamid, kanamycin, pyrazinamid, ofloksacin og cikloserin/terizidon. Etter studieperioden på 24 uker fortsatte pasientene med bakgrunnsregimet og fullførte 18 til 24 måneders behandling av multiresistent *Mycobacterium tuberculosis*. En sluttvurdering ble foretatt i uke 120. Hoveddemografien var som følger: 63,1 % var menn, medianalder 34 år, 35 % var svarte og 15 % var HIV-positive. Kavitasjon i én lunge ble sett hos 58 % av pasientene, og i begge lunger hos 16 %. Blant pasienter med komplette kjennetegn for resistensstatus, var 76 % (84/111) infisert med en MDR_{H&R}-TB-stamme, og 24 % (27/111) med en pre-XDR-TB-stamme.

SIRTURO ble gitt som 400 mg én gang daglig de første 2 ukene, og som 200 mg 3 ganger/uke de påfølgende 22 ukene.

Den primære effektparameteren var tid til ekspektoratkulturkonvertering (dvs. tid mellom første SIRTURO-inntak og den første av to påfølgende negative flytende kulturer fra ekspektorat innhentet med minst 25 dagers mellomrom) ved behandling med SIRTURO eller placebo (median tid til konvertering var 83 dager for SIRTURO-gruppen, 125 dager for placebogruppen (risikoforhold, 95 % CI: 2,44 [1,57; 3,80]), p < 0,0001).

I SIRTURO-gruppen ble det observert ingen eller kun små forskjeller i tid til kulturkonvertering og kulturkonverteringsgrad mellom pasienter med pre-XDR-TB og pasienter med MDR_{H&R}-TB.

Responsgrad i uke 24 og uke 120 (dvs. rundt 6 måneder etter opphør av all behandling) er presentert i tabell 2.

Kulturkonverteringsstatus, n (%)	mITT populasjon			
	N	SIRTURO/BR	N	Placebo/BR
Total responder i uke 24	66	52 (78,8 %)	66	38 (57,6 %)
Pasienter med MDR _{H&R} -TB	39	32 (82,1 %)	45	28 (62,2 %)
Pasienter infisert med pre-XDR-TB	15	11 (73,3 %)	12	4 (33,3 %)
Total ikke-responder* i uke 24	66	14 (21,2 %)	66	28 (42,4 %)
Total responder i uke 120	66	41 (62,1 %)	66	29 (43,9 %)

Pasienter med MDR _{H&R} -TB	39 [#]	27 (69,2 %)	46 ^{# §}	20 (43,5 %)
Pasienter infisert med pre-XDR-TB	15 [#]	9 (60,0 %)	12 [#]	5 (41,7 %)
Total ikke-responder* i uke 120	66	25 (37,9 %)	66	37 (56,1 %)
<i>Manglende konvertering</i>	66	8 (12,1 %)	66	15 (22,7 %)
<i>Tilbakefall[†]</i>	66	6 (9,1 %)	66	10 (15,2 %)
<i>Avbrutt, men konvertert</i>	66	11 (16,7 %)	66	12 (18,2 %)

* Pasienter som døde i løpet av studien eller avbrøt studien, ble ansett som ikke-respondere.

† Tilbakefall ble i studien definert som en positiv ekspektoratkultur etter eller under behandling etter tidligere ekspektoratkulturkonvertering.

Resistensgrad basert på resultater av følsomhetstesting ved sentrallaboratorium var ikke tilgjengelig for 20 forsøkspersoner i mITT-populasjonen (12 i SIRTURO-gruppen og 8 i placebogruppen). Disse forsøkspersonene ble ekskludert fra subgruppeanalysen basert på resistensgrad for *M. tuberculosis*-stamme.

§ Resultater av følsomhetstesting ved sentrallaboratorium ble tilgjengelige for ytterligere én forsøksperson i placebogruppen etter interimanalysen i uke 24.

Studie C209 vurderte sikkerhet, tolerabilitet og effekt av 24 ukers åpen behandling med SIRTURO som del av et individualisert behandlingsregime hos 233 voksne pasienter med positivt ekspektoratutstryk de siste 6 måneder før screening. Denne studien inkluderte pasienter i alle tre resistens kategorier (MDR_{H&R}-, pre-XDR- og XDR-TB).

Det primære effektendepunktet var tid til ekspektoratkulturkonvertering ved behandling med SIRTURO (median 57 dager for 205 pasienter med tilstrekkelige data). I uke 24 ble ekspektoratkulturkonvertering sett hos 163/205 (79,5 %) pasienter. Konverteringsgraden i uke 24 var høyest (87,1 %, 81/93) hos pasienter med MDR_{H&R}-TB, 77,3 % (34/44) hos pasienter med pre-XDR-TB og lavest (54,1 %, 20/37) hos pasienter med XDR-TB. Resistensgrad basert på resultater av følsomhetstesting ved sentrallaboratorium var ikke tilgjengelig for 32 forsøkspersoner i mITT-populasjonen. Disse forsøkspersonene ble ekskludert fra subgruppeanalysen basert på resistensgrad for *Mycobacterium tuberculosis*-stamme.

I uke 120 ble det observert ekspektoratkulturkonvertering hos 148/205 (72,2 %) pasienter. Konverteringsgraden i uke 120 var høyest (73,1%, 68/93) hos pasienter med MDR_{H&R}-TB, 70,5 % (31/44) hos pasienter med pre-XDR-TB og lavest (62,2 %, 23/37) hos pasienter med XDR-TB.

I både uke 24 og uke 120 var andelen av respondere høyere blant pasienter med 3 eller flere virkestoffer (*in vitro*) i bakgrunnsregimet.

Av de 163 pasientene som var respondere i uke 24, var 139 pasienter (85,3 %) fortsatt respondere i uke 120. Tjuefire av disse uke 24-responderne (14,7 %) ble ansett som ikke-respondere i uke 120, hvorav 19 pasienter hadde sluttet prematurt i studien under kulturkonvertering og 5 pasienter hadde fått tilbakefall. Av de 42 pasientene som var ikke-respondere i uke 24, ble bekreftet kulturkonvertering etter uke 24 (dvs. etter at bedakilindosering var avsluttet, men bakgrunnsregimet fortsatte) påvist hos 9 pasienter (21,4 %), og dette vedvarte i uke 120.

Mortalitet

I den randomiserte fase IIb-studien (C208, stadium 2) ble det observert en høyere dødsrate hos SIRTURO-behandlingsgruppen (12,7 %, 10/79 pasienter) sammenlignet med placebo-behandlingsgruppen (3,7 %, 3/81 pasienter). Ett dødsfall i SIRTURO-gruppen og ett dødsfall i placebogruppen ble rapportert etter uke 120-vinduet. I SIRTURO-gruppen forekom alle de fem dødsfallene som skyldtes tuberkulose hos pasienter hvor ekspektoratkultur var "ikke konvertert" ved siste besøk. Dødsårsakene hos de øvrige SIRTURO-pasientene var alkoholforgiftning, hepatitt/levercirrhose, septisk sjokk/peritonitt, cerebrovaskulær hendelse og motorkjøretøyulykke. Ett av de ti dødsfallene i SIRTURO-gruppen (forårsaket av alkoholforgiftning) forekom i løpet av 24

ukers behandlingsperioden. De andre ni dødsfallene blant dem som ble behandlet med SIRTURO forekom etter endt behandling med legemidlet (intervall: 86-911 dager etter SIRTURO, median: 344 dager). Den observerte ubalansen i antall dødsfall mellom de to behandlingsgruppene kan ikke forklares. Det kunne ikke observeres noe klart mønster mellom dødsfall og ekspektoratkulturkonvertering, tilbakefall, følsomhet overfor andre legemidler brukt til behandling av tuberkulose, humant immunsviktvirusstatus eller sykdommens alvorlighetsgrad. I løpet av studien var det ingen holdepunkter for forutgående signifikant QT-forlengelse eller klinisk signifikant dysrytmi hos noen av pasientene som døde.

I den åpne fase IIb-studien (C209) døde 6,9 % (16/233) av pasientene. Den vanligste dødsårsaken rapportert av utprøver var tuberkulose (9 pasienter). Alle bortsett fra én pasient som døde av tuberkulose, hadde ikke konvertert eller hadde hatt tilbakefall. Dødsårsaken hos resten av pasientene varierte.

Pediatrik populasjon

Farmakokinetikk, sikkerhet og tolerabilitet av SIRTURO i kombinasjon med et bakgrunnsregime ble evaluert i studie C211, en åpen fase II-studie. Studiet inkluderte 15 pasienter som hadde en medianalder på 16 år (intervall: 14-17 år) og veide 38 til 75 kg. Det var 80 % jenter, 53,3 % fargede av afrikansk opprinnelse og 13,3 % asiater. Pasientene hadde bekreftet eller sannsynlig MDR-TB-infeksjon og skulle fullføre minst 24 behandlingsuker. SIRTURO ble gitt som 400 mg én gang daglig de første 2 ukene og 200 mg 3 ganger/uke de påfølgende 22 ukene.

I undergruppen av pasienter med positiv dyrkningsprøve for pulmonal MDR-TB ved baseline, medførte behandling som omfattet bedakvilin en endring fra positiv til negativ dyrkningsprøve hos 75,0 % (6/8 mikrobiologisk evaluerbare pasienter) i uke 24.

Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) har utsatt forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med SIRTURO i én eller flere undergrupper av den pediatrike populasjonen ved behandling av multiresistent *Mycobacterium tuberculosis* (se pkt. 4.2 for informasjon vedrørende pediatrik bruk).

Dette legemidlet er blitt godkjent ved såkalt betinget godkjenning, i påvente av ytterligere dokumentasjon for legemidlet.

Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) vil, minst én gang i året, evaluere ny informasjon om legemidlet, og denne preparatomtalen vil bli oppdatert etter behov.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

De farmakokinetiske egenskapene til bedakvilin er undersøkt hos friske voksne forsøkspersoner og hos pasienter med multiresistent tuberkulose fra 14 års alder. Bedakvilineksponeringen var lavere hos pasienter med multiresistent tuberkulose enn hos friske forsøkspersoner.

Absorpsjon

Maksimal plasmakonsentrasjon (C_{\max}) oppnås vanligvis ca. 5 timer etter dosering. C_{\max} og arealet under plasmakonsentrasjonskurven (AUC) økte proporsjonalt opp til de høyeste undersøkte dosene (700 mg enkeltdose og gjentatt dosering med 400 mg én gang daglig). Inntak av bedakvilin sammen med mat gir omtrent dobbelt så høy relativ biotilgjengelighet sammenlignet med inntak i fastende tilstand. Bedakvilin bør derfor tas sammen med mat for å øke oral biotilgjengelighet.

Distribusjon

Bedakvilins plasmaproteinbinding var > 99,9 % hos alle undersøkte arter, inkludert mennesker. Plasmaproteinbindingen til *N*-monodesmetylmetylmetabolitten (M2) hos mennesker er minst 99,8 %. Hos dyr hadde bedakvilin og dets aktive *N*-monodesmetylmetylmetabolitt (M2) omfattende distribusjon til de fleste vev, men opptak i hjernen var lavt.

Biotransformasjon

CYP3A4 var det viktigste CYP-isoenzymet involvert *in vitro* i metabolisme av bedakvilin og dannelse av *N*-monodesmetylmetylmetabolitten (M2).

In vitro hemmet ikke bedakvilin signifikant aktiviteten til noen av de undersøkte CYP450-enzymene (CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8/9/10, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4, CYP3A4/5 og CYP4A), og det induerte ikke aktiviteten til CYP1A2, CYP2C9 eller CYP2C19.

Bedakvilin og M2 var ikke P-gp-substrater *in vitro*. Bedakvilin var et svakt OCT1-, OATP1B1- og OATP1B3-substrat *in vitro*, mens M2 ikke var det. Bedakvilin var ikke et substrat for MRP2 og BCRP *in vitro*. Bedakvilin og M2 hemmet ikke P-gp-transportørene OATP1B1, OATP1B3, BCRP, OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, MATE1 og MATE2 i klinisk relevante konsentrasjoner *in vitro*. En *in vitro*-studie indikerte at bedakvilin muligens kan hemme BCRP ved konsentrasjonene som oppnås i tarmen etter oralt inntak. Klinisk relevans er ukjent.

Eliminasjon

Basert på prekliniske studier elimineres mesteparten av en gitt dose i fæces. Urinutskillelsen av uendret bedakvilin var < 0,001 % av dosen i kliniske studier, noe som indikerer at nyreclearance av uendret virkestoff ikke er signifikant. Etter at C_{max} er nådd, faller bedakvilinkonsentrasjonen trieksponensielt. Gjennomsnittlig terminal eliminasjonshalveringstid for både bedakvilin og den aktive *N*-monodesmetylmetylmetabolitten (M2) er ca. 5 måneder (fra 2 til 8 måneder). Denne lange terminale eliminasjonsfasen gjenspeiler sannsynligvis langsom frisetting av bedakvilin og M2 fra perifert vev.

Spesielle populasjoner

Nedsatt leverfunksjon

En enkeltdosestudie av SIRTURO med 8 forsøkspersoner med moderat nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh B) viste at eksponeringen for bedakvilin og M2 (AUC_{672t}) var 19 % lavere enn hos friske forsøkspersoner. Dosejustering anses ikke nødvendig hos pasienter med lett eller moderat nedsatt leverfunksjon. Bedakvilin er ikke undersøkt hos pasienter med sterkt nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.2).

Nedsatt nyrefunksjon

SIRTURO er hovedsakelig undersøkt hos pasienter med normal nyrefunksjon. Nyreutskillelse av uendret bedakvilin er ikke signifikant (< 0,001 %).

I en populasjonsfarmakokinetisk analyse av tuberkulosepasienter behandlet med SIRTURO 200 mg tre ganger i uken, ble kreatininclearance (40 til 227 ml/minutt) ikke funnet å påvirke bedakvilins farmakokinetiske parametre. Det forventes derfor ikke at lett eller moderat nedsatt nyrefunksjon vil ha noen klinisk relevant effekt på bedakvilin eksponeringen. Hos pasienter med sterkt nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance < 30 ml/min) eller terminal nyresykdom som krever hemodialyse eller peritonealdialyse, kan imidlertid bedakvilinkonsentrasjonen være økt som følge av endret absorpsjon, distribusjon og metabolisme av virkestoff sekundært til nedsatt nyrefunksjon. Da bedakvilin har høy plasmaproteinbindingsgrad, er det lite sannsynlig at det i signifikant grad fjernes fra plasma ved hemodialyse eller peritonealdialyse.

Pediatrike pasienter

Gjennomsnittlig plasmaeksponering for bedakvilin (AUC_{168h}) i uke 24 var forventet å være 178 mikrog*time/ml (90 % prediksjonsintervall: 55,8-383 mikrog*time/ml) hos ungdom i alderen fra 12 år opp til 18 år som veier minst 30 kg og får SIRTURO doseringsregimet for voksne (400 mg én gang daglig de første 2 ukene og 200 mg 3 ganger/uke de påfølgende 22 ukene). Hos ungdom som veier 30 til 40 kg var gjennomsnittlig plasmaeksponering for bedakvilin (AUC_{168h}) i uke 24 forventet å være høyere (gjennomsnitt: 224 mikrog*time/ml, 90 % prediksjonsintervall: 77,4-474 mikrog*time/ml) sammenlignet med voksne pasienter. Gjennomsnittlig plasmaeksponering

for bedakvilin (AUC_{168h}) i uke 24 hos voksne var forventet å være 127 mikrog*time/ml (90 % prediksjonsintervall: 39,7-249 mikrog*time/ml).

Farmakokinetikken til SIRTURO hos pediatriske pasienter under 14 år eller som veier mindre enn 38 kg er ikke undersøkt.

Eldre pasienter

Det foreligger begrensede kliniske data ($n = 2$) på bruk av SIRTURO hos tuberkulosepasienter over 65 år.

I en populasjonsfarmakokinetisk analyse av tuberkulosepasienter (alder 18 år til 68 år) behandlet med SIRTURO, ble alder ikke funnet å påvirke bedakvilins farmakokinetikk.

Rase

I en populasjonsfarmakokinetisk analyse av tuberkulosepasienter behandlet med SIRTURO, ble bedakvilineksponeringen funnet å være lavere hos svarte pasienter enn hos pasienter fra andre rasegrupper. Den lave eksponeringen ble ikke ansett som klinisk relevant da det ikke er observert noen klar sammenheng mellom bedakvilineksponering og respons i kliniske studier. I tillegg var responsgrad hos pasienter som fullførte bedakvilinbehandlingsperioden, sammenlignbar for ulike rasegrupper i de kliniske studiene.

Kjønn

I en populasjonsfarmakokinetisk analyse av tuberkulosepasienter behandlet med SIRTURO, ble det ikke observert noen klinisk relevant forskjell i eksponering hos menn og kvinner.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Det er gjennomført toksikologistudier med dyr med bedakvilinadministrering til mus i inntil 3 måneder, til rotter i inntil 6 måneder og til hunder i inntil 9 måneder. Eksponeringen av bedakvilin i plasma (AUC) hos rotter og hunder var tilsvarende som observert hos mennesker. Bedakvilin var forbundet med effekter i målorganer, som inkluderte det monocyttofagocytiske system (MPS), skjelettmuskler, lever, mage, pankreas og hjertemuskel. Alle disse toksiske effektene, unntatt MPS-effekter, ble overvåket klinisk. I MPS hos alle arter ble også pigmentfylte og/eller skumcellemakrofager sett i forskjellige vev, forenlig med fosfolipidose. Betydning av fosfolipidose hos mennesker er ukjent. De fleste observerte endringene forekom etter langvarig daglig dosering og påfølgende økninger i plasma- og vevskonsentrasjon av virkestoff. Etter avsluttet behandling viste alle indikasjoner på toksisitet delvis til god bedring.

I en karsinogenitetsstudie induserte bedakvilin ingen behandlingsrelaterte økninger i tumorinsidens hos rotter, ved de høye dosene 20 mg/kg/døgn hos hanner og 10 mg/kg/døgn hos hunner. Sammenlignet med eksponering (AUC) observert hos forsøkspersoner med MDR-TB i fase II-studiene med bedakvilin, var eksponeringen (AUC) hos rotter ved høye doser tilsvarende hos hanner og dobbelt så høy hos hunner for bedakvilin, og tre ganger så høy hos hanner og dobbelt så høy hos hunner for M2.

Gentoksisitetstester *in vitro* og *in vivo* indikerte at bedakvilin ikke hadde mutagene eller klastogene effekter.

Bedakvilin påvirket ikke fertilitet når det ble undersøkt hos hannrotter. Tre av 24 hannrotter behandlet med høye bedakvilindoser, fikk intet avkom i fertilitetsstudien. Det ble registrert normal spermatogenese og normal mengde spermatozoer i bitestikler hos disse dyrene. Det ble ikke sett strukturelle avvik i testikler og bitestikler etter inntil 6 måneders bedakvilinbehandling. Det ble ikke observert relevante bedakvilinrelaterte effekter på utviklingstoksisitetsparametre hos rotter og kaniner. Den tilsvarende plasmaeksponeringen (AUC) var dobbelt så høy hos rotter som hos mennesker. Hos rotter ble det ikke observert bivirkninger i en studie av pre- og postnatal utvikling ved en maternal plasmaeksponering (AUC) tilsvarende eksponeringen hos mennesker, og ved en eksponering hos avkom 3 ganger høyere enn hos voksne mennesker. Det var ingen påvirkning av maternal behandling

med bedakvilin ved noe dosenivå på seksuell modning, atferdsutvikling, paringsevne, fertilitet eller reproduksjonskapasitet hos F1-generasjonsdyr. Reduksjon i kroppsvekt hos avkom ble registrert i høydosegruppen i diegivingsperioden etter eksponering for bedakvilin via melk, og var ikke en følge av eksponering *in utero*. Bedakvilinkonsentrasjonen i melk var 6 til 12 ganger høyere enn maksimalkonsentrasjonen observert i maternal plasma.

Evaluering av miljørisiko (Environmental Risk Assessment, ERA)

Risikovurderingsstudier har vist at bedakvilin har potensial til å være vedvarende bioakkumulativ og toksisk for miljøet (se pkt. 6.6).

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Laktosemonohydrat
Maisstivelse
Hypromellose
Polysorbat 20
Mikrokrystallinsk cellulose
Krysskarmellosenatrium
Silika, kolloidal vannfri
Magnesiumstearat

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

Tabletter pakket i:

- aluminium/aluminiumsfolie blister: 3 år
- hvite bokser av polyetylen med høy tetthet (HDPE): 3 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser vedrørende temperatur.

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Hvit boks av HDPE, med barnesikret lokk av polypropylen (PP) med aluminiuminduksjonsforsegling inneholdende 188 tabletter.

Eske inneholdende 4 gjennomtrykksblisterbrett (med 6 tabletter per brett). Tablettene er pakket i aluminium/aluminiumsfolie blisterpakninger.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Dette legemidlet kan utgjøre en miljørisiko (se pkt. 5.3).

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav (se pkt. 5.3).

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 5. mars 2014
Dato for siste fornyelse: 11. januar 2019

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

VEDLEGG II

- A. TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL
MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**
- E. SPESIFIKK FORPLIKTELSE TIL Å FULLFØRE TILTAK
ETTER AUTORISASJON FOR DEN BETINGEDE
MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker(e) ansvarlig for batch release

Janssen Pharmaceutica NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgia

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning (se Vedlegg I, Preparatomtale, pkt. 4.2).

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

• Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR)

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency).

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

• Risikohåndteringsplan (RMP)

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåkning spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåkning eller risikominimering) er nådd.

E. SPESIFIKK FORPLIKTELSE TIL Å FULLFØRE TILTAK ETTER AUTORISASJON FOR DEN BETINGEDE MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Ettersom dette er en betinget markedsføringstillatelse som følger Artikkel 14(7) av forordning (EF) 726/2004, skal innehaver av markedsføringstillatelsen fullføre følgende tiltak innen de angitte tidsrammer:

Beskrivelse	Forfallsdato
Innehaver av markedsføringstillatelsen vil evaluere ytterligere effekt- og sikkerhetsdata for bedakvilin ved forskjellige behandlingsregimer sammenlignet med et behandlingsregime som ikke inkluderer bedakvilin (bekreftende fase III-studie som følger omforent studieprotokoll)	<ul style="list-style-type: none">• Årlig oppdatering av studieprogresjon innenfor rammen av årlig fornyelsessøknad• Interim IDMC-anbefaling når halparten av pasientene når uke 76: 4Q 2020

Beskrivelse	Forfallsdato
	<ul style="list-style-type: none"><li data-bbox="997 192 1383 253">• Endelig analyse – Klinisk studierapport 4Q 2023

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

YTTERESKE

1. LEGEMIDLETS NAVN

SIRTURO 100 mg tabletter
bedakvilin

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver tablett inneholder bedakvilinfumarat tilsvarende 100 mg bedakvilin.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder laktose.
Se pakningsvedlegg for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

188 tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

**10. EVENTUELLE SPESEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

Dette legemiddel kan utgjøre en miljørisiko. Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/13/901/001

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLIVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

sirturo 100 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC:
SN:
NN:

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN INDRE EMBALLASJE

BOKSETIKETT

1. LEGEMIDLETS NAVN

SIRTURO 100 mg tabletter
bedakvilin

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver tablett inneholder bedakvilinfumarat tilsvarende 100 mg bedakvilin.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder laktose.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

188 tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

Dette legemidlet kan utgjøre en miljørisiko. Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/13/901/001

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UTLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE**YTTERESKE****1. LEGEMIDLETS NAVN**

SIRTURO 100 mg tabletter
bedakvilin

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver tablett inneholder bedakvilinfumarat tilsvarende 100 mg bedakvilin.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder laktose.
Se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

24 tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

Dette legemiddel kan utgjøre en miljørisiko. Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/13/901/002

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

sirturo 100 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC:
SN:
NN:

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ
GJENNOMTRYKKSPAKNINGER (BLISTER)**

BLISTER

1. LEGEMIDLETS NAVN

SIRTURO 100 mg tabletter
bedakvilin

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Janssen-Cilag International NV

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten

SIRTURO 100 mg tabletter bedakvilin

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Du kan bidra ved å melde enhver mistenkt bivirkning. Se avsnitt 4 for informasjon om hvordan du melder bivirkninger.

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt lege, apotek eller sykepleier.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva SIRTURO er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker SIRTURO
3. Hvordan du bruker SIRTURO
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer SIRTURO
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva SIRTURO er og hva det brukes mot

SIRTURO inneholder virkestoffet bedakvilin.

SIRTURO er en type antibiotika. Antibiotika er legemidler som dreper bakterier som forårsaker sykdom.

SIRTURO brukes til å behandle tuberkulose som påvirker lungene, når sykdommen er blitt resistent mot andre antibiotika. Dette kalles pulmonal multiresistent tuberkulose.

SIRTURO må alltid tas sammen med andre legemidler til behandling av tuberkulose.

Det brukes til voksne og ungdom (i alderen fra 12 år og opp til 18 år som veier minst 30 kg).

2. Hva du må vite før du bruker SIRTURO

Bruk ikke SIRTURO:

- dersom du er allergisk overfor bedakvilin eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6). Bruk ikke SIRTURO dersom dette er aktuelt for deg. Rådfør deg med lege eller apotek før du bruker SIRTURO dersom du er usikker.

Advarsler og forsiktighetsregler

Rådfør deg med lege, apotek eller sykepleier før du bruker SIRTURO dersom:

- du har hatt unormal hjerteregistrering (EKG) eller hjertesvikt
- du selv eller noen i familien din har/har hatt et hjerteproblem som kalles "medfødt lang QT-syndrom"
- du har nedsatt skjoldkjertelfunksjon. Dette kan sees på en blodprøve.
- du har leversykdom eller du drikker alkohol regelmessig
- du har infeksjon med humant immunsviktvirus (HIV-infeksjon)

Rådfør deg med lege, apotek eller sykepleier før du bruker SIRTURO dersom noe av det ovennevnte er aktuelt for deg (eller du er usikker).

Barn og ungdom

Hos ungdom som veier 30 til 40 kg forventes nivået av SIRTURO i blodet å være høyere enn hos voksne. Dette kan være forbundet med en økt risiko for unormale elektrokardiogram (EKG)-funn (QT-forlengelse) eller økte leverenzymer (påvist i blodprøver).

Ikke gi dette legemidlet til barn under 12 år eller barn som veier mindre enn 30 kg fordi det ikke er undersøkt hos disse pasientene.

Andre legemidler og SIRTURO

Andre legemidler kan påvirke SIRTURO. Rådfør deg med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.

Følgende er eksempler på legemidler pasienter med multiresistent tuberkulose kan bruke og som potensielt kan interagere med SIRTURO:

Legemiddel (navn på virkestoff)	Hensikt med legemidlet
rifampicin, rifapentin, rifabutin	å behandle visse infeksjoner som tuberkulose (antimykobakterielt middel)
ketokonazol, flukonazol	å behandle soppinfeksjoner (antifungalt middel)
efavirenz, etravirin, lopinavir/ritonavir	å behandle HIV-infeksjon (antiretrovirale ikke-nukleoside reverstranskriptasehemmere, antiretrovirale proteasehemmere)
klofazimin	å behandle visse infeksjoner som lepra (antimykobakterielt middel)
karbamazepin, fenytoin	å behandle epileptiske anfall (antikonvulsjonsmiddel)
johannesurt (<i>Hypericum perforatum</i>)	et naturlegemiddel for å dempe angst
ciprofloxacin, erytromycin, klaritromycin	å behandle bakterieinfeksjoner (antibakterielt middel)

Inntak av SIRTURO sammen med alkohol

Du skal ikke drikke alkohol mens du tar SIRTURO.

Graviditet og amming

Rådfør deg med lege eller apotek før du tar dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.

Kjøring og bruk av maskiner

Du kan bli svimmel etter å ha tatt SIRTURO. Ikke kjør eller bruk maskiner dersom du opplever dette.

SIRTURO inneholder laktosemonohydrat

SIRTURO inneholder "laktose" (en sukertype). Dersom du har en intoleranse overfor noen sukertyper, bør du kontakte legen din før du tar dette legemidlet.

3. Hvordan du bruker SIRTURO

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen din eller apoteket har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker.

SIRTURO må alltid tas sammen med andre legemidler til behandling av tuberkulose. Legen din bestemmer hvilke andre legemidler du skal ta sammen med SIRTURO.

Bruk hos voksne og ungdom (fra 12 års alder som veier minst 30 kg)

Hvor mye du skal ta

Du skal ta SIRTURO som en 24 ukers kur.

Første 2 uker:

- Ta 400 mg (4 tabletter à 100 mg) **én gang daglig**

Fra uke 3 til uke 24:

- Ta 200 mg (2 tabletter à 100 mg) én gang daglig kun **3 dager hver uke**
- Det skal gå minst 48 timer mellom hver gang du tar SIRTURO. For eksempel kan du ta SIRTURO mandag, onsdag og fredag hver uke fra og med uke 3.

Det er mulig at du må fortsette å ta de andre legemidlene mot tuberkulose i mer enn 6 måneder. Sjekk med legen din eller apoteket.

Bruk av dette legemidlet

- Ta SIRTURO sammen med mat. Mat er viktig for å få riktig legemiddelnivå i kroppen.
- Svelg tablettene hele med vann.

Dersom du tar for mye av SIRTURO

Rådfør deg med lege omgående dersom du tar for mye av SIRTURO. Ta med deg legemiddelpakningen.

Dersom du har glemt å ta SIRTURO

De første 2 ukene

- Dropp den glemte dosen og ta neste dose som vanlig
- Du må ikke ta en dobbelt dose som erstatning for en glempt dose

Fra og med uke 3

- Ta den glemte dosen på 200 mg så snart som mulig
- Gå tilbake til dosering tre ganger i uken.

Rådfør deg med lege eller apotek dersom du har glemt en dose og du er usikker på hva du skal gjøre.

Dersom du avbryter behandling med SIRTURO

Ikke avbryt behandling med SIRTURO uten å rådføre deg med legen din først.

Å droppe doser eller ikke fullføre hele behandlingskuren kan:

- gjøre at behandlingen ikke virker som den skal, og tuberkulosen kan bli verre, og
- øke faren for at bakterien blir resistent overfor legemidlet. Dette kan innebære at sykdommen i fremtiden ikke kan behandles med SIRTURO eller andre legemidler.

Spør lege, apotek eller sykepleier dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Svært vanlige (kan ramme flere enn 1 av 10 personer):

- hodepine
- leddsmerter
- svimmelhet
- kvalme eller oppkast.

Vanlige (kan ramme inntil 1 av 10 personer):

- diaré
- økte leverenzymmer (påvist i blodprøver)
- verkende eller ømme muskler, som ikke skyldes fysisk aktivitet
- unormal elektrokardiogramavlesning kalt "QT-forlengelse". Informer lege omgående dersom du opplever å besvime.

Melding av bivirkninger

Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet](#) som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer SIRTURO

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på esken etter "EXP". Utløpsdatoen henviser til den siste dagen i den måneden.

Oppbevar SIRTURO i originalpakningen for å beskytte mot lys.

Dette legemidlet kan utgjøre en miljørisiko. Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av SIRTURO

- Virkestoff er bedakvilin. Hver tablett inneholder bedakvilinfumarat tilsvarende 100 mg bedakvilin.
- Andre innholdsstoffer er: kolloidal vannfri silika, krysskarmellosenatrium, hypromellose, laktosemonohydrat, magnesiumstearat, maisstivelse, mikrokrystallinsk cellulose, polysorbat 20.

Hvordan SIRTURO ser ut og innholdet i pakningen

Udrasjert, hvit til nesten hvit, rund, bikonveks tablett, 11 mm i diameter, preget med "T" over "207" på den ene siden og "100" på den andre siden.

En plastboks inneholder 188 tabletter.

En eske inneholder 4 gjennomtrykksblisterbrett (med 6 tabletter per brett).

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

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

Tilvirker

Janssen Pharmaceutica NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgia

For ytterligere informasjon om dette legemidlet bes henvendelser rettet til den lokale representant for innehaveren av markedsføringstillatelsen:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

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

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

Dette legemidlet er gitt betinget godkjenning, i påvente av ytterligere dokumentasjon for legemidlet. Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) vil, minst en gang i året, evaluere ny informasjon om legemidlet og oppdatere dette pakningsvedlegget etter behov.

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu>.