

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane - patrz punkt 4.8.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

SIRTURO 100 mg tabletki

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki zawiera fumaran bedakiliny, w ilości równoważnej 100 mg bedakiliny.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: każda tabletki zawiera 145 mg laktozy (jednowodnej).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki.

Niepowlekana, biała lub biaława, okrągła, obustronnie wypukła tabletki, o średnicy 11 mm, z wytłoczonym „T” nad „207” po jednej stronie i „100” po drugiej.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt SIRTURO jest wskazany u dorosłych oraz młodzieży (w wieku od 12 lat do mniej niż 18 lat i masie ciała co najmniej 30 kg), jako element odpowiedniego skojarzonego schematu leczenia wielolekoopornej gruźlicy płuc (ang. *multidrug-resistant tuberculosis- MDR-TB*), gdy nie można zastosować innego skutecznego leczenia z powodu oporności lub nietolerancji (patrz punkty 4.2, 4.4 i 5.1). Należy wziąć pod uwagę oficjalne wytyczne dotyczące właściwego stosowania antybiotyków.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie produktem SIRTURO powinno być rozpoczynane i kontrolowane przez lekarza z doświadczeniem w leczeniu zakażeń *Mycobacterium tuberculosis* wielolekoopornej.

Produkt SIRTURO powinien być stosowany w skojarzeniu, co najmniej z 3 produktami leczniczymi, na które wyizolowany od pacjenta patogen wykazał wrażliwość *in vitro*. W razie braku wyników badań *in vitro*, można rozpocząć leczenie produktem SIRTURO w skojarzeniu, co najmniej z 4 produktami leczniczymi, na które wyizolowany od pacjenta patogen będzie prawdopodobnie wrażliwy. Przy wyborze odpowiedniego schematu skojarzonego należy kierować się wytycznymi WHO. Po zakończeniu leczenia produktem SIRTURO należy kontynuować przyjmowanie pozostałych leków ze schematu. Należy zapoznać się z Charakterystykami Produktów Leczniczych stosowanych w skojarzeniu z produktem SIRTURO, w celu uzyskania informacji na temat szczególnych zaleceń dawkowania.

Zaleca się stosowanie produktu SIRTURO w terapii bezpośrednio nadzorowanej (ang. *directly observed therapy, DOT*).

Dawkowanie

Zalecane dawkowanie produktu SIRTURO pokazano w poniższej tabeli.:

Tabela 1: Zalecane dawkowanie produktu SIRTURO

Grupa	Zalecenia dawkowania
Dorośli (w wieku 18 lat i starsi)	<ul style="list-style-type: none">• Tygodnie 1-2: 400 mg (4 tabletki po 100 mg) raz na dobę• Tygodnie 3-24: 200 mg (2 tabletki po 100 mg) trzy razy w tygodniu (z co najmniej 48-godzinnym odstępem pomiędzy dawkami).
Młodzież (w wieku od 12 lat do mniej niż 18 lat i wadze co najmniej 30 kg)	

Czas trwania terapii

Całkowita długość leczenia produktem SIRTURO wynosi 24 tygodnie. Dane dotyczące dłuższej terapii są bardzo ograniczone. U pacjentów ze znaczną lekoopornością, można rozważyć dłuższe leczenie tylko w indywidualnych przypadkach i pod dokładnym nadzorem w zakresie bezpieczeństwa, jeśli w celu wyleczenia stosowanie produktu SIRTURO przez okres dłuższy niż 24 tygodnie jest konieczne (patrz punkt 4.8).

Pominięcie dawki

Pacjentów należy poinformować o konieczności przyjmowania produktu SIRTURO dokładnie zgodnie z zaleceniami i o ukończeniu całego cyklu leczenia.

W razie pominięcia dawki w trakcie pierwszych dwóch tygodni leczenia nie należy uzupełniać pominiętej dawki, lecz kontynuować zwykły schemat dawkowania.

W razie pominięcia dawki w okresie od trzeciego tygodnia, pacjent powinien przyjąć pominiętą dawkę 200 mg tak szybko jak to możliwe oraz powrócić do schematu stosowania trzy razy w tygodniu.

Osoby w podeszłym wieku (≥ 65 lat)

Dane kliniczne dotyczące stosowania produktu SIRTURO u pacjentów w podeszłym wieku są ograniczone (n = 2).

Zaburzenia czynności wątroby

U pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby nie jest konieczne dostosowywanie dawki produktu SIRTURO (patrz punkt 5.2). SIRTURO należy stosować z ostrożnością u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 5.2). Nie badano produktu SIRTURO u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby i nie zaleca się jego stosowania w tej populacji.

Zaburzenia czynności nerek

U pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek nie jest konieczne dostosowywanie dawki. Produkt SIRTURO należy stosować z ostrożnością u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny < 30 ml/min) lub krańcową niewydolnością nerek wymagającą hemodializy lub dializy otrzewnowej (patrz punkt 5.2).

Dzieci i młodzież

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu SIRTURO u dzieci w wieku poniżej 12 lat i masie ciała mniej niż 30 kg. Dane nie są dostępne.

SIRTURO może zostać włączony do schematu leczenia u młodzieży w wieku co najmniej 12 lat i wadze co najmniej 30 kg z potwierdzoną lub prawdopodobną chorobą MDR-TB, która jest diagnozowana na podstawie objawów klinicznych płucnej MDR-TB, odpowiedniego kontekstu epidemiologicznego oraz zgodnie z międzynarodowymi i (lub) lokalnymi wytycznymi (patrz punkt 4.1).

Sposób podawania

Podanie doustne. Produkt SIRTURO należy przyjmować z posiłkiem, gdyż podawanie z jedzeniem zwiększa doustną biodostępność o około 2 razy (patrz punkt 5.2). Tabletki SIRTURO należy połykać w całości popijając wodą.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Nie ma danych klinicznych dotyczących leczenia produktem SIRTURO:

- gruźlicy pozapłucnej (np. ośrodkowego układu nerwowego - OUN, kości)
- zakażeń innymi gatunkami prątków niż *Mycobacterium tuberculosis*
- utajonych zakażeń *Mycobacterium tuberculosis*.

Nie ma danych klinicznych dotyczących stosowania produktu SIRTURO jako elementu złożonych schematów leczenia zakażeń lekowrażliwymi szczepami *Mycobacterium tuberculosis*.

Oporność na bedakilinę

Bedakilina musi być stosowana wyłącznie w odpowiednim schemacie skojarzonym do leczenia MDR-TB, jak zalecają oficjalne wytyczne, takie jak WHO, aby zapobiec rozwojowi oporności na bedakilinę.

Śmiertelność

W 120-tygodniowym badaniu C208 u dorosłych, w którym produkt SIRTURO podawano przez 24 tygodnie w skojarzeniu ze schematem podstawowym, stwierdzono więcej zgonów w grupie otrzymującej produkt SIRTURO niż w grupie placebo (patrz punkt 5.1). Nie wyjaśniono tej dysproporcji zgonów; nie stwierdzono związku przyczynowego z leczeniem produktem SIRTURO. Dodatkowe informacje na temat zgonów w badaniu C209, patrz punkt 5.1.

Bezpieczeństwo sercowo-naczyniowe

Bedakilina wydłuża odstęp QTc. Przed leczeniem i co najmniej raz w miesiącu po rozpoczęciu leczenia bedakiliną należy wykonywać badanie EKG. Na początku leczenia należy zbadać, i w razie potrzeby wyrównać, stężenia potasu, wapnia i magnezu w osoczu. W razie stwierdzenia wydłużenia odstępu QT należy zbadać ponownie stężenia elektrolitów (patrz punkty 4.5 i 4.8).

Nie można wykluczyć addytywnego lub synergistycznego wpływu bedakiliny na wydłużenie odstępu QT, gdy jest podawana z innymi produktami leczniczymi wydłużającymi odstęp QT (w tym z delamanidem i lewofloksacyną) (patrz punkt 4.5). Należy zachować ostrożność podczas zalecania stosowania bedakiliny w skojarzeniu z produktami leczniczymi wydłużającymi odstęp QT. W razie konieczności jednoczesnego stosowania takich produktów leczniczych z bedakiliną, zaleca się obserwację kliniczną z częstym wykonywaniem EKG.

W razie konieczności jednoczesnego stosowania klofazyminy z bedakiliną, zaleca się obserwację kliniczną z częstym wykonywaniem EKG (patrz punkt 4.5).

Nie należy rozpoczynać leczenia produktem SIRTURO u pacjentów z poniższymi stanami, chyba że korzyści ze stosowania bedakiliny przeważają nad ryzykiem:

- niewydolnością serca;
- skorygowanym odstępem QT wg metody Fridericia (QTcF) > 450 ms (potwierdzony w powtórnych EKG);
- wrodzonym lub dziedzicznym wydłużeniem odstępu QT;
- niedoczynnością tarczycy obecnie lub w wywiadzie;
- bradyarytmią obecnie lub w wywiadzie;
- częstoskurczem komorowym typu *torsade de pointes* w wywiadzie;

- jednocześnie stosujących antybiotyki fluorochinolonowe, które wykazują tendencję do wydłużania odstępu QT (np. gatyfloksacyna, moksyflokscyna i sparfloksacyna);
- hipokaliemią.

Leczenie produktem SIRTURO należy przerwać, gdy u pacjenta wystąpi:

- istotna klinicznie arytmia komorowa;
- odstęp QTcF > 500 ms (potwierdzony w powtórnym EKG).

W razie omdlenia należy wykonać EKG, czy nie występuje wydłużenie odstępu QT.

Bezpieczeństwo w zakresie wątroby

W trakcie badań klinicznych podczas podawania produktu SIRTURO ze schematem podstawowym zaobserwowano zwiększenie aktywności aminotransferaz z lub bez towarzyszącego zwiększenia stężenia całkowitej bilirubiny $\geq 2x$ GGN (górną granicę normy) (patrz punkt 4.8). Należy kontrolować pacjentów w ciągu całego leczenia, gdyż zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych ujawniało się powoli i następowało stopniowo w ciągu 24 tygodni. Należy obserwować objawy i wykonywać badania laboratoryjne (AlAT, AspAT, fosfataza alkaliczna i bilirubina) na początku terapii, co miesiąc w trakcie jej trwania oraz w razie potrzeby. W razie przekroczenia wartości AlAT lub AspAT o 5 razy powyżej górnej granicy normy, należy zweryfikować schemat dawkowania oraz odstawić produkt SIRTURO i (lub) każdy hepatotoksyczny produkt leczniczy ze schematu.

W trakcie leczenia produktem SIRTURO należy unikać stosowania innych hepatotoksycznych produktów leczniczych i alkoholu, szczególnie u pacjentów ze zmniejszoną rezerwą wątrobową.

Dzieci i młodzież

Przewiduje się, że u dzieci i młodzieży o masie ciała od 30 do 40 kg średnia ekspozycja będzie większa niż u dorosłych (patrz punkt 5.2). Może to być związane ze zwiększonym ryzykiem wydłużenia odstępu QT lub hepatotoksyczności.

Interakcje z innymi produktami leczniczymi:

induktory CYP3A4

Bedakilina jest metabolizowana przy udziale CYP3A4. Jednoczesne podawanie bedakiliny z produktami leczniczymi indukującymi CYP3A4 może skutkować zmniejszeniem stężeń osoczowych bedakiliny i działania terapeutycznego. Dlatego należy unikać jednoczesnego podawania bedakiliny i umiarkowanych lub silnych induktorów CYP3A4 stosowanych układowo (patrz punkt 4.5).

inhibitory CYP3A4

Jednoczesne podawanie bedakiliny z umiarkowanymi lub silnymi inhibitorami CYP3A4 może skutkować zwiększeniem ekspozycji na bedakilinę, co może zwiększyć ryzyko działań niepożądanych (patrz punkt 4.5). Dlatego należy unikać jednoczesnego podawania bedakiliny i umiarkowanych lub silnych inhibitorów CYP3A4 stosowanych układowo, przez okres dłuższy niż 14 kolejnych dni. W razie konieczności zastosowania skojarzenia, zaleca się częstsze monitorowanie EKG oraz kontrolowanie aktywności aminotransferaz.

Pacjenci z zakażeniem ludzkim wirusem niedoboru odporności (HIV)

Brak danych klinicznych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania jednocześnie leków przeciwwirusowych i bedakiliny.

Dostępne są jedynie ograniczone dane kliniczne dotyczące skuteczności bedakiliny u dorosłych pacjentów z zakażeniem HIV, niestosujących terapii przeciwwirusowej (ARV). U wszystkich badanych pacjentów liczba komórek CD4+ była większa niż 250×10^6 komórek/l ($n = 22$; patrz punkt 4.5).

Nietolerancja laktozy i niedobór laktazy

Produkt SIRTURO zawiera laktozę. Produkt nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, całkowitym niedoborem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie zbadano do końca wydalania bedakiliny w warunkach *in vivo*. CYP3A4 jest głównym izoenzymem CYP uczestniczącym w metabolizmie *in vitro* bedakiliny i powstawaniu *N*-monodemetylo metabolitu (M2). Wydalanie bedakiliny z moczem jest nieistotne. Bedakilina i M2 nie są substratami ani inhibitorami glikoproteiny-P.

Induktory CYP3A4

Ekspozycja na bedakilinę może ulec zmniejszeniu podczas jednoczesnego podawania z induktorami CYP3A4.

W badaniu interakcji pojedynczej dawki bedakiliny i podawanej raz na dobę ryfampicyny (silnego induktora) u zdrowych dorosłych osób wykazano, że ekspozycja (AUC) na bedakilinę zmniejszyła się o 52% [90% CI (-57; -46)]. Ze względu na prawdopodobieństwo osłabienia działania terapeutycznego bedakiliny z powodu zmniejszenia ekspozycji układowej, należy unikać jednoczesnego podawania bedakiliny z umiarkowanymi lub silnymi induktorami CYP3A4 (np. efawirenzem, etrawiryną, ryfamycynami, w tym ryfampicyną, ryfapentyną i ryfabutyłą, karbamazepiną, fenytoiną i zielem dziurawca zwyczajnego [*Hypericum perforatum*]), stosowanymi układowo.

Inhibitory CYP3A4

Ekspozycja na bedakilinę może ulec zwiększeniu podczas jednoczesnego podawania z inhibitorami CYP3A4.

Krótkotrwałe jednoczesne podawanie bedakiliny i ketokonazolu (silnego inhibitora CYP3A4) zdrowym dorosłym osobom skutkowało zwiększeniem ekspozycji (AUC) na bedakilinę o 22% [90% CI (12; 32)]. Bardziej wyrażony wpływ na bedakilinę można stwierdzić podczas wydłużonego skojarzonego podawania z ketokonazolem lub innymi inhibitorami CYP3A4.

Brak danych dotyczących bezpieczeństwa, z badań po podaniu wielokrotnym bedakiliny, z zastosowaniem większej dawki niż zalecana. Ze względu na prawdopodobieństwo wystąpienia działań niepożądanych z powodu zwiększenia ekspozycji układowej, należy unikać jednoczesnego podawania bedakiliny z umiarkowanymi lub silnymi inhibitorami CYP3A4 (np. cyprofloksacyna, erytromycyna, flukonazol, klarytromycyna, ketokonazol, rytonawir), stosowanymi układowo przez okres dłuższy niż 14 kolejnych dni. W razie konieczności zastosowania skojarzenia, zaleca się częstsze monitorowanie EKG oraz kontrolowanie aktywności aminotransferaz (patrz punkt 4.4).

Inne przeciwprątkowe produkty lecznicze

Krótkotrwałe jednoczesne podawanie bedakiliny i izoniazydu/pirazynamidu zdrowym dorosłym osobom nie skutkowało klinicznie istotnymi zmianami ekspozycji (AUC) na bedakilinę, izoniazyd lub pirazynamid. Nie jest konieczne dostosowywanie dawki izoniazydu lub pirazynamidu w razie podawania jednoczesnego z bedakiliną.

W badaniu klinicznym z kontrolą placebo, u pacjentów z zakażeniem *Mycobacterium tuberculosis* wielolekooporną, nie stwierdzono znaczącego wpływu jednocześnie podawanej bedakiliny na farmakokinetykę etambutolu, kanamycyny, pirazynamidu, ofloksacyny i cykloseryny.

Przeciwwretrowirusowe produkty lecznicze

W badaniu interakcji u osób dorosłych po podaniu pojedynczej dawki bedakiliny i wielokrotnych dawek lopinawiru/rytonawiru wykazano, że ekspozycja (AUC) na bedakilinę zwiększyła się o 22% [90% CI (11; 34)]. Bardziej wyrażony wpływ na ekspozycję bedakiliny w osoczu można stwierdzić podczas wydłużonego skojarzonego podawania z lopinawirem/rytonawirem. Opublikowane dane dotyczące dorosłych pacjentów, leczonych bedakiliną jako elementem terapii lekoopornej gruźlicy i stosujących terapię przeciwwretrowirusową opartą o lopinawir/rytonawir wskazują, że ekspozycja na bedakilinę (AUC) w okresie 48 godzin wzrasta około dwukrotnie. To zwiększenie ekspozycji wynika prawdopodobnie z działania rytonawiru. Jeśli korzyści przeważają nad ryzykiem, produkt SIRTURO można stosować z ostrożnością w skojarzeniu z lopinawirem/rytonawirem. Oczekuje się zwiększenia ekspozycji bedakiliny w osoczu, gdy jest podawana jednocześnie z innymi wzmocnionymi

rytonawirem inhibitorami proteazy. Należy zauważyć, że nie zaleca się zmiany dawkowania bedakiliny w przypadku jednoczesnego stosowania z lopinawirem/rytonawirem i innymi wzmocnionymi rytonawirem inhibitorami proteazy HIV. Brak danych uzasadniających zmniejszenie dawki bedakiliny w tych okolicznościach.

Jednoczesne podanie pojedynczej dawki bedakiliny i wielokrotnych dawek newirapiny osobom dorosłym nie skutkowało klinicznie istotnymi zmianami ekspozycji na bedakilinę. Brak danych klinicznych dotyczących jednoczesnego stosowania bedakiliny i leków antyretrowirusowych u dorosłych pacjentów z jednoczesnym zakażeniem HIV i wielolekooporną *Mycobacterium tuberculosis* (patrz punkt 4.4). Efavirenz jest umiarkowanym induktorem aktywności CYP3A4 i jednoczesne podawanie z bedakiliną może skutkować zmniejszeniem ekspozycji i utratą działania, dlatego też nie zaleca się tego skojarzenia.

Produkty lecznicze wydłużające odstęp QT

Dostępne są ograniczone dane dotyczące możliwości wystąpienia interakcji farmakodynamicznych pomiędzy bedakiliną i produktami leczniczymi, które wydłużają odstęp QT. W badaniu interakcji bedakiliny i ketokonazolu u osób dorosłych, zaobserwowano większy wpływ na QTc po powtarzanych dawkach bedakiliny i ketokonazolu w skojarzeniu niż po powtarzanych dawkach produktów leczniczych podawanych osobno. Nie można wykluczyć addytywnego lub synergistycznego wpływu bedakiliny na wydłużenie odstępu QT, gdy jest podawana z innymi produktami leczniczymi wydłużającymi odstęp QT i zaleca się częstą kontrolę (patrz punkt 4.4).

Odstęp QT, a jednoczesne podawanie klofazyminy

W otwartym badaniu fazy IIb stwierdzono większe wydłużenia odstępu QTcF u 17 dorosłych osób, które stosowały jednocześnie klofazyminę w tygodniu 24 (średnia zmiana z punktu odniesienia = 31,9 ms) niż u osób, które nie stosowały jednocześnie klofazyminy w tygodniu 24 (średnia zmiana z punktu odniesienia = 12,3 ms) (patrz punkt 4.4).

Dzieci i młodzież

Badania dotyczące interakcji przeprowadzono wyłącznie u dorosłych.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Dostępne są ograniczone dane dotyczące stosowania produktu SIRTURO u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach nie wykazały bezpośredniego ani pośredniego szkodliwego wpływu na reprodukcję (patrz punkt 5.3).

W celu zachowania ostrożności należy unikać stosowania produktu SIRTURO w okresie ciąży, chyba, że korzyści z leczenia przeważają nad ryzykiem.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy bedakilina/metabolity przenikają do mleka ludzkiego.

U szczurów, stężenia bedakiliny w mleku były 6 do 12 razy większe od maksymalnego stężenia w osoczu matek. W grupach, w których w okresie laktacji podawano dużą dawkę leku, stwierdzono u potomstwa zmniejszenie masy ciała (patrz punkt 5.3).

Ze względu na możliwość wystąpienia działań niepożądanych u karmionych piersią niemowląt, należy podjąć decyzję czy przerwać karmienie piersią czy przerwać podawanie produktu SIRTURO, biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka i korzyści z leczenia dla matki.

Płodność

Brak danych dotyczących wpływu bedakiliny na płodność u ludzi. U samic szczurów bedakilina nie wpływała na kojarzenie się w pary ani na płodność, jednakże stwierdzano pewne działania u samców szczurów (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Bedakilina może mieć niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Niektórzy pacjenci stosujący bedakilinę zgłaszali zawroty głowy, co należy uwzględnić przy ocenie zdolności pacjenta do prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn (patrz punkt 4.8).

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

W zbiorczych danych z badań klinicznych fazy IIb (kontrolowanych i niekontrolowanych, C208 i C209), obejmujących 335 dorosłych pacjentów, którzy otrzymywali produkt SIRTURO w skojarzeniu ze schematem podstawowym przeciwprątkowych produktów leczniczych, zidentyfikowano działania niepożądane produktu SIRTURO. Podstawa oceny związków przyczynowych między działaniami niepożądanymi, a produktem SIRTURO nie ograniczała się tylko do tych badań, lecz wykorzystano także przegląd zbiorczych danych bezpieczeństwa z badań fazy I i IIa u osób dorosłych. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi (> 10,0% pacjentów), stwierdzonymi podczas leczenia produktem SIRTURO w badaniach kontrolowanych były: nudności (35,3% w grupie otrzymującej produkt SIRTURO vs. 25,7% w grupie placebo), ból stawów (29,4% vs. 20,0%), ból głowy (23,5% vs. 11,4%), wymioty (20,6% vs. 22,9%) i zawroty głowy (12,7% vs. 11,4%). Należy zapoznać się z Charakterystykami Produktów Leczniczych stosowanych w skojarzeniu z produktem SIRTURO w celu uzyskania informacji na temat ich działań niepożądanych.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

W poniższej tabeli przedstawiono działania niepożądane produktu SIRTURO stwierdzone podczas badań kontrolowanych u 102 dorosłych pacjentów leczonych produktem SIRTURO. Działania niepożądane wymienione poniżej sklasyfikowano zgodnie z klasyfikacją układów i narządów (SOC) oraz częstością występowania. Kategorie częstości zdefiniowano zgodnie z następującą konwencją: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$).

Klasyfikacja układów i narządów (SOC)	Kategoria częstości	Działanie niepożądane
Zaburzenia układu nerwowego	Bardzo często	ból głowy, zawroty głowy
Zaburzenia serca	Często	wydłużenie odstępu QT
Zaburzenia żołądka i jelit	Bardzo często	nudności, wymioty
	Często	biegunka
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Często	zwiększenie aktywności aminotransferaz*
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Bardzo często	ból stawów
	Często	ból mięśni

* Termin „zwiększenie aktywności aminotransferaz” obejmuje: zwiększenie aktywności AspAT, AlAT, zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, nieprawidłową czynność wątroby oraz zwiększenie aktywności aminotransferaz (patrz punkt poniżej).

Opis wybranych działań niepożądanych

Sercowo-naczyniowe

W kontrolowanym badaniu fazy IIb (C208), stwierdzano średnie wydłużenia w porównaniu do wartości początkowych, odstępu QTcF od pierwszej oceny w trakcie leczenia (9,9 ms w tygodniu 1 dla produktu SIRTURO, a 3,5 ms dla placebo). Największe średnie wydłużenie odstępu QTcF w porównaniu do wartości początkowych podczas 24 tygodni leczenia produktem SIRTURO, wynosiło 15,7 ms (w tygodniu 18). Po zakończeniu leczenia produktem SIRTURO (np. po tygodniu 24), wydłużenie odstępu QTcF w grupie produktu SIRTURO stopniowo zmniejszało się. Największe średnie wydłużenie odstępu QTcF w porównaniu do wartości początkowych w grupie placebo podczas pierwszych 24 tygodni wyniosło 6,2 ms (także w tygodniu 18) (patrz punkt 4.4).

W fazie IIb, otwartego badania (C209), w którym pacjenci bez innych możliwości leczenia otrzymywali inne produkty przeciwgruźlicze lecznicze, które wydłużają odstęp QT, w tym klofazyminę, jednoczesne stosowanie produktu SIRTURO skutkowało dodatkowym wydłużeniem odstępu QT, proporcjonalnym do liczby produktów leczniczych w schemacie, wydłużających odstęp QT.

U pacjentów otrzymujących sam produkt SIRTURO bez innych produktów leczniczych wydłużających odstęp QT stwierdzono maksymalne zwiększenie QTcF w porównaniu do wartości wyjściowych o 23,7 ms, bez przekroczenia czasu QT ponad 480 ms, podczas gdy u pacjentów z co najmniej 2 innymi produktami leczniczymi wydłużającymi odstęp QT stwierdzono maksymalne zwiększenie QTcF w porównaniu do wartości wyjściowych o 30,7 ms, skutkujące przekroczeniem czasu trwania QTcF u jednego pacjenta ponad 500 ms.

W bazie danych bezpieczeństwa nie udokumentowano przypadków *torsade de pointes* (patrz punkt 4.4). Dodatkowe informacje dotyczące pacjentów stosujących jednocześnie klofazyminę - patrz punkt 4.5, odstęp QT i jednoczesne stosowanie klofazyminy.

Zwiększenie aktywności aminotransferaz

Podczas badania C208 (faza 1 i 2), zwiększenie aktywności aminotransferaz, przekraczające co najmniej 3 x górną granicę normy, występowało częściej w grupie otrzymującej produkt SIRTURO (11/102 [10,8%] vs. 6/105 [5,7%]) w grupie otrzymującej placebo. W grupie otrzymującej produkt SIRTURO, większość tych zmian wystąpiło w ciągu 24 tygodni leczenia i były one odwracalne. Podczas fazy 2 badania C208 stwierdzono zwiększenie aktywności aminotransferaz u 7/79 (8,9%) pacjentów w grupie SIRTURO w porównaniu do 1/81 (1,2%) w grupie placebo.

Dzieci i młodzież

Ocena bezpieczeństwa stosowania bedakiliny oparta jest na danych pochodzących od 15 nastolatków w wieku co najmniej 14 lat z potwierdzoną lub prawdopodobną infekcją MDR-TB (patrz punkt 5.1). Generalnie, nie stwierdzono żadnych różnic w profilu bezpieczeństwa u tych nastolatków w porównaniu z obserwowanym w populacji dorosłych.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

4.9 Przedawkowanie

Nie zgłoszono przypadków zamierzonego lub przypadkowego przedawkowania bedakiliny podczas badań klinicznych. W badaniu u 44 dorosłych zdrowych osób, którzy przyjęli pojedynczą dawkę 800 mg produktu SIRTURO, stwierdzono działania niepożądane zbieżne ze stwierdzonymi w badaniach klinicznych podczas stosowania zalecanej dawki (patrz punkt 4.8).

Brak doświadczeń dotyczących leczenia ostrego przedawkowania produktu SIRTURO. W razie zamierzonego lub przypadkowego przedawkowania należy podjąć ogólne czynności podtrzymujące funkcje życiowe, w tym monitorowanie funkcji życiowych i EKG (odstęp QT). Dalsze postępowanie powinno być według wskazań klinicznych lub zgodnie z zaleceniami krajowego ośrodka zatruc, jeśli są dostępne. Dializa nie usunie bedakiliny z osocza, ponieważ wiąże się ona w znacznym stopniu z białkami osocza. Należy rozważyć monitorowanie stanu klinicznego.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwprątkowe, leki stosowane w leczeniu gruźlicy, inne; kod ATC: J04AK05

Mechanizm działania

Bedakilina jest diarylochinoliną. Bedakilina wybiórczo hamuje syntezę ATP (adenozyno-5'-trifosforan) prątków, kluczowy enzym biorący udział w wytwarzaniu energii *Mycobacterium tuberculosis*. Zahamowanie syntetazy ATP skutkuje działaniem bakteriobójczym na replikujące i niereplikujące prątki gruźlicy.

Działanie farmakodynamiczne

Bedakilina działa na *Mycobacterium tuberculosis* z minimalnym stężeniem hamującym (MIC) na wrażliwe i odporne szczepy (wielolekooporne, w tym o rozszerzonej oporności) w zakresie $\leq 0,008-0,12$ mg/l. Uważa się, że *N*-monodemetylowany metabolit (M2) nie odgrywa znaczącej roli w skuteczności klinicznej, z powodu małej średniej ekspozycji (23% do 31%) u ludzi i mniejszego działania przeciwprątkowego (3- do 6-razy mniejsze) w porównaniu do związku wyjściowego.

Wewnątrzkomórkowe działanie bakteriobójcze bedakiliny, głównie za pomocą makrofagów otrzewnowych i makrofagopodobnych linii komórkowych, było większe, niż jej działanie pozakomórkowe. Bedakilina działa bakteriobójczo również na uśpione (niereplikujące) prątki gruźlicy. W modelu zakażenia TB u myszy, bedakilina wykazała działanie bakteriobójcze i sterylizujące.

Bedakilina ma działanie bakteriostatyczne na wiele niegruźliczych gatunków prątków. *Mycobacterium xenopi*, *Mycobacterium novocastrense*, *Mycobacterium shimoidei* i niegruźlicze gatunki uważa się za dziedzicznie odporne na bedakilinę.

Zależności farmakokinetyczno-farmakodynamiczne

Nie stwierdzono u pacjentów zależności farmakokinetyczno-farmakodynamicznych w zakresie stężeń uzyskiwanych przy stosowaniu dawek terapeutycznych.

Mechanizmy oporności

Nabyte mechanizmy oporności dotyczące MIC bedakiliny obejmują mutację w genie *atpE*, który koduje syntazę ATP target, oraz w genie *Rv0678*, który reguluje ekspresję pompy wypływu MmpS5-MmpL5. Docelowe mutacje powstałe podczas badań nieklinicznych, prowadziły do zwiększenia wartości MIC bedakiliny od 8 do 133 razy, co skutkowało wartościami MIC w zakresie od 0,25 do 4,0 mg/l. W izolatach z badań nieklinicznych i klinicznych stwierdzano mutacje związane z wypływem. Prowadziło to do zwiększenia wartości MIC bedakiliny od 2 do 8 razy, co skutkowało wartościami MIC w zakresie od 0,25 do 0,50 mg/l. Większość izolatów opornych fenotypowo na bedakilinę wykazuje oporność krzyżową na kłofazyminę. Izolaty odporne na kłofazyminę mogą nadal być wrażliwe na bedakilinę.

Wpływ wysokich wartości MIC bedakiliny, obecność mutacji *Rv0678* na początku badań i (lub) zwiększenie wartości MIC bedakiliny po rozpoczęciu badań na wyniki mikrobiologiczne jest niejasny, z powodu małej liczby takich przypadków w badaniach II fazy.

Punkty graniczne – badanie wrażliwości

W razie możliwości, laboratorium mikrobiologiczne powinno dostarczyć lekarzowi wyniki wrażliwości *in vitro* na przeciwinfekcyjne produkty lecznicze, stosowane w lokalnych szpitalach oraz raporty okresowe, opisujące profil wrażliwości patogenów wewnątrzszpitalnych i środowiskowych. Te raporty powinny ułatwić lekarzowi wybór odpowiednich produktów leczniczych.

Punkty graniczne

Graniczne wartości minimalnego stężenia hamującego (MIC) są następujące:

Epidemiologiczne stężenie graniczne (ang. Epidemiological Cut-Off, ECOFF)	0,25 mg/l
Kliniczne punkty graniczne	$S \leq 0,25 \text{ mg/l}$; $R > 0,25 \text{ mg/l}$
S = wrażliwe	
R = oporne	

Gatunki bakterii wykazujące zwykle wrażliwość

Mycobacterium tuberculosis

Drobnoustroje wykazujące oporność dziedziczną

Mycobacterium xenopi

Mycobacterium novocastrense

Mycobacterium shimoidei

Drobnoustroje nie będące mykobakteriami

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Następujące definicje mają zastosowanie do użytych kategorii oporności:

Wielolekooporny szczep *Mycobacterium tuberculosis* (MDR_{H&R}-TB): izolat oporny na co najmniej izoniazyd i ryfampicynę, lecz wrażliwy na fluorochinolony i leki drugiego rzutu w iniekcjach.

Gruźlica o rozszerzonej oporności na leki typu:

pre-XDR-TB: izolat oporny na izoniazyd, ryfampicynę i (lub) jakikolwiek fluorochinolon lub co najmniej jeden lek iniekcyjny drugiego rzutu (ale nie fluorochinolon i lek iniekcyjny drugiego rzutu jednocześnie);

XDR-TB: izolat oporny na izoniazyd, ryfampicynę, jakikolwiek fluorochinolon i co najmniej jeden lek iniekcyjny drugiego rzutu.

Podwójnie zaślepienie, randomizowane badanie fazy IIb z kontrolą placebo (C208) oceniało działanie przeciwbakteryjne, bezpieczeństwo i tolerancję produktu SIRTURO u dorosłych pacjentów z niedawno wykrytym w płwocinie MDR_{H&R}- i pre-XDR-TB. Pacjenci otrzymywali produkt SIRTURO (n = 79) lub placebo (n = 81) przez 24 tygodnie w skojarzeniu z preferowanym 5-lekowym schematem podstawowym (BR), składającym się z etionamidu, kanamycyny, pirazynamidu, ofloksacyny i cykloseryny/teryzydnu.

Po zakończeniu 24-tygodniowej fazy badania, schemat podstawowy kontynuowano do 18 - 24 miesięcy leczenia wielolekoopornego zakażenia *Mycobacterium tuberculosis*. Końcowej oceny dokonano w tygodniu 120. Podstawowa demografia była następująca: mężczyźni 63,1%, mediana wieku 34 lata, rasa czarna 35%, a 15% pacjentów było HIV pozytywnych. Jamy w jednym z płuc stwierdzono u 58% pacjentów, a w obu płucach u 16%. Wśród pacjentów z pełnym statusem oporności 76% (84/111) było zakażonych szczepem MDR_{H&R}-TB, a 24% (27/111) szczepem pre-XDR-TB.

Produkt SIRTURO podawano w dawce 400 mg raz na dobę przez pierwsze 2 tygodnie, a następnie w dawce 200 mg 3 razy w tygodniu przez kolejne 22 tygodnie.

Pierwszorzędownym parametrem oceny był czas do konwersji posiewu płwociny (to znaczy odstęp czasowy pomiędzy pierwszą dawką produktu SIRTURO i pierwszym z dwu kolejnych negatywnych posiewów płwociny pobranych w odstępie co najmniej 25 dni) podczas leczenia produktem SIRTURO lub placebo (mediana czasu do konwersji wyniosła 83 dni dla grupy SIRTURO, 125 dni dla grupy placebo (iloraz ryzyka, 95% CI: 2,44 [1,57; 3,80]), p < 0,0001).

W grupie produktu SIRTURO nie stwierdzono lub stwierdzono tylko niewielkie różnice w czasie do konwersji posiewu oraz odsetkach konwersji pomiędzy pacjentami z pre-XDR-TB i pacjentami z MDR_{H&R}-TB.

Odsetki odpowiedzi w tygodniach 24 i 120 (np. około 6 miesięcy po przerwaniu całego leczenia) przedstawia Tabela 2.

Tabela 2: Status konwersji posiewu				
Status konwersji posiewu, n (%)	populacja mITT			
	n	SIRTURO/BR	n	Placebo/BR
Wszystkie z odpowiedzią w tygodniu 24	66	52 (78,8%)	66	38 (57,6%)
Pacjenci z MDR _{H&R} -TB	39	32 (82,1%)	45	28 (62,2%)
Pacjenci zakażeni z pre-XDR-TB	15	11 (73,3%)	12	4 (33,3%)
Wszystkie bez odpowiedzi* w tygodniu 24	66	14 (21,2%)	66	28 (42,4%)
Wszystkie z odpowiedzią w tygodniu 120	66	41 (62,1%)	66	29 (43,9%)
Pacjenci z MDR _{H&R} -TB	39 [#]	27 (69,2%)	46 ^{#§}	20 (43,5%)
Pacjenci zakażeni z pre-XDR-TB	15 [#]	9 (60,0%)	12 [#]	5 (41,7%)
Wszystkie bez odpowiedzi* w tygodniu 120	66	25 (37,9%)	66	37 (56,1%)
<i>Brak konwersji</i>	66	8 (12,1%)	66	15 (22,7%)
<i>nawrót</i> [†]	66	6 (9,1%)	66	10 (15,2%)
<i>Zakończenie leczenia lecz z konwersją</i>	66	11 (16,7%)	66	12 (18,2%)

* Pacjenci którzy zmarli podczas badania lub zakończyli badanie zostali sklasyfikowani jako brak odpowiedzi.

[†] Nawrót w badaniu rozpoznawano, gdy stwierdzono dodatni wynik posiewu po lub podczas leczenia po wcześniejszej konwersji posiewu płwociny.

[#] Dla 20 osób w populacji mITT (12 w grupie SIRTURO i 8 w grupie placebo) nie był dostępny zakres oporności na podstawie wyników centralnego laboratorium badania wrażliwości. Te osoby wykluczono z analizy podgrupy wg zakresu oporności szczepu *M tuberculosis*.

[§] Wyniki centralnego laboratorium badania wrażliwości były dostępne dla jednej dodatkowej osoby z grupy placebo po analizie pośredniej z 24 tygodni.

Otwarte badanie C209 oceniało bezpieczeństwo, tolerancję i skuteczność produktu SIRTURO w 24-tygodniowej terapii jako elementu zindywidualizowanego schematu leczenia 233 dorosłych pacjentów z dodatnim wynikiem posiewu w ciągu 6 miesięcy przed selekcją. Do badania włączono pacjentów z trzech kategorii oporności (MDR_{H&R}-, pre-XDR- i XDR-TB).

Pierwszorzędowy punkt końcowy skuteczności to czas do konwersji posiewu płwociny podczas leczenia produktem SIRTURO (mediana 57 dni, dla 205 pacjentów z wystarczającymi danymi). W tygodniu 24 konwersję posiewu płwociny stwierdzono u 163/205 (79,5%) pacjentów. Odsetki konwersji w tygodniu 24 były większe (87,1%; 81/93) u pacjentów z MDR_{H&R}-TB, 77,3% (34/44) u pacjentów z pre-XDR-TB i najmniejsze (54,1; 20/37) pacjentów z XDR-TB. Dla 32 osób w populacji mITT nie był dostępny zakres oporności na podstawie wyników centralnego laboratorium badania wrażliwości. Te osoby wykluczono z analizy podgrupy wg zakresu oporności szczepu *Mycobacterium tuberculosis*.

W tygodniu 120, konwersję posiewu płwociny stwierdzono u 148/205 (72,2%) pacjentów. Odsetki konwersji w tygodniu 120 były największe (73,1%; 68/93) u pacjentów z MDR_{H&R}-TB, 70,5% (31/44) u pacjentów z pre-XDR-TB, a najmniejsze (62,2%; 23/37) u pacjentów z XDR-TB.

Zarówno w tygodniu 24 jak i 120 odsetki odpowiedzi były większe u pacjentów stosujących 3 lub więcej czynnych substancji *in vitro* w ich schemacie podstawowym.

Ze 163 pacjentów z odpowiedzią w tygodniu 24, 139 pacjentów (85,3%) miało nadal odpowiedź w tygodniu 120. Dwudziestu czterech z tych pacjentów z odpowiedzią po 24 tygodniach (14,7%) zostało uznanych za nie mających odpowiedzi w tygodniu 120, z czego 19 pacjentów przedwcześnie przerwało badanie z powodu konwersji posiewu, a 5 pacjentów doświadczyło nawrotu. Z 42 pacjentów bez odpowiedzi w tygodniu 24, potwierdzoną konwersję posiewu po tygodniu 24 (np. po zakończeniu podawania bedakiliny lecz z kontynuacją schematu podstawowego) miało 9 pacjentów (21,4%), co utrzymywało się w tygodniu 120.

Śmiertelność

W randomizowanej fazie IIb badania (C208, faza 2) stwierdzono większy odsetek zgonów w grupie otrzymującej produkt SIRTURO (12,7%; 10/79 pacjentów) w porównaniu z placebo (3,7%; 3/81 pacjentów). Po tygodniu 120 zgłoszono jeden zgon w grupie SIRTURO i jeden zgon w grupie placebo. W grupie SIRTURO, wszystkie pięć zgonów spowodowanych gruźlicą miało miejsce u pacjentów, których status posiewu z płwociny z ostatniej wizyty określono jako „bez konwersji”. Przyczyny śmierci u pozostałych pacjentów otrzymujących SIRTURO były następujące: zatrucie alkoholem, zapalenie wątroby/marskość wątroby, wstrząs septyczny/zapalenie otrzewnej, incydent naczyniowo-mózgowy i wypadek motocyklowy. Jeden z dziesięciu zgonów w grupie SIRTURO (z powodu zatrucia alkoholowego) wystąpił podczas 24-tygodniowego okresu leczenia. Pozostałe 9 zgonów u otrzymujących SIRTURO wystąpiło po zakończeniu leczenia tym lekiem (zakres 86-911 dni po-SIRTURO; mediana 344 dni). Nie wyjaśniono zaobserwowanej dysproporcji zgonów pomiędzy grupami. Nie można było dostrzec charakterystycznych cech pomiędzy zgonem, konwersją posiewu płwociny, nawrotem, wrażliwością na inne produkty lecznicze stosowane w leczeniu gruźlicy, statusem infekcji ludzkim wirusem niedoboru odporności, lub nasileniem choroby. W trakcie badania nie było dowodów na poprzedzające znaczące wydłużenie odstępu QT lub klinicznie istotne zaburzenia rytmu serca u któregośkolwiek pacjenta, który zmarł.

W otwartym badaniu Fazy IIb (C209) zmarło 6,9% (16/233) pacjentów. Najczęstszą przyczyną zgonu zgłaszaną przez badacza była gruźlica (9 pacjentów). Wszyscy pacjenci z wyjątkiem jednego, którzy zmarli z powodu gruźlicy, nie mieli konwersji lub mieli nawrót. Przyczyny zgonów pozostałych pacjentów były różne.

Dzieci i młodzież

Farmakokinetyka, bezpieczeństwo stosowania i tolerancja produktu leczniczego SIRTURO w połączeniu ze schematem podstawowym zostały ocenione w badaniu C211, jednoramiennym, otwartym badaniu fazy 2, w którym włączono 15 pacjentów z medianą wieku 16 lat (zakres 14-17 lat), wadze od 38 do 75 kg, z których 80% było kobiet, 53,3% rasy czarnej, a 13,3% azjatyckiej. Pacjenci mieli potwierdzone lub prawdopodobne zakażenie MDR-TB i ukończyli co najmniej 24 tygodnie leczenia. SIRTURO podawano w dawce 400 mg raz dziennie przez pierwsze 2 tygodnie i 200 mg 3 razy/tydzień przez kolejne 22 tygodnie.

W podgrupie pacjentów z dodatnim wynikiem posiewu MDR-TB z płuc na początku badania, leczenie schematem obejmującym bedakilinę spowodowało konwersję do negatywnego wyniku posiewu u 75,0% (6/8 pacjentów ocenianych mikrobiologicznie) w 24. tygodniu.

Europejska Agencja Leków wstrzymała obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego SIRTURO w jednej lub kilku podgrupach populacji dzieci i młodzieży w leczeniu zakażenia wielolekoopornym szczepem *Mycobacterium tuberculosis* (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

Ten produkt leczniczy został dopuszczony do obrotu zgodnie z procedurą dopuszczenia warunkowego. Oznacza to, że oczekiwane są dalsze dowody, świadczące o korzyści ze stosowania produktu leczniczego.

Europejska Agencja Leków dokona, co najmniej raz do roku, przeglądu nowych informacji o tym produkcie leczniczym i, w razie konieczności, ChPL zostanie zaktualizowana.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Właściwości farmakokinetyczne bedakiliny badano u zdrowych dorosłych osób oraz u pacjentów z wielolekooporną gruźlicą w wieku 14 lat i starszych. Ekspozycja na bedakilinę była mniejsza u pacjentów z wielolekooporną gruźlicą niż u zdrowych osób.

Wełnianie

Maksymalne stężenia w osoczu (C_{max}) są typowo osiągnięte po około 5 godzinach od podania. C_{max} i pole powierzchni pod krzywą zależności stężenia w osoczu od czasu (AUC) zwiększały się proporcjonalnie do największych badanych dawek (pojedyncza dawka 700 mg raz na dobę, 400 mg dawki wielokrotne). Podawanie bedakiliny z jedzeniem zwiększało względną biodostępność o około 2 razy w porównaniu do podawania na czczo. Dlatego należy podawać bedakilinę z pokarmem, by zwiększyć jej biodostępność po podaniu doustnym.

Dystrybucja

Bedakilina wiąże się z białkami osocza w > 99,9% u wszystkich gatunków, w tym u ludzi. Wiązanie z białkami osocza *N*-monodemetylowanego metabolitu (M2) u ludzi wynosi co najmniej 99,8%. U zwierząt, bedakilina i jej czynny *N*-monodemetylowany metabolit (M2), są dystrybuowane w znacznym stopniu do większości tkanek, chociaż przenikanie do mózgu było niewielkie.

Metabolizm

CYP3A4 jest głównym izoenzymem CYP, uczestniczącym w metabolizmie *in vitro* bedakiliny i powstawaniu *N*-monodemetylo metabolitu (M2). *N*-demetylacja do M2 jest głównym szlakiem metabolicznym.

W warunkach *in vitro*, bedakilina nieznacznie hamowała działanie każdego z badanych enzymów CYP450 (CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8/9/10, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4, CYP3A4/5 i CYP4A) i nie indukowała działania CYP1A2, CYP2C9 lub CYP2C19.

Bedakilina i M2 nie są substratami P-gp w warunkach *in vitro*. Bedakilina jest w małym stopniu transportowana przez OCT1, OATP1B1 i OATP1B3 w warunkach *in vitro*, a M2 nie jest wcale transportowane. Bedakilina nie jest substratem MRP2 i BCRP w warunkach *in vitro*. Bedakilina i M2 nie hamują transporterów: P-gp, OATP1B1, OATP1B3, BCRP, OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, MATE1 i MATE2 w warunkach *in vitro* w stężeniach równoważnych klinicznemu zastosowaniu. Badanie w warunkach *in vitro* wykazało możliwe hamowanie BCRP przez bedakilinę w stężeniach osiągniętych w jelitach po podaniu doustnym. Znaczenie kliniczne tego odkrycia jest nieznane.

Eliminacja

Na podstawie badań przedklinicznych większość podanej dawki jest wydalana z kałem. Wydalanie bedakiliny z moczem w postaci niezmienionej wynosiło w badaniach klinicznych < 0,001% dawki, co wskazuje, że klirens nerkowy niezmienionej substancji czynnej jest nieistotny. Po osiągnięciu C_{max} , stężenia bedakiliny zmniejszają się trójwykładniczo. Średni końcowy okres półtrwania, zarówno bedakiliny jak i czynnego *N*-monodemetylowanego metabolitu (M2), wynosi około 5 miesięcy (w zakresie od 2 do 8 miesięcy). Ta długa faza eliminacji końcowej wynika prawdopodobnie z wolnego uwalniania bedakiliny i M2 z tkanek obwodowych.

Szczególne grupy pacjentów

Zaburzenia czynności wątroby

Badanie pojedynczej dawki produktu SIRTURO u 8 osób z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (Child-Pugh B) wykazało, że ekspozycja na bedakilinę i M2 (AUC_{672h}) była o 19% mniejsza w porównaniu do zdrowych osób. U pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby nie jest konieczne dostosowywanie dawki. Nie badano bedakiliny u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 4.2).

Zaburzenia czynności nerek

Produkt SIRTURO badano głównie u pacjentów z prawidłową czynnością nerek. Wydalanie nerkowe niezmięnionej bedakiliny jest nieistotne (< 0,001%).

W populacyjnej analizie farmakokinetyki u pacjentów z gruźlicą, leczonych produktem SIRTURO 200 mg trzy razy w tygodniu, nie stwierdzono by klirens kreatyniny (zakres: 40 do 227 ml/min) wpływał na parametry farmakokinetyczne bedakiliny. Dlatego nie oczekuje się, by łagodne lub umiarkowane zaburzenia czynności nerek miały istotny wpływ kliniczny na ekspozycję na bedakilinę. Jednakże u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny < 30 ml/min) lub krańcową niewydolnością nerek, wymagających hemodializy lub dializy otrzewnowej, stężenia bedakiliny mogą zwiększać się z powodu zmiany wchłaniania, dystrybucji i metabolizmu substancji czynnej, wtórnie do dysfunkcji nerek. Jako, że bedakilina wiąże się w znacznym stopniu z białkami osocza, jej usunięcie z osocza jest mało prawdopodobne za pomocą hemodializy lub dializy otrzewnowej.

Dzieci i młodzież

Średnią ekspozycję na bedakilinę w osoczu (AUC_{168h}) w 24 tygodniu szacowano na 178 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ (90% przedział prognozowania: 55,8–383 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$) u młodzieży w wieku od 12 do mniej niż 18 lat i ważącej co najmniej 30 kg, otrzymującej dawkę produktu SIRTURO dla dorosłych (400 mg raz dziennie przez pierwsze 2 tygodnie i 200 mg 3 razy/tydzień przez kolejne 22 tygodnie). U nastolatków o masie ciała od 30 do 40 kg przewidywano, że średnia ekspozycja na bedakilinę (AUC_{168h}) w 24. tygodniu będzie większa (średnio: 224 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$; 90% przedział prognozowania: 77,4–474 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$) w porównaniu do dorosłych pacjentów. Średnią ekspozycję na bedakilinę w osoczu (AUC_{168h}) u dorosłych w 24 tygodniu szacowano na 127 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ (przedział prognozowania 90%: 39,7–249 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$).

Nie badano właściwości farmakokinetycznych produktu SIRTURO u dzieci w wieku poniżej 14 lat lub o masie ciała mniejszej niż 38 kg.

Pacjenci w podeszłym wieku

Dostępne są ograniczone dane ($n = 2$) dotyczące stosowania produktu SIRTURO u pacjentów z gruźlicą w wieku 65 lat i starszych.

W populacyjnej analizie farmakokinetyki u pacjentów z gruźlicą (zakres wieku: 18 do 68 lat) leczonych produktem SIRTURO, nie stwierdzono by wiek miał wpływ na farmakokinetykę bedakiliny.

Rasa

W populacyjnej analizie farmakokinetyki u pacjentów z gruźlicą leczonych produktem SIRTURO, stwierdzono, że ekspozycja na bedakilinę była mniejsza u pacjentów rasy czarnej niż w pozostałych grupach etnicznych. Nie uważa się, by ta mniejsza ekspozycja miała znaczenie kliniczne, gdyż w badaniach klinicznych nie wykazano wyraźnego związku pomiędzy ekspozycją na bedakilinę, a odpowiedzią. Ponadto, odsetki odpowiedzi u pacjentów, którzy zakończyli fazę leczenia bedakiliną w badaniach klinicznych, były porównywalne pomiędzy różnymi grupami etnicznymi.

Płeć

W populacyjnej analizie farmakokinetyki u pacjentów z gruźlicą leczonych produktem SIRTURO, nie stwierdzono istotnych klinicznie różnic pomiędzy mężczyznami i kobietami.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Przeprowadzono badania toksykologiczne u zwierząt podając bedakilinę do 3 miesięcy myszom, do 6 miesięcy szczurom i do 9 miesięcy psom. Ekspozycja na bedakilinę (AUC) u szczurów i psów była podobna do ludzi. Bedakilinie towarzyszyło działanie na narządy docelowe, które obejmowały: układ fagocytów jednojądrzastych (MPS), mięśnie szkieletowe, wątrobę, żołądek, trzustkę i mięsień sercowy. Wszystkie działania toksyczne były kontrolowane klinicznie z wyjątkiem wpływu na MPS.

W MPS, u wszystkich gatunków stwierdzano także w różnych tkankach obciążone pigmentem i (lub) piankowate makrofagi, co jest zbieżne z fosfolipidozą. Znaczenie fosfolipidozy u ludzi jest nieznanne. Większość zaobserwowanych zmian wystąpiło po wydłużonym dawkowaniu dobowym i następującym zwiększeniu stężeń substancji czynnej w osoczu i tkankach. Po zakończeniu leczenia wszystkie wskaźniki toksyczności wykazywały co najmniej częściową poprawę do całkowitej poprawy.

W badaniu rakotwórczości u szczurów, bedakilina, stosowana w dużych dawkach 20 mg/kg/dobę u samców i 10 mg/kg/dobę u samic, nie indukowała żadnego, związanego z leczeniem, zwiększenia częstości występowania nowotworów. W porównaniu z ekspozycjami (AUC) stwierdzonymi u osób z MDR-TB w badaniach 2 fazy dotyczących bedakiliny, ekspozycje (AUC) u szczurów w dużych dawkach były podobne u samców i 2 razy większe u samic dla bedakiliny oraz 3 razy większe u samców i 2 razy większe u samic dla M2.

Badania *in vitro* i *in vivo* genotoksyczności wykazały, że bedakilina nie ma żadnego działania mutagennego ani klastogennego.

Bedakilina nie miała wpływu na płodność samic szczurów. Trzy z 24 samców szczurów, leczonych dużymi dawkami bedakiliny, nie rozmnożyły się w badaniu płodności. U tych zwierząt wykazano prawidłową spermatogenezę i liczbę plemników. Nie stwierdzono nieprawidłowości w budowie jąder i najądrzy po nawet 6-miesięcach podawania bedakiliny. Nie stwierdzono odpowiednich, związanych z bedakiliną, działań na parametry toksycznego wpływu na rozwój u szczurów i królików. Odpowiadająca ekspozycja w osoczu (AUC) była 2-razy większa u szczurów w porównaniu z ludźmi. U szczurów nie stwierdzono działań niepożądanych w badaniu rozwoju przed- i poporodowego przy ekspozycji w osoczu matki (AUC) podobnym do ludzi oraz ekspozycji u potomstwa 3-krotnie większej niż u dorosłych ludzi. Nie było wpływu bedakiliny podawanej matkom w jakiegokolwiek dawce na dojrzewanie płciowe, rozwój behawioralny, kojarzenie w pary, płodność czy zdolność do reprodukcji w generacji zwierząt F1. U potomstwa stwierdzono zmniejszenie masy ciała w grupach otrzymujących duże dawki podczas laktacji po ekspozycji na bedakilinę w mleku. Nie było to następstwem ekspozycji podczas życia płodowego. Stężenia bedakiliny w mleku były 6 do 12 razy większe niż maksymalne stężenie stwierdzone w osoczu matki.

Ocena ryzyka dla środowiska (ERA)

Badania oceniające ryzyko dla środowiska wykazały, że bedakilina ma potencjalnie trwałe, kumulujący się i toksyczny wpływ na środowisko (patrz punkt 6.6).

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Laktoza jednowodna
Skrobia kukurydziana
Hypromeloza
Polisorbat 20
Celuloza mikrokrystaliczna
Kroskarmeloza sodowa
Krzemionka, koloidalna bezwodna
Magnezu stearynian

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

Tabletki pakowane w:

- blistery z aluminium/folii aluminiowej: 3 lata
- butelki z polietylenu wysokiej gęstości (HDPE): 3 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących temperatury przechowywania produktu leczniczego.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Biała butelka z HDPE z zakrętką z polipropylenu z zabezpieczeniem, uniemożliwiającym otwarcie przez dzieci (PP) i zaplombowaną aluminiową folią, zawierająca 188 tabletek.

Pudełko tekturowe zawierające 4 wytłaczane blistery (zawierające po 6 tabletek). Tabletki umieszczone w blisterach z folii aluminium/aluminium.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Ten produkt leczniczy może stwarzać ryzyko dla środowiska (patrz punkt 5.3).

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami (patrz punkt 5.3).

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMERY POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 05 marca 2014
Data przedłużenia pozwolenia: 11 stycznia 2019

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

ANEKS II

- A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**
- E. SZCZEGÓLNE ZOBOWIĄZANIA DO WYKONANIA PO WPROWADZENIU DO OBROTU W SYTUACJI, GDY POZWOLENIE NA WPROWADZENIE DO OBROTU JEST UDZIELONE W PROCEDURZE DOPUSZCZENIA WARUNKOWEGO**

A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

Janssen Pharmaceutica NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgia

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania (patrz aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

• Okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tych produktów są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz *EURD*), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

D. WARUNKI I OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

• Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

E. SZCZEGÓLNE ZOBOWIĄZANIA DO WYKONANIA PO WPROWADZENIU DO OBROTU, GDY POZWOLENIE NA WPROWADZENIE DO OBROTU JEST UDZIELONE W PROCEDURZE DOPUSZCZENIA WARUNKOWEGO

To pozwolenie na dopuszczenie do obrotu zostało udzielone w procedurze dopuszczenia warunkowego i zgodnie z art. 14 ust. 7 rozporządzenia (WE) nr 726/2004, podmiot odpowiedzialny wykona następujące czynności, zgodnie z określonym harmonogramem:

Opis	Termin
<p>Podmiot odpowiedzialny oceni dodatkowo dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa bedakiliny w innym schemacie leczenia w porównaniu ze schematem który nie zawiera bedakiliny (potwierdzające badanie fazy III) po uzgodnieniu protokołu.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Coroczne aktualizacje postępów badania w ramach corocznych wniosków o rerejestrację • Zalecenia niezależnej komisji monitorowania danych (IDMC) w trakcie badania, gdy połowa pacjentów osiągnie W76: 4Q 2020 • Końcowa analiza – Raport z Badania Klinicznego 4Q 2023

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

PUDEŁKO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

SIRTURO 100 mg tabletki
bedakilina

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda tabletkę zawiera fumaran bedakiliny, co jest równoważne 100 mg bedakiliny.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera laktozę.

W celu uzyskania szczegółowych informacji należy zapoznać się z treścią ulotki dołączonej do opakowania.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

188 tabletek

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

Ten produkt leczniczy może stwarzać ryzyko dla środowiska.
Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/13/901/001

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

sirturo 100 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC:
SN:
NN:

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH

ETYKIETA BUTELKI

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

SIRTURO 100 mg tabletki
bedakilina

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda tabletkę zawiera fumaran bedakiliny, co jest równoważne 100 mg bedakiliny.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera laktozę.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

188 tabletek

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

Ten produkt leczniczy może stwarzać ryzyko dla środowiska.
Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/13/901/001

13. NUMER SERII

Lot

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

PUDEŁKO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

SIRTURO 100 mg tabletki
bedakilina

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda tabletki zawiera fumaran bedakiliny, co jest równoważne 100 mg bedakiliny.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera laktozę.

W celu uzyskania szczegółowych informacji należy zapoznać się z treścią ulotki dołączonej do opakowania.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

24 tabletki

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

Ten produkt leczniczy może stwarzać ryzyko dla środowiska.
Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/13/901/002

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

sirturo 100 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC:
SN:
NN:

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

BLISTER

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

SIRTURO 100 mg tabletki
bedakilina

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Janssen-Cilag International NV

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

SIRTURO, 100 mg, tabletki bedakilina

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Użytkownik leku też może w tym pomóc, zgłaszając wszelkie działania niepożądane, które wystąpiły po zastosowaniu leku. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane – patrz punkt 4.

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zażyciem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek SIRTURO i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed przyjęciem leku SIRTURO
3. Jak przyjmować lek SIRTURO
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek SIRTURO
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek SIRTURO i w jakim celu się go stosuje

Lek SIRTURO zawiera substancję czynną bedakilinę.

Lek SIRTURO jest rodzajem antybiotyku. Antybiotyki są lekami, które zabijają bakterie wywołujące choroby.

Lek SIRTURO jest stosowany w leczeniu gruźlicy płuc, zwanej wielolekooporną gruźlicą płuc, która jest oporna na leczenie innymi antybiotykami.

Lek SIRTURO należy zawsze przyjmować z innymi lekami stosowanymi w leczeniu gruźlicy.

Jest on stosowany u dorosłych i młodzieży (w wieku od 12 lat do mniej niż 18 lat i masie ciała co najmniej 30 kg).

2. Informacje ważne przed przyjęciem leku SIRTURO

Kiedy nie przyjmować leku SIRTURO:

- jeśli pacjent ma uczulenie na bedakilinę lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6). Nie należy przyjmować leku SIRTURO jeśli to dotyczy pacjenta. W razie wątpliwości należy porozmawiać z lekarzem lub farmaceutą przed zażyciem leku SIRTURO.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem przyjmowania leku SIRTURO należy omówić to z lekarzem, farmaceutą lub pielęgniarką jeśli:

- pacjent ma nieprawidłowy wynik EKG lub niewydolność serca;

- pacjent ma wrodzony zespół wydłużonego odstępu QT (zaburzenie przewodnictwa w mięśniu sercowym) lub zespół ten występuje w rodzinie pacjenta;
- pacjent ma niedoczynność tarczycy stwierdzoną w badaniu krwi;
- pacjent ma chorobę wątroby lub pije regularnie alkohol;
- pacjent ma zakażenie ludzkim wirusem niedoboru odporności (HIV).

Jeśli którakolwiek z powyższych sytuacji dotyczy pacjenta, lub pacjent nie jest pewny, należy porozmawiać z lekarzem, farmaceutą lub pielęgniarką przed zażyciem leku SIRTURO.

Dzieci i młodzież

U dzieci i młodzieży o masie ciała od 30 do 40 kg przewiduje się, że stężenie leku SIRTURO we krwi będzie większe niż u dorosłych. Może to wiązać się ze zwiększonym ryzykiem nieprawidłowego wyniku badania elektrokardiograficznego (wydłużenie odstępu QT) lub zwiększeniem aktywności enzymów wątrobowych (wykazane w badaniu krwi).

Nie należy podawać tego leku dzieciom (w wieku poniżej 12 lat i masie ciała mniej niż 30 kg), gdyż lek nie był badany u tych pacjentów.

SIRTURO a inne leki

Inne leki mogą wpływać na działanie leku SIRTURO. Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach stosowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować.

Poniżej przedstawiono przykłady leków, które często przyjmują pacjenci z wielolekooporną gruźlicą i które mogą wchodzić w interakcje z lekiem SIRTURO:

Lek (nazwa substancji czynnej)	Zastosowanie leku
ryfampicyna, ryfapentyna, ryfabutyna	leczenie niektórych zakażeń, jak gruźlica (leki przeciwprątkowe)
ketokonazol, flukonazol	leczenie zakażeń grzybiczych (leki przeciwgrzybicze)
efawirenz, etrawiryna, lopinawir/rytonawir	leczenie zakażeń HIV (antyretrowirusowe nienukleozydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy, antyretrowirusowe inhibitory proteazy)
klofazymina	leczenie niektórych zakażeń jak trąd (lek przeciwprątkowy)
karbamazepina, fenytoina	leki przeciwpadaczkowe
ziele dziurawca zwyczajnego (<i>Hypericum perforatum</i>)	lek ziołowy stosowany w stanach lękowych
cyprofloksacyna, erytromycyna, klarytromycyna	leczenie zakażeń bakteryjnych (antybiotyki)

Stosowanie leku SIRTURO z alkoholem

Nie wolno pić alkoholu podczas stosowania leku SIRTURO.

Ciąża i karmienie piersią

Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, przypuszcza, że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza lub farmaceuty przed zastosowaniem tego leku.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Pacjent może odczuwać zawroty głowy podczas przyjmowania leku SIRTURO. Jeśli tak się dzieje nie należy prowadzić pojazdów i obsługiwać maszyn.

Lek SIRTURO zawiera laktozę

Lek SIRTURO zawiera "laktozę" (rodzaj cukru). Jeśli pacjent ma nietolerancję lub problemy z trawieniem niektórych cukrów, należy powiedzieć o tym lekarzowi przed zastosowaniem leku.

3. Jak przyjmować lek SIRTURO

Ten lek należy zawsze przyjmować zgodnie z zaleceniami lekarza lub farmaceuty. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Lek SIRTURO musi zawsze być przyjmowany razem z innymi lekami przeciwgruźliczymi. Lekarz prowadzący zdecyduje, jakie inne leki pacjent powinien przyjmować razem z lekiem SIRTURO.

Stosowanie u dorosłych i młodzieży (w wieku 12 lat i starszych oraz o masie ciała co najmniej 30 kg)

Ile zażyć

Pacjent będzie przyjmował lek SIRTURO w terapii trwającej 24 tygodnie.

Pierwsze 2 tygodnie:

- 400 mg (4 tabletki po 100 mg) **raz na dobę**.

Od tygodnia 3 do tygodnia 24:

- 200 mg (2 tabletki po 100 mg) raz na dobę, lecz tylko **przez 3 dni w tygodniu**.
- Musi minąć co najmniej 48 godzin pomiędzy każdym zażyciem leku SIRTURO. Na przykład, można zażywać lek SIRTURO w poniedziałki, środy i piątki w każdym tygodniu od 3-tygodnia począwszy.

Może być konieczne przyjmowanie innych leków przeciwgruźliczych dłużej niż przez 6 miesięcy. Należy skonsultować się z lekarzem lub farmaceutą.

Przyjmowanie leku

- Lek SIRTURO należy przyjmować z posiłkiem. Pokarm jest potrzebny, by lek mógł osiągnąć odpowiednie stężenie w organizmie.
- Tabletki należy połykać w całości, popijając wodą.

Przyjęcie większej niż zalecana dawki leku SIRTURO

W przypadku zażycia większej niż zalecana dawki leku, należy niezwłocznie skontaktować się z lekarzem. Należy zabrać ze sobą opakowanie.

Pominięcie przyjęcia leku SIRTURO

W ciągu pierwszych 2 tygodni

- Należy pominąć zapomnianą dawkę, a następną przyjąć o zwykłej porze.
- Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

Od 3. tygodnia

- Należy przyjąć zapomnianą dawkę 200 mg tak szybko jak to możliwe.
- Powrócić do schematu stosowania trzy razy w tygodniu.

Jeśli pacjent pominie dawkę i nie wie co zrobić powinien porozmawiać z lekarzem lub farmaceutą.

Przerwanie przyjmowania leku SIRTURO

Nie należy przerywać stosowania leku SIRTURO bez wcześniejszego omówienia tego z lekarzem.

Pomijanie dawek lub nie ukończenie pełnej terapii może:

- spowodować, że leczenie nie będzie skuteczne, a stan gruźlicy pogorszy się,
- zwiększyć prawdopodobieństwo, że bakterie staną się odporne na lek. To oznacza, że nie będzie można wyleczyć choroby lekiem SIRTURO lub innymi lekami w przyszłości.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku, należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Bardzo często (może wystąpić częściej niż u 1 na 10 osób):

- ból głowy
- ból stawów
- zawroty głowy
- nudności lub wymioty.

Często (może wystąpić u mniej niż 1 na 10 osób):

- biegunka
- zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych (widoczne w badaniach krwi)
- ból i napięcie mięśni, niespowodowane ćwiczeniami
- nieprawidłowy wynik EKG zwany "wydłużenie odstępu QT". W razie omdlenia należy niezwłocznie skontaktować się z lekarzem.

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek SIRTURO

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku z napisem „EXP”. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

Ten produkt leczniczy może stwarzać ryzyko dla środowiska.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek SIRTURO

- Substancją czynną leku jest bedakilina. Każda tabletką zawiera fumaran bedakiliny, co jest równoważne 100 mg bedakiliny.
- Pozostałe składniki to: krzemionka koloidalna bezwodna, kroskarmeloza sodowa, hypromeloza, laktoza jednowodna, magnezu stearynian, skrobia kukurydziana, celuloza mikrokrystaliczna, polisorbat 20.

Jak wygląda SIRTURO i co zawiera opakowanie

Niepowlékana, biała lub biaława, okrągła, obustronnie wypukła tabletką, o średnicy 11 mm, z wytłoczonym „T” nad "207" po jednej stronie i "100" po drugiej stronie.

Butelka z tworzywa sztucznego zawierająca 188 tabletek.

Pudełko kartonowe zawierające 4 blistry. Każdy blister zawiera 6 tabletek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Podmiot odpowiedzialny

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

Wytwórca

Janssen Pharmaceutica NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgia

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

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 Κρασιδιώτη 226
Λατσιά
CY-2234 Λευκωσία
Τηλ: +357 22 207 700

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

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

Latvija

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

United Kingdom

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

Data ostatniej aktualizacji ulotki:

Ten lek został warunkowo dopuszczony do obrotu. Oznacza to, że oczekuje się na więcej danych dotyczących leku. Europejska Agencja Leków dokona co najmniej raz w roku przeglądu nowych informacji o leku i w razie konieczności treść tej ulotki zostanie zaktualizowana.

Inne źródła informacji

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu/>.