

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Zdravstvene delavce naprošamo, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila. Glejte poglavje 4.8, kako poročati o neželenih učinkih.

1. IME ZDRAVILA

SIRTURO 20 mg tablete
SIRTURO 100 mg tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

SIRTURO 20 mg tablete

Ena tableta vsebuje 20 mg bedakilina v obliki bedakilinijevega fumarata.

SIRTURO 100 mg tablete

Ena tableta vsebuje 100 mg bedakilina v obliki bedakilinijevega fumarata.

Pomožna snov z znanim učinkom

Ena tableta vsebuje 145 mg laktoze (v obliki laktoze monohidrata).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

SIRTURO 20 mg tablete

tableta

Neobložena, bela do umazano bela podolgovata tableta (dolžine 12,0 mm in širine 5,7 mm) z razdelilno zarezo na obeh straneh, z vtisnjenima oznakama "2" in "0" na eni strani tablete in brez oznake na drugi strani.

Tableta se lahko deli na enaka odmerka.

SIRTURO 100 mg tablete

tableta

Neobložena, bela do umazano bela okrogla bikonveksna tableta premera 11 mm z vtisnjeno oznako "T" preko oznake "207" na eni strani tablete in z oznako "100" na drugi strani.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo SIRTURO je indicirano za uporabo kot del ustrezne kombinirane sheme zdravljenja pljučne tuberkuloze, odporne proti več zdravilom (MDR-TB - multidrug-resistant tuberculosis), pri odraslih in pediatričnih bolnikih (starih od 5 do manj kot 18 let in s telesno maso najmanj 15 kg), kadar se učinkovite sheme zdravljenja zaradi odpornosti ali prenosljivosti ne da drugače sestaviti (glejte poglavja 4.2, 4.4 in 5.1). Pri tem je treba upoštevati uradne smernice o primerni uporabi antibakterijskih učinkovin.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje z zdravilom SIRTURO mora uvesti in nadzorovati zdravnik z izkušnjami pri zdravljenju okužbe z bakterijo *Mycobacterium tuberculosis*, ki je odporna proti več zdravilom.

Pri izbiri ustreznega kombiniranega režima zdravljenja je treba upoštevati smernice Svetovne zdravstvene organizacije (SZO).

Zdravilo SIRTURO je treba uporabljati samo v kombinaciji drugimi zdravili, na katere je bolnikov MDR-TB izolat *in vitro* dokazano občutljiv oziroma obstaja verjetnost, da bo občutljiv. Za priporočila glede odmerjanja zdravil, ki se uporabljajo v kombinaciji z zdravilom SIRTURO glejte povzetke glavnih značilnosti teh zdravil.

Priporočeno je odmerjanje zdravila SIRTURO v okviru neposredno nadzorovanega zdravljenja (DOT - directly observed therapy).

Odmerjanje

Odrasli bolniki

Priporočeno odmerjanje zdravila SIRTURO pri odraslih bolnikih (starih 18 let ali več) je prikazano v preglednici 1.

Preglednica 1: Priporočeno odmerjanje zdravila SIRTURO pri odraslih bolnikih

Populacija bolnikov	Priporočila za odmerjanje	
	1. do 2. teden	3. do 24. teden ^a
odrasli (stari 18 let ali več)	400 mg peroralno enkrat na dan	200 mg peroralno trikrat na teden

^a med posameznimi odmerki mora preteči najmanj 48 ur

Celotno zdravljenje z zdravilom SIRTURO traja 24 tednov. Zdravilo SIRTURO je treba jemati skupaj s hrano.

Pediatrični bolniki

Priporočeno odmerjanje zdravila SIRTURO pri pediatričnih bolnikih (starih od 5 do manj kot 18 let) temelji na telesni masi in je prikazano v preglednici 2.

Preglednica 2: Priporočeno odmerjanje zdravila SIRTURO pri pediatričnih bolnikih (starih od 5 do manj kot 18 let)

Telesna masa	Priporočila za odmerjanje	
	1. do 2. teden	3. do 24. teden ^a
več ali enako kot 15 kg do manj kot 20 kg	160 mg peroralno enkrat na dan	80 mg peroralno trikrat na teden
najmanj 20 kg do manj kot 30 kg	200 mg peroralno enkrat na dan	100 mg peroralno trikrat na teden
najmanj 30 kg	400 mg peroralno enkrat na dan	200 mg peroralno trikrat na teden

^a med posameznimi odmerki mora preteči najmanj 48 ur

Celotno zdravljenje z zdravilom SIRTURO traja 24 tednov. Zdravilo SIRTURO je treba jemati skupaj s hrano.

Trajanje zdravljenja

Celotno zdravljenje z zdravilom SIRTURO traja 24 tednov. Podatkov o daljšem trajanju zdravljenja je zelo malo. Kadar je za zdravljenje z zdravilom SIRTURO potrebnih več kot 24 tednov za doseganje

ozdravitve, se lahko ob skrbnem spremljanju varnosti razmisli o podaljšanju zdravljenja. (glejte poglavje 4.8).

Izpuščanje odmerkov

Bolnike je treba poučiti, da je treba zdravilo SIRTURO jemati natanko tako, kot je predpisano in da zaključijo celotno zdravljenje.

Če bolnik izpusti odmerek v prvih dveh tednih zdravljenja, izpuščenega odmerka ne sme nadomeščati, ampak mora nadaljevati zdravljenje po običajnem razporedu.

Če bolnik izpusti odmerek od tretjega tedna dalje, mora izpuščeni odmerek vzeti takoj, ko je to mogoče in nato nadaljevati z jemanjem zdravila trikrat na teden. Skupni odmerek zdravila SIRTURO v 7-dnevnem obdobju ne sme preseči priporočenega tedenskega odmerka (pri čemer mora med posameznima odmerkoma preteči najmanj 24 ur).

Starejši bolniki (≥ 65 let)

Kliničnih podatkov o uporabi zdravila SIRTURO pri starejših bolnikih je zelo malo ($n = 2$).

Okvara jeter

Pri bolnikih z blago ali zmerno okvaro jeter prilagajanje odmerjanja zdravila SIRTURO ni potrebno (glejte poglavje 5.2). Pri bolnikih z zmerno jetrno okvaro je treba zdravilo SIRTURO uporabljati previdno (glejte poglavje 5.2). Pri bolnikih s hudo okvaro jeter uporabe zdravila SIRTURO niso preučevali, zato uporabe pri tej skupini bolnikov ne priporočamo.

Okvara ledvic

Pri bolnikih z blago ali zmerno okvaro ledvic prilagajanje odmerjanja ni potrebno. Previdnost je potrebna pri uporabi zdravila SIRTURO pri bolnikih s hudo okvaro ledvic (očistek kreatinina < 30 ml/min) ali s končno ledvično odpovedjo, zaradi katere je potrebno zdravljenje s hemodializo ali peritonealno dializo (glejte poglavje 5.2).

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost zdravila SIRTURO pri otrocih, starih < 5 let in s telesno maso manj kot 15 kg, še nista bili dokazani. Podatkov ni na voljo.

Zdravilo SIRTURO je mogoče vključiti v režim zdravljenja pri otrocih, ki so stari najmanj 5 let in imajo telesno maso najmanj 15 kg ter potrjeno ali verjetno MDR-TB, katere diagnoza je bila postavljena na osnovi kliničnih znakov in simptomov pljučne MDR-TB, na osnovi ustreznih epidemioloških okoliščin in v skladu z mednarodnimi oziroma lokalnimi smernicami (glejte poglavje 4.1).

Način uporabe

Zdravilo SIRTURO je treba jemati peroralno skupaj s hrano, saj jemanje s hrano poveča njegovo biološko uporabnost za približno dvakrat (glejte poglavje 5.2). 100-miligramske tablete zdravila SIRTURO je mogoče jemati na en sam način, za odmerjanje 20-miligramskih tablet zdravila SIRTURO pa so na voljo štiri različne možnosti. Pri vsakem načinu odmerjanja je treba zdravilo SIRTURO jemati skupaj s hrano.

SIRTURO 20 mg tablete

Odmerjanje 20-miligramskih tablet bolnikom, ki lahko pogoltnejo celo tableto:

20-miligramske tablete SIRTURO je treba pogoltniti cele ali razdeljene na dve enaki polovici z lomljenjem po razdelilni zarezi, in sicer skupaj z vodo in hrano.

Odmerjanje 20-miligramskih tablet bolnikom, ki **ne morejo** pogoltniti cele tablete:

Mešanje z vodo in jemanje z napitkom ali mehko hrano

Za bolnike, ki imajo težave s požiranjem celih tablet, je 20-miligramske tablete zdravila SIRTURO mogoče razpustiti v vodi, ki jo bolnik spije. Za izboljšanje se lahko mešanici zdravila in vode primeša še katerega od napitkov (npr. vodo, mlečni napitek, jabolčni sok, pomarančni sok, brusnični sok ali gazirano pijačo) ali mehko hrano (npr. jogurt, jabolčno kašo, pretlačeno banano ali žitno kašo) po naslednjem navodilu:

- Tablete razpustite v vodi (največ 5 tablet v 5 ml vode) v skodelici.
- Vsebino skodelice dobro premešajte, tako da se tablete povsem razpustijo, nato pa vsebino skodelice takoj zaužijte skupaj s hrano. Za izboljšanje se lahko mešanici zdravila in vode primeša še najmanj 5 ml napitka ali 1 čajno žličko mehke hrane, nato je treba vsebino skodelice takoj zaužiti.
- Če celoten odmerek obsega več kot 5 tablet, zgoraj navedeni postopek priprave ponovite z ustreznim številom dodatnih tablet, da dobite želeni odmerek.
- Poskrbite, da preostanek tablet ne ostane v skodelici: dodajte še malo napitka ali mehke hrane in takoj zaužijte vsebino skodelice.

Drobljenje in mešanje z mehko hrano

20-miligramske tablete zdravila SIRTURO se lahko tik pred uporabo zdrobi in zmeša z mehko hrano (npr. z jogurtom, jabolčno kašo, pretlačeno banano ali žitno kašo) ter mešanico zaužije. Poskrbite, da preostanek tablet ne ostane v posodi: dodajte še malo mehke hrane in vsebino takoj zaužijte.

Za informacije glede odmerjanja preko sonde za hranjenje glejte poglavje 6.6.

SIRTURO 100 mg tablete

100-miligramske tablete zdravila SIRTURO je treba pogoltniti cele z vodo.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na zdravilno učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Ni kliničnih podatkov o uporabi zdravila SIRTURO za zdravljenje:

- ekstrapulmonalne tuberkuloze (na primer tuberkuloze centralnega živčevja, kosti)
- okužb z drugimi mikobakterijami (razen *Mycobacterium tuberculosis*)
- latentne okužbe z bakterijo *Mycobacterium tuberculosis*.

Ni kliničnih podatkov o uporabi zdravila SIRTURO v kombinirani shemi zdravljenja okužbe z *Mycobacterium tuberculosis*, ki je občutljiva na zdravila.

Rezistenca na bedakilin

Za preprečevanje razvoja rezistence na bedakilin je treba bedakilin uporabljati samo v okviru ustreznih kombiniranih shem za zdravljenje tuberkuloze, odporne proti več zdravilom, torej v okviru priporočenih shem v uradnih smernicah, kot so smernice SZO.

Umrljivost

V 120-tedenski študiji C208 pri odraslih, v kateri so zdravilo SIRTURO odmerjali 24 tednov v kombinaciji z osnovno shemo, je v skupini z zdravilom SIRTURO prišlo do več smrtnih primerov kot v skupini s placebom (glejte poglavje 5.1). Nesorazmerje v številu smrti ni pojasnjeno in vzročne povezave z zdravljenjem z zdravilom SIRTURO niso ugotovili. Za dodatne informacije o smrtnih primerih v študiji C209 glejte poglavje 5.1.

Kardiovaskularna varnost

Bedakilin podaljša interval QTc. Elektrokardiogram je potrebno posneti pred začetkom zdravljenja z bedakilinom in nato najmanj enkrat na mesec. Pred začetkom zdravljenja je potrebno preveriti koncentracije kalija, kalcija in magnezija v serumu in jih popraviti, če niso znotraj normalnih vrednosti. Če pride do podaljšanja intervala QT je potrebno ponovno preveriti koncentracije elektrolitov (glejte poglavji 4.5 in 4.8).

Pri sočasni uporabi bedakilina z drugimi zdravili, ki podaljšajo interval QTc (vključno z delamanidom in levofloksacinom), ni mogoče izključiti dodatnega ali sinergističnega učinka na podaljšanje intervala QT (glejte poglavje 4.5). Pri predpisovanju bedakilina sočasno z zdravili z znanim tveganjem za podaljšanje intervala QT je potrebna previdnost. Če je sočasna uporaba teh zdravil z bedakilinom potrebna, je priporočeno klinično spremljanje, vključno s pogostim spremljanjem električne aktivnosti srca (elektrokardiogram).

Če je potrebna sočasna uporaba klofazimina in bedakilina, je priporočeno klinično spremljanje, vključno s pogostim spremljanjem električne aktivnosti srca (elektrokardiogram) (glejte poglavje 4.5).

Zdravljenje z zdravilom SIRTURO ni priporočeno (razen če koristi zdravljenja z bedakilinom ne odtehtajo morebitnih tveganj) pri bolnikih:

- s srčnim popuščanjem
- z intervalom QT po metodi s korekcijo Fridericia (QTcF) > 450 ms (potrjeno s ponovljenim elektrokardiogramom)
- z osebno ali družinsko anamnezo prirojenega podaljšanja intervala QT
- s hipotiroidizmom ali bolnikih, ki so v preteklosti imeli hipotiroidizem
- z bradiaritmijo ali bolnikih, ki so v preteklosti imeli bradiaritmijo
- ki so v preteklosti imeli torsade de pointes (vrsto polimorfne ventrikularne tahikardije)
- ki sočasno jemljejo fluorokinolonske antibiotike, ki lahko pomembno podaljšajo interval QT (to so gatifloksacin, moksifloksacin in sparfloksacin)
- s hipokaliemijo.

Zdravljenje z zdravilom SIRTURO je treba prekiniti, če se pri bolniku pojavi:

- klinično pomembna ventrikularna aritmija
- trajanje intervala QTcF > 500 ms (potrjeno s ponovljenim elektrokardiogramom).

Ob pojavu sinkope, je potrebno pridobiti elektrokardiogram, da preverite morebitno podaljšanje intervala QT.

Varnost za jetra

V kliničnih študijah pri odraslih in pediatričnih bolnikih so v času uporabe zdravila SIRTURO skupaj z osnovno shemo zdravljenja opazili zvišanja koncentracije aminotransferaz ali zvišanja koncentracije aminotransferaze, s spremljajočim skupnim bilirubinom $\geq 2x$ ULN (glejte poglavje 4.8). Bolnike je treba spremljati med celotnim zdravljenjem, saj so se zvišanja koncentracij jetrnih encimov pojavila pozno in koncentracije so se v obdobju 24 tednov postopno zviševale. Potrebno je spremljanje simptomov in laboratorijsko testiranje (ALT, AST, alkalne fosfataze in bilirubina) pred začetkom zdravljenja, mesečno med zdravljenjem in po potrebi. Če koncentracija aspartat-aminotransferaze (AST) ali alanin-aminotransferaze (ALT) presega 5-kratnik zgornje meje normalnih koncentracij, je treba ponovno pregledati shemo zdravljenja in prekiniti jemanje zdravila SIRTURO in/ali katerega od osnovnih zdravil, če ta škodljivo vpliva na jetra.

V času zdravljenja z zdravilom SIRTURO se je treba izogibati uporabi drugih zdravil s toksičnim delovanjem na jetra in alkoholu, kar zlasti velja za bolnike z zmanjšano rezervo delovanja jeter.

Pediatrični bolniki

Pri mladostnikih s telesno maso med 30 in 40 kg je predvidena povprečna izpostavljenost večja kot pri odraslih bolnikih (glejte poglavje 5.2). To je lahko povezano s povečanim tveganjem za podaljšanje intervala QT ali hepatotoksičnostjo.

Medsebojno delovanje z drugimi zdravili:

Induktorji CYP3A4

Bedakilin se presnavlja z encimom CYP3A4. Sočasna uporaba bedakilina in zdravil, ki inducirajo encim CYP3A4, lahko zniža koncentracijo bedakilina v plazmi in zmanjša njegov terapevtski učinek. Zato se je treba izogibati sočasni uporabi bedakilina in zmernih ali močnih induktorjev encima CYP3A4 s sistemskim vnosom (glejte poglavje 4.5).

Zaviralci CYP3A4

Sočasna uporaba bedakilina in zmernih ali močnih zaviralcev encima CYP3A4 lahko poveča sistemsko izpostavljenost bedakilinu, kar bi lahko povečalo tveganje za neželene učinke (glejte poglavje 4.5). Zato se je treba izogibati sočasni uporabi bedakilina in zmernih oziroma močnih zaviralcev encima CYP3A4 s sistemskim vnosom, ki bi trajala več kot 14 zaporednih dni. Če je sočasna uporaba kljub vsemu potrebna, je priporočeno pogostejše spremljanje električne aktivnosti bolnikovega srca (elektrokardiogram) in koncentracij aminotransferaz.

Bolniki, okuženi z virusom humane imunske pomanjkljivosti (HIV)

Ni kliničnih podatkov o varnosti in učinkovitosti bedakilina pri sočasni uporabi s protiretrovirusnimi učinkovinami.

Klinični podatki o učinkovitosti bedakilina pri odraslih bolnikih, okuženih s HIV, ki se ne zdravijo s protiretrovirusnimi zdravili, so omejeni. Pri vseh preučevanih bolnikih ($n = 22$) je bilo število celic CD4+ večje od $250 \times 10^6/l$ (glejte poglavje 4.5).

Intoleranca za laktozo in pomanjkanje laktaze

SIRTURO 100 mg tablete

100-miligramska tableta zdravila SIRTURO vsebuje laktozo. Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, popolno odsotnostjo laktaze, malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati 100-miligramskih tablet zdravila SIRTURO.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

In vivo izločanje bedakilina ni bilo povsem pojasnjeno. Encim CYP3A4 je najpomembnejši izoencim CYP, ki je vpleten v *in vitro* presnovo bedakilina in tvorbo *N*-monodesmetilnega presnovka (M2). Izločanje bedakilina z urinom je zanemarljivo. Bedakilin in presnovek M2 nista substrata ali zaviralca glikoproteina P.

Induktorji CYP3A4

Pri sočasni uporabi z induktorji encima CYP3A4 je izpostavljenost bedakilinu lahko zmanjšana.

V interakcijski študiji z zdravimi odraslimi prostovoljci, ki so prejeli enkratni odmerek bedakilina, rifampicin (močan induktor) pa so jim odmerjali enkrat dnevno, je bila izpostavljenost bedakilinu (AUC) zmanjšana za 52% [90-odstotni IZ (-57; -46)]. Zaradi zmanjšanja sistemske izpostavljenosti zdravilu lahko pride do zmanjšanja terapevtskega učinka bedakilina, zato se je treba izogibati sočasni uporabi bedakilina in zmernih ali močnih induktorjev encima CYP3A4 (npr. efavirenz, etravirin, rifamicini (vključno z rifampicinom, rifapentinom in rifabutinom), karbamazepin, fenitoin, šentjanževka (*Hypericum perforatum*)) s sistemskim vnosom.

Zaviralci CYP3A4

Pri sočasni uporabi z zaviralci encima CYP3A4 je izpostavljenost bedakilinu lahko povečana.

Kratkotrajno sočasno odmerjanje bedakilina in ketokonazola (močan CYP3A4 zaviralec) je pri zdravih odraslih prostovoljcih povečalo izpostavljenost bedakilinu (AUC) za 22% [90-odstotni IZ (12; 32)]. Pri dolgotrajni sočasni uporabi ketokonazola ali drugih zaviralcev encima CYP3A4 je mogoče opaziti izrazitejši učinek na bedakilin.

Iz študij z večkratnim odmerjanjem bedakilina, v katerih so uporabljali odmerke, ki so bili večji od indiciranega, ni na voljo podatkov o varnosti zdravila. Zaradi možnosti povečanja tveganja za neželene učinke pri povečanju sistemske izpostavljenosti zdravilu se je treba izogibati dolgotrajnejši sočasni uporabi bedakilina in zmernih ali močnih zaviralcev CYP3A4 (npr. ciprofloksacin, eritromicin, flukonazol, klaritromicin, ketokonazol, ritonavir) s sistemskim vnosom, ki bi trajala več kot 14 zaporednih dni. Če je sočasna uporaba kljub vsemu potrebna, je priporočeno pogostejše spremljanje električne aktivnosti srca (elektrokardiogram) in koncentracij aminotransferaz (glejte poglavje 4.4).

Drugi tuberkulostatiki

Pri zdravih odraslih prostovoljcih kratkotrajna sočasna uporaba bedakilina z izoniazidom oziroma s pirazinamidom ni povzročila klinično pomembnih sprememb izpostavljenosti (AUC) bedakilinu ali izoniazidu oziroma pirazinamidu. Pri sočasni uporabi z bedakilinom prilagajanje odmerjanja izoniazida oziroma pirazinamida ni potrebno.

V s placebom nadzorovani klinični študiji pri bolnikih z okužbo z bakterijo *Mycobacterium tuberculosis* odporno proti več zdravilom, niso opazili bistvenega vpliva sočasne uporabe bedakilina na farmakokinetiko etambutola, kanamicina, pirazinamida, ofloksacina ali cikloserina.

Protiretrovirusna zdravila

V študiji medsebojnega delovanja, v kateri so odrasli preiskovanci prejeli enkratni odmerek bedakilina in več odmerkov lopinavirja oziroma ritonavirja, se je izpostavljenost bedakilinu (AUC) povečala za 22% [90-odstotni IZ (11; 34)]. Pri dolgotrajni sočasni uporabi z lopinavirjem oziroma ritonavirjem je mogoče opaziti izrazitejši učinek na plazemsko izpostavljenost bedakilinu. Objavljeni podatki odraslih bolnikov, ki so prejeli bedakilin kot del sheme zdravljenja tuberkuloze, odporne proti zdravilom skupaj s protiretrovirusnim zdravljenjem na osnovi lopinavirja/ritonavirja so pokazali, da se je izpostavljenost bedakilinu (AUC) po 48 urah povečala za približno 2-krat. Verjetno je vzrok ritonavir. Kadar korist odtehta tveganje, se zdravilo SIRTURO lahko sočasno uporablja s kombinacijo lopinavir/ritonavir, vendar je pri tem potrebna previdnost. Pri sočasni uporabi z drugimi z ritonavirjem okrepljenimi zaviralci HIV proteaze je pričakovati zvečanje plazemske izpostavljenosti bedakilinu. Pri sočasni uporabi bedakilina z lopinavirjem/ritonavirjem ali z drugimi z ritonavirjem okrepljenimi zaviralci HIV proteaze spremembe v odmerjanju bedakilina niso priporočljive. V teh primerih ni podatkov, ki bi podpirali zmanjšanje odmerka bedakilina.

Pri enkratnem odmerku bedakilina in sočasnem odmerjanju več odmerkov nevirapina pri odraslih ni prišlo do klinično pomembnih sprememb izpostavljenosti bedakilinu. Ni kliničnih podatkov o sočasni uporabi bedakilina in protiretrovirusnih zdravil pri odraslih bolnikih, ki so okuženi z virusom humane imunске pomanjkljivosti in bakterijo *Mycobacterium tuberculosis* odporno proti več zdravilom (glejte poglavje 4.4). Efavirenz je zmeren induktor aktivnosti CYP3A4 in pri sočasni uporabi z bedakilinom lahko pride do zmanjšane izpostavljenosti bedakilinu ter izgube njegove učinkovitosti, zato sočasna uporaba ni priporočena.

Zdravila, ki podaljšujejo interval QT

Podatki o možnih farmakodinamičnih interakcijah med bedakilinom in zdravili, ki podaljšujejo interval QT, so omejeni. V študiji medsebojnega delovanja bedakilina in ketokonazola pri odraslih so

pri večkratnem odmerjanju kombinacije obeh zdravil opažali večji vpliv na interval QTc kot pri večkratnih odmerkih vsakega od zdravil posebej. Pri sočasni uporabi bedakilina in drugih zdravil, ki podaljšujejo interval QT, ni mogoče izključiti možnosti njihovega aditivnega ali sinergističnega delovanja, priporočeno je pogosto spremljanje (glejte poglavje 4.4).

Interval QT in sočasna uporaba klofazimina

V odprti študiji faze IIb je bilo po 24 tednih zdravljenja povprečno podaljšanje intervala QTcF bolj izrazito pri 17 odraslih bolnikih, ki so sočasno uporabljali klofazimin (s povprečno spremembo od referenčne vrednosti za 31,9 ms), kot pri bolnikih, ki niso sočasno uporabljali klofazimina (s povprečno spremembo od referenčne vrednosti za 12,3 ms) (glejte poglavje 4.4).

Pediatrična populacija

Študije medsebojnega delovanja so izvedli le pri odraslih.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Podatki o uporabi zdravila SIRTURO pri nosečnicah so omejeni. Študije na živalih ne kažejo neposrednih ali posrednih škodljivih vplivov na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3). Iz previdnostnih razlogov se med nosečnostjo izogibajte uporabi zdravila SIRTURO, razen v primeru, da ocenjene koristi zdravljenja presegajo tveganja.

Dojenje

Bedakilin se izloča v materino mleko. V omejeni objavljeni literaturi so poročila o višjih koncentracijah bedakilina v materinem mleku kot v materini plazmi. Pri enem dojenem otroku je bila ena naključna koncentracija bedakilina v plazmi podobna koncentraciji v plazmi matere; mati je imela visoko koncentracijo bedakilina v mleku, z razmerjem med mlekom in plazmo 14:1. To je v skladu s podatki iz študij na živalih (glejte poglavje 5.3). Razpoložljivi podatki kažejo, da lahko sistemska izpostavljenost pri dojenih otrocih doseže ravni podobne tistim, ki so jih opazili pri doječih materah, zdravljenih z bedakilinom. Klinične posledice te izpostavljenosti niso znane. Ženske, ki se zdravijo z bedakilinom, ne smejo dojiti.

Plodnost

Podatki o vplivu bedakilina na plodnost pri ljudeh niso na voljo. Pri podganjih samicah uporaba bedakilina ni vplivala na parjenje in plodnost, pri podganjih samcih pa so opažali določene učinke (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Bedakilin lahko blago vpliva na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Pri nekaterih bolnikih, ki so prejeli bedakilin, so poročali o omotici, kar je treba upoštevati pri oceni bolnikove sposobnosti za vožnjo in upravljanja strojev (glejte poglavje 4.8).

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnosti zdravila

Neželene učinke zdravila SIRTURO so ugotavljali iz združenih podatkov kliničnih študij faze IIb (nadzorovanih in nenadzorovanih, študiji C208 in C209), v katere je bilo vključenih 335 odraslih bolnikov, ki so prejeli zdravilo SIRTURO v kombinaciji z zdravili osnovne sheme zdravljenja tuberkuloze. Ocena vzročne povezave med neželenim učinkom in zdravilom SIRTURO pa ni bila omejena le na podatke iz navedenih študij, ampak je temeljila tudi na pregledu združenih podatkov o

varnosti v študijah faze I in II pri odraslih. V nadzorovanih kliničnih študijah so bili v času zdravljenja z zdravilom SIRTURO najbolj pogosti neželeni učinki (pri > 10,0% bolnikov): navzea (35,3% v skupini z zdravilom SIRTURO v primerjavi s 25,7% v skupini s placebom), artralgiya (29,4% v primerjavi z 20,0%), glavobol (23,5% v primerjavi z 11,4%), bruhanje (20,6% v primerjavi z 22,9%) in omotičnost (12,7% v primerjavi z 11,4%). Za neželene učinke zdravil, ki se uporabljajo v kombinaciji z zdravilom SIRTURO, glejte povzetke glavnih značilnosti teh zdravil.

Seznam neželenih učinkov

V spodnji preglednici so prikazani neželeni učinki zdravila SIRTURO, o katerih so poročali v nadzorovanih kliničnih študijah pri 102 odraslih bolnikih, ki so prejeli zdravilo SIRTURO. Neželeni učinki so razvrščeni po organskih sistemih in pogostnosti. Kategorije pogostnosti so določene kot sledi: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$) in občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$).

Organski sistem	Kategorija pogostnosti	Neželeni učinki
Bolezni živčevja	zelo pogosti	glavobol, omotica
Srčne bolezni	pogosti	podaljšanje intervala QT na elektrokardiogramu
Bolezni prebavil	zelo pogosti	navzea, bruhanje
	pogosti	diareja
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	pogosti	zvišanje koncentracije aminotransferaz*
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	zelo pogosti	artralgiya
	pogosti	mialgiya

* Izraz "zvišanje koncentracije aminotransferaz" vključuje zvišanje koncentracije aspartat-aminotransferaze, alanin - aminotransferaze, jetrnih encimov, nenormalno delovanje jeter in zvišanje koncentracije aminotransferaz (glejte poglavje spodaj).

Opis izbranih neželenih učinkov

Kardiovaskularni neželeni učinki

V nadzorovani študiji faze IIb (v študiji C208) so od prve ocene elektrokardiograma v času zdravljenja dalje opazili povprečno podaljšanje intervala QTcF (9,9 ms po 1 tednu zdravljenja za SIRTURO in 3,5 ms za placebo) glede na izhodiščne vrednosti. V 24-tedenskem obdobju zdravljenja z zdravilom SIRTURO je največje povprečno podaljšanje intervala QTcF, glede na izhodiščno vrednost, znašalo 15,7 ms (po 18 tednih). Po zaključku zdravljenja z zdravilom SIRTURO (po koncu 24. tedna) je podaljšanje intervala QTcF v skupini z zdravilom SIRTURO postopoma postalo manj izrazito. V prvih 24 tednih je največje povprečno podaljšanje intervala QTcF, glede na izhodiščno vrednost, v skupini s placebom znašalo 6,2 ms (tudi po 18 tednih) (glejte poglavje 4.4).

V odprti študiji faze IIb (C209) v kateri so bolniki, pri katerih ni bilo druge možnosti, za zdravljenje tuberkuloze prejeli tudi druge učinkovine, ki podaljšujejo interval QT (vključno s klofaziminom) je sočasna uporaba z zdravilom SIRTURO vodila v dodatno podaljšanje intervala QT, ki je bilo sorazmerno s številom učinkovin, ki podaljšujejo interval QT v shemi zdravljenja.

Pri bolnikih, ki ob prejemanju zdravila SIRTURO niso prejeli drugih učinkovin, ki podaljšujejo interval QT, je bilo največje povprečno povečanje intervala QTcF 23,7 ms glede na izhodiščno vrednost, pri čemer nobeno trajanje intervala QT ni presegalo 480 ms. Pri bolnikih, ki so prejeli še vsaj dve drugi učinkovini, ki podaljšujeta interval QT, je bilo največje povprečno povečanje intervala QTcF 30,7 ms glede na izhodiščno vrednost, pri čemer je pri enem bolniku trajanje intervala QTcF presegalo 500 ms.

V podatkovni bazi o varnosti zdravila ni bilo dokumentiranih primerov pojavnosti torsade de pointes (glejte poglavje 4.4).

Za dodatne podatke o bolnikih, ki sočasno jemljejo klofazimin glejte poglavje 4.5 Interval QT in sočasna uporaba klofazimina.

Zvišanje koncentracije aminotransferaz

V študiji C208 (1. in 2. stopnja) je do zvišanja koncentracije aminotransferaz na najmanj 3-kratnik zgornje meje normalnih vrednosti prišlo bolj pogosto v skupini z zdravilom SIRTURO (11/102 [10,8%]) kot v skupini s placebo (6/105 [5,7%]). V skupini z zdravilom SIRTURO je do večine teh zvišanj prišlo kadarkoli v 24-tedenskem obdobju zdravljenja, pri čemer so bila zvišanja reverzibilna. V 2. stopnji študije C208 so poročali o povečanju koncentracij aminotransferaz pri 7/79 (8,9%) bolnikih v skupini, ki je prejela zdravilo SIRTURO, v primerjavi z 1/81 (1,2%) bolnikom v skupini, ki je prejela placebo.

Pediatrična populacija

Ocena varnosti uporabe bedakilina temelji na podatkih 30 pediatričnih bolnikov, ki so bili stari najmanj 5 let in so imeli potrjeno ali verjetno MDR-TB (glejte poglavje 5.1).

Na splošno podatki niso pokazali, da bi se varnostni profil pri mladostnikih, starih od 14 do manj kot 18 let, (N=15) kakorkoli razlikoval od varnostnega profila, ki so ga opazili v populaciji odraslih.

Pri pediatričnih bolnikih, starih od 5 do manj kot 11 let, (N=15) so bili najbolj pogosti neželeni učinki zdravila povezani z zvišanjem koncentracij jetrnih encimov (5/15, 33%), o čemer so poročali kot o zvišanju koncentracije ALT/AST in hepatotoksičnosti; zaradi hepatotoksičnosti so zdravljenje z zdravilom SIRTURO prekinili trije bolniki. Zvišanja koncentracij jetrnih encimov so bila reverzibilna po prekinutvi zdravljenja z zdravilom SIRTURO in osnovno shemo zdravljenja. Med temi 15 pediatričnimi bolniki v času zdravljenja z zdravilom SIRTURO ni bilo nobenega smrtnega primera.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v **Prilogi V**.

4.9 Preveliko odmerjanje

Med izvajanjem kliničnih študij niso poročali o nobenem primeru namernega ali nenamernega akutnega prevelikega odmerjanja bedakilina. V študiji s 44 zdravimi odraslimi osebami, ki so prejele enkratni odmerek 800 mg zdravila SIRTURO, so bili neželeni učinki podobni tistim, ki so jih opazili v kliničnih študijah pri uporabi priporočenih odmerkov (glejte poglavje 4.8).

Z zdravljenjem v primeru akutnega prevelikega odmerjanja zdravila SIRTURO ni na voljo nobenih izkušenj. V primeru namernega ali nenamernega prevelikega odmerjanja je treba uvesti splošne ukrepe za podporo vitalnih funkcij, kar vključuje spremljanje življenjskih znakov in elektrokardiografijo (meritev trajanja intervala QT). Nadaljnje zdravljenje je treba izvajati v skladu s kliničnimi indikacijami ali s priporočili nacionalnega centra za zastrupitve, kjer so ta na voljo. Bedakilin se obsežno veže na beljakovine, zato ga z dializo predvidoma ni mogoče v večji meri odstraniti iz plazme. Razmisliti je treba o kliničnem spremljanju bolnika.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Učinkovine za zdravljenje infekcij z mikobakterijami, Zdravila z delovanjem na bakterijo *Mycobacterium tuberculosis*, oznaka ATC: J04AK05

Mehanizem delovanja

Bedakilin je diarilkinolin. Bedakilin specifično zavira mikobakterijsko ATP-sintazo (adenozin-5'-trifosfat sintazo), encim, ki ga bakterija *Mycobacterium tuberculosis* nujno potrebuje za pridobivanje energije. Zaviranje ATP-sintaze ima baktericiden učinek tako na tiste bacile tuberkuloze, ki so v fazi razmnoževanja, kot na tiste, ki niso.

Farmakodinamični učinki

Bedakilin deluje proti bakteriji *Mycobacterium tuberculosis* z minimalno inhibitorno koncentracijo (MIK) za občutljive in za odporne seve (odporne proti več zdravilom, kar vključuje predstopnjo izredno odpornih sevov (pre-XDR-pre-extensively drug resistant) in izredno odporne seve (XDR-extensively drug resistant)) v obsegu od $\leq 0,008$ do 0,12 mg/l. *N*-monodesmetilni presnovek (M2) domnevno ne prispeva bistveno h klinični učinkovitosti, saj je povprečna izpostavljenost M2 pri človeku manjša od izpostavljenosti matični spojini (23% do 31%), njegova protibakterijska aktivnost pa je 3 do 6-krat manjša od aktivnosti izhodne učinkovine.

Znotrajcelična baktericidna aktivnost bedakilina v primarnih peritonealnih makrofagih in v liniji makrofagom podobnih celic je bila večja od njegove zunajcelične aktivnosti. Bedakilin deluje baktericidno tudi na mirujoče bacile tuberkuloze (ki niso v fazi razmnoževanja). Na mišjem modelu okužbe z bacilom tuberkuloze je bedakilin deloval baktericidno in sterilizacijsko.

Na številne netuberkulozne mikobakterije bedakilin deluje bakteriostatično. *Mycobacterium xenopi*, *Mycobacterium novocastrense*, *Mycobacterium shimoidei* in bakterije, ki ne spadajo med mikobakterije, so opredeljene kot naravno odporne na bedakilin.

Razmerje med farmakokinetičnimi in farmakodinamičnimi lastnostmi zdravila

V okviru koncentracij, ki jih zdravilo doseže pri terapevtskem odmerjanju, pri bolnikih niso opažali odvisnosti med farmakokinetičnimi in farmakodinamičnimi lastnostmi zdravila.

Mehanizem rezistence

Mehanizmi pridobljene rezistence, ki vplivajo na MIK bedakilina, vključujejo mutacije gena *atpE*, ki tarčno kodira sintazo ATP, in gena *Rv0678*, ki uravnava izražanje MmpS5-MmpL5 izlivne črpalke. Tarčne mutacije, razvite v predkliničnih študijah so vodile v 8 do 133-kratno zvečanje MIK bedakilina in so dosegle koncentracije 0,25 do 4 mg/l. Mutacije na osnovi izločanja so opazili v kliničnih in predkliničnih izolatih. Te vodijo v 2 do 8-kratno zvečanje MIK bedakilina, s koncentracijami od 0,25 do 0,5 mg/l. Večina izolatov, ki so fenotipsko rezistentni na bedakilin, so navzkrižno rezistentni na klofazimin. Izolati, ki so rezistentni na klofazimin, pa so še vedno lahko občutljivi za bedakilin.

Ni povsem jasno, kako na mikrobiološke izide vplivajo visoke izhodiščne vrednosti MIK bedakilina, prisotnost mutacij *Rv0678* ob izhodišču in/ali zvišanje vrednosti MIK bedakilina po izhodišču, saj je bila incidenca takih primerov v študijah faze II nizka.

Mejne vrednosti pri testiranju občutljivosti

Če je le mogoče, naj klinični mikrobiološki laboratorij zdravniku priskrbi rezultate *in vitro* testov občutljivosti za protimikrobna zdravila, ki jih uporabljajo v tej bolnišnici, in sicer v obliki periodičnih poročil z opisom profila občutljivosti patogenov, ki povzročajo bolnišnične okužbe in okužbe, pridobljene v domačem okolju (angl. community-acquired). Ta poročila naj bodo zdravniku v pomoč pri izbiranju kombinacije antibiotičnih zdravil za zdravljenje.

Mejne vrednosti

Mejne vrednosti minimalne inhibitorne koncentracije (MIK) so naslednje:

epidemiološka mejna vrednost (ECOFF- Epidemiological cut-off value)	0,25 mg/l
klinična mejna vrednost	$S \leq 0,25 \text{ mg/l}$; $R > 0,25 \text{ mg/l}$
S = občutljivi (angl. susceptible) organizmi	
R = odporni organizmi	

Organizmi, ki so pogosto občutljivi na učinkovino

Mycobacterium tuberculosis

Naravno odporni organizmi

Mycobacterium xenopi

Mycobacterium novocastrense

Mycobacterium shimoidei

Bakterije, ki ne spadajo med mikobakterije

Klinična učinkovitost in varnost

Za kategorije odpornosti veljajo sledeče definicije:

Proti več zdravilom odporna *Mycobacterium tuberculosis* (MDR_{H&R}-TB): izolat, odporen najmanj na izoniazid in rifampicin, vendar občutljiv na fluorokinolone in učinkovine drugega reda za injiciranje. Predstopnja izredno odpornih sevov tuberkuloze (pre-XDR-TB): izolat, odporen na izoniazid, rifampicin in *ali* na katerikoli fluorokinolon *ali* vsaj na eno učinkovino drugega reda za injiciranje (ne pa na oboje: fluorokinolon in učinkovino drugega reda za injiciranje).

Proti zdravilom izredno odporna tuberkuloza (XDR-TB): izolat, odporen na izoniazid, rifampicin, katerikoli fluorokinolon in vsaj eno učinkovino drugega reda za injiciranje.

V s placebom nadzorovanem, dvojno slepem, randomiziranem preskušanju faze IIb (študija C208) so ocenjevali protibakterijsko aktivnost, varnost in prenašanje zdravila SIRTURO pri novo odkritih odraslih bolnikih s pozitivnim izvidom razmaza sputuma na prisotnost pljučne MDR_{H&R}-TB in pre-XDR-TB. Bolniki so 24 tednov prejeli zdravilo SIRTURO (n = 79) ali placebo (n = 81) v kombinaciji z osnovno shemo (BR), ki jo je sestavljalo 5 preferenčnih učinkovin: etionamid, kanamicin, pirazinamid, ofloksacin in cikloserin/terizidon. Po zaključku 24-tedenskega raziskovalnega obdobja so bolniki nadaljevali zdravljenje z osnovno shemo zdravil in tako zaključili zdravljenje okužbe s proti več zdravilom odporno bakterijo *Mycobacterium tuberculosis*, ki je trajalo skupno 18 do 24 mesecev. Končno oceno so izvedli po koncu 120. tedna. Glavni demografski podatki so bili naslednji: 63,1% je bilo moških, mediana starost 34 let, 35% je bilo črne rase in 15% je bilo HIV pozitivnih. 58% bolnikov je imelo kavitacijo v enem pljučnem krilu, 16% pa v obeh pljučnih krilih. Med bolniki z vsemi značilnostmi rezistence je bilo 76% (84/111) okuženih s sevom MDR_{H&R}-TB, 24% (27/111) pa s sevom pre-XDR-TB.

Bolniki so prva 2 tedna prejeli 400 mg zdravila SIRTURO enkrat na dan, nadaljnjih 22 tednov pa 200 mg 3-krat na teden.

Primarni opazovani parameter je bil čas do konverzije kulture sputuma (kar pomeni interval med prejemanjem prvega odmerka zdravila SIRTURO in prvim od dveh zaporednih negativnih izvidov tekoče kulture iz vzorcev sputuma, ki sta bila odvzeta z najmanj 25-dnevno presledkom) v času prejemanja zdravila SIRTURO oziroma placeba (mediana čas do konverzije je bil 83 dni za skupino, ki je prejela zdravilo SIRTURO, 125 dni za skupino, ki je prejela placebo (razmerje tveganja, 95% IZ: 2,44 [1,57; 3,80]), $p < 0,0001$).

V skupini z zdravilom SIRTURO niso opazili razlik oziroma so opazili le manjše razlike v času do konverzije kulture med bolniki s pre-XDR-TB in bolniki z MDR_{H&R}-TB.

Stopnja odgovora v 24. tednu in 120. tednu (približno 6 mesecev po prekinitvi vsega zdravljenja) je navedena v preglednici 3.

Preglednica 3: Status konverzije kulture				
Status konverzije kulture, n (%)	Populacija mITT			
	n	SIRTURO/osnovna shema	n	placebo/osnovna shema
skupno število bolnikov z odzivom po 24 tednih	66	52 (78,8%)	66	38 (57,6%)
bolniki z MDR _{H&R} -TB	39	32 (82,1%)	45	28 (62,2%)
bolniki s pre-XDR-TB	15	11 (73,3%)	12	4 (33,3%)
skupno število bolnikov brez odziva* po 24 tednih	66	14 (21,2%)	66	28 (42,4%)
skupno število bolnikov z odzivom po 120 tednih	66	41 (62,1%)	66	29 (43,9%)
bolniki z MDR _{H&R} -TB	39 [#]	27 (69,2%)	46 ^{# §}	20 (43,5%)
bolniki s pre-XDR-TB	15 [#]	9 (60,0%)	12 [#]	5 (41,7%)
skupno število bolnikov brez odziva* po 120 tednih	66	25 (37,9%)	66	37 (56,1%)
<i>brez konverzije</i>	66	8 (12,1%)	66	15 (22,7%)
<i>ponovitev bolezni</i> [†]	66	6 (9,1%)	66	10 (15,2%)
<i>konverzija kljub prekinitvi zdravljenja</i>	66	11 (16,7%)	66	12 (18,2%)

* Bolnike, ki so v času študije umrli ali pa so prekinili sodelovanje v študiji, so šteli kot neodzivne bolnike.

[†] V študiji je bila ponovitev bolezni opredeljena kot pozitiven izvid kulture sputuma po zdravljenju ali med zdravljenjem po predhodni konverziji kulture sputuma.

[#] Za 20 preiskovancev v mITT populaciji (12 v skupini, ki je prejela zdravilo SIRTURO, in 8 v skupini, ki je prejela placebo) obseg odpornosti na osnovi rezultatov testiranja občutljivosti v centralnem laboratoriju ni bil na voljo. Ti preiskovanci so bili izključeni iz analize podskupine po obsegu odpornosti sevov *M tuberculosis*.

[§] Za enega dodatnega preiskovanca iz skupine, ki je prejela placebo, so bili rezultati testiranja občutljivosti v centralnem laboratoriju razpoložljivi po vmesni analizi po 24 tednih.

Odrpta študija C209 je ocenjevala varnost, prenašanje in učinkovitost 24-tedenskega zdravljenja z zdravilom SIRTURO v sklopu individualizirane sheme zdravljenja pri 233 odraslih bolnikih, ki so imeli v obdobju 6 mesecev pred začetnim obiskom (screening) pozitiven izvid razmaza sputuma. Študija je vključevala bolnike z vsemi tremi kategorijami odpornosti (MDR_{H&R}, pre-XDR in XDR-TB).

Primarni cilj opazovanja za oceno učinkovitosti je bil čas do konverzije kulture sputuma v času zdravljenja z zdravilom SIRTURO (mediana 57 dni za 205 bolnikov s podatki o učinkovitosti). Po 24 tednih zdravljenja so opazili konverzijo kulture sputuma pri 163/205 (79,5%) bolnikov. Po 24 tednih zdravljenja je bila pogostnost konverzij največja (87,1%; 81/93) pri bolnikih z MDR_{H&R}-TB, 77,3% (34/44) pri bolnikih s pre-XDR-TB in najmanjša (54,1%; 20/37) pri bolnikih z XDR-TB. Pri 32 preskušancih v mITT populaciji ni bilo podatkov o obsegu odpornosti (na osnovi rezultatov testiranja občutljivosti centralnega laboratorija). Ti posamezniki so bili izključeni iz analize podskupin po obsegu odpornosti sevov *Mycobacterium tuberculosis*.

Po 120. tednu so opazili konverzijo kulture sputuma pri 148/205 (72,2%) bolnikih. V 120. tednu zdravljenja je bila pogostnost konverzij največja pri bolnikih z MDR_{H&R}-TB (73,1%; 68/93), 70,5% (31/44) pri bolnikih s pre-XDR-TB, najmanjša (62,2%; 23/37) pa je bila pri bolnikih z XDR-TB.

Stopnja odziva po 24. in 120. tednu je bila večja pri bolnikih, ki so v okviru osnovne sheme zdravljenja prejeli 3 ali več zdravilnih učinkovin (*in vitro*).

Od 163 bolnikov, ki so se odzvali na zdravljenje po 24. tednu, se jih je 139 (85,3%) odzvalo na zdravljenje tudi po 120. tednu. Štiriindvajset bolnikov (14,7%), ki se je odzvalo na zdravljenje po 24 tednih, so označili za neodzivne po 120. tednu zdravljenja; 19 bolnikov je zaradi konverzije kulture sputuma sodelovanje v študiji predčasno prekinilo, pri 5 bolnikih pa se je bolezen ponovila. Od 42 neodzivnih bolnikov po 24. tednu so pri 9 bolnikih (21,4%) potrdili konverzijo kulture sputuma (po zaključku odmerjanja bedakilina so nadaljevali z osnovno shemo zdravljenja), ki je trajala do 120. tedna.

Umrljivost

V randomizirani študiji faze IIb (C208, 2. stopnje) so v skupini, ki je prejela zdravilo SIRTURO (12,7%; 10/79 bolnikov) opazili večjo stopnjo smrti, kot v skupini, ki je prejela placebo (3,7%; 3/81 bolnikov). Po koncu 120-tedenskega obdobja zdravljenja so poročali o enem smrtnem primeru v skupini z zdravilom SIRTURO in o enem smrtnem primeru v skupini s placebom. V skupini, ki je prejela zdravilo SIRTURO, je bilo pet smrti posledica tuberkuloze pri bolnikih, katerih kulture sputuma pri zadnjem obisku niso kazale konverzije (odsotnosti povzročitelja v kužnini). Vzroki smrti ostalih bolnikov v skupini, ki je prejela zdravilo SIRTURO, so bili zastrupitev z alkoholom, hepatitis/ciroza jeter, septični šok/peritonitis, cerebrovaskularni dogodek in prometna nesreča. Do ene izmed desetih smrti v skupini, ki je prejela zdravilo SIRTURO, (zastrupitev z alkoholom) je prišlo v 24-tedenskem obdobju zdravljenja. Do ostalih devetih smrti v tej skupini je prišlo po zaključku zdravljenja (razpon 86-911 dni; mediana 344 dni po zaključku zdravljenja z zdravilom SIRTURO). Opaženo neravnovesje števila smrti med obema skupinama ni pojasnjeno. Jasne povezave med smrtjo in konverzijo kulture sputuma, ponovitvijo bolezni, občutljivostjo na druga zdravila za zdravljenje tuberkuloze, statusom prisotnosti virusa humane imunске pomanjkljivosti ali resnostjo bolezni niso opazili. Pri nobenem od umrlih bolnikov niso v času študije opazili znakov predhodnega pomembnega podaljšanja intervala QT ali klinično pomembnih motenj ritma.

V odprti študiji faze IIb (C209) je umrlo 6,9% (16/233) bolnikov. Najpogostejši vzrok smrti, ki so ga poročali raziskovalci, je bila tuberkuloza (9 bolnikov). Pri vseh bolnikih, z izjemo enega bolnika, ki so umrli zaradi tuberkuloze, ni prišlo do konverzije ali pa je prišlo do ponovitve bolezni. Vzroki smrti pri ostalih bolnikih so bili različni.

Pediatrična populacija

Farmakokinetiko, varnost in prenašanje zdravila SIRTURO v kombinaciji z osnovno shemo zdravljenja tuberkuloze so ocenili v študiji C211, ki je bila odprta študija faze II z eno samo študijsko skupino in več kohortami, vključevala pa je 30 bolnikov s potrjeno ali verjetno okužbo MDR-TB.

Pediatrični bolniki (stari od 12 do manj kot 18 let)

Petnajst bolnikov je imelo mediano starost 16 let (od 14 do 17 let), telesno maso od 38 do 75 kg, 80% jih je bilo ženskega spola, 53,3% jih je bilo črne rase, 13,3% pa azijskega porekla. Bolniki naj bi zaključili najmanj 24 tednov zdravljenja z zdravilom SIRTURO, ki ga prva 2 tedna prejema v odmerku 400 mg enkrat na dan, nadaljnjih 22 tednov pa v odmerku 200 mg 3-krat na teden z uporabo 100-miligramskih tablet.

V podskupini bolnikov, ki so imeli ob izhodišču pozitivno kulturo pljučne MDR-TB, je zdravljenje z režimom, ki je vključeval bedakilin, v 24. tednu povzročilo konverzijo kulture v negativno pri 75,0% bolnikov (pri 6 od 8 bolnikov, ki jih je bilo mogoče mikrobiološko oceniti).

Pediatrični bolniki (stari od 5 do manj kot 12 let)

Petnajst bolnikov je imelo mediano starost 7 let (od 5 do 10 let), telesno maso od 14 do 36 kg, 60% jih je bilo ženskega spola, 60% jih je bilo črncev, 33% belcev, 7% pa azijcev. Bolniki naj bi zaključili najmanj 24 tednov zdravljenja z zdravilom SIRTURO, ki ga prva 2 tedna prejemajo v odmerku 200 mg enkrat na dan, nadaljnjih 22 tednov pa v odmerku 100 mg 3-krat na teden z uporabo 20-miligramskih tablet.

V podskupini bolnikov, ki so imeli ob izhodišču pozitivno kulturo pljučne MDR-TB, je zdravljenje z režimom, ki je vključeval bedakilin, v 24. tednu povzročilo konverzijo kulture v negativno pri 100% bolnikov (pri 3 od 3 bolnikov, ki jih je bilo mogoče mikrobiološko oceniti).

Evropska agencija za zdravila je začasno odložila zahtevo za predložitev rezultatov študij z zdravilom SIRTURO za eno ali več podskupin pediatrične populacije za zdravljenje okužbe z bakterijo *Mycobacterium tuberculosis*, odporno na več zdravil (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

Zdravilo je pridobilo tako imenovano „pogojno dovoljenje za promet“. To pomeni, da se pričakujejo dodatni dokazi o zdravilu.

Evropska agencija za zdravila bo vsaj enkrat letno ponovno pregledala nove podatke o zdravilu. Če bo potrebno, bo posodobljen tudi povzetek glavnih značilnosti zdravila.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Farmakokinetične lastnosti bedakilina so ocenjevali pri odraslih zdravih osebah in pri bolnikih, starih 5 let ali več, ki so imeli tuberkulozo, odporno na več zdravil. Pri bolnikih s tuberkulozo, odporno na več zdravil, je bila izpostavljenost bedakilinu manjša kot pri zdravih osebah.

Absorpcija

Normalno pride do najvišje koncentracije v plazmi (C_{max}) približno 5 ur po odmerjanju. Vrednost C_{max} in površina pod krivuljo časovnega poteka koncentracije v plazmi (AUC) sta se povečevali sorazmerno do najvišjih proučevanih odmerkov (700 mg pri enkratnem odmerku in 400 mg enkrat na dan pri večkratnem odmerjanju). Odmerjanje bedakilina skupaj s hrano je povečalo njegovo biološko uporabnost približno za dvakrat v primerjavi z odmerjanjem zdravila na tešče. Za povečanje peroralne biološke uporabnosti bedakilina je treba torej zdravilo jemati skupaj s hrano.

Porazdelitev

Bedakilin se je pri vseh testiranih živalskih vrstah in pri ljudeh vezal na beljakovine v plazmi v več kot 99,9%. *N*-monodesmetilni presnovek (M2) se pri ljudeh veže na beljakovine v plazmi v najmanj 99,8%. Pri živalih se bedakilin in njegov aktivni *N*-monodesmetilni presnovek (M2) obsežno porazdelita v večino tkiv razen v možgane, kjer je njun privzem majhen.

Biotransformacija

Encim CYP3A4 je najpomembnejši izoencim CYP, ki je vpleten v *in vitro* presnovo bedakilina in tvorbo *N*-monodesmetilnega presnovka (M2).

In vitro bedakilin niti ne zavira pomembno delovanja nobenega od testiranih encimov CYP450 (CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8/9/10, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4, CYP3A4/5 in CYP4A) niti ne inducira delovanja CYP1A2, CYP2C9 ali CYP2C19.

Bedakilin in M2 *in vitro* nista bila substrata P-gp. Bedakilin je bil *in vitro* šibek substrat OCT1, OATP1B1 in OATP1B3, M2 pa ne. Bedakilin *in vitro* ni bil substrat za MRP2 in BCRP. Pri klinično pomembnih koncentracijah bedakilin in M2 *in vitro* nista zavirala prenašalcev P-gp, OATP1B1, OATP1B3, BCRP, OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, MATE1 in MATE2. *In vitro* študija je pokazala, da

bi bedakilin v koncentracijah, doseženih v prebavilih po peroralnem jemanju, lahko zaviral BCRP. Klinična pomembnost ni znana.

Izločanje

Glede na rezultate predkliničnih študij se večina danega odmerka izloči z blatom. V kliničnih študijah se je manj kot 0,001% odmerka bedakilina izločilo v nespremenjeni obliki z urinom, kar pomeni, da izločanje nespremenjene učinkovine preko ledvic ni pomembno. Ko bedakilin doseže C_{max} , začne njegova koncentracija upadati trieksponentno. Povprečni končni razpolovni čas izločanja bedakilina in njegovega aktivnega *N*-monodesmetilnega presnovka (M2) je približno 5 mesecev (v razponu od 2 do 8 mesecev). Tako dolga končna faza izločanja verjetno odraža počasno sproščanje bedakilina in presnovka M2 iz perifernih tkiv.

Posebne skupine bolnikov

Okvara jeter

Študija enkratnega odmerjanja zdravila SIRTURO pri 8 osebah z zmerno okvaro jeter (razreda Child-Pugh B) je pokazala, da je izpostavljenost bedakilinu in presnovku M2 (AUC_{672h}) za 19% manjša kot pri zdravih osebah. Pri bolnikih z blago ali zmerno okvaro jeter velja, da prilagajanje odmerjanja ni potrebno. Uporabe bedakilina pri bolnikih s hudo okvaro jeter niso proučevali (glejte poglavje 4.2).

Okvara ledvic

Uporabo zdravila SIRTURO so proučevali večinoma pri bolnikih z normalno ledvično funkcijo. Izločanje nespremenjenega bedakilina skozi ledvice ni pomembno (< 0,001%).

Po ugotovitvah analize populacijske farmakokinetike pri bolnikih, ki imajo tuberkulozo in jemljejo zdravilo SIRTURO 200 mg trikrat na teden, očistek kreatinina (v obsegu od 40 do 227 ml/min) ni vplival na farmakokinetične parametre bedakilina. Iz tega razloga ni pričakovati, da bi blaga ali zmerna okvara ledvic lahko klinično pomembno vplivala na izpostavljenost bedakilinu. Pri bolnikih s hudo okvaro ledvic (očistek kreatinina < 30 ml/min) ali s končno ledvično odpovedjo, zaradi katere je potrebno zdravljenje s hemodializo ali peritonealno dializo, lahko pride do zvišanja koncentracij bedakilina zaradi spremenjene absorpcije, porazdelitve in presnove učinkovine pri zmanjšani ledvični funkciji. Bedakilin se obsežno veže na beljakovine v plazmi, zato ga s hemodializo ali peritonealno dializo predvidoma ni mogoče v večji meri odstraniti iz plazme.

Pediatrični bolniki

Pri pediatričnih bolnikih, starih od 5 do manj kot 18 let in s telesno maso 15 kg do manj kot 30 kg, je bila pričakovana povprečna izpostavljenost bedakilinu v plazmi (AUC_{168h}) v 24. tednu 152 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ (90-odstotni interval predvidenih vrednosti: 54,3-313 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$) ob zdravljenju po priporočenem režimu odmerjanja glede na telesno maso. Pri pediatričnih bolnikih s telesno maso 30 do 40 kg je bila pričakovana povprečna izpostavljenost bedakilinu v plazmi (AUC_{168h}) v 24. tednu večja (povprečno: 229 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$; 90% interval predvidenih vrednosti: 68,0-484 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$) v primerjavi z odraslimi bolniki. Pri pediatričnih bolnikih, starih od 5 do manj kot 18 let in s telesno maso več kot 40 kg, je bila pričakovana povprečna izpostavljenost bedakilinu v plazmi (AUC_{168h}) v 24. tednu 165 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ (90-odstotni interval predvidenih vrednosti: 51,2-350 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$) ob zdravljenju po priporočenem režimu odmerjanja glede na telesno maso. Pričakovana povprečna izpostavljenost bedakilinu v plazmi (AUC_{168h}) v 24. tednu pri odraslih je bila 127 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ (90% interval predvidenih vrednosti: 39,7-249 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$).

Farmakokinetičnih parametrov zdravila SIRTURO pri pediatričnih bolnikih, ki so stari manj kot 5 let ali imajo telesno maso manj kot 15 kg, niso ugotavljali.

Starejši bolniki

Kliničnih podatkov o uporabi zdravila SIRTURO pri bolnikih s tuberkulozo, ki so stari 65 let ali več, je zelo malo (n = 2).

Po podatkih analize populacijske farmakokinetike pri bolnikih, ki imajo tuberkulozo, so stari od 18 do 68 let in prejemajo zdravilo SIRTURO, starost ne vpliva na farmakokinetiko bedakilina.

Rasa

Po podatkih analize populacijske farmakokinetike pri bolnikih, ki imajo tuberkulozo in prejemajo zdravilo SIRTURO, je bila pri bolnikih črne rase izpostavljenost bedakilinu manjša kot pri bolnikih drugih rasnih kategorij. Navedena manjša izpostavljenost ne velja za klinično pomembno, saj v kliničnih študijah niso opazili jasne povezave med izpostavljenostjo bedakilinu in odzivom pri bolnikih. Razen tega je bil v kliničnih študijah delež bolnikov z odzivom med bolniki, ki so zaključili obdobje zdravljenja z bedakilinom, med različnimi rasnimi kategorijami primerljiv.

Spol

V analizi populacijske farmakokinetike pri bolnikih, ki imajo tuberkulozo in prejemajo zdravilo SIRTURO, niso opazili klinično pomembnih razlik v izpostavljenosti med moškimi in ženskami.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Študije toksičnega delovanja na živalih so izvajali z odmerjanjem bedakilina največ 3 mesece pri miših, največ 6 mesecev pri podganah in največ 9 mesecev pri psih. Pri podganah in psih je bila izpostavljenost bedakilinu v plazmi (AUC) podobna kot pri ljudeh. Bedakilin je deloval na tarčne organe, med katerimi so monocitno-fagocitni sistem (MPS - Monocytic Phagocytic System), skeletne mišice, jetra, želodec, trebušna slinavka in srčna mišica. Vse navedene oblike toksičnega delovanja razen delovanja na monocitno-fagocitni sistem so klinično spremljali. V monocitno-fagocitnem sistemu so pri vseh živalskih vrstah v različnih tkivih opazili s pigmentom napolnjene in/ali penaste makrofage, kar ustreza fosfolipidozi. Pomen fosfolipidoze pri ljudeh ni znan. Do večine sprememb, ki so jih opazili, je prišlo po dolgotrajnem vsakodnevnem odmerjanju in posledičnem zvišanju koncentracije učinkovine v plazmi in tkivih. Po prekinitvi zdravljenja je pri vseh znakih toksičnega delovanja prišlo do vsaj delnega izboljšanja, pri nekaterih pa je bilo izboljšanje precejšnje.

V študiji karcinogenosti pri podganah, bedakilin pri visokih odmerkih 20 mg/kg/dan pri samcih in 10 mg/kg/dan pri samicah ni zvečal z zdravljenjem povezane pojavnosti tumorjev. V primerjavi z izpostavljenostjo zdravilu (AUC), opaženo pri preiskovancih z MDR-TB v študijah faze II z bedakilinom, je bila izpostavljenost (AUC) bedakilinu pri podganah ob uporabi visokih odmerkov podobna pri samcih in 2-krat večja pri samicah, izpostavljenost M2 pa 3-krat večja pri samcih in 2-krat večja pri samicah.

Pri testih genotoksičnosti *in vitro* in *in vivo* se je pokazalo, da bedakilin ne deluje mutageno ali klastogeno.

Bedakilin pri testiranju na podganjih samicah ni vplival na plodnost. Trije od 24 podganjih samcev, ki so jim v študiji plodnosti dajali visoke odmerke bedakilina, niso mogli zaploditi potomcev. Pri teh živalih so opazili normalno spermatogenezo in normalno količino semenčic v epididimisu. Po največ 6-mesečnem dajanju bedakilina niso opazili nobenih strukturnih nepravilnosti v modih in epididimisu. Pri podganah in kuncih niso opazili nobenih pomembnih učinkov bedakilina na parametre za oceno razvojne toksičnosti. Pri podganah je ustrezna izpostavljenost zdravilu v plazmi (AUC) dvakrat večja kot pri ljudeh. Pri podganah v študiji prenatalnega in postnatalnega razvoja niso opazili neželenih učinkov pri izpostavljenosti zdravilu v plazmi, ki je bila pri podganjih samicah podobna kot pri ljudeh, pri mladičih pa je bila 3-krat večja kot pri odraslem človeku. Dajanje katerekoli ravni odmerka bedakilina podganjim samicam ni vplivalo na spolno dozorevanje, vedenjski razvoj, parjenje, plodnost ali sposobnost razmnoževanja pri živalih generacije F1. V skupinah podgan, ki so jim dajali visoke odmerke bedakilina v času dojenja, so opazili zmanjšanje telesne mase mladičev, do katerega je prišlo zaradi izpostavljenosti bedakilinu iz materinega mleka in ne zaradi izpostavljenosti plodu v maternici. Koncentracije bedakilina v mleku so bile od 6 do 12-krat višje od najvišje koncentracije v plazmi samic.

V študiji toksičnosti pri mladih podganah je bila raven odmerjanja brez pomembnih neželenih učinkov (NOAEL - no observed adverse effect level) 15 mg/kg/dan (največji odmerek 45 mg/kg/dan) glede

opažanja difuznega vnetja in/ali degeneracije v skeletni mišičnini (reverzibilno), požiralniku (reverzibilno) in jeziku (reverzibilno), hipertrofije jeter (reverzibilno) in kortikomedularne mineralizacije v ledvicah (z delnim okrevanjem pri samcih in brez okrevanja v roku 8 tednov po zaključku izpostavljenosti pri samicah). Raven NOAEL ustreza vrednosti AUC_{24h} v plazmi 13,1 oziroma 35,6 µg*h/ml za bedakilin (približno 0,7-kratnik kliničnega odmerka) in 10,5 oziroma 16,3 µg*h/ml za *N*-monodesmetilni presnovek bedakilina (M2) pri samcih oziroma samicah (približno 1,8-kratnik kliničnega odmerka).

Ocena tveganja za okolje

Študije ocene tveganja za okolje so pokazale, da bi bedakilin lahko bil obstojen, bioakumulativen in strupen za okolje (glejte poglavje 6.6).

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

SIRTURO 20 mg tablete

mikrokristalna celuloza
krospovidon
brezvodni koloidni silicijev dioksid
hipromeloza
polisorbat 20
natrijev stearilfumarat

SIRTURO 100 mg tablete

laktoza monohidrat
koruzni škrob
hipromeloza
polisorbat 20
mikrokristalna celuloza
premrežen natrijev karmelozat
brezvodni koloidni silicijev dioksid
magnezijev stearat

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

SIRTURO 20 mg tablete

- 3 leta

SIRTURO 100 mg tablete

- 3 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila ni posebnih temperaturnih omejitev.

SIRTURO 20 mg tablete

Shranjujte v originalnem vsebniku in vsebnik shranjujte tesno zaprt za zagotovitev zaščite pred svetlobo in vlago. Sušilnega sredstva ne odstranjujte.

SIRTURO 100 mg tablete

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

SIRTURO 20 mg tablete

Bela neprozorna plastenka iz polietilena visoke gostote (HDPE) s polipropilensko (PP) za otroke varno zaporko in z indukcijsko zataljeno folijo. Ena plastenka vsebuje 60 tablet in sušilno sredstvo iz silikagela.

SIRTURO 100 mg tablete

Bela plastenka iz HDPE s polipropilensko za otroke varno zaporko in z indukcijsko zataljeno folijo s 188 tabletami.

Škatla vsebuje 4 pretisne trakove (vsak pretisni trak vsebuje 6 tablet). Tablete so pakirane v aluminij/aluminij pretisne omote.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in rokovanje z zdravilom

To zdravilo lahko predstavlja tveganje za okolje (glejte poglavje 5.3).

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi (glejte poglavje 5.3).

SIRTURO 20 mg tablete se lahko aplicira tudi po sondi za hranjenje (premera 8 Fr ali več) po naslednjem navodilu:

- Največ 5 tablet razpustite v 50 ml negazirane vode in dobro premešajte. Mešanica mora biti bele do umazano bele barve in normalno vsebuje vidne delce.
- Mešanico takoj aplicirajte po sondi za hranjenje.
- Postopek ponovite z ustreznim številom dodatnih tablet, da dobite želeni odmerek.
- Izperite z dodatnimi 25 ml vode, da poskrbite, da preostanek tablet ne ostane v sondi ali v vsebniku, v katerem ste pripravljali mešanico.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 5. marec 2014
Datum zadnjega podaljšanja: 20. december 2022

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

DD/MM/LLLL

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.

PRILOGA II

- A. PROIZVAJALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**
- E. SPECIFIČNE ZAHTEVE ZA IZPOLNITEV UKREPOV PO PRIDOBITVI POGOJNEGA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

A. PROIZVAJALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov proizvajalca, odgovornega za sproščanje serij

Janssen Pharmaceutica NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgija

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept s posebnim režimom. (Glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

• Poročila o varnosti zdravila (PSUR)

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov Unije (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

• Načrt za obvladovanje tveganja (RMP)

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

E. SPECIFIČNE ZAHTEVE ZA IZPOLNITEV UKREPOV PO PRIDOBITVI POGOJNEGA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Ker gre za pogojno dovoljenje za promet z zdravilom in ob upoštevanju člena 14a(4) Uredbe (ES) št. 726/2004, mora imetnik dovoljenja za promet z zdravilom v določenem časovnem okviru izvesti naslednje ukrepe:

Opis	Izvesti do
Skladno z dogovorjenim protokolom bo MAH izvedel oceno dodatnih podatkov o učinkovitosti in varnosti bedakilina pri različnih režimih zdravljenja, v primerjavi z režimi, ki ne vsebujejo bedakilina (potrditvena študija faze III).	<ul style="list-style-type: none">• Letne posodobitve napredka študije v okviru letnih vlog za podaljšanje dovoljenja za promet z zdravilom• Končna analiza podatkov – klinično poročilo 4. četrletje 2023

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

ZUNANJA ŠKATLA

1. IME ZDRAVILA

SIRTURO 20 mg tablete
bedakilin

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena tableta vsebuje 20 mg bedakilina v obliki bedakilinijevega fumarata.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Za nadaljne informacije glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

60 tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
peroralna uporaba

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v originalnem vsebniku in vsebnik shranjujte tesno zaprt za zagotovitev zaščite pred svetlobo in vlago. Sušilnega sredstva ne odstranjujte.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

To zdravilo lahko predstavlja tveganje za okolje. Neuporabljeni zdravili se zavrzijo v skladu z lokalnimi predpisi.

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/13/901/003

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

sirturo 20 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI NA PRIMARNI OVOJNINI

NALEPKA NA PLASTENKI

1. IME ZDRAVILA

SIRTURO 20 mg tablete
bedakilin

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena tableta vsebuje 20 mg bedakilina v obliki bedakilinijevega fumarata.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

60 tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
peroralna uporaba

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v originalnem vsebniku in vsebnik shranjujte tesno zaprt za zagotovitev zaščite pred svetlobo in vlago. Sušilnega sredstva ne odstranjujte.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

To zdravilo lahko predstavlja tveganje za okolje. Neuporabljeni zdravili zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/13/901/003

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRILLOVI PISAVI

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

ZUNANJA ŠKATLA

1. IME ZDRAVILA

SIRTURO 100 mg tablete
bedakilin

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena tableta vsebuje 100 mg bedakilina v obliki bedakilinijevega fumarata.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje laktozo.
Za nadaljne informacije glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

188 tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
peroralna uporaba

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

To zdravilo lahko predstavlja tveganje za okolje. Neuporabljeni zdravili zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/13/901/001

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

sirturo 100 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI NA PRIMARNI OVOJNINI

NALEPKA NA PLASTENKI

1. IME ZDRAVILA

SIRTURO 100 mg tablete
bedakilin

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena tableta vsebuje 100 mg bedakilina v obliki bedakilinijevega fumarata.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje laktozo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

188 tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
peroralna uporaba

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

To zdravilo lahko predstavlja tveganje za okolje. Neuporabljeni zdravili zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/13/901/001

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNIN

ZUNANJA ŠKATLA

1. IME ZDRAVILA

SIRTURO 100 mg tablete
bedakilin

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

Ena tableta vsebuje 100 mg bedakilina v obliki bedakilinijevega fumarata.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje laktozo.
Za nadaljne informacije glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

24 tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
peroralna uporaba

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

To zdravilo lahko predstavlja tveganje za okolje. Neuporabljeni zdravili zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/13/901/002

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

sirturo 100 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI TRAKU

PRETISNI OMOT

1. IME ZDRAVILA

SIRTURO 100 mg tablete
bedakilin

2. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Janssen-Cilag International NV

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

SIRTURO 20 mg tablete bedakilin

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Tudi sami lahko k temu prispevate tako, da poročate o katerem koli neželenem učinku zdravila, ki bi se utegnil pojaviti pri vas. Glejte na koncu poglavja 4, kako poročati o neželenih učinkih.

Pred začetkom jemanja zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo SIRTURO in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo SIRTURO
3. Kako jemati zdravilo SIRTURO
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila SIRTURO
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo SIRTURO in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo SIRTURO vsebuje učinkovino bedakilin.

Zdravilo SIRTURO je antibiotik. Antibiotiki so zdravila, ki delujejo tako, da ubijejo bakterije, ki povzročajo bolezni.

Zdravilo SIRTURO uporabljamo za zdravljenje tuberkuloze, ki prizadene pljuča in je odporna na druge antibiotike, kar imenujemo tuberkuloza, odporna proti več zdravilom.

Zdravilo SIRTURO je treba vedno jemati skupaj z drugimi zdravili proti tuberkulozi.

Zdravilo je namenjeno odraslim in otrokom (starim najmanj 5 let in s telesno maso najmanj 15 kg).

2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo SIRTURO

Ne jemljite zdravila SIRTURO

- če ste alergični na bedakilin ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6). Če to velja za vas, ne jemljite zdravila SIRTURO. Če o tem niste prepričani, se pogovorite z zdravnikom ali farmacevtom, preden vzamete zdravilo SIRTURO.

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom jemanja zdravila SIRTURO se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro:

- če je vaš zapis delovanja srca (EKG) nenormalen ali imate srčno popuščanje;
- če imate sami ali ima kdo v vaši družini motnjo v delovanju srca, ki se imenuje "sindrom prirojenega podaljšanja intervala QT";

- če imate zmanjšano delovanje ščitnice. To lahko pokaže krvni test;
- če imate bolezen jeter ali če redno pijete alkohol;
- če ste okuženi z virusom humane imunske pomanjkljivosti (HIV).

Če karkoli od navedenega velja za vas (ali če o tem niste prepričani), se pogovorite z zdravnikom, s farmacevtom ali z medicinsko sestro, preden vzamete zdravilo SIRTURO.

Otroci in mladostniki

Pri mladostnikih s telesno maso 30 do 40 kg so bile pričakovane koncentracije zdravila SIRTURO v krvi višje kot pri odraslih. To bi bilo lahko povezano s povečanim tveganjem za nenormalne rezultate elektrokardiograma (podaljšanje intervala QT) ali povečano koncentracijo jetrnih encimov (kar pokažejo rezultati krvnih preiskav). Preden vzamete zdravilo SIRTURO, se pogovorite z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

Tega zdravila ne smete dajati otrokom, ki so stari manj kot 5 let ali imajo telesno maso manj kot 15 kg, ker zdravila pri teh bolnikih niso preučevali.

Druga zdravila in zdravilo SIRTURO

Druga zdravila lahko vplivajo na delovanje zdravila SIRTURO. Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo.

Spodaj so primeri zdravil, ki jih lahko jemljejo bolniki s tuberkulozo, odporno proti več zdravilom, in imajo lahko medsebojen učinek z zdravilom SIRTURO:

Zdravilo (ime učinkovine)	Zakaj se zdravilo uporablja
rifampicin, rifapentin, rifabutin	za zdravljenje okužb, kot je tuberkuloza (zdravila za zdravljenje okužb z mikobakterijami)
ketokonazol, flukonazol	za zdravljenje okužb z glivicami (antimikotiki)
efavirenz, etravirin, lopinavir/ritonavir	za zdravljenje okužbe z virusom HIV (zaviralci ne-nukleozidne reverzne transkriptaze, zaviralci proteaz)
klofazimin	za zdravljenje okužb, kot je gobavost (zdravilo za zdravljenje okužb z mikobakterijami)
karbamazepin, fenitoin	za zdravljenje epileptičnih napadov (antiepileptiki)
šentjanževka (<i>Hypericum perforatum</i>)	rastlinsko zdravilo za zdravljenje anksioznosti
ciprofloksacin, eritromicin, klaritromicin	za zdravljenje bakterijskih okužb (antibiotiki)

Zdravilo SIRTURO skupaj z alkoholom

V času jemanja zdravila SIRTURO ne smete uživati alkohola.

Nosečnost in dojenje

Če ste noseči ali dojite, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom, preden vzamete to zdravilo.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Po jemanju zdravila SIRTURO lahko postanete omotični. Če pride do tega, ne vozite in ne upravljajte strojev.

3. Kako jemati zdravilo SIRTURO

Pri jemanju tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika ali farmacevta. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Zdravilo SIRTURO morate vedno jemati skupaj z drugimi zdravili za zdravljenje tuberkuloze. Katera druga zdravila morate jemati skupaj z zdravilom SIRTURO, bo določil vaš zdravnik.

Uporaba pri otrocih (starih 5 let ali več in s telesno maso med 15 kg in 20 kg)

Koliko zdravila jemati

Zdravilo SIRTURO je treba jemati 24 tednov.

Prva 2 tedna:

- jemljete 160 mg **enkrat na dan**.

Od začetka 3. do konca 24. tedna:

- jemljete 80 mg enkrat na dan samo **3 dni v tednu**.
- Med dvema odmerjanjema zdravila SIRTURO mora preteči najmanj 48 ur. Zdravilo SIRTURO lahko jemljete na primer ob ponedeljkih, sredah in petkih vsak teden od 3. tedna dalje.

Uporaba pri otrocih (starih 5 let ali več in s telesno maso med 20 kg in 30 kg)

Koliko zdravila jemati

Zdravilo SIRTURO je treba jemati 24 tednov.

Prva 2 tedna:

- jemljete 200 mg **enkrat na dan**.

Od začetka 3. do konca 24. tedna:

- jemljete 100 mg enkrat na dan samo **3 dni v tednu**.
- Med dvema odmerjanjema zdravila SIRTURO mora preteči najmanj 48 ur. Zdravilo SIRTURO lahko jemljete na primer ob ponedeljkih, sredah in petkih vsak teden od 3. tedna dalje.

Morda boste morali druga zdravila proti tuberkulozi jemati več kot 6 mesecev. Pogovorite se z zdravnikom ali farmacevtom.

Uporaba pri odraslih in otrocih (starih 5 let ali več in s telesno maso najmanj 30 kg)

Koliko zdravila jemati

Zdravilo SIRTURO je treba jemati 24 tednov.

Prva 2 tedna:

- jemljete 400 mg **enkrat na dan**.

Od začetka 3. do konca 24. tedna:

- jemljete 200 mg enkrat na dan samo **3 dni v tednu**.
- Med dvema odmerjanjema zdravila SIRTURO mora preteči najmanj 48 ur. Zdravilo SIRTURO lahko jemljete na primer ob ponedeljkih, sredah in petkih vsak teden od 3. tedna dalje.

Jemanje zdravila

- Zdravilo SIRTURO vzemite skupaj s hrano. Hrana je pomembna za doseganje prave koncentracije zdravila v telesu.

Če tablete lahko pogoltnete

- Tablete pogoltnite z vodo – tablete lahko zaužijete cele ali jih razdelite na polovice.

Če tablet ne morete pogoltniti

- Če ne morete pogoltniti tablet SIRTURO, lahko:
 - **tablete razpustite v vodi:** največ 5 tablet zamesajte v eno čajno žlico vode in dobro premešajte, da se povsem razpustijo
 - mešanico takoj zaužijte **ali**
 - za lažje jemanje zdravila SIRTURO lahko tej mešanici dodate še najmanj eno žlico vode (ali druge pijače) ali mehke hrane in premešate.
 - Mešanici lahko dodate naslednje pijače: vodo, katerega od mlečnih napitkov, jabolčni sok, pomarančni sok, brusnični sok ali gazirano pijačo. Mešanici lahko

dodate naslednje vrste mehke hrane: jogurt, jabolčno kašo, pretlačeno banano ali žitno kašo

- mešanico takoj zaužijte
- ponovite postopek z dodatnimi tabletami, dokler ne zaužijete celotnega odmerka
- poskrbite, da koščki tablet ne ostanejo v skodelici: dodajte še malo pijače ali mehke hrane in dobljeno mešanico takoj zaužijte.
- **tablete zdrobite in jih zmešajte z mehko hrano:** lahko uporabite mehko hrano, na primer jogurt, jabolčno kašo, pretlačeno banano ali žitno kašo. Mešanico takoj zaužijte. Poskrbite, da koščki tablet ne ostanejo v vsebniku: dodajte še malo mehke hrane in dobljeno mešanico takoj zaužijte.
- **sonda za hranjenje:** SIRTURO 20 mg tablete je mogoče dajati tudi po določenih sondah za hranjenje. Za navodila za pravilno jemanje tablet po sondi za hranjenje se obrnite na svojega zdravnika.

Če ste vzeli večji odmerek zdravila SIRTURO, kot bi smeli

Če ste vzeli večji odmerek zdravila SIRTURO, kot bi smeli, se takoj posvetujte z zdravnikom. Škatlico z zdravilom vzemite s seboj.

Če ste pozabili vzeti zdravilo SIRTURO

V prvih 2 tednih

- Izpustite pozabljeni odmerek in vzemite naslednji odmerek kot običajno.
- Ne vzemite dvojnega odmerka, če ste pozabili vzeti prejšnji odmerek.

Od 3. tedna dalje

- Čim prej vzemite pozabljeni odmerek.
- Nadaljujte z jemanjem zdravila trikrat na teden.
- Poskrbite, da bo med zaužitjem pozabljenega odmerka in naslednjega odmerka po razporedu preteklo najmanj 24 ur.
- V 7-dnevnem obdobju ne smete vzeti več zdravila, kot je predpisani tedenski odmerek.

Če ste pozabili vzeti odmerek in niste prepričani, kako morate ravnati, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Če ste prenehali jemati zdravilo SIRTURO

Ne prenehajte uporabljati zdravila SIRTURO, ne da bi se prej posvetovali z zdravnikom.

Če izpuščate odmerke ali ne dokončate celotnega poteka zdravljenja:

- lahko postane zdravljenje neučinkovito, tuberkuloza pa se vam poslabša in;
- povečujete možnost, da postanejo bakterije odporne na zdravilo. To pomeni, da vaše bolezni v prihodnje morda ne bo več mogoče zdraviti z zdravilom SIRTURO ali drugimi zdravili.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Zelo pogosti (lahko se pojavijo pri več kot 1 od 10 bolnikov):

- glavobol
- bolečine v sklepih
- občutek omotičnosti
- občutek slabosti (navzea ali bruhanje).

Pogosti (lahko se pojavijo pri največ 1 od 10 bolnikov):

- driska
- zvišane koncentracije jetrnih encimov (kar pokaže krvna preiskava)
- bolečine ali občutljivost mišic, ki jih ne povzroči telesni napor
- nenormalnost na elektrokardiogramu (EKG), ki se imenuje "podaljšanje intervala QT". Če izgubite zavest, takoj obvestite zdravnika.

Dodatni neželeni učinki pri otrocih

Zelo pogosti (lahko se pojavijo pri več kot 1 od 10 bolnikov):

- zvišane vrednosti jetrnih encimov (kar pokaže krvna preiskava).

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V. S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila SIRTURO

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli poleg oznake "EXP". Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Shranjujte v originalnem vsebniku in vsebnik shranjujte tesno zaprt za zagotovitev zaščite pred svetlobo in vlago. Sušilnega sredstva (blazinic s sušilnim sredstvom) ne odstranjujte.

Zdravilo lahko predstavlja nevarnost za okolje. Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjne odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo SIRTURO

- Učinkovina je bedakilin. Ena tableta vsebuje bedakilinijev fumarat v količini, ki ustreza 20 mg bedakilina.
- Druge sestavine zdravila so: mikrokristalna celuloza, krosповidon, brezvodni koloidni silicijev dioksid, hipromeloza, polisorbat 20, natrijev stearilfumarat.

Izgled zdravila SIRTURO in vsebina pakiranja

Neobložena, bela do umazano bela podolgovata tableta z razdelilno zarezo na obeh straneh, z vtisnjenima oznakama "2" in "0" na eni strani tablete in brez oznake na drugi strani.

Plastenka vsebuje 60 tablet.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

Janssen-Cilag International NV

Turnhoutseweg 30

B-2340 Beerse

Belgija

Proizvajalec

Janssen Pharmaceutica NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgija

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

AM MANGION LTD
Tel: +356 2397 6000

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Λτδ
Τηλ: +357 22 207 700

Latvija

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne

Zdravilo je pridobilo tako imenovano „pogojno dovoljenje za promet“. To pomeni, da se pričakujejo dodatni dokazi o zdravilu. Evropska agencija za zdravila bo vsaj enkrat letno ponovno pregledala nove podatke o tem zdravilu. Če bo potrebno, bo posodobljeno tudi navodilo za uporabo.

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.

Navodilo za uporabo

SIRTURO 100 mg tablete bedakilin

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Tudi sami lahko k temu prispevate tako, da poročate o katerem koli neželenem učinku zdravila, ki bi se utegnil pojaviti pri vas. Glejte na koncu poglavja 4, kako poročati o neželenih učinkih.

Pred začetkom jemanja zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo SIRTURO in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo SIRTURO
3. Kako jemati zdravilo SIRTURO
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila SIRTURO
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo SIRTURO in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo SIRTURO vsebuje zdravilno učinkovino bedakilin.

Zdravilo SIRTURO je antibiotik. Antibiotiki so zdravila, ki delujejo tako, da ubijejo bakterije, ki povzročajo bolezni.

Zdravilo SIRTURO uporabljamo za zdravljenje tuberkuloze, ki prizadene pljuča in je odporna na druge antibiotike, kar imenujemo tuberkuloza, odporna proti več zdravilom.

Zdravilo SIRTURO je treba vedno jemati skupaj z drugimi zdravili proti tuberkulozi.

Zdravilo je namenjeno odraslim in otrokom (starim 5 let ali več in s telesno maso najmanj 15 kg).

2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo SIRTURO

Ne jemljite zdravila SIRTURO:

- če ste alergični na bedakilin ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6). Če to velja za vas, ne jemljite zdravila SIRTURO. Če o tem niste prepričani, se pogovorite z zdravnikom ali farmacevtom, preden vzamete zdravilo SIRTURO.

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom jemanja zdravila SIRTURO se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro:

- če je vaš zapis delovanja srca (EKG) nenormalen ali imate srčno popuščanje;
- če imate sami ali ima kdo v vaši družini motnjo v delovanju srca, ki se imenuje "sindrom prirojenega podaljšanja intervala QT";
- če imate zmanjšano delovanje ščitnice. To lahko pokaže krvni test;
- če imate bolezen jeter, ali če redno pijete alkohol;

- če ste okuženi z virusom humane imunske pomanjkljivosti (HIV).

Če karkoli od navedenega velja za vas (ali če o tem niste prepričani), se pogovorite z zdravnikom, s farmacevtom ali z medicinsko sestro, preden vzamete zdravilo SIRTURO.

Otroci in mladostniki

Pri mladostnikih s telesno maso 30 do 40 kg so bile pričakovane koncentracije zdravila SIRTURO v krvi višje kot pri odraslih. To bi bilo lahko povezano s povečanim tveganjem za nenormalne rezultate elektrokardiograma (podaljšanje intervala QT) ali povečano koncentracijo jetrnih encimov (kar pokažejo rezultati krvnih preiskav). Preden vzamete zdravilo SIRTURO, se pogovorite z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

Tega zdravila ne smete dajati otrokom, ki so stari manj kot 5 let ali imajo telesno maso manj kot 15 kg, ker zdravila pri teh bolnikih niso preučevali.

Druga zdravila in zdravilo SIRTURO

Druga zdravila lahko vplivajo na delovanje zdravila SIRTURO. Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo.

Spodaj so primeri zdravil, ki jih lahko jemljejo bolniki s tuberkulozo, odporno proti več zdravilom in imajo lahko medsebojen učinek z zdravilom SIRTURO:

Zdravilo (ime zdravilne učinkovine)	Zakaj se zdravilo uporablja
rifampicin, rifapentin, rifabutin	za zdravljenje okužb, kot je tuberkuloza (zdravila za zdravljenje okužb z mikobakterijami)
ketokonazol, flukonazol	za zdravljenje okužb z glivicami (antimikotiki)
efavirenz, etravirin, lopinavir/ritonavir	za zdravljenje okužbe z virusom HIV (zaviralci ne-nukleozidne reverzne transkriptaze, zaviralci proteaz)
klofazimin	za zdravljenje okužb, kot je gobavost (zdravilo za zdravljenje okužb z mikobakterijami)
karbamazepin, fenitoin	za zdravljenje epileptičnih napadov (antiepileptiki)
šentjanževka (<i>Hypericum perforatum</i>)	rastlinsko zdravilo za zdravljenje anksioznosti
ciprofloksacin, eritromicin, klaritromicin	za zdravljenje bakterijskih okužb (antibiotiki)

Zdravilo SIRTURO skupaj z alkoholom

V času jemanja zdravila SIRTURO ne smete uživati alkohola.

Nosečnost in dojenje

Če ste noseči ali dojite, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom, preden vzamete to zdravilo.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Po jemanju zdravila SIRTURO lahko postanete omotični. Če pride do tega, ne vozite in ne upravljajte strojev.

Zdravilo SIRTURO vsebuje laktozo

Zdravilo SIRTURO vsebuje "laktozo" (vrsto sladkorja). Če ne prenašate ali ne morete prebavljati nekaterih sladkorjev, se pred uporabo tega zdravila posvetujte s svojim zdravnikom.

3. Kako jemati zdravilo SIRTURO

Pri jemanju tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika ali farmacevta. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Zdravilo SIRTURO morate vedno jemati skupaj z drugimi zdravili za zdravljenje tuberkuloze. Katera druga zdravila morate jemati skupaj z zdravilom SIRTURO, bo določil vaš zdravnik.

Uporaba pri otrocih (starih 5 let ali več in s telesno maso med 15 kg in 20 kg)

Koliko zdravila jemati

Zdravilo SIRTURO je treba jemati 24 tednov.

Prva 2 tedna:

- jemljete 160 mg **enkrat na dan**.

Od začetka 3. do konca 24. tedna:

- jemljete 80 mg enkrat na dan samo **3 dni v tednu**.
- Med dvema odmerjanjema zdravila SIRTURO mora preteči najmanj 48 ur. Zdravilo SIRTURO lahko jemljete na primer ob ponedeljkih, sredah in petkih vsak teden od 3. tedna dalje.

Uporaba pri otrocih (starih 5 let ali več in s telesno maso med 20 kg in 30 kg)

Koliko zdravila jemati

Zdravilo SIRTURO je treba jemati 24 tednov.

Prva 2 tedna:

- jemljete 200 mg **enkrat na dan**.

Od začetka 3. do konca 24. tedna:

- jemljete 100 mg enkrat na dan samo **3 dni v tednu**.
- Med dvema odmerjanjema zdravila SIRTURO mora preteči najmanj 48 ur. Zdravilo SIRTURO lahko jemljete na primer ob ponedeljkih, sredah in petkih vsak teden od 3. tedna dalje.

Uporaba pri odraslih in otrocih (starih 5 let ali več in s telesno maso najmanj 30 kg)

Koliko zdravila jemati

Zdravilo SIRTURO je treba jemati 24 tednov.

Prva 2 tedna:

- jemljete 400 mg **enkrat na dan**.

Od začetka 3. do konca 24. tedna:

- jemljete 200 mg enkrat na dan samo **3 dni v tednu**.
- Med dvema odmerjanjema zdravila SIRTURO mora preteči najmanj 48 ur. Zdravilo SIRTURO lahko jemljete na primer ob ponedeljkih, sredah in petkih vsak teden od 3. tedna dalje.

Morda boste morali druga zdravila proti tuberkulozi jemati več kot 6 mesecev. Pogovorite se z zdravnikom ali farmacevtom.

Jemanje zdravila

- Zdravilo SIRTURO vzemite skupaj s hrano. Hrana je pomembna za doseganje prave koncentracije zdravila v telesu.
- Tablete pogoltnite cele z vodo.

Če ste vzeli večji odmerek zdravila SIRTURO, kot bi smeli

Če ste vzeli večji odmerek zdravila SIRTURO, kot bi smeli, se takoj posvetujte z zdravnikom. Škatlico z zdravilom vzemite s seboj.

Če ste pozabili vzeti zdravilo SIRTURO

V prvih 2 tednih

- Izpustite pozabljeni odmerek in vzemite naslednji odmerek kot običajno.
- Ne vzemite dvojnega odmerka, če ste pozabili vzeti prejšnji odmerek.

Od 3. tedna dalje

- Čim prej vzemite pozabljeni odmerek.
- Nadaljujte z jemanjem zdravila trikrat na teden.
- Poskrbite, da bo med zaužitjem pozabljenega odmerka in naslednjega odmerka po razporedu preteklo najmanj 24 ur.
- V 7-dnevnem obdobju ne smete vzeti več zdravila, kot je predpisani tedenski odmerek.

Če ste pozabili vzeti odmerek in niste prepričani, kako morate ravnati, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Če ste prenehali jemati zdravilo SIRTURO

Ne prenehajte uporabljati zdravila SIRTURO, ne da bi se prej posvetovali z zdravnikom.

Če izpuščate odmerke ali ne dokončate celotnega poteka zdravljenja:

- lahko postane zdravljenje neučinkovito, tuberkuloza pa se vam poslabša in
- povečujete možnost, da postanejo bakterije odporne na zdravilo. To pomeni, da vaše bolezni v prihodnje morda ne bo več mogoče zdraviti z zdravilom SIRTURO ali drugimi zdravili.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Zelo pogosti (lahko se pojavijo pri več kot 1 od 10 bolnikov):

- glavobol
- bolečine v sklepih
- občutek omotičnosti
- občutek slabosti (navzea ali bruhanje).

Pogosti (lahko se pojavijo pri največ 1 od 10 bolnikov):

- driska
- zvišane koncentracije jetrnih encimov (kar pokaže krvna preiskava)
- bolečine ali občutljivost mišic, ki jih ne povzroči telesni napor
- nenormalnost na elektrokardiogramu (EKG), ki se imenuje "podaljšanje intervala QT". Če izgubite zavest, takoj obvestite zdravnika.

Dodatni neželeni učinki pri otrocih

Zelo pogosti (lahko se pojavijo pri več kot 1 od 10 bolnikov):

- zvišane vrednosti jetrnih encimov (kar pokaže krvna preiskava).

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na **nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V**. S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila SIRTURO

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli poleg oznake "Uporabno do". Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Zdravilo SIRTURO shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Zdravilo lahko predstavlja nevarnost za okolje. Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo SIRTURO

- Učinkovina je bedakilin. Ena tableta vsebuje bedakilinjev fumarat v količini, ki ustreza 100 mg bedakilina.
- Druge sestavine zdravila so: brezvoden koloidni silicijev dioksid, premrežen natrijev karmelozat, hipromeloza, laktoza monohidrat, magnezijev stearat, koruzni škrob, mikrokristalna celuloza, polisorbat 20.

Izgled zdravila SIRTURO in vsebina pakiranja

Neobložena, bela do umazano bela okrogla bikonveksna tableta premera 11 mm z vtisnjeno oznako "T" preko oznake "207" na eni strani tablete in z oznako "100" na drugi strani.

Plastenka vsebuje 188 tablet.

Škatla vsebuje 4 pretisne trakove (vsak pretisni trak vsebuje 6 tablet).

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

Janssen-Cilag International NV

Turnhoutseweg 30

B-2340 Beerse

Belgija

Proizvajalec

Janssen Pharmaceutica NV

Turnhoutseweg 30

B-2340 Beerse

Belgija

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

België/Belgique/Belgien

Janssen-Cilag NV

Tel/Tél: +32 14 64 94 11

janssen@jacbe.jnj.com

Lietuva

UAB "JOHNSON & JOHNSON"

Tel: +370 5 278 68 88

lt@its.jnj.com

България

„Джонсън & Джонсън България“ ЕООД

Тел.: +359 2 489 94 00

jjsafety@its.jnj.com

Luxembourg/Luxemburg

Janssen-Cilag NV

Tél/Tel: +32 14 64 94 11

janssen@jacbe.jnj.com

Česká republika

Janssen-Cilag s.r.o.

Tel: +420 227 012 227

Magyarország

Janssen-Cilag Kft.

Tel.: +36 1 884 2858

janssenhu@its.jnj.com

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Λτδ
Τηλ: +357 22 207 700

Malta

AM MANGION LTD
Tel: +356 2397 6000

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Latvija

UAB "JOHNSON & JOHNSON" filiāle Latvijā

Tel: +371 678 93561

lv@its.jnj.com

United Kingdom (Northern Ireland)

Janssen Sciences Ireland UC

Tel: +44 1 494 567 444

medinfo@its.jnj.com

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne

Zdravilo je pridobilo tako imenovano „pogojno dovoljenje za promet“. To pomeni, da se pričakujejo dodatni dokazi o zdravilu. Evropska agencija za zdravila bo vsaj enkrat letno ponovno pregledala nove podatke o tem zdravilu. Če bo potrebno, bo posodobljeno tudi navodilo za uporabo.

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.