

ANEXA I

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate. Vezi pct. 4.8 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

SIRTURO 100 mg comprimate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat conține fumarat de bedaquilină echivalent cu bedaquilină 100 mg.

Excipient cu efect cunoscut

Fiecare comprimat conține lactoză 145 mg (sub formă de monohidrat).

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimate.

Comprimate nefilmate rotunde, biconvexe, de culoare albă până la aproape albă, cu diametrul de 11 mm, inscripționate cu "T" / "207" pe una dintre fețe și cu "100" pe cealaltă față.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

SIRTURO este indicat la adulți și adolescenți (cu vârsta cuprinsă între 12 și maximum 18 ani și cu greutatea corporală de cel puțin 30 kg) ca parte a unei scheme de tratament asociat corespunzător pentru tuberculoza pulmonară multi-drog rezistentă (MDR-TB) atunci când un tratament eficient nu poate fi altfel alcătuit din motive de rezistență sau tolerabilitate (vezi pct. 4.2, 4.4 și 5.1). Trebuie avute în vedere ghidurile oficiale privind utilizarea adecvată a agenților antibacterieni.

4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul cu SIRTURO trebuie inițiat și monitorizat de un medic cu experiență în managementul *Mycobacterium tuberculosis* multi-drog rezistent.

SIRTURO trebuie administrat în asociere cu cel puțin trei medicamente pentru care culturile bacteriene ale pacienților au prezentat sensibilitate *in vitro*. În cazul în care rezultatele testelor *in vitro* nu sunt disponibile, tratamentul poate fi inițiat cu SIRTURO în asociere cu cel puțin patru medicamente la care este probabil să fie sensibilă tulpina izolată de la pacient. În alegerea schemei de tratament asociat corespunzător, trebuie avute în vedere ghidurile OMS. Tratamentul cu celelalte medicamente trebuie continuat după încheierea tratamentului cu SIRTURO. Pentru recomandări cu privire la dozele specifice ale medicamentelor administrate în asociere cu SIRTURO citiți Rezumatul caracteristicilor produsului corespunzător.

Se recomandă administrarea SIRTURO prin terapie direct observată (DOT - *directly observed therapy*).

Doze

Doza recomandată de SIRTURO este prezentată în tabelul de mai jos:

Tabelul 1: Doza recomandată de SIRTURO

Populație	Recomandarea de doză
Adulți (18 ani și peste)	<ul style="list-style-type: none">Săptămânile 1-2: 400 mg (4 comprimate de 100 mg) o dată pe ziSăptămânile 3-24: 200 mg (2 comprimate de 100 mg) de trei ori pe săptămână (cu un interval de cel puțin 48 de ore între doze).
Adolescenți (12 ani și maximum 18 ani și greutatea corporală de cel puțin 30 kg)	

Durata tratamentului

Durata totală a tratamentului cu SIRTURO este de 24 de săptămâni. Date privind o durată mai lungă de tratament sunt foarte limitate. În cazul pacienților cu rezistență extensivă la medicamente, atunci când tratamentul cu SIRTURO se consideră necesar peste 24 de săptămâni pentru a obține un tratament curativ, o durată mai lungă a tratamentului poate fi luată în considerare numai de la caz la caz și sub supravegherea atentă a siguranței (vezi pct. 4.8).

Omiterea unei doze

Pacienților trebuie să li se recomande să ia SIRTURO exact așa cum le este prescris și să finalizeze întreaga durată a tratamentului.

Dacă se omite o doză în timpul primelor două săptămâni de tratament, pacienții nu trebuie să compenseze doza omisă, ci trebuie să continue cu schema de tratament obișnuită.

Dacă se omite o doză începând cu săptămâna a treia, pacienții trebuie să ia doza de 200 mg omisă cât mai curând posibil și apoi să revină la schema de tratament cu trei administrări pe săptămână.

Vârstnici (cu vârsta ≥ 65 de ani)

Există date clinice limitate ($n = 2$) privind utilizarea SIRTURO la pacienți vârstnici.

Insuficiența hepatică

Nu este necesară ajustarea dozei de SIRTURO la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară sau moderată (vezi pct. 5.2). SIRTURO trebuie utilizat cu prudență la pacienții cu insuficiență hepatică moderată (vezi pct. 5.2). SIRTURO nu a fost studiat la pacienți cu insuficiență hepatică severă și în consecință nu se recomandă la această categorie de pacienți.

Insuficiența renală

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată. SIRTURO trebuie utilizat cu prudență la pacienții cu insuficiență renală severă (clearance al creatininei < 30 ml/min) sau cu boală renală în stadiul terminal ce necesită hemodializă sau dializă peritoneală (vezi pct. 5.2).

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea SIRTURO la copii cu vârsta sub < 12 ani sau cu greutatea corporală mai mică de 30 kg nu au fost încă stabilite.

Nu sunt disponibile date.

SIRTURO poate fi inclus în schema de tratament pentru adolescenți cu vârsta mai mare sau cel puțin egală de 12 ani și care au greutatea corporală de cel puțin 30 kg cu MDR-TB probabilă sau confirmată, diagnosticată pe baza semnelor și a simptomelor de MDR-TB pulmonară, pe baza contextului epidemiologic adecvat și în acord cu ghidurile internaționale/locale (vezi pct. 4.1).

Mod de administrare

SIRTURO trebuie administrat pe cale orală, împreună cu alimente, deoarece administrarea cu alimente crește biodisponibilitatea orală de aproximativ 2 ori (vezi pct. 5.2). Comprimatul de SIRTURO trebuie înghițit întreg, cu apă.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Nu există date clinice cu privire la utilizarea SIRTURO pentru a trata:

- tuberculoza extra-pulmonară (de exemplu, sistemul nervos central, sistemul osos)
- infecțiile cauzate de speciile de micobacterii altele decât *Mycobacterium tuberculosis*
- infecția latentă cu *Mycobacterium tuberculosis*

Nu există date clinice cu privire la utilizarea SIRTURO ca parte a unei scheme de tratament asociat utilizat în tratamentul *Mycobacterium tuberculosis* sensibile la medicament.

Rezistența la bedaquilină

Bedaquilina trebuie utilizată numai într-o schemă de tratament asociat corespunzător pentru tratamentul MDR-TB, în conformitate cu recomandările ghidurilor oficiale, precum cele emise de OMS, cu scopul de a preveni dezvoltarea rezistenței la bedaquilină.

Mortalitatea

În cadrul studiului C208 cu durata de 120 de săptămâni, efectuat la adulți, în care SIRTURO a fost administrat timp de 24 de săptămâni în asociere cu un tratament de fond, în grupul de tratament cu SIRTURO au avut loc mai multe decese comparativ cu grupul placebo (vezi pct. 5.1). Dezechilibrul în ceea ce privește decesele nu a fost explicat; nu au fost găsite dovezi pentru o relație de cauzalitate cu tratamentul cu SIRTURO. Pentru informații suplimentare cu privire la decesele din cadrul studiului C209, a se vedea pct. 5.1.

Siguranța cardiovasculară

Bedaquilina prelungeste intervalul QTc. O electrocardiogramă trebuie efectuată înainte de inițierea tratamentului și cel puțin o dată pe lună după inițierea tratamentului cu bedaquilină. Concentrațiile plasmatiche de potasiu, calciu și magneziu trebuie evaluate la inițiere și corectate dacă au valori anormale. Monitorizarea ulterioară a electroliților trebuie efectuată în cazul în care este detectată prelungirea intervalului QT (vezi pct. 4.5 și 4.8).

În cazul administrării bedaquilinei concomitent cu alte medicamente ce prelungesc intervalul QT (incluzând delamanid și levofloxacină), nu se poate exclude un efect suplimentar sau sinergic asupra prelungirii intervalului QT (vezi pct. 4.5). Se recomandă prudență atunci când se prescrie bedaquilină concomitent cu alte medicamente care au un risc cunoscut de prelungire a intervalului QT. În cazul în care este necesară administrarea unor astfel de medicamente concomitent cu bedaquilina, se recomandă monitorizarea clinică, inclusiv evaluarea frecventă a electrocardiografelei.

În cazul în care este necesară administrarea de clofazimină concomitent cu bedaquilina, se recomandă monitorizarea clinică, inclusiv evaluarea frecventă cu ajutorul electrocardiografelei (vezi pct. 4.5).

Cu excepția cazului în care beneficiile bedaquilinei sunt considerate mai importante decât riscurile potențiale, nu se recomandă inițierea tratamentului cu SIRTURO la pacienții cu următoarele,

- Insuficiență cardiacă;
- Interval QT corectat după metoda Fridericia (QTcF) > 450 ms (confirmat prin electrocardiogramă repetată);

- Antecedente personale sau heredocolaterale de prelungire congenitală a intervalului QT;
- Antecedente personale sau prezența hpotiroidismului;
- Antecedente personale sau prezența bradiaritmiei;
- Antecedente personale de „torsada vârfurilor”;
- Administrare concomitentă de antibiotice fluorochinolone care au un potențial de prelungire semnificativă a intervalului QT (cum sunt gatifloxacină, moxifloxacină și sparfloxacină)
- Hipokalemie.

Tratamentul cu SIRTURO trebuie întrerupt dacă pacientul dezvoltă:

- Aritmie ventriculară clinic semnificativă
- Un interval QTcF de > 500 ms (confirmat prin electrocardiogramă repetată).

În cazul apariției sincopelor, o electrocardiogramă trebuie efectuată pentru a detecta orice prelungire a intervalului QT.

Siguranța hepatică

În cadrul studiilor clinice, în timpul administrării de SIRTURO împreună cu tratamentul de fond s-au observat creșteri ale valorilor transaminazelor sau creșteri ale valorilor aminotransferazelor asociate cu valori ale bilirubinei totale de $\geq 2x$ LSN (vezi pct. 4.8). Pacienții trebuie monitorizați pe parcursul întregului tratament, deoarece creșterea valorilor enzimelor hepatice a apărut lent și progresiv pe parcursul celor 24 de săptămâni. Se monitorizează simptomele și testele de laborator (ALT, AST, fosfataza alcalină și bilirubina) la inițiere, lunar în timpul tratamentului, și la nevoie. Dacă valorile AST sau ALT depășesc de 5 ori limita superioară a valorilor normale atunci schema de tratament trebuie revizuită și tratamentul cu SIRTURO și/sau cu orice medicament hepatotoxic de fond trebuie întrerupt.

În timpul tratamentului cu SIRTURO trebuie evitate alte medicamente hepatotoxice și alcoolul etilic, în special la pacienții cu rezervă hepatică insuficientă.

Copii și adolescenți

La adolescenții cu o greutate cuprinsă între 30 și 40 kg, se estimează că expunerea medie va fi mai mare comparativ cu pacienții adulți (vezi pct. 5.2). Aceasta poate fi asociată cu un risc crescut de prelungire a intervalului QT sau hepatotoxicitate.

Interacțiuni cu alte medicamente

Inductori ai CYP3A4

Bedaquilina este metabolizată prin CYP3A4. Administrarea de bedaquilină concomitent cu medicamente care induc CYP3A4 poate scădea concentrațiile plasmatice de bedaquilină, reducându-i astfel efectul terapeutic. Prin urmare, trebuie evitată administrarea de bedaquilină concomitent cu inductori moderați sau puternici ai CYP3A4 utilizați sistemic (vezi pct. 4.5).

Inhibitori ai CYP3A4

Administrarea de bedaquilină concomitent cu inhibitori moderați sau puternici ai CYP3A4 poate crește expunerea sistemică la bedaquilină, ceea ce are potențialul de a crește riscul de reacții adverse (vezi pct. 4.5). Prin urmare, trebuie evitată asocierea de bedaquilină și inhibitori moderați sau puternici ai CYP3A4 utilizați sistemic timp de peste 14 zile consecutiv. Dacă este necesară administrarea concomitentă, se recomandă monitorizarea mai frecventă a electrocardiografei și monitorizarea transaminazelor.

Pacienți cu infecție cu virusul imunodeficienței umane (HIV)

Nu există date clinice privind siguranța și eficacitatea bedaquilinei atunci când este administrată concomitent cu medicamente antiretrovirale.

Există date clinice restrânse cu privire la eficacitatea bedaquilinei, doar la pacienții adulți infectați HIV, cărora nu li s-a administrat terapie antiretrovirală (TARV). Acei pacienți studiați au prezentat numărul de celule CD4+ mai mare de 250×10^6 celule/l ($N = 22$; vezi pct.4.5).

Intoleranța la lactoză și deficiența de lactază

SIRTURO conține lactoză. Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit de lactază total sau sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

In vivo, eliminarea bedaquilinei nu a fost pe deplin descrisă. CYP3A4 este principala enzimă CYP implicată în metabolizarea *in vitro* a bedaquilinei și în formarea metabolitului *N*-monodesmetil (M2). Excreția urinară a bedaquilinei este neglijabilă. Bedaquilina și M2 nu sunt substraturi sau inhibitori ai glicoproteinei P.

Inductori CYP3A4

Expunerea la bedaquilină poate fi redusă în timpul administrării concomitente cu inductori ai CYP3A4.

În cadrul unui studiu pentru evaluarea interacțiunilor în care s-a folosit o doză unică de bedaquilină și rifampicină (inductor puternic) administrată o dată pe zi la subiecți adulți sănătoși, expunerea (ASC) la bedaquilină s-a redus cu 52% [Î 90% (-57; -46)]. Din cauza posibilității de scădere a efectului terapeutic al bedaquilinei ca urmare a scăderii expunerii sistemice, trebuie evitată administrarea de bedaquilină concomitent cu alți inductori moderați sau puternici (de exemplu, efavirenz, etravirină, rifamicine inclusiv rifampicină, rifapentină și rifabutină, carbamazepină, fenitoină, sunătoare (*Hypericum perforatum*)) ai CYP3A4 utilizați sistemic.

Inhibitori CYP3A4

Expunerea la bedaquilină poate crește în timpul administrării concomitent cu inhibitori ai CYP3A4.

Administrarea de scurtă durată de bedaquilină și ketoconazol (inhibitor CYP3A4 puternic) la subiecți adulți sănătoși a crescut expunerea (ASC) la bedaquilină cu 22% [Î 90% (12; 32)]. Un efect mai pronunțat asupra bedaquilinei se poate observa în timpul administrării concomitente prelungite cu ketoconazol sau alți inhibitori ai CYP3A4.

Nu există date de siguranță din studiile cu doze multiple de bedaquilină în care au fost folosite doze mai mari decât cele indicate. Din cauza riscului potențial de reacții adverse ca urmare a creșterii expunerii sistemice, trebuie evitată administrarea prelungită de bedaquilină concomitent cu inhibitori moderați sau puternici ai CYP3A4 (de exemplu, ciprofloxacina, eritromicina, fluconazol, claritromicina, ketoconazol, ritonavir) utilizați sistemic pe o perioadă de peste 14 zile consecutiv. Dacă este necesară administrarea concomitentă, se recomandă monitorizarea mai frecventă a electrocardiograamei și monitorizarea transaminazelor (vezi pct. 4.4).

Alte medicamente antituberculoase

Administrarea de scurtă durată de bedaquilină concomitent cu izoniazidă/pirazinamidă la subiecți adulți sănătoși nu a avut ca rezultat modificări clinic relevante ale expunerii (ASC) la bedaquilină, izoniazidă sau pirazinamidă. Nu este necesară ajustarea dozelor de izoniazidă sau pirazinamidă în timpul administrării concomitente cu bedaquilină.

În cadrul unui studiu clinic controlat placebo la pacienți cu *Mycobacterium tuberculosis* multi-drog rezistentă, nu s-a observat niciun impact semnificativ al administrării concomitente de bedaquilină asupra farmacocineticii etambutol, kanamicinei, pirazinamidei, ofloxacinei sau cicloserinei.

Medicamente antiretrovirale

În cadrul unui studiu pentru evaluarea interacțiunilor cu o doză unică de bedaquilină și doze multiple de lopinavir/ritonavir la adulți, expunerea (ASC) la bedaquilină a crescut cu 22% [ÎI 90% (11; 34)]. Un efect mai pronunțat asupra expunerii plasmatice la bedaquilină se poate observa în timpul administrării prelungite concomitent cu lopinavir/ritonavir. Datele publicate cu privire la pacienți adulți tratați cu bedaquilină ca parte a tratamentului pentru TB multidrog-rezistentă și a terapiei antiretrovirale bazate pe lopinavir/ritonavir, au arătat că expunerea (ASC) la bedaquilină pe parcursul a 48 de ore a crescut de aproximativ 2 ori. Această creștere este cauzată, probabil de ritonavir. SIRTURO poate fi utilizat cu prudență atunci când se administrează concomitent cu lopinavir / ritonavir doar în cazul în care beneficiile depășesc riscurile. O creștere a expunerii plasmatice la bedaquilină ar fi de așteptat atunci când este administrată concomitent cu alți inhibitori de protează HIV potențați cu ritonavir. Trebuie menționat că nu se recomandă o modificare a dozei de bedaquilină în cazul administrării concomitente cu lopinavir/ritonavir sau cu alți inhibitori de protează HIV potențați cu ritonavir. Nu sunt disponibile date care să susțină administrarea unei doze mai mici de bedaquilină în astfel de circumstanțe.

Administrarea concomitentă a unei doze unice de bedaquilină și a unor doze multiple de nevirapină la adulți nu a determinat modificări clinic relevante ale expunerii la bedaquilină. Nu sunt disponibile date clinice privind administrarea concomitentă de bedaquilină și agenți antiretrovirali la pacienți adulți cu infecție concomitentă cu virusul imunodeficienței umane/*Mycobacterium tuberculosis* multi-drog rezistente (vezi pct. 4.4). Efavirenz este un inductor moderat al activității CYP3A4 și administrarea concomitentă cu bedaquilină poate determina reducerea expunerii și pierderea activității bedaquilinei și este, prin urmare, nerecomandată.

Medicamente care prelungesc intervalul QT

Sunt disponibile informații limitate asupra unei eventuale interacțiuni farmacodinamice între bedaquilină și medicamente care prelungesc intervalul QT. În cadrul unui studiu de interacțiune cu bedaquilină și ketoconazol, un efect mai pronunțat asupra QTc s-a observat după administrarea concomitentă repetată de bedaquilină și ketoconazol la adulți decât după administrarea repetată a fiecărui medicament separat. Nu se poate exclude un efect suplimentar sau sinergic al bedaquilinei asupra prelungirii QT în cazul administrării concomitent cu alte medicamente care prelungesc intervalul QT și este recomandată monitorizare frecventă (vezi pct. 4.4).

Intervalul QT și utilizarea concomitentă de clofazimină

În cadrul unui studiu deschis, de fază IIb, creșterile medii ale QTcF au fost mai mari la cei 17 subiecți adulți cărora li s-a administrat concomitent clofazimină în săptămâna 24 (modificarea medie față de valoarea de referință de 31,9 ms) comparativ cu subiecții cărora nu li s-a administrat concomitent clofazimină în săptămâna 24 (modificarea medie față de valoarea de referință de 12,3 ms) (vezi pct. 4.4).

Copii și adolescenți

Au fost efectuate studii privind interacțiunile numai la adulți.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Sunt disponibile date limitate privind utilizarea SIRTURO la femei gravide. Studiile la animale nu au indicat efecte dăunătoare directe sau indirecte în ceea ce privește toxicitatea asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3).

Ca măsură de precauție, evitați utilizarea de SIRTURO în timpul sarcinii cu excepția cazului în care se consideră că beneficiile terapiei depășesc riscurile.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă bedaquilina sau metaboliții acesteia se excretă în laptele uman.

La șobolani, concentrațiile de bedaquilină în lapte au fost între 6 și 12 ori mai mari decât concentrațiile maxime plasmatiche observate la mame. În timpul perioadei de alăptare, la grupul tratat cu doze mari s-au observat scăderi ale greutateii corporale a puilor (vezi pct. 5.3).

Din cauza potențialului de reacții adverse la nou-născuții alăptați, trebuie luată decizia fie de a întrerupe alăptarea, fie de a întrerupe/de a se abține de la tratamentul cu SIRTURO având în vedere beneficiul alăptării pentru copil și beneficiul tratamentului pentru mamă.

Fertilitatea

Nu sunt disponibile date privind efectul bedaquilinei asupra fertilității la om. La femelele șobolan, nu au existat efecte asupra capacității de împerechere sau a fertilității în timpul tratamentului cu bedaquilină, cu toate acestea s-au observat anumite efecte la șobolanii masculi (vezi pct. 5.3).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Bedaquilina poate avea o influență minoră asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. Amețeala a fost raportată la unii pacienți care iau bedaquilină și trebuie luată în considerare în momentul evaluării capacității pacientului de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje (vezi pct. 4.8).

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Pentru SIRTURO, reacțiile adverse la medicament au fost identificate din datele cumulate ce provin din studii clinice de fază I și fază II (atât controlate, cât și necontrolate, C208 și C209) ce cuprind 335 pacienți adulți care au fost tratați cu SIRTURO în asociere cu un tratament de fond ce constă în medicamente antituberculoase. Baza pentru evaluarea cauzalității între reacțiile adverse la medicament și SIRTURO nu s-a limitat la aceste studii, ci a inclus și o evaluare a datelor de siguranță cumulate din studii de fază I și fază IIa la adulți. Cele mai frecvente reacții adverse la medicament (> 10,0% dintre pacienți) în timpul tratamentului cu SIRTURO în studiile clinice controlate au fost greața (35,3% în grupul de tratament cu SIRTURO comparativ cu 25,7% în grupul placebo), artralgiile (29,4% comparativ cu 20,0%), cefalee (23,5% comparativ cu 11,4%), vărsături (20,6% comparativ cu 22,9%) și amețeli (12,7% comparativ cu 11,4%). Pentru reacțiile adverse specifice medicamentelor administrate în asociere cu SIRTURO citiți Rezumatul caracteristicilor produsului corespunzător.

Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel

Reacțiile adverse la medicament raportate pentru SIRTURO în cadrul studiilor clinice controlate la 102 pacienți adulți tratați cu SIRTURO sunt prezentate în tabelul de mai jos.

Reacțiile adverse la medicament sunt prezentate pe aparate, sisteme și organe (ASO) și în funcție de frecvență. Categoriile de frecvență sunt definite astfel: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$) și mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$).

Aparate, Sisteme și Organe (ASO)	Categoria de frecvență	Reacții adverse
Tulburări ale sistemului nervos	Foarte frecvente	Cefalee, amețeli
Tulburări cardiace	Frecvente	Prelungirea intervalului QT la electrocardiogramă
Tulburări gastro-intestinale	Foarte frecvente	Greață, vărsături
	Frecvente	Diaree
Tulburări hepatobiliare	Frecvente	Creșterea transaminazelor*

Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Foarte frecvente	Artralгии
	Frecvente	Mialгии

* Termenii reprezentați prin ‘creșterea transaminazelor’ includ creșterea AST, creșterea ALT, creșterea enzimelor hepatice, anomalii ale funcției hepatice și creșterea transaminazelor (vezi pct. mai jos).

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Efecte cardiovasculare

În cadrul studiului controlat de fază IIb (C208), au fost observate creșteri medii ale QTcF de la momentul inițial începând cu prima evaluare în timpul tratamentului (9,9 ms în săptămâna 1 pentru SIRTURO și 3,5 ms pentru placebo). Cea mai mare creștere medie de la momentul inițial a QTcF în timpul celor 24 de săptămâni de tratament cu SIRTURO a fost de 15,7 ms (în săptămâna 18). După încheierea tratamentului cu SIRTURO (adică după săptămâna 24), creșterile QTcF în grupul de tratament cu SIRTURO au devenit treptat mai puțin pronunțate. Cea mai mare creștere medie de la momentul inițial a QTcF în grupul placebo în timpul primelor 24 de săptămâni a fost de 6,2 ms (de asemenea în săptămâna 18) (vezi pct. 4.4).

În studiul de fază IIb, deschis (C209), au fost incluși și pacienții fără opțiuni de tratament care au primit alte medicamente antituberculoase care prelungesc intervalul QT, inclusiv clofazimină, concomitent cu SIRTURO, ceea ce a determinat prelungirea suplimentară a intervalului QT, proporțional cu numărul de medicamente care prelungesc intervalul QT din schema de tratament. Pacienții cărora li s-a administrat SIRTURO în monoterapie fără nici un alt medicament care prelungeste intervalul QT au dezvoltat o creștere maximă a QTcF medie față de momentul inițial de 23,7 ms cu o durată a QT în exces de 480 ms, în timp ce pacienții cu cel puțin 2 alte medicamente ce prelungesc intervalul QT au dezvoltat o prelungire maximă a QTcF medie de 30,7 ms peste momentul inițial, rezultând într-o durată a QTcF în exces de 500 ms la un pacient.

Nu au existat cazuri documentate de torsadă a vârfulilor în baza de date de siguranță (vezi pct. 4.4). Vezi pct. 4.5, intervalul QT și utilizarea concomitentă clofazimină, pentru informații suplimentare cu privire la pacienții care utilizează concomitent clofazimină.

Creșterea transaminazelor

În studiul C208 (etapa 1 și 2), creșterea transaminazelor de cel puțin 3xLSN a apărut mai frecvent la grupul de tratament cu SIRTURO (11/102 [10,8%]) comparativ cu grupul placebo 6/105 [5,7]. În grupul de tratament cu SIRTURO, majoritatea acestor creșteri s-au produs pe parcursul celor 24 de săptămâni de tratament și au fost reversibile. În timpul fazei de investigație din etapa a 2-a a studiului C208, creșterea aminotransferazelor a fost raportată la 7/79 (8,9%) dintre pacienții din grupul de tratament cu SIRTURO comparativ cu 1/81 (1,2%) în grupul de tratament cu placebo.

Copii și adolescenți

Evaluarea siguranței în administrare a bedaquilinei se bazează pe date provenind de la 15 adolescenți cu vârsta mai mare sau cel puțin egală de 14 ani cu infecție cu MDR-TB confirmată sau probabilă (vezi pct. 5.1).

În ansamblu, nu a existat nici un indiciu de diferențe în ceea ce privește profilul de siguranță la acești adolescenți comparativ cu cele observate în rândul populației adulte.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Este importantă raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

În timpul studiilor clinice nu s-au raportat cazuri de supradozaj acut cu bedaquilină, intenționat sau accidental. În cadrul unui studiu la 44 de subiecți adulți sănătoși cărora li s-a administrat o doză unică

de 800 mg de SIRTURO, reacțiile adverse au fost în concordanță cu cele observate în studiile clinice la dozele recomandate (vezi pct. 4.8).

Nu există experiență în tratamentul supradozajului acut cu SIRTURO. În caz de supradozaj intenționat sau accidental trebuie luate măsurile generale pentru susținerea funcțiilor vitale de bază inclusiv monitorizarea semnelor vitale și monitorizarea electrocardiografei (intervalul QT). Aplicarea măsurilor suplimentare trebuie să fie conform indicațiilor clinice sau recomandărilor centrelor toxicologice naționale, acolo unde acestea există. Deoarece bedaquilina se leagă în mare măsură de proteine, este improbabil ca prin dializă să se elimine bedaquilina din plasmă în proporție semnificativă. Trebuie avută în vedere monitorizarea clinică.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Antimicobacteriene, medicamente pentru tratamentul tuberculozei, codul ATC: J04AK05

Mecanism de acțiune

Bedaquilina este o diarylquinolină. Bedaquilina inhibă în mod specific sinteza ATP-ului (adenozin 5'-trifosfat) micobacterian, o enzimă esențială pentru generarea de energie în *Mycobacterium tuberculosis*. Inhibarea sintezei ATP-ului determină efecte bactericide atât pentru bacilii tuberculoși replicanți, cât și pentru cei non-replicanți.

Efecte farmacodinamice

Bedaquilina prezintă activitate împotriva *Mycobacterium tuberculosis* cu o concentrație minimă inhibitorie (CMI) pentru tulpini sensibile la medicament cât și pentru cele rezistente la medicamente (multi-drog rezistente inclusiv tulpini pre-extensiv rezistente și tulpini extensiv rezistente la medicament) în intervalul $\leq 0,008-0,12$ mg/l. Metabolitului *N*-monodesmetil (M2) se consideră că nu are o contribuție semnificativă la eficacitatea clinică având în vedere expunerea sa medie mai redusă (între 23% și 31%) la om și activitatea antimicobacteriană mai redusă (între 3- și 6-ori mai mică) comparativ cu compusul părinte.

Activitatea bactericidă intracelulară a bedaquilinei la nivelul macrofagelor peritoneale primare și într-o linie celulară de tipul macrofagelor a fost superioară comparativ cu activitatea sa extracelulară. Bedaquilina are de asemenea activitate bactericidă împotriva bacililor tuberculoși inactivi (non-replicanți). Pe un model de infecție cu TB la șoarece, bedaquilina a demonstrat activitate bactericidă și sterilizantă.

Bedaquilina este un bacteriostatic pentru multe specii de micobacterii non-tuberculoase. *Mycobacterium xenopi*, *Mycobacterium novocastrense*, *Mycobacterium shimoidei* și speciile non-micobacteriene sunt considerate inerent rezistente la bedaquilină.

Relația farmacocinetică/farmacodinamică

În intervalul concentrației obținute cu doza terapeutică, nu s-a observat la pacienți nicio relație farmacocinetică/farmacodinamică.

Mecanisme de rezistență

Mecanismele de rezistență dobândite care afectează CMI a bedaquilinei includ mutații ale genei *atpE* care codifică ținta ATP sintazei și mutații ale genei *Rv0678* care reglează expresia pompei de eflux MmpS5-MmpL5. Mutațiile bazate pe țintă generate în studiile preclinice au determinat creșteri ale CMI a bedaquilinei de 8 până la 133 ori, ceea ce a avut ca rezultat CMI cu valori cuprinse între 0,25-

4 mg/l. Mutațiile bazate pe eflux au fost observate în izolate preclinice și clinice. Acestea au determinat creșteri ale CMI a bedaquilinei de 2 până la 8 ori, ceea ce a avut ca rezultat CMI cu valori cuprinse între 0,25 până la 0,5 mg/l. Izolatele care sunt rezistente la bedaquilină din cauza mutațiilor Rv0678 prezintă rezistență încrucișată la clofazimină. Izolatele care sunt rezistente la clofazimină pot fi în continuare sensibile la bedaquilină.

Impactul nivelului ridicat al CMI a bedaquilinei la inițierea tratamentului, al prezenței mutațiilor Rv0678 la inițiere și/sau al creșterii nivelului CMI a bedaquilinei după inițierea tratamentului asupra rezultatelor microbiologice este neclar din cauza incidenței scăzute a acestor situații în studiile clinice de fază 2.

Valori critice pentru testarea sensibilității

Dacă sunt disponibile, laboratorul de microbiologie clinică trebuie să pună la dispoziția medicului rezultatele testării sensibilității *in vitro* pentru medicamentele antimicrobiene utilizate în spital sub formă de rapoarte periodice care descriu profilul de sensibilitate al agenților patogeni nosocomiali și al celor dobândiți în comunitate. Aceste rapoarte trebuie să ajute medicul în selectarea unei asocieri de medicamente antibacteriene pentru tratament.

Valori critice

Valorile critice ale concentrației minime inhibitorii (CMI) sunt următoarele:

Cut-Off Epidemiologic (ECOFF)	0,25 mg/l
Valori critice	S ≤ 0,25 mg/l; R > 0,25 mg/l
S = sensibile	
R = rezistente	

Specii frecvent sensibile

Mycobacterium tuberculosis

Organisme inerent rezistente

Mycobacterium xenopi

Mycobacterium novocastrense

Mycobacterium shimoidei

Specii non-micobacteriene

Eficacitate și siguranță clinică

Următoarele definiții se aplică pentru categoriile de rezistență folosite:

Mycobacterium tuberculosis multi drog rezistentă (TB -MDR_{H&R}): izolate rezistente la cel puțin izoniazidă și rifampicină, dar sensibile la fluoroquinolone și agenți injectabili de a doua linie.
Tuberculoza pre-extensiv rezistentă la medicamente (TB pre-XDR): izolate rezistente la izoniazidă, rifampicină, și fie *orice* fluoroquinolone sau cel puțin un agent injectabil de a doua linie (dar nu cu rezistență la ambele, atât fluoroquinolone și un agent injectabil de a doua linie).
Tuberculoza extensiv rezistentă la medicamente (TB XDR): izolate rezistente la izoniazidă, rifampicină, orice fluoroquinolone, și cel puțin un agent injectabil de a doua linie.

Un studiu de fază IIb, controlat placebo, dublu orb, randomizat (C208) a evaluat activitatea antibacteriană, siguranța și tolerabilitatea administrării SIRTURO la pacienți adulți nou diagnosticați care au avut rezultate pozitive la examenul frotiului de spută pentru MDR_{H&R} și TB pre-XDR. Pacienții au primit SIRTURO (n = 79) sau cu placebo (n = 81) timp de 24 de săptămâni, ambele în asociere cu un tratament de fond (BR) preferat de 5 medicamente care includeau etionamidă, canamicină, pirazinamidă, ofloxacin și cicloserină/terizidonă. După perioada investigatională de 24 de săptămâni, tratamentul de fond s-a continuat pentru a finaliza în total 18-24 de luni de tratament pentru *Mycobacterium tuberculosis* multi-drog rezistent. O evaluare finală s-a efectuat în săptămâna 120. Principalele date demografice erau astfel: au fost 63,1% pacienți de sex masculin, vârsta mediană de

34 de ani, 35% populație de culoare și 15% HIV pozitivi La 58% dintre pacienți s-a observat cavitație la nivelul unui singur plămân și cavitații la nivelul ambilor plămâni la 16% dintre pacienți. Pentru pacienții cu caracterizare completă a statusului de rezistență, 76% (84/111) prezentau infecție cu tulpina TB -MDR_{H&R} iar 24% (27/111) cu o tulpină TB pre-XDR.

SIRTURO s-a administrat în doză de 400 mg în primele 2 săptămâni, și apoi în doză de 200 mg de 3ori/săptămână pentru următoarele 22 de săptămâni.

Parametrul rezultatului principal a fost intervalul de timp până la conversia culturii din spută (adică intervalul în zile între prima administrare de SIRTURO și primele două rezultate negative consecutive din culturi lichide de spută recoltate la un interval de cel puțin 25 de zile) în timpul tratamentului cu SIRTURO sau placebo (durata medie de timp până la conversie a fost de 83 de zile pentru grupul de tratament cu SIRTURO, 125 de zile pentru grupul placebo, rata de risc, Î 95%: 2,44 [1,57; 3,80]), p < 0,0001).

În grupul de tratament cu SIRTURO nu s-au observat diferențe sau acestea au fost minore, în ceea ce privește intervalul de timp până la conversia culturii și ratele de conversie a culturii între pacienții cu TB pre-XDR și pacienții cu TB -MDR_{H&R}.

Ratele de răspuns în săptămâna 24 și săptămâna 120 (adică la aproximativ 6 luni după oprirea întregului tratament) sunt prezentate în tabelul 2.

Tabelul 2: Statusul conversiei culturii				
Statusul conversiei culturii (%), n (%)	Populația mITT			
	N	SIRTURO/ROB	N	Placebo/ROB
Responsiv global în săptămâna 24	66	52 (78,8%)	66	38 (57,6%)
Pacienți cu TB - MDR _{H&R}	39	32 (82,1%)	45	28 (62,2%)
Pacienți cu infecție cu TB pre-XDR	15	11 (73,3%)	12	4 (33,3%)
Non-responsiv* global în săptămâna 24	66	14 (21,2%)	66	28 (42,4%)
Responsiv global în săptămâna 120	66	41 (62,1%)	66	29 (43,9%)
Pacienți cu TB - MDR _{H&R}	39 [#]	27 (69,2%)	46 ^{#§}	20 (43,5%)
Pacienți cu TB pre-XDR	15 [#]	9 (60,0%)	12 [#]	5 (41,7%)
Non-responsiv* global în săptămâna 120	66	25 (37,9%)	66	37 (56,1%)
<i>Eșec la conversie</i>	66	8 (12,1%)	66	15 (22,7%)
<i>Recidivă</i> [†]	66	6 (9,1%)	66	10 (15,2%)
<i>Tratament întrerupt dar conversie obținută</i>	66	11 (16,7%)	66	12 (18,2%)

* Pacienții care au decedat în timpul studiului sau care au întrerupt studiul au fost considerați non-responderi.

[†] Recidiva a fost definită în studiu ca un rezultat pozitiv la cultura de spută după sau în timpul tratamentului după conversia anterioară a culturii din spută.

[#] Amplasarea rezistenței pe baza rezultatelor testării sensibilității efectuate în cadrul laboratorului central nu a fost disponibilă la 20 de subiecți din populația mITT (12 din grupul de tratament cu SIRTURO și 8 din grupul placebo). Acești subiecți au fost excluși din analiza pe subgrupuri în funcție de amplasarea rezistenței tulpinii *M tuberculosis*.

[§] Rezultatele testării sensibilității efectuate în cadrul laboratorului central au devenit disponibile pentru încă un subiect la care s-a administrat placebo, după analiza interimară din săptămâna 24.

Studiul C209 evaluează siguranța, tolerabilitatea și eficacitatea tratamentului deschis cu SIRTURO timp de 24 de săptămâni ca parte a unei scheme de tratament individualizată la 233 de pacienți adulți

care aveau rezultate pozitive la frotiul din spută în decurs de 6 luni înainte de selecție. Acest studiu a inclus pacienți din toate cele trei categorii de rezistență (TB -MDR_{H&R}, TB pre-XDR și TB-XDR).

Criteriul final principal de eficacitate a fost reprezentat de durata până la conversia culturii din spută în timpul tratamentului cu SIRTURO (mediana 57 zile pentru 205 pacienți cu date suficiente). În săptămâna 24, s-a observat conversia culturii din spută la un număr de 163/205 (79,5%) pacienți. În săptămâna 24, ratele de conversie au fost cel mai crescute (87,1%; 81/93) la pacienții cu TB MDR_{H&R}, de 77,3% (34/44) la pacienții cu TB pre-XDR și cel mai scăzute (54,1%; 20/37) au fost la pacienții cu TB -XDR. Amploarea rezistenței pe baza rezultatelor testării sensibilității efectuate în cadrul laboratorului central nu a fost disponibilă la 32 de subiecți din populația mITT. Acești subiecți au fost excluși din analiza pe subgrupuri în funcție de amploarea rezistenței tulpinii *M tuberculosis*.

În săptămâna 120, conversia culturii de spută a fost observată la 148/205 (72,2%) pacienți. Rata de conversie în săptămâna 120 a fost cea mai mare (73,1%, 68/93), la pacienții cu TB-MDR_{H&R}, a fost de 70,5% (31/44), la pacienții cu TB pre-XDR și cel mai scăzute (62,2%, 23/37), au fost la pacienții cu TB -XDR.

Atât la săptămâna 24, cât și la săptămâna 120, rata de răspuns a fost mai mare la pacienții cu 3 sau mai multe substanțe active (*in vitro*) în schema de tratament de fond.

Dintre cei 163 de pacienți care au răspuns la săptămâna 24, 139 de pacienți (85,3%) au răspuns și la săptămâna 120. Douăzeci și patru de pacienți care au răspuns la săptămâna 24 (14,7%) au fost considerați ne-responsivi în săptămâna 120, 19 pacienți întrerupând prematur studiul, deși obținuseră conversia culturii, iar 5 pacienți au recidivat. Dintre cei 42 de pacienți nerresponsivi la săptămâna 24, confirmarea conversiei culturii de sputa după săptămâna 24 (de exemplu, după finalizarea administrării de bedaquilină, dar continuarea tratamentului de fond) s-a produs la 9 pacienți (21,4%) și s-a menținut până la săptămâna 120.

Mortalitate

În studiul randomizat de fază IIb (C208, etapa 2), s-a observat o rată mai mare a deceselor în grupul de tratament cu SIRTURO (12,7% ; 10/79 pacienți) comparativ cu grupul de tratament cu placebo (3,7%; 3/81 pacienți). După săptămâna 120 de tratament s-a raportat un deces în grupul de tratament cu SIRTURO și un deces în grupul de tratament cu placebo. În grupul de tratament cu SIRTURO, toate cele cinci decese cauzate de tuberculoză au apărut la pacienții a căror cultură din spută nu prezenta conversie la ultima vizită. Cauzele de deces la ceilalți pacienți tratați cu SIRTURO au fost intoxicația cu alcool etilic, hepatita/ciroza hepatică, șoc septic/peritonită, accident vascular cerebral și accident auto. Unul dintre cele zece decese din grupul de tratament cu SIRTURO (deces din cauza intoxicației cu alcool etilic), a avut loc în timpul perioadei de tratament de 24 de săptămâni. Celelalte nouă decese dintre cei tratați cu SIRTURO au avut loc după terminarea tratamentului cu acest medicament (interval 86-911 zile după tratamentul cu SIRTURO; valoarea mediană de 344 zile). Dezechilibrul observat în ceea ce privește decesele din cele două grupuri de tratament nu a fost explicat. Nu a putut fi observat niciun tipar aparent între decese și conversia culturilor din spută, recidive, sensibilitatea la alte medicamente folosite în tratamentul tuberculozei, statusul virusului imunodeficienței umane sau severitatea bolii. În timpul studiului, nu au existat dovezi de prelungire semnificativă a intervalului QT în antecedente sau aritmie clinic semnificativă la niciunul dintre pacienții care au decedat.

În studiul deschis de fază IIb (C209), 6,9% (16/233) dintre pacienți au decedat. Cea mai frecventă cauză de deces raportată de către investigator a fost tuberculoza (9 pacienți). Toți pacienții care au decedat de tuberculoză, cu o singură excepție, nu au avut conversie sau au avut recidivă. Cauza de deces în rândul celorlalți pacienți decedați a variat.

Copii și adolescenți

Farmacocinetica, siguranța și tolerabilitatea SIRTURO administrat în asociere cu o schemă de tratament de fond au fost evaluate în studiul C211, studiu clinic de Fază II în regim deschis, cu un singur braț, care a fost conceput pentru a înrola 15 pacienți cu vârsta medie de 16 ani (interval 14 -

17 ani), cu greutatea corporală între 38 și 75 kg și unde 80% erau femei, 53,3% populație de culoare și 13,3% asiatici. Pacienții prezentau infecție cu MDR-TB probabilă sau confirmată și au finalizat cel puțin 24 de săptămâni de tratament. SIRTURO a fost administrat în doză de 400 mg o dată pe zi în primele 2 săptămâni și în doză de 200 mg de 3 ori pe zi/săptămână în următoarele 22 de săptămâni.

În subsetul de pacienți cu rezultat cu pozitiv la cultura MDR-TB pulmonară la momentul inițial, schema de tratament care a inclus bedaquilină, a dus la o conversie negativă a culturilor la 75,0% (6/8 pacienți evaluabili microbiologic) în săptămâna 24.

Agencia Europeană pentru Medicamente a suspendat temporar obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu SIRTURO la una sau mai multe subgrupe de copii și adolescenți în tratamentul infecției cu *Mycobacterium tuberculosis* multi-drog rezistente (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

Acest medicament a fost autorizat conform unei proceduri numite „aprobare condiționată”. Aceasta înseamnă că sunt așteptate date suplimentare referitoare la acest medicament.

Agencia Europeană pentru Medicamente va revizui informațiile noi privind acest medicament cel puțin o dată pe an și acest RCP va fi actualizat, după cum va fi necesar.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Proprietățile farmacocinetice ale bedaquilinei au fost evaluate la subiecți adulți sănătoși și la pacienți cu tuberculoză multi-drog rezistentă cu vârsta de 14 ani și peste. Expunerea la bedaquilină a fost inferioară la pacienții adulți cu tuberculoză multi-drog rezistentă comparativ cu subiecții sănătoși.

Absorbție

În general, concentrațiile plasmatice maxime (C_{max}) se ating în aproximativ 5 ore după administrarea dozei. C_{max} și aria de sub curba concentrație-timp (ASC) au crescut proporțional până la cele mai mari doze studiate (700 mg doza unică și doze multiple de 400 mg administrate o dată pe zi). Administrarea de bedaquilină împreună cu alimente a crescut biodisponibilitatea relativă de aproape 2 ori comparativ cu administrarea în condiții de repaus alimentar. Prin urmare, bedaquilina trebuie administrată cu alimente pentru a-i crește biodisponibilitatea orală.

Distribuție

Legarea bedaquilinei de proteinele plasmatice este în proporție de > 99,9% la toate speciile testate, inclusiv la om. La om, legarea metabolitului *N*-monodesmetil (M2) de proteinele plasmatice este de cel puțin 99,8%. La animale, bedaquilina și metabolitul său activ *N*-monodesmetil (M2) sunt distribuite extensiv în majoritatea țesuturilor, cu toate acestea, absorbția la nivel cerebral a fost redusă.

Metabolizare

CYP3A4 a fost principala izoenzimă CYP implicată în metabolizarea *in vitro* a bedaquilinei și în formarea metabolitului *N*-monodesmetil (M2).

In vitro, bedaquilina nu inhibă semnificativ activitatea oricăreia dintre enzimele testate ale citocromului CYP450 (CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8/9/10, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4, CYP3A4/5 și CYP4A) și nu induce activitatea CYP1A2, CYP2C9 sau CYP2C19.

Bedaquilina și M2 nu au fost substraturi ale P-gp *in vitro*. Bedaquilina a fost un substrat slab OCT1, OATP1B1 și OATP1B3 *in vitro*, în timp ce M2 nu a fost. Bedaquilina nu a fost un substrat de MRP2 și BCRP *in vitro*. Bedaquilina și M2 nu au inhibat transportatorii P-gp, OATP1B1, OATP1B3, BCRP, OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, MATE1 și MATE2 la concentrații clinic semnificative *in vitro*. Un studiu *in vitro* a indicat potențialul bedaquilinei de a inhiba BCRP la concentrații atinse la nivel intestinal în urma administrării orale. Nu se cunoaște relevanța clinică a acestei constatări.

Eliminare

Pe baza studiilor preclinice, mare parte din doza administrată este eliminată în materiile fecale. În studiile clinice, excreția pe cale urinară a bedaquilinei nemodificate a fost de < 0,001% din doză, indicând un clearance renal nesemnificativ al substanței active nemodificate. După atingerea C_{max} , concentrațiile de bedaquilină scad tri-exponențial. Timpul mediu de înjumătățire plasmatică prin eliminare terminală atât al bedaquilinei cât și al metabolitului activ *N*-monodesmetil (M2) este de aproximativ 5, luni (variind de la 2 la 8 luni). Această fază lungă de eliminare terminală reflectă eliberarea lentă a bedaquilinei și M2 din țesuturile periferice.

Grupe speciale de pacienți

Insuficiența hepatică

Într-un studiu cu doză unică de SIRTURO administrat la 8 subiecți cu insuficiență hepatică moderată (Child-Pugh B) a demonstrat expunerea la bedaquilină și M2 (ASC_{672h}) a fost cu 19% mai redusă comparativ cu subiecții sănătoși. Nu se consideră că este necesară ajustarea dozelor la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară sau moderată. Bedaquilina nu a fost studiată la pacienții cu insuficiență hepatică severă (vezi pct. 4.2).

Insuficiența renală

SIRTURO a fost studiat în principal la pacienți cu funcție renală normală. Excreția pe cale renală a bedaquilinei nemodificate este nesemnificativă (< 0,001%).

Într-o analiză farmacocinetică populațională la pacienți cu tuberculoză tratați cu SIRTURO 200 mg de trei ori pe săptămână, clearance-ul creatininei (interval: între 40 și 227 ml/min) nu a influențat parametrii farmacocinetici ai bedaquilinei. Prin urmare nu se preconizează că insuficiența renală ușoară sau moderată ar putea avea un efect clinic relevant asupra expunerii la bedaquilină. Cu toate acestea, la pacienții cu insuficiență renală severă (clearance-ul creatininei < 30 ml/min) sau cu boală renală în stadiu terminal care necesită hemodializă sau dializă peritoneală, concentrațiile de bedaquilină pot crește ca urmare a modificării absorbției, distribuției și metabolizării substanței active secundar disfuncției renale. Deoarece bedaquilina se leagă în mare proporție de proteinele plasmatică, este puțin probabil să fie eliminată din plasmă în proporție semnificativă prin hemodializă sau dializă peritoneală.

Copii și adolescenți

Expunerea plasmatică medie a bedaquilinei (AUC_{168h}) în săptămâna 24 a fost estimată a fi de 178 $\mu\text{g} \cdot \text{h}/\text{ml}$ (interval de predicție de 90%: 55,8-383 $\mu\text{g} \cdot \text{h}/\text{ml}$) la adolescenții cu vârste cuprinse între 12 ani până la maximum 18 ani, care cântăresc cel puțin 30 kg și cărora li se administrează dozele de SIRTURO recomandate pentru adulți (400 mg o dată pe zi pentru primele 2 săptămâni și 200 mg de 3 ori/săptămână pentru următoarele 22 de săptămâni). La adolescenții cu greutatea cuprinsă între 30 și 40 kg, expunerea plasmatică medie a bedaquilinei (AUC_{168h}) în săptămâna 24 a fost prevăzută a fi mai mare (în medie: 224 $\mu\text{g} \cdot \text{h}/\text{ml}$; interval de predicție de 90%: 77,4-474 $\mu\text{g} \cdot \text{h}/\text{ml}$) în comparație cu pacienții adulți. Expunerea plasmatică medie a bedaquilinei (AUC_{168h}) la săptămâna 24 la adulți a fost prevăzută a fi de 127 $\mu\text{g} \cdot \text{h}/\text{ml}$ (interval de predicție de 90%: 39,7-249 $\mu\text{g} \cdot \text{h}/\text{ml}$).

Nu a fost evaluată farmacocinetica SIRTURO la copii și adolescenți cu vârsta sub 14 ani sau cu greutatea corporală mai mică de 38 kg.

Pacienți vârstnici

Sunt disponibile date clinice limitate (n = 2) privind utilizarea SIRTURO la pacienți cu tuberculoză cu vârsta de 65 de ani și peste.

Într-o analiză farmacocinetică populațională la pacienți cu tuberculoză (interval de vârstă cuprins între 18 și 68 de ani) tratați cu SIRTURO, s-a constatat că vârsta nu influențează farmacocinetica bedaquilinei.

Rasa

Într-o analiză farmacocinetică populațională la pacienți cu tuberculoză tratați cu SIRTURO, s-a constatat că expunerea la bedaquilină era inferioară la pacienții ce aparțin rasei negre comparativ cu pacienții ce aparțin altor rase. Această reducere a expunerii nu s-a considerat a fi clinic relevantă deoarece în studiile clinice nu s-a observat nicio relație clară între expunerea la bedaquilină și răspunsul la tratament. În plus, în studiile clinice, ratele de răspuns la pacienții care au finalizat perioada de tratament cu bedaquilină au fost comparabile între diferite categorii rasiale.

Sexul

Într-o analiză farmacocinetică populațională la pacienți cu tuberculoză tratați cu SIRTURO nu s-au observat diferențe clinic relevante între bărbați și femei în ceea ce privește expunerea.

5.3 Date preclinice de siguranță

Studiile de toxicologie la animale s-au desfășurat cu administrarea de bedaquilină pe o perioadă de până la trei luni la șoareci, până la 6 luni la șobolani și până la 9 luni la câini. Expunerea plasmatică la bedaquilină (ASC) la șobolani și câini a fost similară cu cea observată la om. Bedaquilina a fost asociată cu efecte la nivelul organelor țintă care au inclus sistemul fagocitar monocitic (MPS), mușchii scheletici, ficatul, stomacul, pancreasul și miocardul. Toate aceste toxicități au fost monitorizate clinic, cu excepția efectelor asupra MPS. În sistemul fagocitar monocitic al tuturor speciilor, s-au observat diferite țesuturi macrofage pigmentate și/sau spumoase prezente în diferite țesuturi, în concordanță cu fosfolipidoza. Semnificația fosfolipidozei la om este necunoscută. Majoritatea modificărilor observate au avut loc după administrare zilnică prelungită și creșteri ulterioare ale concentrațiilor plasmatice și tisulare de substanță activă. După întreruperea tratamentului, toate indicațiile de toxicitate prezentau cel puțin recuperare parțială spre recuperare bună.

Într-un studiu de carcinogenicitate la șobolani, utilizarea bedaquilinei în doze mari de 20 mg/kg/zi la masculi și de 10 mg/kg/zi la femele nu a determinat creșterea incidenței apariției de tumori legate de tratament.

Comparând expunerea (ASC) observată la pacienții cu MDR-TB în studiul de fază II cu bedaquilina, expunerea (ASC) la șobolani la doze mari a fost similară la masculi și de două ori mai mare la femelele tratate cu bedaquilină și de 3 ori mai mare la masculi și de 2 ori mai mare la femelele tratate cu M2.

Testele de genotoxicitate *in vitro* și *in vivo* au indicat că bedaquilina nu are efecte mutagenice sau clastogenice.

Bedaquilina nu a avut efecte asupra fertilității la evaluările la femelele de șobolan. Trei din cei 24 de șobolani masculi tratați cu doze mari de bedaquilină nu au reușit să producă urmași în studiul pentru evaluarea fertilității. La aceste animale s-au observat spermatogeneză normală și o cantitate normală de spermatozoizi la nivelul epididimului. Nu s-au observat anomalii structurale la nivelul testiculelor și al epididimului după până la 6 luni după tratamentul cu bedaquilină. La șobolani și șoareci nu s-au observat efecte relevante corelate cu bedaquilina asupra parametrilor de toxicitate de dezvoltare. Expunerea plasmatică corespunzătoare (ASC) a fost de 2 ori mai mare la șobolani comparativ cu cea la om. La șobolan, nu s-au observat efecte adverse în cadrul unui studiu de dezvoltare pre- și post-natală la o expunere plasmatică maternă (ASC) similară cu cea la om și o expunere la pui de 3 ori mai mare decât cea la om adult. La orice nivel al dozei nu s-a identificat niciun efect al tratamentului matern cu bedaquilină asupra maturizării sexuale, dezvoltării comportamentale, performanței funcției de reproducere, a fertilității și capacității de reproducere a animalelor din generația F1. La grupurile tratate cu doze mari în timpul perioadei de alăptare, după expunerea la bedaquilină prin lapte s-au observat scăderi ale greutateii corporale ale puilor care nu au reprezentat o consecință a expunerii în uter. Concentrațiile de bedaquilină în lapte au fost de 6-12 ori mai mari decât concentrațiile plasmatice maxime observate la mamă.

Evaluarea riscului de mediu (ERM)

Studiile de evaluare riscului de mediu au aratat că medicamentul bedaquilină are capacitatea de a fi persistentă, bioacumulativă și toxică pentru mediu (vezi pct. 6.6).

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Lactoză monohidrat
Amidon de porumb
Hipromeloză
Polisorbat 20
Celuloză microcristalină
Croscarmeloză sodică
Dioxid de siliciu coloidal anhidru
Stearat de magneziu

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

Comprimate ambalate în:

- folie tip blister aluminiu/aluminiu: 3 ani
- flacon din polietilenă de înaltă densitate (HDPE) de culoare albă: 3 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale de temperatură pentru păstrare.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Flacon alb din polietilenă de înaltă densitate (PEÎD), cu închidere securizată pentru copii, din polipropilenă (PP), cu sigiliu din aluminiu, conținând 188 de comprimate.

Cutie conținând 4 folii de tip blister cu împingere (conținând 6 comprimate pe folie). Comprimatele sunt ambalate în folii de tip blister din aluminiu / aluminiu.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Acest medicament poate prezenta un risc pentru mediu (vezi pct. 5.3).

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale (vezi pct. 5.3).

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 05 Martie 2014
Data ultimei reînnoiri a autorizației: 11 Ianuarie 2019

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXA II

- A. FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**
- E. OBLIGAȚII SPECIFICE PENTRU ÎNDEPLINIREA MĂSURILOR POST-AUTORIZARE ÎN CAZUL AUTORIZĂRII PRIN APROBARE CONDIȚIONATĂ**

A. FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricantului(fabricanților) responsabil(i) pentru eliberarea seriei

Janssen Pharmaceutica NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgia

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală restrictivă (vezi Anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

• Rapoartele periodice actualizate privind siguranța

Cerințele pentru depunerea rapoartelor periodice actualizate privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

• Planul de management al riscului (PMR)

DAPP se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR-ul aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR-ului.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă în raportul beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

E. OBLIGAȚII SPECIFICE PENTRU ÎNDEPLINIREA MĂSURILOR POST-AUTORIZARE ÎN CAZUL AUTORIZĂRII PRIN APROBARE CONDIȚIONATĂ

Aceasta fiind o autorizare prin „aprobare condiționată” și în conformitate cu articolul 14 alineatul (7) din Regulamentul (CE) nr. 726/2004, DAPP trebuie să finalizeze, în intervalul de timp specificat, următoarele măsuri:

Descriere	Data de finalizare
<p>Ca urmare a unui protocol convenit, DAPP va evalua datele suplimentare de eficacitate și siguranță a bedaquilinei în diferite scheme de tratament, comparativ cu schema de tratament care nu include bedaquilina (studiul de fază III, de confirmare).</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Actualizări anuale ale desfășurării studiului în cadrul depunerilor pentru reînnoirea anuală • Recomandarea interimară a IDMC la momentul în care jumătate dintre pacienți ajung la S76: trimestrul 4 2020 • Analiza finală - Raportul studiului clinic – trimestrul 4 2023

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIE

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

SIRTURO 100 mg comprimate
bedaquilină

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare comprimat conține fumarat de bedaquilină echivalent cu bedaquilină 100 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține lactoză.
Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

188 comprimate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

Acest medicament poate prezenta un risc pentru mediu. Orice medicament neutilizat trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/13/901/001

13. SERIA DE FABRICAȚIE, CODURILE DONAȚIEI ȘI MEDICAMENTULUI

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

sirturo 100 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC:
SN:
NN:

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL PRIMAR

ETICHETA FLACONULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

SIRTURO 100 mg comprimate
bedaquilină

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fecare comprimat conține fumarat de bedaquilină echivalent cu bedaquilină 100 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține lactoză.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

188 comprimate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

Acest medicament poate prezenta un risc pentru mediu. Orice medicament neutilizat trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/13/901/001

13. SERIA DE FABRICAȚIE, CODURILE DONAȚIEI ȘI MEDICAMENTULUI

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIE

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

SIRTURO 100 mg comprimate
bedaquilină

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare comprimat conține fumarat de bedaquilină echivalent cu bedaquilină 100 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține lactoză.
Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

24 comprimate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

Acest medicament poate prezenta un risc pentru mediu. Orice medicament neutilizat trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/13/901/002

13. SERIA DE FABRICAȚIE, CODURILE DONAȚIEI ȘI MEDICAMENTULUI

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

sirturo 100 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC:
SN:
NN:

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE TERMOSUDATĂ
BLISTER**

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

SIRTURO 100 mg comprimate
bedaquilină

2. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Janssen-Cilag International NV

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru pacient

SIRTURO 100 mg comprimate bedaquilină

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Puteți să fiți de ajutor raportând orice reacții adverse pe care le puteți avea. Vezi ultima parte de la pct. 4 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să luați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect:

1. Ce este SIRTURO și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să luați SIRTURO
3. Cum să luați SIRTURO
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează SIRTURO
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este SIRTURO și pentru ce se utilizează

SIRTURO conține substanța activă numită bedaquilină.

SIRTURO este un tip de antibiotic. Antibioticele sunt medicamente careucid bacteriile care cauzează boala.

SIRTURO este utilizat în tratamentul tuberculozei care afectează plămânii atunci când boala dezvoltă rezistență la alte antibiotice. Aceasta se numește tuberculoză pulmonară rezistentă la medicamente multiple.

SIRTURO trebuie luat întotdeauna împreună cu alte medicamente folosite în tratamentul tuberculozei. Este utilizat la adulți și la adolescenți (cu vârsta între 12 și maximum 18 ani și cu greutatea corporală de cel puțin 30 kg).

2. Ce trebuie să știți înainte să luați SIRTURO

Nu luați SIRTURO:

- dacă sunteți alergic la bedaquilină sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerat la pct. 6). Nu luați SIRTURO dacă acest lucru este valabil în cazul dumneavoastră. Dacă nu sunteți sigur, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului înainte de a lua SIRTURO.

Atenționări și precauții

Adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale înainte de a lua SIRTURO

- dacă ați avut un rezultat anormal la EKG sau insuficiență cardiacă;
- dacă aveți antecedente personale sau familiale de o afecțiune a inimii numită “sindrom QT prelungit congenital”;
- dacă aveți o funcție redusă a glandei tiroide. Acest lucru se poate observa într-o analiză a sângelui;
- dacă aveți o afecțiune a ficatului sau dacă consumați alcool în mod regulat;
- dacă aveți o infecție cu virusul imunodeficienței umane (HIV).

Dacă oricare din cele de mai sus se aplică în cazul dumneavoastră (sau dacă nu sunteți sigur) adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale înainte de a lua SIRTURO.

Copii și adolescenți

La adolescenții cu o greutate de 30 până la 40 kg, s-a prevăzut că nivelul de SIRTURO în sânge este mai mare decât la adulți. Acest lucru ar putea fi asociat cu un risc crescut de citire anormală a electrocardiografei (prelungirea intervalului QT) sau un nivel crescut a enzimelor hepatice (prezentate în testul de sânge).

Nu dați acest medicament copiilor sub vârsta de 12 ani sau cu greutatea corporală mai mică de 30 kg deoarece nu a fost studiat la acest grup de pacienți.

SIRTURO împreună cu alte medicamente

Alte medicamente pot afecta SIRTURO. Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente.

Următoarele sunt exemple de medicamente pe care pacienții cu tuberculoză rezistentă la medicamente multiple le-ar putea utiliza și care posibil pot interacționa cu SIRTURO:

Medicament (denumirea substanței active)	Indicația medicamentului
rifampicină, rifapentină, rifabutină	pentru tratamentul unor infecții cum este tuberculoza (antimicobacteriene)
ketoconazol, fluconazol	pentru tratamentul unor infecții fungice (antifungice)
efavirenz, etravirină, lopinavir/ritonavir	pentru tratamentul infecției cu HIV (inhibitori non-nucleozidici ai revers transcriptazei, inhibitori de protează)
clofazimină	pentru tratamentul unor infecții cum este lepra (antimicobacterian)
carbamazepină, fenitoină	pentru tratamentul crizelor de epilepsie (anticonvulsivante)
sunătoare (<i>Hypericum perforatum</i>)	produs pe bază de plante utilizat pentru a ameliora senzația de teamă fără motiv
ciprofloxacina, eritromicina, claritromicina	pentru tratamentul infecțiilor determinate de bacterii (antibacteriene)

SIRTURO împreună cu alcool

Nu trebuie să consumați alcool în timpul tratamentului cu SIRTURO.

Sarcina și alăptarea

Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului sau farmacistului pentru recomandări înainte de a lua acest medicament.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Este posibil să aveți o stare de amețală după ce luați SIRTURO. Dacă se întâmplă acest lucru nu conduceți vehicule și nu folosiți utilaje.

SIRTURO conține lactoză monohidrat

SIRTURO conține “lactoză” (un tip de zahăr). Dacă nu puteți tolera sau digera anumite categorii de glucide, discutați cu medicul dumneavoastră înainte de a lua acest medicament.

3. Cum să luați SIRTURO

Luați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul sau farmacistul. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

SIRTURO trebuie luat întotdeauna împreună cu alte medicamente folosite în tratamentul tuberculozei. Medicul dumneavoastră va decide care sunt celelalte medicamente pe care trebuie să le luați împreună cu SIRTURO.

Utilizarea la adulți și la adolescenți (cu vârsta de 12 ani și peste și cu greutatea corporală de cel puțin 30 kg)

Cât trebuie să luați

Trebuie să luați SIRTURO timp de 24 de săptămâni.

Primele 2 săptămâni:

- Luați 400 mg (4 comprimate de 100 mg) **o dată pe zi.**

Din săptămâna 3 până în săptămâna 24:

- Luați 200 mg (2 comprimate de 100 mg) o dată pe zi doar **timp de trei zile în fiecare săptămână.**
- Trebuie să existe un interval de cel puțin 48 de ore între fiecare administrare a SIRTURO. De exemplu, puteți lua SIRTURO în zilele de luni, miercuri și vineri în fiecare săptămână începând cu săptămâna 3.

Este posibil să fie nevoie să luați în continuare celelalte medicamente pentru tuberculoză pe o perioadă mai lungă de 6 luni. Adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

Cum să luați acest medicament

- Luați SIRTURO împreună cu alimente. Alimentele sunt importante pentru a obține concentrația corectă de medicament în organismul dumneavoastră.
- Comprimatele trebuie înghițite întregi, cu apă.

Dacă luați utilizați mai mult SIRTURO decât trebuie

Dacă luați mai mult SIRTURO decât trebuie adresați-vă imediat unui medic. Luați cutia de medicamente cu dumneavoastră.

Dacă uitați să luați SIRTURO

În timpul primelor 2 săptămâni

- Săriți peste doza uitată și luați următoarea doză ca de obicei
- Nu luați o doză dublă pentru a compensa doza uitată.

Începând cu săptămâna 3

- Luați doza de 200 mg uitată cât se poate de repede.
- Reluați administrarea de trei ori pe săptămână.

Dacă ați uitat o doză și nu sunteți sigur ce să faceți, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

Dacă încetați să luați SIRTURO

Nu încetați să luați SIRTURO fără a discuta mai întâi cu medicul dumneavoastră.

Dacă uitați să vă luați dozele sau dacă nu finalizați întreaga perioadă de tratament:

- tratamentul dumneavoastră poate fi ineficient și tuberculoza se poate agrava, și;
- pot crește șansele ca bacteriile să devină rezistente la medicament. Acest lucru înseamnă că este posibil ca în viitor boala dumneavoastră să nu se mai poată trata cu SIRTURO sau cu alte medicamente.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane):

- dureri de cap
- dureri articulare
- senzație de amețeală
- senzație sau stare de rău (greață sau vărsături).

Frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane):

- diaree
- creșterea valorilor enzimelor ficatului (evidențiată în analizele de sânge)
- durere sau sensibilitate musculară, care nu este cauzată de exerciții fizice
- rezultate anormale la citirea electrocardiografei, denumite “prelungirea intervalului QT”.
Spuneți imediat medicului dumneavoastră dacă leșinați.

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#). Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează SIRTURO

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie după “EXP”. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

Păstrați SIRTURO în recipientul sau ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

Acest medicament poate prezenta un risc pentru mediu. Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține SIRTURO

- Substanța activă este bedaquilina. Fiecare comprimat conține fumarat de bedaquilină echivalent cu bedaquilină 100 mg.

- Celelalte componente sunt: dioxid de siliciu coloidal anhidru, croscarmeloză sodică, hipromeloză, lactoză monohidrat, stearat de magneziu, amidon de porumb, celuloză microcristalină, polisorbat 20.

Cum arată SIRTURO și conținutul ambalajului

Comprimate nefilmate, rotunde, biconvexe, de culoare albă până la aproape albă, cu diametrul de 11 mm, inscripționate cu "T" / "207" pe una dintre fețe și cu "100" pe cealaltă față.

Un flacon de plastic conține 188 de comprimate.

O cutie conține 4 folii de tip blister cu împingere (6 comprimate pe folie).

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

Janssen-Cilag International NV

Turnhoutseweg 30

B-2340 Beerse

Belgia

Fabricantul

Janssen Pharmaceutica NV

Turnhoutseweg 30

B-2340 Beerse

Belgia

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

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

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

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

Κύπρος

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

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

Acest prospect a fost revizuit în

Acest medicament a primit „aprobare condiționată”.

Aceasta înseamnă că sunt așteptate date suplimentare referitoare la acest medicament.

Agenția Europeană pentru Medicamente va revizui cel puțin o dată pe an informațiile noi privind acest medicament și acest prospect va fi actualizat, după cum va fi necesar.

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.