

PRÍLOHA I

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie. Informácie o tom, ako hlásiť nežiaduce reakcie, nájdete v časti 4.8.

1. NÁZOV LIEKU

SIRTURO 100 mg tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Jedna tableta obsahuje bedachilín fumarát, čo zodpovedá 100 mg bedachilínu.

Pomocná látka so známym účinkom

Jedna tableta obsahuje 145 mg laktózy (vo forme monohydrátu).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Tableta.

Neobalená, biela až takmer biela okrúhla bikonvexná tableta, s priemerom 11 mm, s označením „T“ cez „207“ na jednej strane a „100“ na druhej strane“.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

SIRTURO je indikovaný u dospelých a dospievajúcich pacientov (od 12 do menej ako 18 rokov a s hmotnosťou najmenej 30 kg) ako súčasť vhodnej kombinovanej liečby pľúcnej multirezistentnej tuberkulózy (MDR-TB), ak nie je možné inak zostaviť účinnú liečbu z dôvodu rezistencie alebo tolerancie (pozri časti 4.2, 4.4 a 5.1).

Do úvahy treba vziať oficiálne smernice pre správne používanie antibiotík.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečbu SIRTUROM má začať a sledovať lekár so skúsenosťami s liečbou multirezistentnej *Mycobacterium tuberculosis*.

SIRTURO sa má užívať len v kombinácii s najmenej tromi liekmi, u ktorých sa potvrdilo, že je izolát pacienta na ne citlivý *in vitro*. Ak nie sú k dispozícii výsledky testov *in vitro*, môže sa začať liečba SIRTUROM v kombinácii s najmenej štyrmi liekmi, na ktoré je izolát pacienta pravdepodobne citlivý. Pri výbere vhodného kombinovaného režimu sa majú brať do úvahy smernice WHO. Liečba ďalšími liekmi z liečebného režimu má pokračovať po ukončení liečby SIRTUROM. Prečítajte si súhrn charakteristických vlastností liekov, ktoré sa užívajú v kombinácii so SIRTUROM, s ohľadom na ich konkrétne odporúčania pre dávkovanie.

Odporúča sa, aby sa SIRTURO podával ako priamo kontrolovaná liečba (DOT, z angl. directly observed therapy).

Dávkovanie

Odporúčané dávkovanie SIRTURA je uvedené v tabuľke nižšie.

Tabuľka 1: Odporúčané dávkovanie SIRTURA

Populácia	Odporúčané dávkovanie
Dospelí (18 rokov a starší)	<ul style="list-style-type: none">• 1. – 2. týždeň: 400 mg (4 tablety po 100 mg) jedenkrát denne• 3. – 24. týždeň: 200 mg (2 tablety po 100 mg) trikrát týždenne (s odstupom medzi dávkami najmenej 48 hodín).
Dospievajúci (od 12 do menej ako 18 rokov a s hmotnosťou najmenej 30 kg)	

Trvanie liečby

Celkové trvanie liečby SIRTUROM je 24 týždňov. Údaje o dlhšej liečbe sú veľmi obmedzené. U pacientov s extenzívnou rezistenciou na lieky, kde sa užívanie SIRTURA dlhšie ako 24 týždňov považuje za potrebné pre dosiahnutie liečivého účinku, možno zvážiť dlhšiu liečbu len od prípadu k prípadu a len za prísneho sledovania bezpečnosti (pozri časť 4.8).

Vynechané dávky

Pacientov treba upozorniť, aby užívali SIRTURO presne tak, ako to bolo predpísané a aby dokončili celú liečebnú procedúru.

Ak sa dávka vynechá počas prvých dvoch týždňov liečby, pacient nemá nahradiť vynechanú dávku a má pokračovať vo zvyčajnom dávkovacom cykle.

Ak sa dávka vynechá od tretieho týždňa ďalej, pacient má užiť vynechanú dávku 200 mg čo najskôr, a potom pokračovať v užívaní trikrát týždenne.

Staršia populácia (vo veku ≥ 65 rokov)

Klinické údaje o použití SIRTURA u starších pacientov sú obmedzené (n = 2).

Porucha funkcie pečene

U pacientov s ľahkou alebo stredne ťažkou poruchou funkcie pečene nie je potrebná úprava dávky SIRTURA (pozri časť 5.2). SIRTURO sa má používať opatrne u pacientov so stredne ťažkou poruchou funkcie pečene (pozri časť 5.2). SIRTURO sa neskúmal u pacientov s ťažkou poruchou funkcie pečene a v tejto populácii sa neodporúča.

Porucha funkcie obličiek

U pacientov s ľahkou alebo stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek nie je potrebná úprava dávky. U pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu < 30 ml/min) alebo s ochorením obličiek v koncovom štádiu, ktoré si vyžaduje hemodialýzu alebo peritoneálnu dialýzu, sa má SIRTURO používať s opatrnosťou (pozri časť 5.2).

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť SIRTURA u detí vo veku < 12 rokov alebo s hmotnosťou menej ako 30 kg neboli doteraz stanovené.

K dispozícii nie sú žiadne údaje.

SIRTURO sa môže zahrnúť do liečebného režimu pre dospievajúcich vo veku 12 rokov alebo starších a s hmotnosťou najmenej 30 kg s potvrdeným alebo pravdepodobným ochorením MDR-TB, ktoré je diagnostikované na základe klinických prejavov a príznakov pľúcnej MDR-TB, vhodného epidemiologického kontextu a v súlade s medzinárodnými/miestnymi odporúčaniami (pozri časť 4.1).

Spôsob podávania

SIRTURO sa má užívať perorálne spolu s jedlom, pretože podanie s jedlom zvyšuje perorálnu biodostupnosť o približne 2-násobok (pozri časť 5.2). SIRTURO tablety sa majú prehltnúť celé a zapíť vodou.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

K dispozícii nie sú žiadne klinické údaje o použití SIRTURA na liečbu:

- mimoplúcnej tuberkulózy (napr. centrálného nervového systému, kostí)
- infekcií spôsobenými inými druhmi mykobaktérií ako *Mycobacterium tuberculosis*
- latentnej infekcie *Mycobacterium tuberculosis*

K dispozícii nie sú žiadne klinické údaje o použití SIRTURA ako súčasti kombinovanej liečby na liečbu *Mycobacterium tuberculosis* citlivej na liek.

Rezistencia na bedachilín

Bedachilín sa musí používať výlučne vo vhodnej kombinovanej liečbe MDR-TB, ako sa odporúča v oficiálnych smerniciach, napríklad od WHO, aby sa zabránilo vzniku rezistencie na bedachilín.

Úmrtnosť

V 120-týždňovej štúdii C208 s dospelými, v ktorej sa SIRTURO podával 24 týždňov v kombinácii so základným režimom, sa viac úmrtí vyskytlo v skupine liečenej SIRTUROM ako v skupine s placebom (pozri časť 5.1). Nerovnováha v počte úmrtí je neobjasnená; nenašiel na žiadny dôkaz o kauzálnom vzťahu s liečbou SIRTUROM. Ďalšie informácie o úmrtiach v štúdii C209 nájdete v časti 5.1.

Kardiovaskulárna bezpečnosť

Bedachilín predlžuje QTc interval. Pred začatím liečby a najmenej jedenkrát za mesiac po začatí liečby bedachilínom treba urobiť vyšetrenie elektrokardiogramom. Na začiatku sa majú vyšetriť hladiny draslíka, vápnika a magnézia v sére a upraviť v prípade abnormálnych hodnôt. Ak sa zaznamená predĺženie QT, je potrebné následné monitorovanie hladiny elektrolytov (pozri časti 4.5 a 4.8).

Keď sa bedachilín podáva súbežne s inými liekmi, ktoré predlžujú QTc interval (vrátane delamanidu a levofloxacinu), nemožno vylúčiť dodatočný alebo synergický účinok na predĺženie QT (pozri časť 4.5). Opatrnosť sa odporúča pri predpisovaní bedachilínu súbežne s liekmi so známym rizikom predĺženia QT. V prípade, že je potrebné súbežné podávanie týchto liekov s bedachilínom, odporúča sa klinické sledovanie vrátane častého vyhodnocovania elektrokardiogramu.

V prípade, že je potrebné súbežné podávanie klofazimínu s bedachilínom, odporúča sa klinické sledovanie vrátane častého vyhodnocovania elektrokardiogramu (pozri časť 4.5).

Začatie liečby SIRTUROM sa neodporúča u pacientov s nasledujúcimi stavmi, ak sa nepovažujú prínosy bedachilínu za prevyšujúce potenciálne riziká:

- zlyhanie srdca;
- QT interval korigovaný podľa Fridericiovej metódy (QTcF) > 450 ms (potvrdené opakovaným elektrokardiogramom);
- osobná alebo rodinná anamnéza vrodeného predĺženia QT;
- hypotyreóza pretrvávajúca alebo v anamnéze;
- bradyarytmia pretrvávajúca alebo v anamnéze;
- Torsade de Pointes v anamnéze;

- súbežné podávanie flourochinolónových antibiotík, ktoré majú vysoký potenciál pre významné predĺženie QT (t. j., gatifloxacín, moxifloxacín a sparfloxacín);
- hypokaliémia.

Liečba SIRTUROM sa musí ukončiť, ak sa u pacienta rozvinie:

- Klinicky významná ventrikulárna arytmia
- QTcF interval > 500 ms (potvrdené opakovaným elektrokardiogramom).

Ak sa vyskytne synkopa, je potrebné vyšetrenie elektrokardiogramom, aby sa odhalilo predĺženie QT.

Hepatologická bezpečnosť

V klinických štúdiách boli počas podávania SIRTURA so základným režimom pozorované zvýšenia transamináz alebo aminotransferázy sprevádzané celkovým bilirubínom $\geq 2x$ ULN (pozri časť 4.8). Počas liečby treba pacientov sledovať, pretože zvýšenia pečeňových enzýmov sa dostavili pomaly a zvyšovali sa postupne počas 24 týždňov. Sledujte príznaky a výsledky laboratórnych vyšetrení (ALT, AST, alkalická fosfatáza a bilirubín) v úvode, na mesačnej báze počas liečby a podľa potreby. Ak hodnota AST alebo ALT presiahne 5-násobne horný limit normy, treba režim prehodnotiť a podávanie SIRTURA a/alebo niektorého hepatotoxického lieku zo základného režimu treba ukončiť. Pri užívaní SIRTURA sa treba vyhnúť užívaniu iných hepatotoxických liekov a alkoholu, najmä u pacientov so zníženou rezervou pečene.

Pediatrickí pacienti

U dospievajúcich s hmotnosťou medzi 30 a 40 kg je predikovaná vyššia priemerná expozícia v porovnaní s dospelými pacientmi (pozri časť 5.2). Môže to byť spojené so zvýšeným rizikom predĺženia QT intervalu alebo hepatotoxicitou.

Liekové interakcie

Induktory CYP3A4

Bedachilín je metabolizovaný CYP3A4. Súbežné podávanie bedachilínu a liekov, ktoré indukujú CYP3A4, môže znížiť koncentrácie bedachilínu v plazme a znížiť jeho terapeutický účinok. Z toho dôvodu sa treba vyhnúť súbežnému podávaniu bedachilínu a miernych alebo silných induktorov CYP3A4 užívaných systémovo (pozri časť 4.5).

Inhibítory CYP3A4

Súbežné podávanie bedachilínu a miernych alebo silných inhibítorov CYP3A4 môže zvyšovať systémovú expozíciu bedachilínu, čo môže potenciálne zvýšiť riziko nežiaducich reakcií (pozri časť 4.5). Z toho dôvodu sa treba vyhnúť kombinácii bedachilínu s miernymi alebo silnými inhibítormi CYP3A4 užívanými systémovo dlhšie ako 14 po sebe idúcich dní. Ak je ich súbežné podávanie potrebné, odporúča sa častejšie sledovať elektrokardiogram a transaminázy.

Pacienti infikovaní vírusom ľudskej imunodeficiencie (HIV)

K dispozícii nie sú žiadne klinické údaje o bezpečnosti a účinnosti bedachilínu, keď sa podáva súbežne s antivirotikami.

K dispozícii sú obmedzené údaje o účinnosti bedachilínu u dospelých pacientov infikovaných HIV, ktorí nedostávajú antivirotickú (ARV) liečbu. Všetci sledovaní pacienti mali počty CD4+ buniek väčšie ako 250×10^6 buniek/l (N = 22; pozri časť 4.5).

Intolerancia laktózy a deficiencia laktázy

SIRTURO obsahuje laktózu. Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, celkovým deficitom laktázy alebo glukózo-galaktózovou malabsorpciou nesmú užívať tento liek.

4.5 Liekové a iné interakcie

Eliminácia bedachilínu nebola úplne opísaná *in vivo*. CYP3A4 je hlavným izoenzýmom CYP zúčastňujúcim sa *in vitro* na metabolizme bedachilínu a tvorbe *N*-monodesmetyl metabolitu (M2). Vylučovanie bedachilínu močom je zanedbateľné. Bedachilín a M2 nie sú substrátmi ani inhibítormi P-glykoproteínu.

Induktory CYP3A4

Expozícia bedachilínu môže byť počas súbežného podávania s induktormi CYP3A4 znížená.

V interakčnej štúdií s jednorazovou dávkou bedachilínu a rifampicínom (silný induktor) podávaným jedenkrát denne zdravým dospelým jedincom bola expozícia (AUC) bedachilínu znížená o 52 % [90 % CI (-57; -46)]. Vzhľadom na možné zníženie terapeutického účinku bedachilínu kvôli zníženiu systémovej expozície, sa treba vyhnúť súbežnému podávaniu bedachilínu a miernych alebo silných induktorov CYP3A4 (napr. efavirenz, etravirín, rifamycíny vrátane rifampicínu, rifapentínu a rifabutínu, karbamazepín, fenytoín, ľubovník bodkovaný (*Hypericum perforatum*)) užívaných systémovo.

Inhibítory CYP3A4

Expozícia bedachilínu môže byť počas súbežného podávania s inhibítormi CYP3A4 zvýšená.

Krátkodobé súbežné podávanie bedachilínu a ketokonazolu (silný inhibítor CYP3A4) zdravým dospelým jedincom zvýšilo expozíciu (AUC) bedachilínu o 22 % [90 % CI (12; 32)]. Výraznejší účinok na bedachilín možno pozorovať počas predĺženého súbežného podávania ketokonazolu alebo iných inhibítorov CYP3A4.

Nie sú k dispozícii žiadne údaje o bezpečnosti zo štúdií s viacnásobnými dávkami bedachilínu, v ktorých sa používala vyššia ako indikovaná dávka. Vzhľadom na možné riziko nežiaducich reakcií kvôli zvýšeniu systémovej expozície, sa treba vyhnúť predĺženému súbežnému podávaniu bedachilínu a miernych alebo silných inhibítorov CYP3A4 (napr. ciprofloxacín, erytromycín, flukonazol, klaritromycín, ketokonazol, ritonavir) užívaných systémovo dlhšie ako 14 po sebe idúcich dní. Ak je ich súbežné podávanie potrebné, odporúča sa častejšie sledovať elektrokardiogram a transaminázy (pozri časť 4.4).

Iné antituberkulotiká

Krátkodobé súbežné podávania bedachilínu s izoniazidom/pyrazinamidom zdravým dospelým jedincom nemalo za následok klinicky významné zmeny v expozícii (AUC) bedachilínu, izoniazidu alebo pyrazinamidu. Počas súbežného užívania s bedachilínom nie je potrebná úprava dávky izoniazidu alebo pyrazinamidu.

V placebom kontrolovanej klinickej štúdií u pacientov s multirezistentnou *Mycobacterium tuberculosis* sa nepozoroval významnejší vplyv súbežného podávania bedachilínu na farmakokinetiku etambutolu, kanamycínu, pyrazinamidu, ofloxacínu alebo cykloserínu.

Antiretrovirotiká

V interakčnej štúdií s dospelými s jednorazovou dávkou bedachilínu a viacnásobnou dávkou lopinaviru/ritonaviru sa zvýšila expozícia (AUC) bedachilínu o 22 % [90 % CI (11; 34)]. Výraznejší účinok na expozíciu bedachilínu v plazme možno pozorovať počas predĺženého súbežného podávania s lopinavirom/ritonavírom. Publikované údaje o dospelých pacientoch liečených bedachilínom ako súčasť liečby tuberkulózy rezistentnej na lieky a antiretrovirusovej liečby (ART, z angl. antiretroviral treatment) na báze lopinaviru/ritonaviru ukázali, že expozícia (AUC) bedachilínu po dobu viac ako 48 hodín bola zvýšená približne 2-násobne. Toto zvýšenie je pravdepodobne kvôli ritonaviru. Ak prínos preváži nad rizikom, môže sa SIRTURO používať opatrne pri súčasnom užívaní

s lopinavirom/ritonavirovom. Zvýšenie expozície bedachilínu v plazme sa očakáva, keď sa užíva súbežne s inými HIV proteázovými inhibítormi posilnenými ritonavirovom. Dôležité je, že sa neodporúča žiadna zmena v dávkovaní bedachilínu v prípade súbežného podávania s lopinavirom/ritonavirovom alebo inými HIV proteázovými inhibítormi posilnenými ritonavirovom. K dispozícii nie sú žiadne údaje, ktoré by za takýchto okolností podporovali zníženie dávky bedachilínu.

Súbežné podávanie jednorazovej dávky bedachilínu a viacnásobnej dávky nevirapínu dospelým nemalo za následok klinicky významné zmeny v expozícii bedachilínu. Klinické údaje o súbežnom užívaní bedachilínu a antivirov u dospelých pacientov koinfikovaných vírusom ľudskej imunodeficiencie a multirezistentnou *Mycobacterium tuberculosis* nie sú dostupné (pozri časť 4.4). Efavirenz je mierny induktor aktivity CYP3A4 a súbežné užívanie s bedachilínom môže viesť k zníženej expozícii bedachilínu a strate účinku, a preto sa neodporúča.

Lieky predlžujúce QT interval

Dostupné sú obmedzené údaje o potenciálnej možnosti farmakodynamickej interakcie medzi bedachilínom a liekmi, ktoré predlžujú QT interval. V interakčnej štúdií s bedachilínom a ketokonazolom u dospelých bol pozorovaný väčší vplyv na QTc po opakovaných dávkach bedachilínu a ketokonazolu v kombinácii ako po opakovaných dávkach týchto liekov samostatne. Nemožno vylúčiť dodatočný alebo synergický účinok bedachilínu na predĺženie QT, keď sa súbežne podáva s inými liekmi, ktoré predlžujú QT interval a odporúča sa časté sledovanie (pozri časť 4.4).

QT interval a súbežné užívanie klofazimínu

V otvorenej štúdií fázy IIb, boli priemerné zväčšenia QTcF dlhšie u 17 dospelých jedincov, ktorí súčasne užívali klofazimín v 24. týždni (priemerná zmena oproti referenčnej hodnote 31,9 ms) ako u jedincov, ktorí súčasne neužívali klofazimín v 24. týždni (priemerná zmena oproti referenčnej hodnote 12,3 ms) (pozri časť 4.4).

Pediatrická populácia

Interakčné štúdie sa uskutočnili len u dospelých.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

K dispozícii sú iba obmedzené údaje o použití SIRTURA u gravidných žien. Štúdie na zvieratách nepreukázali priame alebo nepriame účinky z hľadiska reprodukčnej toxicity (pozri časť 5.3). Ako preventívne opatrenie sa vyhnite užívaniu SIRTURA počas gravidity, ak sa nepredpokladá, že prínos liečby preváži nad rizikom.

Dojčenie

Nie je známe, či sa bedachilín alebo jeho metabolity vylučujú do ľudského mlieka.

U potkanov boli koncentrácie bedachilínu v mlieku 6- až 12-násobne vyššie ako maximálne koncentrácie pozorované v plazme u matky. Zníženie telesnej hmotnosti u mláďat sa zaznamenalo v skupinách s vysokou dávkou v období laktácie (pozri časť 5.3).

Vzhľadom na potenciál nežiaducich reakcií u dojčiat, rozhodnutie, či ukončiť dojčenie alebo ukončiť/prerušiť liečbu SIRTUROM sa má urobiť po zvážení prínosu dojčenia pre dieťa a prínosu liečby pre ženu.

Fertilita

Nie sú k dispozícii žiadne údaje o vplyve bedachilínu na fertilitu u ľudí. U samíc potkanov nemala liečba bedachilínom žiadny vplyv na párenie alebo fertilitu, u samcov potkanov sa však nejaký účinok pozoroval (pozri časť 5.3).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Bedachilín môže mať malý vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. U niektorých pacientov užívajúcich bedachilín bolo hlásené točenie hlavy a má sa vziať do úvahy, keď sa posudzuje schopnosť pacienta viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje (pozri časť 4.8).

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Nežiaduce reakcie na SIRTURO boli identifikované zo zlúčených údajov klinických štúdií fázy IIb (kontrolovaných a nekontrolovaných, C208 a C209) zahŕňajúcich 335 dospelých pacientov, ktorí užívali SIRTURO v kombinácii so základným režimom pozostávajúcim z antituberkulotík. Princíp vyhodnocovania kauzality medzi nežiaducimi reakciami na liek a SIRTUROM sa neobmedzoval na tieto štúdie, ale zahŕňal aj vyhodnotenie zlúčených údajov o bezpečnosti fázy I a fázy IIa u dospelých pacientov. Počas liečby SIRTUROM v kontrolovaných štúdiách boli najčastejšie nežiaduce reakcie na liek (> 10,0 % pacientov) nauzea (35,3 % v skupine so SIRTUROM oproti 25,7 % v skupine s placebom), artralgia (29,4 % oproti 20,0 %), bolesť hlavy (23,5 % oproti 11,4 %), vracanie (20,6 % oproti 22,9 %) a závrat (12,7 % oproti 11,4 %). Prečítajte si súhrn charakteristických vlastností liekov, ktoré sa užívajú v kombinácii so SIRTUROM, s ohľadom na ich príslušné nežiaduce reakcie.

Zoznam nežiaducich reakcií v tabuľkách

Nežiaduce reakcie na SIRTURO hlásené v kontrolovaných štúdiách na 102 dospelých pacientoch liečených SIRTUROM sú uvedené v tabuľke nižšie.

Nežiaduce reakcie na liek sa uvádzajú podľa triedy orgánových systémov a frekvencie. Kategórie frekvencií sú definované nasledovne: veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$) a menej časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$).

Trieda orgánových systémov	Frekvencia	Nežiaduca reakcia na liek
Poruchy nervového systému	Veľmi časté	bolesť hlavy, závrat
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	Časté	predĺženie QT intervalu na elektrokardiograme
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Veľmi časté	žalúdočná nevoľnosť, vracanie
	Časté	diarea
Poruchy pečene a žlčových ciest	Časté	zvýšenie transamináz*
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	Veľmi časté	artralgia
	Časté	myalgia

* Pojem 'zvýšenie transamináz' zahŕňa zvýšenie AST, zvýšenie ALT, zvýšenie hladiny hepatálnych enzýmov, abnormálna funkcia pečene a zvýšenie transamináz (pozri časť nižšie).

Opis vybraných nežiaducich reakcií

Kardiovaskulárna príhoda

V kontrolovanej štúdií fázy IIb (C208) sa priemerné zvýšenia oproti východiskovým hodnotám QTcF pozorovali od prvého vyhodnotenia liečby ďalej (9,9 ms v 1. týždni pre SIRTURO a 3,5 ms pre placebo). Najdlhšie priemerné zvýšenie oproti východiskovým hodnotám QTcF počas 24-týždňovej liečby SIRTUROM bolo 15,7 ms (v 18. týždni). Po ukončení liečby SIRTUROM (t. j. po 24. týždni), sa zvýšenia QTcF v skupine so SIRTUROM postupne stávali menej zjavnými. Najdlhšie priemerné

zvýšenie oproti východiskovým hodnotám QTcF v skupine s placebom počas prvých 24 týždňov bolo 6,2 ms (tiež v 18. týždni) (pozri časť 4.4).

Vo fáze Ib otvorenej štúdie (C209), kde pacienti bez možností liečby dostávali iné lieky na liečbu tuberkulózy predlžujúce QT, vrátane klofazimínu, súbežné užívanie so SIRTUROM viedlo k ďalšiemu predĺženiu QT, úmernému počtu liekov predlžujúcich QT v liečebnom režime. U pacientov užívajúcich SIRTURO samostatne bez ďalších liekov predlžujúcich QT sa vyvinul maximálny priemerný nárast QTcF oproti východiskovej hodnote o 23,7 ms, pričom žiadne trvanie QT nepresahovalo 480 ms, zatiaľ čo u pacientov sa najmenej 2 ďalšími liekmi predlžujúcimi QT sa vyvinulo maximálne priemerné predĺženie QTcF o 30,7 ms nad východiskovú hodnotu, čo viedlo u jedného pacienta k trvaniu QTcF presahujúcemu 500 ms.

V databáze bezpečnosti neboli zaznamenané žiadne prípady Torsade de Pointes (pozri časť 4.4). Ďalšie informácie o pacientoch užívajúcich súbežne klofazimín nájdete v časti 4.5, QT interval a súbežné užívanie klofazimínu.

Zvýšenie transamináz

V štúdiu C208 (1. a 2. etapa), sa zvýšenia aminotransferázy najmenej 3xULN rozvinuli častejšie v skupine so SIRTUROM (11/102 [10,8 %] verzus 6/105 [5,7 %]) v skupine s placebom. V skupine so SIRTUROM sa väčšina týchto zvýšení vyskytla počas 24-týždňovej liečby a bola reverzibilná. Počas investigačnej fázy 2. etapy štúdie C208 bolo zvýšenie aminotransferázy hlásené u 7/79 (8,9 %) pacientov v skupine liečenej SIRTUROM v porovnaní s 1/81 (1,2 %) v skupine dostávajúcej placebo.

Pediatrická populácia

Hodnotenie bezpečnosti bedachilínu je založené na údajoch od 15 dospievajúcich vo veku 14 rokov alebo starších s potvrdenou alebo pravdepodobnou infekciou MDR-TB (pozri časť 5.1). Celkovo sa nepreukázali žiadne rozdiely v bezpečnostnom profile u týchto dospievajúcich v porovnaní s profilom pozorovaným v dospeljej populácii.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V.

4.9 Predávkovanie

V klinických štúdiách neboli hlásené prípady úmyselného alebo náhodného akútneho predávkovania bedachilínom. V jednej štúdiu 44 zdravých dospelých jedincov dostalo jednorazovú 800 mg dávku SIRTURA, nežiaduce reakcie boli v súlade s reakciami pozorovanými v klinických štúdiách s odporúčanou dávkou (pozri časť 4.8).

Nie sú žiadne skúsenosti s liečbou akútneho predávkovania SIRTUROM. V prípade úmyselného alebo náhodného predávkovania treba aplikovať všeobecné opatrenia na podporu základných životných funkcií, vrátane sledovania známok života a sledovania elektrokardiogramu (QT interval). Ďalšia liečba ochorenia má byť podľa klinickej indikácie alebo podľa odporúčaní národného toxikologického centra, ak sú k dispozícii. Keďže sa bedachilín vysoko viaže na bielkoviny, dialýza pravdepodobne výrazne neodstráni bedachilín z plazmy. Treba zvážiť klinické sledovanie.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antimykobakteriálne látky, antituberkulotiká, ATC kód: J04AK05

Mechanizmus účinku

Bedachilín je diaryl-chinolín. Bedachilín obzvlášť inhibuje mykobakteriálnu ATP (adenozín 5'-trifosfát) syntázu, kľúčový enzým v produkcii energie v *Mycobacterium tuberculosis*. Inhibícia ATP syntázy vedie k baktericídnym účinkom na replikujúci i nereplikujúci sa bacil tuberkulózy.

Farmakodynamické účinky

Bedachilín je aktívny proti *Mycobacterium tuberculosis* s minimálnou inhibičnou koncentráciou (MIC) rovnako pre kmene citlivé ako aj rezistentné na liek (multilieková rezistencia vrátane pre-extendívne rezistentných kmeňov, extenzívne rezistentných kmeňov) v rozsahu $\leq 0,008-0,12$ mg/l. Nepredpokladá sa, že *N*-monodesmetyl metabolit (M2) významne prispieva ku klinickej účinnosti vzhľadom na jeho nižšiu priemernú expozíciu (23 % až 31 %) u ľudí a nižšiu antimykobakteriálnu činnosť (3- až 6-násobne nižšiu) v porovnaní s materským liečivom.

Medzibunková baktericídna aktivita bedachilínu u primárnych peritoneálnych makrofágov a u bunkovej línie podobnej makrofágom bola väčšia ako jej mimobunková aktivita. Bedachilín je tiež baktericídny voči latentnému (nereplikujúcemu sa) bacilu tuberkulózy. Na myších modeloch pre infekciu TB preukázal bedachilín baktericídnu a sterilizujúcu aktivitu.

Bedachilín je bakteriostatický pre mnohé netuberkulózne mykobakteriálne kmene. *Mycobacterium xenopi*, *Mycobacterium novocastrense*, *Mycobacterium shimoidei* a nemykobakteriálne druhy sa považujú vo svojej podstate za rezistentné na bedachilín.

Farmakokinetický/farmakodynamický vzťah

V rámci rozsahu koncentrácií dosiahnutých s terapeutickou dávkou nebol u pacientov pozorovaný žiadny farmakokinetický/farmakodynamický vzťah.

Mechanizmus rezistencie

Mechanizmus získanej rezistencie, ktorý ovplyvňuje MIC bedachilínu, zahŕňa mutáciu v géne *atpE*, ktorý sa kóduje na cieľovú ATP syntázu, a v géne *Rv0678*, ktorý usmerňuje expresiu efluxnej pumpy MmpS5-MmpL5. Mutácie založené na cieľi vzniknuté v predklinických štúdiách viedli k 8- až 133-násobnému zvýšeniu MIC bedachilínu, následkom čoho bol rozsah MIC bedachilínu od 0,25 do 4 mg/l. Mutácie založené na efluxe boli pozorované u preklinických a klinických izolátov. Viedli k 2- až 8-násobnému zvýšeniu MIC bedachilínu, následkom čoho bol rozsah MIC bedachilínu od 0,25 do 0,5 mg/l. Väčšina izolátov, ktoré sú fenotypovo rezistentné na bedachilín, je krížovo rezistentná na klofazimín. Izoláty, ktoré sú rezistentné na klofazimín, môžu byť stále citlivé na bedachilín.

Vplyv vysokej východiskovej hodnoty MIC bedachilínu, prítomnosti mutácií spôsobených *Rv0678* na začiatku liečby a/alebo zvýšených hodnôt MIC bedachilínu po začiatku liečby na mikrobiologické výsledky nie je jasný pre nízku incidenciu takýchto prípadov v štúdiách fázy II.

Hraničné hodnoty testovania citlivosti

Ak je to možné, laboratórium klinickej mikrobiológie má poskytnúť lekárovi výsledky testu citlivosti *in vitro* na antibiotiká v miestnej nemocnici vo forme periodických správ, ktoré popisujú profil citlivosti na nozokomiálne a získané patogény. Tieto správy majú pomôcť lekárovi pri výbere kombinácie antibiotík na liečbu.

Hraničné hodnoty

Hraničné hodnoty minimálnej inhibičnej koncentrácie (MIC) sú nasledovné:

Epidemiologická hraničná hodnota (ECOFF)	0,25 mg/l
Klinické hraničné hodnoty	C ≤ 0,25 mg/l; R > 0,25 mg/l

C = citlivé

R = rezistentné

Bežne citlivé kmene

Mycobacterium tuberculosis

Organizmy s prirodzenou rezistenciou

Mycobacterium xenopi

Mycobacterium novocastrense

Mycobacterium shimoidei

Nemykobakteriálne druhy

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Na použité kategórie rezistencie sa vzťahujú nasledovné definície:

Multirezistentná *Mycobacterium tuberculosis* (MDR_{H&R}-TB): izolát rezistentný minimálne na izoniazid a rifampicín, ale citlivý na fluorochinolóny a druhú líniu liečiv podávaných injekčne.

Pre-extenzívne rezistentná tuberkulóza (pre-XDR-TB): izoláty rezistentné na izoniazid, rifampicín a *bud'* na fluorochinolón *alebo* minimálne na jednu druhú líniu liečiv podávaných injekčne (ale nie na obe fluorochinolón a na druhú líniu liečiv podávaných injekčne).

Extenzívne rezistentná tuberkulóza (XDR-TB): izolát rezistentný na izoniazid, rifampicín, ktorýkoľvek fluorochinolón a minimálne na jednu druhú líniu liečiv podávaných injekčne.

Placebom kontrolovaná dvojito zaslepená randomizovaná štúdia fázy IIb (C208) hodnotila antibakteriálnu aktivitu, bezpečnosť a znášanosť SIRTURA u novo diagnostikovaných dospelých pacientov s testom spúta pozitívnym na MDR_{H&R}- a pre-XDR-TB. Pacienti 24 týždňov dostávali buď SIRTURO (n = 79) alebo placebo (n = 81) v kombinácii s prioritným 5-zložkovým základným režimom liečby pozostávajúcim z etionamidu, kanamycínu, pyrazinamidu, ofloxacinu a cykloserínu/terizidónu. Po 24-týždňovom období skúmania základný režim pokračoval do zavŕšenia 18 alebo 24 mesiacov celkovej liečby multirezistentnej *Mycobacterium tuberculosis*. Záverečné vyhodnotenie sa uskutočnilo v 120. týždni. Hlavné demografické zloženie bolo nasledovné: 63,1 % bolo mužov, priemerný vek 34 rokov, 35 % bolo černochoch a 15 % bolo HIV pozitívnych. Kavítácia v jednej polovici pľúc bola pozorovaná u 58 % pacientov a v oboch pľúcach bola pozorovaná u 16 %. U pacientov s plne charakteristickou rezistenciou bolo 76 % (84/111) infikovaných kmeňom MDR_{H&R}- TB a 24 % (27/111) kmeňom pre-XDR-TB.

SIRTURO bol podávaný v dávke 400 mg jedenkrát denne prvých 2 týždne a v dávke 200 mg 3-krát/týždeň počas nasledujúcich 22 týždňov.

Primárny výsledný parameter bol čas do zmeny kultivácie spúta (t. j. interval medzi prvým užitím SIRTURA a prvým z dvoch po sebe nasledujúcich negatívnych kvapalných kultivácií spúta odobratého minimálne s odstupom 25 dní) počas liečby SIRTUROM alebo placebom (medián času do konverzie bol 83 dní pre skupinu so SIRTUROM, 125 dní pre skupinu s placebom (hazard ratio, 95 % CI: 2,44 [1,57; 3,80]), p < 0,0001).

V skupine so SIRTUROM sa medzi pacientmi s pre-XDR-TB a pacientmi s MDR_{H&R}-TB nepozorovali žiadne alebo len minimálne rozdiely v čase do zmeny kultivácie a v podieloch zmeny kultivácie.

Podiel odpovedí v 24. a 120. týždni (t. j. približne 6 mesiacov po kompletnej ukončení liečby) sa uvádza v tabuľke 2.

Tabuľka 2: Stav zmeny kultivácie				
Stav zmeny kultivácie, n (%)	populácia mITT			
	N	SIRTUORO/BR	N	Placebo/BR
Celkový respondér v 24. týždni	66	52 (78,8 %)	66	38 (57,6 %)
Pacienti s MDR _{H&R} -TB	39	32 (82,1 %)	45	28 (62,2 %)
Pacienti infikovaní s pre-XDR-TB	15	11 (73,3 %)	12	4 (33,3 %)
Celkový nerespondér* v 24. týždni	66	14 (21,2 %)	66	28 (42,4 %)
120. týždni				
Celkový respondér v 120. týždni	66	41 (62,1 %)	66	29 (43,9 %)
Pacienti s MDR _{H&R} - TB	39	27 (69,2 %)	46 ^{# §}	20 (43,5 %)
Pacienti infikovaní s pre-XDR-TB	15	9 (60,0 %)	12 [#]	5 (41,7 %)
Celkový nerespondér* v 120. týždni	66	25 (37,9 %)	66	37 (56,1 %)
Zlyhanie zmeny	66	8 (12,1 %)	66	15 (22,7 %)
Recidíva [†]	66	6 (9,1 %)	66	10 (15,2 %)
Ukončenie, ale so zmenou	66	11 (16,7 %)	66	12 (18,2 %)

* Pacienti, ktorí zomreli počas štúdie alebo štúdiu ukončili, boli považovaní za nerespondérov.

† Recidíva bola v štúdiu definovaná ako pozitívna kultivácia spúta po alebo počas liečby po predchádzajúcej zmene kultivácie spúta.

Na základe výsledkov skúšania citlivosti na liek centrálnym laboratóriom nebol k dispozícii rozsah rezistencie u 20 pacientov v populácii mITT (12 v skupine so SIRTUROM a 8 v skupine s placebom). Títo pacienti boli vylúčení z analýzy podskupiny podľa rozsahu rezistencie na kmeň *M. tuberculosis*.

§ Výsledky skúšania citlivosti na liek centrálnym laboratóriom boli dostupné u jedného ďalšieho pacienta v skupine s placebom po predbežnej analýze v 24. týždni.

Štúdia C209 hodnotila bezpečnosť, znášateľnosť a účinnosť 24-týždňovej liečby s odslepeným SIRTUROM ako súčasť individualizovanej liečby u 233 dospelých pacientov, ktorí mali pozitívny test spúta v rámci 6 mesiacov pred vyšetrením. Do štúdie boli zahrnutí pacienti so všetkými kategóriami rezistencie (MDR_{H&R}-, pre-XDR- a XDR-TB).

Primárny cieľ účinnosti bol čas do zmeny kultivácie spúta počas liečby SIRTUROM (medián 57 dní u 205 pacientov s dostatočnými údajmi). V 24. týždni bola zmena kultivácie spúta pozorovaná u 163/205 (79,5 %) pacientov. Podiely zmeny boli v 24. týždni najvyššie (87,1 %; 81/93) u pacientov s MDR_{H&R}-TB, 77,3 % (34/44) u pacientov s pre-XDR-TB a najnižšie (54,1 %; 20/37) u pacientov s XDR-TB. Na základe výsledkov skúšania citlivosti na liek centrálnym laboratóriom nebol k dispozícii rozsah rezistencie u 32 pacientov v populácii mITT. Títo pacienti boli vylúčení z analýzy podskupiny podľa rozsahu rezistencie na kmeň *Mycobacterium tuberculosis*.

V 120. týždni bola zmena kultivácie spúta pozorovaná u 148/205 (72,2 %) pacientov. Podiely zmeny boli v 120. týždni najvyššie (73,1 %; 68/93) u pacientov s MDR_{H&R}-TB, 70,5 % (31/44) u pacientov s pre-XDR-TB a najnižšie (62,2 %; 23/37) u pacientov s XDR-TB.

V oboch, v 24. aj 120. týždni boli podiely respondérov vyššie u pacientov užívajúcich v základnom režime 3 alebo viac liečiv (*in vitro*).

Spomedzi 163 pacientov, ktorí boli respondérmi v 24. týždni, boli 139 pacienti (85,3 %) respondérmi ešte v 120. týždni. Dvadsať štyria z týchto respondérov v 24. týždni (14,7 %) boli považovaní za nerespondérov v 120. týždni, pričom 19 pacientov predčasne ukončilo štúdiu, keď sa zmenila

kultivácia a 5 pacientov malo recidívu. Spomedzi 42 pacientov, ktorí boli nerespondérmi v 24. týždni, sa u 9 pacientov (21,4 %) potvrdila zmena kultivácie po 24. týždni (t. j. po ukončení dávkovania bedachilínu, ale pri pokračovaní základného režimu) a bola udržaná v 120. týždni.

Úmrtnosť

V randomizovanej štúdií fázy IIb (C208, 2. etapa) bola vyššia miera úmrtí zaznamenaná v skupine liečenej SIRTUROM (12,7 %; 10/79 pacientov) v porovnaní so skupinou, ktorá dostávala placebo (3,7 %; 3/81 pacientov). Po okne v 120. týždni bolo hlásené jedno úmrtie v skupine so SIRTUROM a jedno úmrtie v skupine s placebom. V skupine so SIRTUROM sa všetkých päť úmrtí z dôvodu tuberkulózy vyskytlo u pacientov, ktorých stav kultivácie spúta bol pri poslednej návšteve „nezmenený“. Príčiny smrti u ostatných pacientov liečených SIRTUROM boli otrava alkoholom, hepatitída/cirhóza pečene, septický šok/peritonitída, cerebrovaskulárna príhoda a autonehoda. K jednému z desiatich úmrtí v skupine liečenej SIRTUROM (z dôvodu otravy alkoholom) došlo počas 24 týždňov trvajúceho liečebného obdobia. Zvyšných deväť úmrtí spomedzi pacientov liečených SIRTUROM sa vyskytlo po ukončení liečby týmto liečivom (rozpätie 86-911 dní po podaní SIRTURA; medián 344 dní). Pozorovaná nerovnováha v počte úmrtí medzi dvoma liečenými skupinami je neobjasnená. Nebol pozorovaný žiadny zreteľný vzorec medzi smrťou a zmenou kultivácie spúta, recidívou, citlivosťou na iné lieky používané na liečbu tuberkulózy, stavom infekcie vírusom ľudskej imunodeficiencie alebo závažnosťou ochorenia. U žiadneho z pacientov, ktorí zomreli, nebolo počas štúdie zrejme žiadne predošlé predĺženie QT ani žiadna klinicky významná dysrytmia.

Vo fáze IIb otvorenej štúdie (C209) zomrelo 6,9 % (16/233) pacientov. Najčastejšou príčinou smrti bola podľa hlásení skúšajúcich tuberkulóza (9 pacientov). Všetci pacienti okrem jedného, ktorí zomreli na tuberkulózu, boli nezmenení resp. mali recidívu. Príčiny smrti sa u ostatných pacientov líšili.

Pediatrická populácia

Farmakokinetika, bezpečnosť a znášanlivosť SIRTURA v kombinácii so základným režimom boli hodnotené v štúdií C211, jednoramennej otvorenej štúdií fázy II zahŕňajúcej 15 pacientov, ktorí mali medián veku 16 rokov (rozsah: 14-17 rokov), ich hmotnosť bola 38 až 75 kg, 80 % bolo ženského pohlavia, 53,3 % černosi a 13,3 % Ázijci. Pacienti mali potvrdenú alebo pravdepodobnú infekciu MDR-TB a ukončili najmenej 24 týždňov liečby. SIRTURO sa podávalo ako 400 mg jedenkrát denne počas prvých 2 týždňov a 200 mg 3-krát týždenne počas nasledujúcich 22 týždňov.

V podskupine pacientov s pozitívnou kultiváciou pľúcnej MDR-TB na začiatku liečby viedla liečba režimom zahŕňajúcim bedachilín v 24. týždni ku konverzii na negatívnu kultiváciu u 75,0 % (6/8 mikrobiologicky hodnotiteľných pacientov).

Európska agentúra pre lieky udelila odklad z povinnosti predložiť výsledky štúdií so SIRTUROM v jednej alebo vo viacerých podskupinách pediatrickej populácie v liečbe multirezistentnej *Mycobacterium tuberculosis* (informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2).

Tento liek bol registrovaný s tzv. podmienkou. To znamená, že sa očakávajú ďalšie údaje o tomto lieku.

Európska agentúra pre lieky najmenej raz ročne posúdi nové informácie o tomto lieku a tento súhrn charakteristických vlastností lieku bude podľa potreby aktualizovať.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetické vlastnosti bedachilínu sa hodnotili u zdravých dospelých jedincov a u pacientov infikovaných multirezistentnou tuberkulózou vo veku 14 rokov a starších. U pacientov infikovaných multirezistentnou tuberkulózou bola expozícia bedachilínu nižšia ako u zdravých jedincov.

Absorpcia

Maximálne koncentrácie v plazme (C_{\max}) sú zvyčajne dosiahnuté približne 5 hodín po podaní dávky. C_{\max} a plocha pod krivkou plazmatickej koncentrácie a času (AUC) sa úmerne zvýšili až po najvyššie skúmané dávky (jednorazová dávka 700 mg a viacnásobné dávky 400 mg jedenkrát denne). Podanie bedachilínu s jedlom zvýšilo relatívnu biodostupnosť o približne 2-násobok v porovnaní s podaním nalačno. Preto sa na zosilnenie perorálnej biodostupnosti má bedachilín užívať spolu s jedlom.

Distribúcia

Viazanie bedachilínu na bielkoviny v plazme je > 99,9 % u všetkých skúšaných druhov živočíchov, vrátane človeka. Viazanie *N*-monodesmetyl metabolitu (M2) na bielkoviny v plazme je u ľudí minimálne 99,8 %. U zvierat sa bedachilín a jeho aktívny *N*-monodesmetyl metabolit (M2) rozsiahle distribuuje do väčšiny tkanív, absorpcia v mozgu však bola nízka.

Biotransformácia

CYP3A4 bol hlavným izoenzýmom CYP podieľajúcim sa *in vitro* na metabolizme bedachilínu a na vzniku *N*-monodesmetyl metabolitu (M2).

In vitro, bedachilín výrazne neinhibuje aktivitu žiadneho zo skúšaných enzýmov CYP450 (CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8/9/10, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4, CYP3A4/5 a CYP4A) a neindukuje aktivitu CYP1A2, CYP2C9 ani CYP2C19.

Bedachilín a M2 neboli substrátmi P-gp *in vitro*. Bedachilín bol slabým substrátom OCT1, OATP1B1 a OATP1B3 *in vitro*, zatiaľ čo M2 nebol. Bedachilín nebol substrátom MRP2 a BCRP *in vitro*. Bedachilín a M2 neinhibovali *in vitro* transportérov P-gp, OATP1B1, OATP1B3, BCRP, OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, MATE1 a MATE2 v klinicky relevantných koncentráciách. *In vitro* štúdia naznačila potenciál bedachilínu inhibovať BCRP pri koncentráciách dosiahnutých v čreve po perorálnom podaní. Klinická významnosť nie je známa.

Eliminácia

Na základe predklinických štúdií sa podstatná časť podanej dávky vylučuje stolicou. Vylučovanie nezmeneného bedachilínu močom bolo v klinických štúdiách < 0,001 % dávky, čo znamená, že renálny klírens nezmeneného liečiva je zanedbateľný. Po dosiahnutí C_{\max} koncentrácie bedachilínu klesnú tri-exponenciálne. Priemerný eliminačný polčas oboch bedachilínu a aktívneho *N*-monodesmetyl metabolitu (M2) je približne 5 mesiacov (v rozpätí od 2 do 8 mesiacov). Táto dlhá eliminačná fáza pravdepodobne odzrkadľuje pomalé uvoľňovanie bedachilínu a M2 z periférnych tkanív.

Osobitné skupiny pacientov

Porucha funkcie pečene

Štúdia s jednorazovou dávkou SIRTURA u 8 pacientov so stredne ťažkou poruchou funkcie pečene (Childova-Pughova trieda B) preukázala, že expozícia bedachilínu a M2 (AUC_{672h}) bola o 19 % nižšia v porovnaní so zdravými jedincami. Úprava dávky u pacientov s ľahkou alebo stredne ťažkou poruchou funkcie pečene nie je potrebná. Bedachilín sa nesledoval u pacientov s ťažkou poruchou funkcie pečene (pozri časť 4.2).

Porucha funkcie obličiek

SIRTURO sa skúšal predovšetkým u pacientov s normálnou funkciou obličiek. Vylučovanie nezmeneného bedachilínu obličkami je zanedbateľné (< 0,001 %).

V analýze farmakokinetiky v populácii u pacientov s tuberkulózou, ktorí boli liečení SIRTUROM 200 mg trikrát za týždeň, sa nezistil vplyv klírensu kreatinínu (rozpätie: 40 až 227 ml/min) na farmakokinetické parametre bedachilínu. Z toho dôvodu sa neočakáva klinicky významný účinok

ľahkej alebo stredne ťažkej poruchy funkcie obličiek na expozíciu bedachilínu. U pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu < 30 ml/min) alebo u pacientov s poruchou obličiek v koncovom štádiu, ktoré si vyžadujú hemodialýzu alebo peritoneálnu dialýzu, však môžu byť koncentrácie bedachilínu zvýšené z dôvodu zmenenej absorpcie, distribúcie a metabolizmu liečiva sekundárne k dysfunkcii obličiek. Keďže sa bedachilín vysoko viaže na bielkoviny v plazme, nie je pravdepodobné, že ho hemodialýza alebo peritoneálna dialýza z plazmy výrazne odstráni.

Pediatrickí pacienti

Priemerná plazmatická expozícia bedachilínu (AUC_{168h}) v 24. týždni bola predikovaná na 178 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ (90 % predikčný interval: 55,8-383 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$) u dospievajúcich vo veku od 12 rokov do menej ako 18 rokov a s hmotnosťou najmenej 30 kg, ktorí dostávali SIRTURO podľa dávkovacieho režimu pre dospelých (400 mg jedenkrát denne počas prvých 2 týždňov a 200 mg 3-krát týždenne počas nasledujúcich 22 týždňov). U dospievajúcich s hmotnosťou od 30 do 40 kg bola v 24. týždni predikovaná vyššia (priemer: 224 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$; 90 % predikčný interval: 77,4-474 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$) priemerná plazmatická expozícia bedachilínu (AUC_{168h}) v porovnaní s dospelými pacientami. Priemerná plazmatická expozícia bedachilínu (AUC_{168h}) v 24. týždni bola u dospelých predikovaná na 127 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ (90 % predikčný interval: 39,7-249 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$).

Farmakokinetika SIRTURA u pediatrických pacientov mladších ako 14 rokov alebo s hmotnosťou menej ako 38 kg nebola hodnotená.

Starší pacienti

K dispozícii sú obmedzené klinické údaje ($n = 2$) o použití SIRTURA u pacientov s tuberkulózou vo veku 65 rokov a starších.

V analýze farmakokinetiky v populácii u pacientov s tuberkulózou (vo veku 18 až 68 rokov), ktorí boli liečení SIRTUROM, sa nezistil vplyv veku na farmakokinetiku bedachilínu.

Rasa

V analýze farmakokinetiky v populácii u pacientov s tuberkulózou, ktorí boli liečení SIRTUROM, sa zistilo, že expozícia bedachilínu je nižšia u černochovo ako u pacientov z iných rás. Táto nízka expozícia sa nepovažovala za klinicky významnú, pretože v klinických štúdiách sa nepozoroval žiadny jasný vzťah medzi expozíciou bedachilínu a odpoveďou. Navyše, v klinických štúdiách boli miery odpovedí u pacientov, ktorí dokončili liečbu bedachilínom, medzi jednotlivými rasami porovnateľné.

Pohlavie

V analýze farmakokinetiky v populácii u pacientov s tuberkulózou, ktorí boli liečení SIRTUROM, sa medzi mužmi a ženami nepozoroval žiadny klinicky významný rozdiel v expozícii.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Štúdie toxikológie na zvieratách sa uskutočnili podávaním bedachilínu až do 3 mesiacov myšiam, do 6 mesiacov potkanom a do 9 mesiacov psom. Expozícia bedachilínu v plazme (AUC) u potkanov a u psov bola podobná expozícii pozorovanej u ľudí. Bedachilín sa spája s účinkom na cieľové orgány, čo zahŕňalo mononukleárny fagocytárny systém (MFS), kostrové svalstvo, pečeň, žalúdok, pankreas a srdcový sval. Všetky toxicity, okrem účinkov na MFS, boli klinicky sledované. V MFS všetkých druhov sa vo viacerých tkanivách pozorovali tiež pigment obsahujúce a/alebo penové makrofágy, zhodne s fosfolipidózou. Význam fosfolipidózy u ľudí nie je známy. Väčšina pozorovaných zmien sa vyskytla po predĺženom dennom dávkovaní a následnom zvýšení koncentrácií liečiva v plazme a tkanivách. Po ukončení liečby, všetky známky toxicity vykazovali čiastočné až dobré zlepšenie.

V štúdiách karcinogenity u potkanov neindukoval bedachilín u samcov potkanov pri vysokých dávkach 20 mg/kg/deň a u samíc potkanov v dávkach 10 mg/kg/deň žiadne zvýšenie incidencií tumorov súvisiacich s liečbou. V porovnaní s expozíciami (AUC) pozorovanými u osôb s MDR-TB v klinických štúdiách fázy II s bedachilínom, expozície (AUC) u potkanov pri vysokých dávkach boli podobné u samcov a 2-násobne vyššie u samíc v prípade bedachilínu a 3-násobne vyššie u samcov a 2-násobne vyššie u samíc v prípade M2.

Skúšky genotoxicity *in vitro* a *in vivo* ukázali, že bedachilín nemal mutagénny ani klastogénny účinok.

Bedachilín nemal žiadny účinok na fertilitu, keď sa skúšal u samíc potkanov. V štúdiu fertility traja z 24 samcov potkanov liečených vysokými dávkami bedachilínu zlyhali v splodení potomkov. U týchto zvierat sa zistila normálna spermatogenéza a normálne množstvo spermií v nadsemeníkoch. Po 6 mesiacoch liečby bedachilínom neboli pozorované žiadne štrukturálne abnormality v semeníkoch a nadsemeníkoch. U potkanov a zajacov sa nepozorovali žiadne relevantné s bedachilínom súvisiace účinky na parametre vývojovej toxicity. Príslušná expozícia v plazme (AUC) bola 2-násobne vyššia u potkanov v porovnaní s ľuďmi. U potkanov sa v pre- a postnatálnej vývojovej štúdiu nepozorovali žiadne nežiaduce účinky pri expozícii (AUC) v plazme matky podobnej ako u ľudí a expozícia u potomkov bola 3-násobne vyššia ako u dospelých ľudí. Pri žiadnej dávke lieku sa nepozorovali účinky liečby matky bedachilínom na sexuálne dospievanie, behaviorálny vývoj, párenie, fertilitu ani reprodukčnú kapacitu F1 generácie zvierat. Poklesy telesnej hmotnosti mláďat sa zaznamenali v skupinách s vysokou dávkou počas obdobia laktácie po expozícii bedachilínu prostredníctvom mlieka a neboli dôsledkom expozície v maternici. Koncentrácie bedachilínu v mlieku boli 6- až 12-násobne vyššie ako maximálne koncentrácie zaznamenané v plazme matky.

Hodnotenie environmentálneho rizika (ERA)

Štúdie hodnotiace environmentálne riziko preukázali, že bedachilín má potenciál byť perzistentný, biokumulatívny a toxický pre životné prostredie (pozri časť 6.6).

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

monohydrát laktózy
kukuričný škrob
hypromelóza
polysorbát 20
mikrokryštalická celulóza
sodná soľ kroskarmelózy
koloidný oxid kremičitý
stearan horečnatý

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

Tablety zabalené v:

- Alu/Alu blistroch: 3 roky
- fľašiach z bieleho vysokohustotného polyetylénu (HDPE): 3 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

Uchovávajú v pôvodnom obale alebo balení na ochranu pred svetlom.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Fľaša z bieleho HDPE s detským bezpečnostným polypropylénovým uzáverom (PP) s alumíniovým tesniacim puzdrom obsahujúca 188 tabliet.

Škatuľa obsahujúca 4 pretlačacie blistrové stripy (každý strip obsahuje 6 tabliet). Tablety sú zabalené v Alu/Alu blistroch.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Tento liek môže predstavovať riziko pre životné prostredie (pozri časť 5.3).

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami (pozri časť 5.3).

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

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

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 5. marec 2014
Dátum posledného predĺženia registrácie: 11. január 2019

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <http://www.ema.europa.eu>.

PRÍLOHA II

- A. VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOLENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**
- E. OSOBITNÉ POŽIADAVKY NA SPLNENIE POSTREGISTRAČNÝCH OPATRENÍ PRI REGISTRÁCII S PODMIENKOU**

A. VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcu zodpovedného za uvoľnenie šarže

Janssen Pharmaceutica NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgicko

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis s obmedzením predpisovania (pozri Prílohu I: Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.2).

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

- **Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti (Periodic safety update reports, PSUR)**

Požiadavky na predloženie PSUR tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

- **Plán riadenia rizík (RMP)**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky;
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

E. OSOBITNÉ POŽIADAVKY NA SPLNENIE POSTREGISTRAČNÝCH OPATRENÍ PRI REGISTRÁCII S PODMIENKOU

Táto registrácia bola schválená s podmienkou, a preto má podľa článku 14 ods. 7 nariadenia (ES) 726/2004 držiteľ rozhodnutia o registrácii do určeného termínu splniť nasledujúce opatrenia:

Popis	Termín vykonania
Držiteľ rozhodnutia o registrácii zhodnotí dodatočné údaje o účinnosti a bezpečnosti bedachilínu v rôznych liečebných režimoch v porovnaní s režimom, ktorý neobsahuje bedachilín (konfirmačná štúdia fázy III) podľa schváleného protokolu.	<ul style="list-style-type: none">• Ročné aktualizácie o vývoji štúdií v rámci ročného podania predĺženia• Predbežné odporúčanie IDMC, keď polovica pacientov dosiahne 76. týždeň: 4Q 2020• Záverečná analýza – Správa z klinickej štúdie 4Q 2023

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

ŠKATUĽA

1. NÁZOV LIEKU

SIRTURO 100 mg tablety
bedachilín

2. LIEČIVO

Jedna tableta obsahuje bedachilín fumarát, čo zodpovedá 100 mg bedachilínu.

3. ZOZNAM POMOČNÝCH LÁTOK

Obsahuje laktózu.

Pre ďalšie informácie si pozrite písomnú informáciu pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

188 tabliet

5. SPÔSOB A CESTA PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Na vnútorné použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

Tento liek môže predstavovať riziko pre životné prostredie. Všetok nepoužitý liek sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRÁČNÉ ČÍSLO

EU/1/13/901/001

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

sirturo 100 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód s jedinečným identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VNÚTORNOM OBALE

NÁLEPKA NA FEAŠI

1. NÁZOV LIEKU

SIRTURO 100 mg tablety
bedachilín

2. LIEČIVO

Jedna tableta obsahuje bedachilín fumarát, čo zodpovedá 100 mg bedachilínu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje laktózu.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

188 tabliet

5. SPÔSOB A CESTA PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Na vnútorné použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

Tento liek môže predstavovať riziko pre životné prostredie. Všetok nepoužitý liek sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRÁČNÉ ČÍSLO

EU/1/13/901/001

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

ŠKATUĽA

1. NÁZOV LIEKU

SIRTURO 100 mg tablety
bedachilín

2. LIEČIVO

Jedna tableta obsahuje bedachilín fumarát, čo zodpovedá 100 mg bedachilínu.

3. ZOZNAM POMOČNÝCH LÁTOK

Obsahuje laktózu.

Pre ďalšie informácie si pozrite písomnú informáciu pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

24 tabliet

5. SPÔSOB A CESTA PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Na vnútorné použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

Tento liek môže predstavovať riziko pre životné prostredie. Všetok nepoužitý liek sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/13/901/002

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

sirturo 100 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód s jedinečným identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

BLISTER

1. NÁZOV LIEKU

SIRTURO 100 mg tablety
bedachilín

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Janssen-Cilag International NV

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. INÉ

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa

SIRTURO 100 mg tablety bedachilín

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Môžete prispieť tým, že nahlásite akékoľvek vedľajšie účinky, ak sa u vás vyskytnú. Informácie o tom ako hlásiť vedľajšie účinky, nájdete na konci časti 4.

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete užívať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je SIRTURO a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete SIRTURO
3. Ako užívať SIRTURO
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať SIRTURO
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je SIRTURO a na čo sa používa

SIRTURO obsahuje liečivo bedachilín.

SIRTURO je druh antibiotika. Antibiotiká sú lieky ničiace baktérie, ktoré spôsobujú ochorenie.

SIRTURO sa používa na liečbu tuberkulózy, ktorá postihuje pľúca, keď sa ochorenie stalo rezistentné na iné antibiotiká. Volá sa to multirezistentná pľúcna tuberkulóza.

SIRTURO sa vždy musí užívať spolu s inými liekmi na liečbu tuberkulózy.

Používa sa u dospelých a dospievajúcich (od 12 do menej ako 18 rokov a s hmotnosťou najmenej 30 kg).

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete SIRTURO

Neužívajte SIRTURO

- ak ste alergický na bedachilín alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6). Neužívajte SIRTURO, ak sa vás to týka. Ak si nie ste istý, porozprávajte sa so svojim lekárom alebo lekárnikom predtým, ako začnete užívať SIRTURO.

Upozornenia a opatrenia

Predtým, ako začnete užívať SIRTURO, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru, ak:

- ste mali abnormálny záznam aktivity srdca (EKG) alebo zlyhanie srdca;
- sa u vás alebo vo vašej rodine v minulosti vyskytlo ochorenie srdca nazývané „vrodený syndróm dlhého QT“;
- máte zníženú funkciu štítnej žľazy. Objaví sa to v krvných testoch;
- máte ochorenie pečene alebo ak pravidelne pijete alkohol;

- ste infikovaný vírusom imunitnej nedostatočnosti u človeka (HIV).

Ak sa vás týka niečo z vyššie uvedeného (alebo si nie ste istý), porozprávajte sa so svojim lekárom, lekárnikom alebo zdravotnou sestrou predtým, ako užijete SIRTURO.

Deti a dospievajúci

Predpokladá sa, že u dospievajúcich s hmotnosťou 30 až 40 kg budú hladiny SIRTURA v krvi vyššie ako u dospelých. Môže to súvisieť so zvýšeným rizikom nezvyčajného záznamu na elektrokardiograme (predĺženie intervalu QT) alebo zvýšenými hladinami pečeňových enzýmov (preukázané v krvnom teste).

Tento liek nepodávajte deťom mladším ako 12 rokov alebo s hmotnosťou menej ako 30 kg, pretože u týchto pacientov nebol skúmaný.

Iné lieky a SIRTURO

Iné lieky môžu ovplyvniť SIRTURO. Ak teraz užívate, alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

Príklady liekov, ktoré môžu užívať pacienti s multirezistentnou tuberkulózou a ktoré môžu potenciálne ovplyvniť SIRTURO, sú nasledovné:

Liek (názov liečiva)	Účel lieku
rifampicín, rifapentín, rifabutín	na liečbu niektorých infekcií ako tuberkulóza (antimykobakteriálne látky)
ketokonazol, flukonazol	na liečbu plesňových infekcií (antimykotiká)
efavirenz, etravirín, lopinavir/ritonavir	na liečbu infekcie HIV (antiretrovírusové nenukleozidové inhibitory reverznej transkriptázy, antiretrovírusové proteázové inhibitory)
klofazimín	na liečbu niektorých infekcií ako lepra (antimykobakteriálne látky)
karbamazepín, fenytoín	na liečbu epileptických kŕčov (antikonvulzíva)
Ľubovník bodkovaný (<i>Hypericum perforatum</i>)	rastlinný liek na úľavu od úzkosti
ciprofloxacín, erytromycín, klaritromycín	na liečbu bakteriálnych infekcií (antibiotiká)

SIRTURO a alkohol

Kým užívate SIRTURO, nepite alkohol.

Tehotenstvo a dojčenie

Ak ste tehotná alebo dojčíte, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojim lekárom alebo lekárnikom predtým, ako začnete užívať tento liek.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Po užití SIRTURA môžete mať závrat. Ak sa to stane, neved'te vozidlá ani neobsluhujte stroje.

SIRTURO obsahuje monohydrát laktózy

SIRTURO obsahuje „laktózu“ (druh cukru). Ak neznášate alebo neviete spracovať niektoré druhy cukrov trávením, poraďte sa so svojim lekárom ešte pred začiatkom liečby.

3. Ako užívať SIRTURO

Vždy užívajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár, alebo lekárnik. Ak si nie ste ničím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

SIRTURO sa musí vždy užívať spolu s inými liekmi na liečbu tuberkulózy. Váš lekár rozhodne, ktoré ďalšie lieky máte užívať so SIRTUROM.

Použitie u dospelých a dospievajúcich (vo veku 12 rokov a starších a s hmotnosťou najmenej 30 kg)

Koľko lieku užiť

SIRTURO budete užívať 24 týždňov.

Prvé 2 týždne:

- Užite 400 mg (4 tablety po 100 mg) **jedenkrát denne.**

Od 3. do 24. týždňa:

- Užite 200 mg (2 tablety po 100 mg) jedenkrát denne, iba **3 dni každého týždňa.**
- Zakaždým, keď užíjete SIRTURO, musí nasledovať aspoň 48 hodinová prestávka. Napríklad, od 3. týždňa ďalej môžete každý týždeň užiť SIRTURO v pondelok, v stredu a v piatok.

Môže byť potrebné pokračovať v užívaní iných liekov na tuberkulózu dlhšie ako 6 mesiacov. Overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

Užívanie tohto lieku

- SIRTURO užívajte spolu s jedlom. Jedlo je dôležité, aby sa dosiahli správne hladiny lieku v tele.
- Tablety prehltajte celé a zapite ich vodou.

Ak užíjete viac SIRTURA, ako máte

Ak užíjete viac SIRTURA, ako máte, ihneď sa porozprávajte so svojim lekárom. Balenie lieku si vezmite so sebou.

Ak zabudnete užiť SIRTURO

Počas prvých 2 týždňov

- Preskočte vynechanú dávku a užite nasledujúcu dávku ako zvyčajne.
- Neužívajte dvojnásobnú dávku, aby ste nahradili vynechanú dávku.

Od 3. týždňa ďalej

- Užite vynechanú dávku 200 mg čím skôr.
- Pokračujte v užívaní trikrát týždenne.

Ak ste vynechali dávku a nie ste si istý, čo robiť, spýtajte sa svojho lekára alebo lekárnika.

Ak prestanete užívať SIRTURO

Neprestávajte užívať SIRTURO, ak sa najskôr o tom neporozprávate so svojim lekárom.

Vynechanie dávok alebo nedokončenie celého liečebného cyklu môže:

- spôsobiť, že vaša liečba nebude účinná a že sa vaša tuberkulóza zhorší a
- zvýšiť možnosť, že sa baktéria stane rezistentnou na liek. To znamená, že vaše ochorenie nemusí byť v budúcnosti vyliečiteľné SIRTUROM alebo iným liekom.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnej sestry.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavujú u každého.

Veľmi časté (môžu postihnúť viac ako 1 z 10 ľudí):

- bolesť hlavy
- bolesť kĺbov
- mať závrat
- žalúdočná nevoľnosť alebo vracanie.

Časté (môžu postihnúť až 1 z 10 ľudí):

- hnačka
- zvýšenie hladiny pečeňových enzýmov (preukázané v krvných testoch)
- bolestivé alebo citlivé svaly, nespôsobené cvičením
- abnormálny záznam na elektrokardiograme nazývaný „predĺženie QT“. Ihneď oznámte svojmu lekárovi, ak odpadnete.

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na **národné centrum hlásenia** uvedené v [Prílohe V](#). Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať SIRTURO

Tento liek uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na škatuli po „EXP“. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Uchovávajte SIRTURO v pôvodnom obale alebo balení na ochranu pred svetlom.

Tento liek môže predstavovať riziko pre životné prostredie. Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Opýtajte sa svojho lekárnika, ako zlikvidovať nepoužité lieky. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo SIRTURO obsahuje

- Liečivo je bedachilín. Jedna tableta obsahuje bedachilín fumarát, čo zodpovedá 100 mg bedachilínu.
- Ďalšie zložky sú: koloidný oxid kremičitý, sodná soľ kroskarmelózy, hypromelóza, monohydrát laktózy, stearan horečnatý, kukuričný škrob, mikrokryštalická celulóza, polysorbát 20.

Ako vyzerá SIRTURO a obsah balenia

Neobalená, biela až takmer biela okrúhla bikonvexná tableta, s priemerom 11 mm, s označením „T“ cez „207“ na jednej strane a „100“ na druhej strane“.

Plastová fľaša obsahujúca 188 tabliet.

Škatuľa obsahujúca 4 pretlačacie blistrové stripy (každý strip obsahuje 6 tabliet).

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

Janssen-Cilag International NV

Turnhoutseweg 30

B-2340 Beerse

Belgicko

Výrobca

Janssen Pharmaceutica NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgicko

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

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-Hal-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

Österreich

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

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.
Oreškovićeve 6h
10010 Zagreb
Tel: +385 1 6610 700

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Polska

Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.
ul. Ilżecka 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

United Kingdom

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

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v {MM/RRRR}.

Tento liek bol registrovaný s podmienkou. To znamená, že sa o tomto lieku očakávajú ďalšie doplňujúce informácie.

Európska agentúra pre lieky najmenej raz za rok posúdi nové informácie o tomto lieku a túto písomnú informáciu bude podľa potreby aktualizovať.

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <http://www.ema.europa.eu>.