

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

SIRTURO 20 mg tableta
SIRTURO 100 mg tableta

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

SIRTURO 20 mg tableta

20 mg bedakvilinnek megfelelő bedakvilin-fumarátot tartalmaz tablettánként.

SIRTURO 100 mg tableta

100 mg bedakvilinnek megfelelő bedakvilin-fumarátot tartalmaz tablettánként.

Ismert hatású segédanyag

145 mg laktózt tartalmaz 100 mg-os tablettánként (laktóz-monohidrát formájában).

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

SIRTURO 20 mg tableta

Tabletta.

Nem bevont, fehér vagy majdnem fehér, hosszúkás (12,0 mm hosszú × 5,7 mm széles) tableta, mindkét oldalán törővonallal, egyik oldalán „2” és „0” mélynyomással, a másik oldala sima.

A tableta egyenlő dózisokra osztható.

SIRTURO 100 mg tableta

Tabletta.

Nem bevont, fehér vagy majdnem fehér, kerek, mindkét oldalán domború, 11 mm átmérőjű tableta, egyik oldalán „207” felett „T”, a másik oldalán „100” mélynyomással.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

A SIRTURO a legalább rifampicinre és izoniazidra rezisztens *Mycobacterium tuberculosis* okozta pulmonalis tuberculosis (tbc) megfelelő kombinációs kezelési rendjének részeként történő alkalmazásra javallott felnőtt, valamint (2 éves és 18 évesnél fiatalabb kor közötti, és legalább 7 kg testtömegű) gyermek és serdülő betegeknél.

Figyelembe kell venni az antibakteriális szerek megfelelő alkalmazására vonatkozó hivatalos ajánlásokat.

4.2 Adagolás és alkalmazás

A SIRTURO-kezelést a legalább rifampicinre és izoniazidra rezisztens *M. tuberculosis* okozta tbc kezelésében tapasztalattal rendelkező orvosnak kell elkezdenie és felügyelnie.

A megfelelő kombinációs kezelési rend kiválasztásakor a WHO irányelveket figyelembe kell venni.

A SIRTURO-t csak olyan egyéb gyógyszerekkel kombinációban szabad alkalmazni, amelyekre a beteg izolátuma *in vitro* bizonyítottan érzékeny, vagy valószínűleg érzékeny. Kérjük, a specifikus

adagolási ajánlásokért olvassa el a SIRTURO-val kombinációban alkalmazott gyógyszerek Alkalmazási előírását.

A SIRTURO-t ellenőrzött gyógyszerbevételi programban (directly observed therapy; DOT) ajánlott alkalmazni.

Adagolás

Felnőtt betegek

A SIRTURO javasolt adagolását felnőtt (18 éves és idősebb) betegeknél az 1. táblázat mutatja.

1. táblázat: A SIRTURO javasolt adagolása felnőtt betegeknél

| Populáció | Adagolási javaslat | |
|------------------------------------|--|--|
| | 1. - 2. hét | 3. - 24. hét |
| Felnőttek (18 évesek és idősebbek) | 400 mg szájon át, naponta egyszer | 200 mg szájon át, hetente háromszor^a |

^a Legalább 48 óra a dózisok között

A SIRTURO-kezelés teljes időtartama 24 hét. A SIRTURO-t étkezés közben kell bevenni.

Gyermekek és serdülők

A SIRTURO javasolt adagolása gyermekeknél és serdülőknél (2 éves és 18 évesnél fiatalabb életkor között) a testtömegén alapul, és a 2. táblázat mutatja.

2. táblázat: A SIRTURO javasolt adagolása gyermekeknél és serdülőknél (2 éves és 18 évesnél fiatalabb életkor között)

| Testtömeg | Adagolási javaslat | |
|---------------------------------------|--|--|
| | 1. - 2. hét | 3. - 24. hét |
| Legalább 7 kg és kevesebb mint 10 kg | 80 mg szájon át, naponta egyszer | 40 mg szájon át, hetente háromszor^a |
| Legalább 10 kg és kevesebb mint 15 kg | 120 mg szájon át, naponta egyszer | 60 mg szájon át, hetente háromszor^a |
| Legalább 15 kg és kevesebb mint 20 kg | 160 mg szájon át, naponta egyszer | 80 mg szájon át, hetente háromszor^a |
| Legalább 20 kg és kevesebb mint 30 kg | 200 mg szájon át, naponta egyszer | 100 mg szájon át, hetente háromszor^a |
| Legalább 30 kg | 400 mg szájon át, naponta egyszer | 200 mg szájon át, hetente háromszor^a |

^a Legalább 48 óra a dózisok között

A SIRTURO-kezelés teljes időtartama 24 hét. A SIRTURO-t étkezés közben kell bevenni.

A kezelés időtartama

A SIRTURO-kezelés teljes időtartama 24 hét. Ha a SIRTURO-val történő kezelést 24 hétnél is hosszabb ideig szükségesnek tartják, a kezelés legfeljebb 40 hétig folytatható felnőtteknél, hetente háromszor 200 mg-os dózisban (lásd 4.8 és 5.1 pont).

Kihagyott dózisok

A beteg figyelmét fel kell hívni arra, hogy a SIRTURO-t az orvos előírását pontosan követve szedje, és a teljes kezelési ciklust fejezze be.

Amennyiben a kezelés első két hetében kimarad egy dózis, a beteg ne pótolja a kihagyott dózist, hanem folytassa a szokásos adagolási rendet.

Amennyiben a kezelés harmadik hetétől kimarad egy dózis, amint lehet, a beteg vegye be a kihagyott dózist, és folytassa a hetente háromszori adagolási rendet. A SIRTURO összdózisa egy 7 napos periódus alatt nem haladhatja meg a javasolt hetenkénti dózist (legalább 24 óra minden egyes bevétel között).

Idősek

Korlátozott mennyiségű klinikai adat áll rendelkezésre a SIRTURO idős betegeknél történő alkalmazására vonatkozóan (lásd 5.2 pont).

Májkárosodás

Az enyhe vagy közepesen súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél a SIRTURO dózisának módosítása nem szükséges (lásd 5.2 pont). A közepesen súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél a SIRTURO-t óvatosan kell alkalmazni (lásd 5.2 pont). A SIRTURO-t súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél nem vizsgálták, és ebben a populációban nem javasolt.

Vesekárosodás

Az enyhe vagy közepesen súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknél a dózis módosítása nem szükséges. A súlyos vesekárosodásban (kreatinin-clearance <30 ml/perc) vagy a haemodialysist vagy peritoneális dialysist igénylő végstádiumú vesebetegségben szenvedő betegeknél a SIRTURO-t óvatosan kell alkalmazni (lásd 5.2 pont).

Gyermekek és serdülők

A SIRTURO biztonságosságát és hatásosságát 2 évesnél fiatalabb vagy 7 kg-os testtömeg alatti gyermekek esetében nem igazolták. Nincsenek rendelkezésre álló adatok.

A SIRTURO bevonható a 2 éves vagy annál idősebb és legalább 7 kg testtömegű, bizonyítottan vagy valószínűsíthetően legalább rifampicinre és izoniazidra rezisztens *M. tuberculosis* okozta pulmonalis tbc-ben szenvedő gyermekek és serdülők kezelési rendjébe, amelyet a pulmonalis tbc klinikai jelei és tünetei alapján, megfelelő epidemiológiai kontextusban és a nemzetközi/helyi irányelvekkel összhangban diagnosztizálnak (lásd 4.1 pont).

Az alkalmazás módja

A SIRTURO-t szájon át, étkezés közben kell bevenni, mivel az étellel együtt történő alkalmazás a biohasznosulást megközelítőleg kétszeresére növeli (lásd 5.2 pont). Egy módszer van a SIRTURO 100 mg tabletták alkalmazására, és 4, különböző lehetőség van a SIRTURO 20 mg tabletták alkalmazására. Minden egyes alkalmazási módszer esetén szükséges, hogy a SIRTURO-t étkezés közben vegyék be.

SIRTURO 100 mg tabletták

A SIRTURO 100 mg tablettát egészben, vízzel kell lenyelni, étkezés közben.

SIRTURO 20 mg tabletták

A 20 mg-os tabletták alkalmazása olyan betegeknél, akik le tudják nyelni az intakt tablettát:

A SIRTURO 20 mg tablettát egészben vagy a funkcionális törővonal mentén két, egyenlő dózissal osztva kell vízzel lenyelni, étkezés közben.

A 20 mg-os tabletták alkalmazása olyan betegeknél, akik nem tudják lenyelni az intakt tablettát:

Vízben diszpergálva és itallal vagy pépes étellel beadva

Azoknál a betegeknél, akik nehezen tudják lenyelni az intakt tablettákat, a SIRTURO 20 mg tabletták az étkezés közben történő bevétel előtt vízben diszpergálhatók. A beadás elősegítése érdekében a vízben diszpergált keverék tovább keverhető itallal (például vízzel, tejtermékkel, almával, narancslével, áfonyalével vagy szénsavas itallal) vagy pépes étellel (például joghurttal, almapürével, pépesített banánnal vagy zabkásával), az alábbiak szerint:

- Egy vizespohárban diszpergálja vízben a tablettákat (legfeljebb 5 db tabletták, 5 ml vízben).
- Keverje össze alaposan a pohár tartalmát, amíg a tabletták teljes mértékben diszpergálódnak, majd étkezés közben, szájon át, azonnal adja be a pohár tartalmát. A *per os* beadás elősegítése

érdekében a vízben diszpergált keverék tovább keverhető legalább 5 ml itallal vagy 1 teáskanál pépes étellel, majd szájon át, azonnal adja be a pohár tartalmát.

- Ha az összdózishoz több mint 5 db tablettára van szükség, ismétlje meg a fenti elkészítési lépéseket a megfelelő számú, további tablettákkal, amíg a kívánt dózis elérésre nem kerül.
- Gondoskodjon arról, hogy ne maradjon semmi a tablettából a pohárban, öblítse azt ki itallal, vagy adjon hozzá több pépes ételt, majd szájon át, azonnal adja be a pohár tartalmát.

Összetörve és pépes étellel keverve

A SIRTURO 20 mg tablettára közvetlenül az alkalmazás előtt összetörhető, és összekeverhető pépes étellel (például joghurttal, almapürével, pépesített banánnal vagy zabkásával), amit szájon át kell beadni. Annak érdekében, hogy ne maradjon semmi a tablettából az edényben, adjon hozzá több pépes ételt, majd azonnal adja be a tartalmát.

Olvassa el a 6.6 pontban a tápszondán át történő beadásra vonatkozó információkat.

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Nincsenek a SIRTURO alábbiak kezelése során történő alkalmazására vonatkozó klinikai adatok:

- extrapulmonalis tbc (pl. központi idegrendszer, csont),
- a *M. tuberculosis*-tól eltérő *Mycobacterium* fajok okozta fertőzések,
- látens *M. tuberculosis* fertőzés.

Nincsenek a SIRTURO-nak a gyógyszerérzékeny *M. tuberculosis* kezelésére alkalmazott kombinációs kezelési rendek részeként történő alkalmazására vonatkozó klinikai adatok.

Bedakvilin-rezisztencia

A bedakvilin-rezisztencia kialakulásának megelőzése érdekében a bedakvilin a legalább rifampicinre és izoniazidra rezisztens *M. tuberculosis* okozta pulmonalis tbc kezelésére kizárólag a hivatalos irányelvekben, például a WHO irányelveiben foglalt, megfelelő kombinált terápiás kezelési rendben alkalmazható (lásd 4.2 pont).

A QT-távolság megnyúlása

A SIRTURO meghosszabbíthatja a QT-távolságot. A SIRTURO-kezelés elkezdése előtt és a kezelés elkezdése után, a QTc-távolság monitorozása érdekében legalább havonta elektrokardiogramot kell készíteni. A kezelés megkezdésekor meg kell mérni a szérum kálium-, kalcium- és magnéziumszintet, és ha kóros, korrigálni kell. A QT-megnyúlás észlelésekor az elektrolitok szintjét ellenőrizni kell (lásd 4.5 és 4.8 pont).

A SIRTURO-kezelés elkezdése nem javasolt az alábbi betegségekben szenvedő betegeknél, kivéve, ha úgy gondolják, hogy a bedakvilin-kezelés előnyei meghaladják a lehetséges kockázatot:

- szívelégtelenség,
- a Fridericia-módszer szerint korrigált QT-távolság (QTcF) > 450 ms (ismételt elektrokardiogrammal megerősítve),
- veleszületett QT-megnyúlás az egyéni vagy a családi kórtörténetben,
- az anamnézisben szereplő vagy éppen zajló hypothyreosis,
- az anamnézisben szereplő vagy éppen zajló bradyarrhythmia,
- az anamnézisben szereplő *torsades de pointes*,
- hypokalaemia.

A bedakvilinnek más, a QTc-távolságot megnyújtó gyógyszerekkel (beleértve a klofazimint, delamanidot vagy fluorokinolonokat) történő egyidejű alkalmazásakor a QT-megnyúlásra gyakorolt additív hatás várható (lásd 4.5 pont). A SIRTURO-kezelés kedvező előny-kockázat-felmérést követően és EKG-monitorozás mellett mérlegelhető.

A SIRTURO-kezelést abba kell hagyni, ha a betegnél az alábbiak alakulnak ki:

- klinikailag jelentős ventricularis arrhythmia,
- a QTcF-távolság > 500 ms (ismételt elektrokardiogrammal megerősítve).

Amennyiben ájulás jelentkezik, akkor bármilyen QT-megnyúlás kimutatására elektrokardiogramot kell készíteni.

Hepaticus biztonságosság

A felnőtt, gyermek és serdülő betegekkel végzett klinikai vizsgálatokban a háttérkezelés mellé adott SIRTURO alkalmazása alatt transzaminázszint-emelkedést figyeltek meg, ami az összbilirubinszint $\geq 2 \times$ ULN (ULN – Upper Limit of Normal; a normálérték felső határa) értékre történő emelkedésével járt együtt (lásd 4.8 pont). A betegeket a terápiás ciklus alatt monitorozni kell, mivel a májenzimek szintjének emelkedése lassan alakult ki, és a 24 hét alatt fokozatosan emelkedett. A tüneteket és a laboratóriumi vizsgálatok eredményeit (GPT, GOT, alkalikus foszfatáz és bilirubin) a vizsgálat megkezdésekor, a kezelés ideje alatt havonta, valamint szükség esetén ellenőrizni kell. Ha az GOT vagy az GPT meghaladja a normálérték felső határának 5-szörösét, akkor az adagolási rendet felül kell vizsgálni, és a SIRTURO és/vagy minden olyan, háttérkezelésként alkalmazott gyógyszer adását abba kell hagyni, ami hepatotoxicus.

A SIRTURO-kezelés ideje alatt az egyéb hepatotoxicus gyógyszereket és az alkoholt kerülni kell, különösen a csökkent hepaticus rezervoárral rendelkező betegeknél.

Gyermekek és serdülők

A 30 - 40 kg közötti testtömeggel rendelkező serdülőknél az átlagos expozíció várhatóan magasabb a felnőtt betegekhez képest (lásd 5.2 pont). Ez együttjárhat a QT-megnyúlás vagy a hepatotoxicitás megnövekedett kockázatával.

Kölcsönhatás más gyógyszerekkel

CYP3A4-induktorok

A bedakvilint a CYP3A4 metabolizálja. A SIRTURO közepesen erős vagy erős CYP3A4-induktorokkal történő egyidejű alkalmazása csökkenti a bedakvilin plazmakoncentrációját, és csökkentheti a SIRTURO terápiás hatását, ezért a SIRTURO és a szisztémásan adott, közepesen erős vagy erős CYP3A4-induktorok, mint például az efavirenz és a rifamicinek (azaz rifampicin, rifapentin és rifabutin) egyidejű alkalmazása kerülendő (lásd 4.5 pont).

Laktózintolerancia és laktázhány

SIRTURO 100 mg tableta

A SIRTURO 100 mg tableta laktóz-monohidráttal tartalmaz. Ritkán előforduló, örökletes galaktózintoleranciában, teljes laktázhányban vagy glükóz-galaktóz malabszorpcióban a SIRTURO 100 mg tableta nem szedhető.

4.5 Gyógyszerkölcsönhatások és egyéb interakciók

A bedakvilin *in vivo* eliminációját nem jellemezték teljes mértékben. A bedakvilin *in vitro* metabolizmusában és az *N*-monodezmetil-metabolit (M2) képződésében részt vevő fő izoenzim a CYP3A4. A bedakvilin vizelettel történő excretiója elhanyagolható. A bedakvilin és az M2 se nem szubsztrátja, se nem inhibitora a P-glikoproteineknek.

CYP3A4-induktorok

Egy egyszeri dózisú bedakvilinnel és napi egyszeri rifampicinnel (erős induktor), egészséges felnőttekkel végzett interakciós vizsgálatban a bedakvilin expozíciója (AUC) 52%-kal csökkent [90%-os CI (-57; -46)]. A bedakvilin szisztémás expozíció csökkenése következtében kialakuló terápiás hatás csökkenés lehetősége miatt a bedakvilin és a szisztémásan adott közepesen erős vagy erős CYP3A4-induktorok (pl. efavirenz, etravirin, rifamicinek, köztük a rifampicin, rifapentin és rifabutin, karbamazepin, fenitoin, közönséges orbáncfű [*Hypericum perforatum*]) alkalmazását kerülni kell.

A III. fázisú vizsgálatban a gyenge CYP3A4-induktor nevirapin és a kombinációs kezelés részeként alkalmazott SIRTURO legfeljebb 40 hétig történő egyidejű alkalmazása HIV-társfertőzésben szenvedő betegeknél az átlagos bedakvilin-expozíció (AUC) enyhe fokú csökkenését okozta, egy olyan alcsoporthoz képest, ahol nem volt HIV-társfertőzés. Ugyanakkor ez az expozíciós különbség nem járt a terápiás hatás csökkenésével, ezért a SIRTURO és a gyenge CYP3A4-induktorok egyidejű alkalmazásakor a dózis módosítása nem szükséges.

CYP3A4-inhibitorok

A SIRTURO és a CYP3A4-inhibitorok egyidejű alkalmazásának nincs klinikailag jelentős hatása a bedakvilin-expozícióra, ezért a SIRTURO és a CYP3A4-inhibitorok együttes adása megengedett, és a dózis módosítása nem szükséges.

A bedakvilin és a ketokonazol (erős CYP3A4-inhibitor) rövid ideig tartó egyidejű alkalmazása egészséges felnőtteknél 22%-kal [90%-os CI (12; 32)] növelte az átlagos bedakvilin-expozíciót (AUC). Egészséges felnőtteknél egy másik erős CYP3A4-inhibitor, a klaritromicin 10 napig történő egyidejű alkalmazása egyszeri dózis bedakvilinnel 14%-kal [90%-os CI (9; 19)] növelte az átlagos bedakvilin-expozíciót (AUC). A CYP3A4-inhibitorok hosszan tartó együttes alkalmazása során a bedakvilinre nézve még kifejezettebb hatás figyelhető meg.

A III. fázisú vizsgálatban a HIV-társfertőzésben szenvedő betegeknél a kombinációs kezelés részeként alkalmazott SIRTURO és a lopinavir/ritonavir hosszan tartó, egyidejű alkalmazása az átlagos bedakvilin-expozíció enyhe emelkedését okozta a 24. héten, egy olyan alcsoporthoz képest, ahol nem volt HIV-társfertőzés. Dózismódosítás nem szükséges.

A nyílt elrendezésű, II.b fázisú vizsgálatban a klofazimin és a kombinációs kezelés részeként alkalmazott SIRTURO hosszú távú, legfeljebb 24 hétig tartó egyidejű alkalmazása nem befolyásolta a bedakvilin-expozíciót.

Egyéb, tuberculosis elleni gyógyszerek

A SIRTURO és az izoniazid/pirazinamid egészséges felnőtteknek történő, rövid ideig tartó együttes adása nem okozta a bedakvilin-, izoniazid- vagy pirazinamid-expozíció (AUC) klinikailag releváns változását. A SIRTURO-val történő egyidejű alkalmazás alatt nem szükséges az izoniazid vagy pirazinamid dózisének módosítása.

Egy tbc-ben szenvedő felnőttekkel végzett placebokontrollos klinikai vizsgálatban a SIRTURO egyidejű alkalmazása esetén nem észleltek az etambutol, kanamicin, pirazinamid, ofloxacin vagy cikloszerin farmakokinetikájára gyakorolt jelentős hatást.

A QT-távolságot megnyújtó gyógyszerek

Egy felnőttekkel végzett, nyílt elrendezésű, II.b fázisú vizsgálatban a QTcF additív növekedését figyelték meg annál a 17 betegnél, akik a 24. héten egyidejűleg klofazimint alkalmaztak (a referencia QTcF-hez viszonyított átlagos változás 31,9 ms, szemben az egyidejűleg klofazimint nem alkalmazó betegeknél mért 12,3 ms-mal).

A III. fázisú vizsgálatban a QTcF additív növekedését figyelték meg, amikor a klofazimint és a levofloxacin SIRTURO-val kombinációban adták (lásd 4.4 és 4.8 pont).

A bedakvilin és a ketokonazol egészséges felnőtteknél végzett interakciós vizsgálatában a QTcF-re gyakorolt nagyobb hatást figyelték meg a bedakvilin és a ketokonazol kombinációban történő, ismételt adagolását követően, mint az egyes gyógyszerek önálló, ismételt adagolása után (lásd 4.4 és 4.8 pont).

Gyermekek és serdülők

Interakciós vizsgálatokat csak felnőttek körében végeztek.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Terhesség

A SIRTURO terhes nőknél történő alkalmazása tekintetében korlátozott mennyiségű információ áll rendelkezésre. Az állatkísérletek nem igazoltak direkt vagy indirekt káros hatásokat reprodukív toxicitás tekintetében (lásd 5.3 pont).

A SIRTURO alkalmazása elővigyázatosságból kerülendő a terhesség alatt, kivéve, ha a várható terápiás előnyök meghaladják a kockázatokat.

Szoptatás

A bedakvilin kiválasztódik a humán anyatejbe. A korlátozott mennyiségű publikált szakirodalomban magasabb bedakvilin-koncentrációról számolnak be a humán anyatejben, mint az anyai plazmában. Egy szoptatott csecsemőnél egyetlen véletlenszerűen mért bedakvilin-plazmakoncentráció hasonló volt az anyai plazmakoncentrációhoz; az anyatej bedakvilin-koncentrációja magas volt, az anyatej és az anyai plazma koncentrációinak aránya 14:1 volt. Ez összhangban van az állatkísérletek adataival (lásd 5.3 pont). A rendelkezésre álló információk azt mutatják, hogy a szoptatott csecsemőknél a szisztémás expozíció hasonló szintű lehet, mint a bedakvilinnel kezelt szoptató anyáknál megfigyelt. Ennek az expozíciónak a klinikai következménye nem ismert. A bedakvilinnel kezelt nők nem szoptathatnak.

Termékenység

A bedakvilin fertilitásra gyakorolt hatására vonatkozóan nincsenek humán adatok. Nőstény patkányoknál a bedakvilin-kezelésnek nem volt a pázásra vagy a fertilitásra gyakorolt hatása, ugyanakkor hím patkányoknál észleltek bizonyos hatásokat (lásd 5.3 pont).

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A bedakvilin kismértékben befolyásolhatja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. Néhány, bedakvilint szedő betegnél szédülést jelentettek, amit mérlegelni kell, amikor egy betegnek a gépjárművezetéshez vagy a gépek kezeléséhez szükséges képességét értékelik (lásd 4.8 pont).

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

A SIRTURO mellékhatásait II.b fázisú (kontrollos és nem kontrollos egyaránt, C208 és C209 vizsgálat) klinikai vizsgálatok adataiból 335, olyan felnőtt betegnél azonosították, akik a SIRTURO-t 8 hétig vagy 24 hétig kapták. A III. fázisú, aktív kontrollos vizsgálat során, melyben 354 beteg 40 hétig vagy 28 hétig kapott SIRTURO-t, nem azonosítottak újabb mellékhatásokat. Ezekben a vizsgálatokban a betegek a SIRTURO-t egyéb, *Mycobacterium*-ellenes gyógyszerekkel kombinációban kapták.

A nyílt elrendezésű, III. fázisú vizsgálatban a SIRTURO-kezelés alatt a leggyakrabban (a betegek >10,0%-ánál) jelentett mellékhatások a QT-megnyúlás (61% a SIRTURO-csoportban vs. 56% a kontrolcsoportban), a hányinger (54% vs. 63%), a hányás (54% vs. 62%), az arthralgia (45% vs. 33%), az emelkedett transzaminázszint (30% vs. 29%), a szédülés (18% vs. 21%) és a fejfájás (17% vs. 18%) voltak. Kérjük, a rájuk vonatkozó mellékhatásokért olvassa el a SIRTURO-val kombinációban alkalmazott gyógyszerek Alkalmazási előírását.

A mellékhatások táblázatos felsorolása

A SIRTURO mellékhatásait, melyek a SIRTURO-val kezelt felnőtt betegekkel végzett II. fázisú és III. fázisú vizsgálatokból jelentett biztonságossági adatokon alapulnak, az alábbi táblázat mutatja be.

A mellékhatások szervrendszer és gyakoriság szerint vannak felsorolva. A gyakorisági kategóriák meghatározása a következő: nagyon gyakori ($\geq 1/10$), gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$) és nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$).

| Szervrendszer | Gyakoriság | Mellékhatások |
|--|----------------|--|
| Idegrendszeri betegségek és tünetek | nagyon gyakori | fejfájás, szédülés |
| Emésztőrendszeri betegségek és tünetek | nagyon gyakori | hányinger, hányás |
| | gyakori | diarrhoea |
| Máj- és epebetegségek illetve tünetek | nagyon gyakori | emelkedett transzaminázszint ^{b,c} |
| A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei | nagyon gyakori | arthralgia |
| | gyakori | myalgia |
| Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei | nagyon gyakori | megnyúlt QT-távolság az elektrokardiogramon ^d |

^a A III. fázisú STREAM vizsgálat 2. stádiumából – amelyben 40 héten át (az első 16 héten [intenzív fázis] nagy dózisú izoniaziddal és proionamiddal kiegészítve) SIRTURO-t, levofloxacint, klorfazimint, etambutolt és pirazinamidot alkalmaztak, mindet kizárólag szájon át – származó gyakoriságok.

^b Az „emelkedett transzaminázszint” kifejezésbe az alábbiak tartoznak bele: emelkedett GOT-szint, emelkedett GPT-szint, emelkedett májenzimszintek, kóros májfunkciók, hypertransaminaemia és emelkedett transzaminázszint (lásd a lenti bekezdést).

^c Az emelkedett transzaminázszint incidenciája a kontrollos, II.b fázisú vizsgálatban gyakori volt (6,9% a SIRTURO-csoportban és 1% a placebokontroll-csoportban).

^d A megnyúlt QT-távolság incidenciája a II.b fázisú vizsgálatban gyakori volt (2,9% a SIRTURO-csoportban, és 3,8% a placebokontroll-csoportban).

Egyes kiválasztott mellékhatások leírása

A QT-távolság megnyúlása

A SIRTURO felnőtt, tbc-ben szenvedő betegekkel végzett klinikai vizsgálatai a QTcF enyhe (<10 ms-os) emelkedését mutatják a kezelés teljes ideje alatt, ami a bedakvilin fő metabolitjának, az M2-nek tulajdonítható. Egyéb, QT-távolságot megnyújtó gyógyszerekkel (pl. klorfazimin, delamanid vagy fluorokinolonok) való kombinálásakor a QTc-távolság additív megnyúlását meg nem haladó értéket figyeltek meg (lásd 4.5 pont).

A kontrollos II.b fázisú vizsgálatban (C208) az első, kezelés mellett végzett vizsgálatától kezdve a QTcF-értékeknek a vizsgálat megkezdésétől számított átlagos emelkedését figyelték meg (az 1. héten 9,9 ms a SIRTURO és 3,5 ms a placebo esetén). A SIRTURO-val végzett 24 hetes kezelés alatt a QTcF legnagyobb átlagos növekedése (a 18. héten) 15,7 ms volt, a placebo-csoportban észlelt 6,2 ms-mal szemben. A SIRTURO-kezelés befejezése után a QTcF fokozatosan csökkent, és az átlagérték a vizsgálat 60. hetére a placebo-csoportban észlelthez hasonló volt (lásd 4.4 pont).

A II.b fázisú, nyílt elrendezésű vizsgálatban (C209), amelyben egyéb terápiás lehetőségek hiányában a betegnél más, QT-megnyúlást okozó gyógyszert, köztük klorfazimint alkalmaztak a pulmonális tbc kezelésére, a SIRTURO egyidejű alkalmazása additív QT-megnyúlást okozott. A SIRTURO-n kívül

más, QT-megnyúlást okozó gyógyszert nem szedő betegek között nem volt olyan beteg, akinél a QTcF-távolság időtartama 480 ms felett lett volna, és a legalább kettő másik, QT-megnyúlást okozó gyógyszert szedő betegek között egy volt, akinél a QTcF-távolság időtartama 500 ms felett volt.

A kontrollós, III. fázisú vizsgálatban, amelyben a SIRTURO- és aktív kontroll terápiás csoport 40 hetes kezelési rendje egyaránt tartalmazott klofazimint és fluorokinolont is, az átlagos QTcF az első 10–14 hét alatt fokozatosan növekedett a kiindulási értékhez képest, amikor is a plató elérésre került, és additív QT-megnyúlás volt megfigyelhető. A kiindulási értékhez viszonyított, legmagasabb átlagos QTcF-emelkedés 34,5 ms volt a SIRTURO-t tartalmazó kezelési rendet kapó csoport esetén, és 29,9 ms volt a SIRTURO-t nem tartalmazó kezelési rendet kapó kontrollcsoport esetén. A kezelés teljes ideje alatt az átlagos QTcF-emelkedés kevesebb mint 10 ms-mal volt magasabb a SIRTURO-t tartalmazó kezelési rendet kapó csoportban, mint a kontroll esetén. A kezelés befejezésekor az átlagos QTcF egyenletesen csökkent. A SIRTURO-t tartalmazó kezelési rendet kapó csoport betegeinek 5,2%-ánál figyeltek meg ≥ 500 ms-os QTcF-értékeket, szemben a SIRTURO-t nem tartalmazó kezelési rendet kapó kontrollcsoport 7,4%-ával (lásd 4.4 és 4.5 pont).

Emelkedett transzaminázszintek

A C208 vizsgálatban (1. és 2. stádium) a normálérték felső határának legalább 3-szorosát elérő transzaminázszint-emelkedés gyakrabban alakult ki a SIRTURO terápiás csoportban (11/101 [10,9%] versus 6/104 [5,8%]), mint a placebo terápiás csoportban. A SIRTURO terápiás csoportban ezeknek az emelkedéseknek a többsége a 24 hetes kezelési időszak alatt alakult ki, és reverzibilis volt. A C208 vizsgálat 2. stádiumában a vizsgálati terápiás fázis alatt a transzaminázszintek emelkedéséről számoltak be a SIRTURO kezelési csoportban 7/78 (9,0%) betegnél, szemben a placebóval kezelt csoportban jelentett 1/80 beteggel (1,3%).

A STREAM vizsgálat 2. stádiumában emelkedett transzaminázszintekről számoltak be 63/211 betegnél (29,9%) a 40 hetes SIRTURO terápiás csoportban, szemben a 40 hetes aktívkontroll-csoportban jelentett 59/202 beteggel (29,2%).

Gyermekek és serdülők

A bedakvilin biztonságossági értékelése egy folyamatban lévő, egykaros, nyílt elrendezésű, multikohorsz klinikai vizsgálatban részt vevő 45, legalább 2 éves vagy annál idősebb, igazoltan vagy valószínűsíthetően legalább rifampicinre rezisztens *M. tuberculosis* okozta pulmonalis tbc-ben szenvedő gyermekekre és serdülőre vonatkozó elemzéseken alapul: a 12 éves és idősebb, de 18 évesnél fiatalabb, valamint az 5 éves és idősebb, de 12 évesnél fiatalabb betegek vonatkozásán a 120. heti elemzéseken, míg a 2 éves és idősebb, de 5 évesnél fiatalabb betegek esetében a 24. heti elemzésen (lásd 5.1 pont).

Összességében nem volt semmilyen különbségre utaló jel a 14 éves és 18 évesnél fiatalabb életkor közötti serdülőknél (N=15) és a felnőtt populációban megfigyelt biztonságossági profil között. A vizsgálat alatt halálesetről nem számoltak be.

Az 5 évestől 11 évesnél fiatalabb életkor közötti gyermekeknél (N=15) a leggyakoribb mellékhatások a májenzimek szintjének emelkedésével függtek össze (5/15, 33%), amelyekről GPT/GOT- (ALT/AST) emelkedésként és hepatotoxicitásként számoltak be. A hepatotoxicitás három betegnél vezetett a SIRTURO-kezelés abbahagyásához. A májenzimek szintjének emelkedése a SIRTURO és a háttér kezelési rend alkalmazásának abbahagyásakor reverzibilis volt. A vizsgálat alatt halálesetről nem számoltak be.

A 2 éves és 5 évesnél fiatalabb életkor közötti gyermekkorú betegeknél (N=15) a leggyakoribb mellékhatás a hányás volt, 15 beteg közül 3-nál (20%). QT-megnyúlást és arthralgiát egy-egy betegnél jelentettek. E között a 15 gyermekkorú beteg között halálesetről nem számoltak be a SIRTURO-kezelés alatt (24. heti analízis).

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni.

Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az V. függelékben található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túlادagolás

A klinikai vizsgálatok alatt szándékos vagy véletlen, akut SIRTURO-túlادagolási eseteket nem jelentettek. Egy vizsgálatban, amelyben 44 egészséges felnőtt kapott egyetlen, 800 mg-os dózis SIRTURO-t, a mellékhatások konzisztensek voltak a javasolt dózissal végzett klinikai vizsgálatokban megfigyeltekkel (lásd 4.8 pont).

A SIRTURO akut túlادagolásának kezelésével nincs tapasztalat. Szándékos vagy véletlen túlادagolás esetén általános intézkedésként támogatni kell az alapvető életfunkciókat, beleértve a vitális jelek monitorozását és az elektrokardiogram (QT-távolság) ellenőrzését. A további kezelést a klinikai indikáció – vagy ahol elérhető – a nemzeti toxikológiai központ ajánlása kell, hogy meghatározza. Mivel a bedakvilin fehérjekötődése magas, nem valószínű, hogy a dialízis jelentős mennyiségű bedakvilint távolít el a plazmából. A klinikai monitorozást mérlegelni kell.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Antimycobacterialis szerek, antituberculoiticumok, ATC-kód: J04AK05

Hatásmechanizmus

A bedakvilin egy diaril-kinolin. A bedakvilin specifikusan gátolja a mikobakteriális ATP- (adenozin-5'-trifoszfát) szintáz, ami a *M. tuberculosis* energiaelőállításának esszenciális enzime. Az ATP-szintáz gátlása vezet baktericid hatásokhoz mind a szaporodó, mind a nem szaporodó tuberkulózis bacillusok esetében.

Farmakodinámiás hatások

A bedakvilin hatásos a *M. tuberculosis* complex törzsek ellen, és a minimális gátló koncentráció (MIC) a $\leq 0,008-0,25$ mg/l-es tartományba esik. Az *N*-monodezmetil metabolit (M2) vélhetően nem járul hozzá jelentős mértékben a klinikai hatásossághoz, tekintettel arra, hogy emberben alacsonyabb az átlagos expozíciója (23% - 31%), és alacsonyabb az antimycobacterialis aktivitása (3-szor - 6-szor alacsonyabb), mint az anyavegyületé.

A bedakvilin intracellularis baktericid aktivitása a primer peritonealis macrophagokban és egy macrophag-szerű sejtvonalban magasabb volt, mint az extracellularis aktivitása. A bedakvilin baktericid hatása a nyugalmi állapotban lévő (nem replikálódó) tuberkulózis baktériumokkal szemben is. A tuberkulózis fertőzés egérmodelljében a bedakvilin baktericid és sterilizáló aktivitást mutatott.

A bedakvilin bakteriosztatikus számos, nem tuberculosist okozó *Mycobacterium* faj esetén. A *Mycobacterium xenopi*, *Mycobacterium novocastrense*, *Mycobacterium shimoidei*, *Mycobacterium flavescens* és a nem *Mycobacterium* fajokat eredendően rezisztensnek tartják a bedakvilinre.

Farmakokinetikai/farmakodinámiás összefüggés

A terápiás dózissal elért koncentrációtartományon belül farmakokinetikai/farmakodinámiás összefüggést nem figyeltek meg a betegeknél.

Rezisztencia-mechanizmusok

A bedakvilin MIC-értékét befolyásoló, szerzett rezisztencia-mechanizmusok közé tartoznak az ATP-szintáz célpontot kódoló *atpE* génben bekövetkező mutációk, valamint az MmpS5-MmpL5 efflux-pumpa expresszióját szabályozó, *Rv0678* génben bekövetkező mutációk. A preklinikai vizsgálatokban előidézett célpont alapú mutációk a bedakvilin MIC-értékének 8 - 133-szoros emelkedéséhez vezettek, ami a MIC-értékek 0,25 - 4 mg/l-es tartományba történő esését okozta. Efflux-alapú mutációkat észleltek a preklinikai és a klinikai izolátumokban. Ezek a bedakvilin MIC-érték 2 - 8-szoros emelkedéséhez vezettek, ami a bedakvilin MIC-értékek 0,25 - 0,5 mg/l-es tartományba történő esését okozta. A bedakvilinre fenotípusosan rezisztens izolátumok többsége kereszt-rezisztenciát mutat a klofaziminra. A klofaziminra rezisztens izolátumok bedakvilinre még érzékenyek lehetnek.

A magas kiindulási bedakvilin MIC-értékeknek, a kezelés megkezdésekor az *Rv0678* alapú mutációk jelenlétének és/vagy a kezelés megkezdése utáni, emelkedett bedakvilin MIC-értékeknek a mikrobiológiai eredményekre gyakorolt hatása nem tisztázott, mert a klinikai vizsgálatokban az ilyen esetek incidenciája alacsony volt.

Érzékenységi vizsgálat határértékei

Az Antibiotikum-érzékenységi Vizsgálatok Európai Bizottsága (EUCAST) a bedakvilin vonatkozásában megállapította a MIC (minimális gátló koncentráció) érzékenységi vizsgálatának értelmezési kritériumait, amelyek felsorolása itt található
https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints_en.xlsx.

Általában érzékeny fajok

Mycobacterium tuberculosis

Eredendően rezisztens organizmusok

Mycobacterium xenopi

Mycobacterium novocastrense

Mycobacterium shimoidei

Mycobacterium flavescens

Nem *Mycobacterium* fajok

Klinikai hatásosság és biztonságosság

Egy II.b fázisú, placebokontrollos, kettős vak, randomizált vizsgálat (C208) a SIRTURO antibakteriális aktivitását, biztonságosságát és tolerabilitását értékelte olyan, legalább rifampicinre és izoniazidra rezisztens *M. tuberculosis* okozta pulmonalis tbc-vel újonnan diagnosztizált felnőtt betegeknek, akiknek a köpetéből vett kenet pozitív volt, és akik között voltak második vonalbeli, parenteralis gyógyszerekre vagy fluorokinolonokra rezisztens betegek is. A betegek SIRTURO-kezelést (N = 79) vagy placebót (N = 81) kaptak 24 hétig, mindkettőt egy előnyben részesített, 5 gyógyszerből álló háttérkezeléssel (background regimen, BR) kombinálva, ami etionamidot, kanamicint, pirazinamidot, ofloxacint és cikloserint/terizidont tartalmazott. A SIRTURO-t naponta egyszer 400 mg-os dózisban adták az első 2 héten, majd hetente háromszor 200 mg-os dózisban az azt követő 22 héten. A 24 hetes vizsgálati periódus után a háttérkezelést a teljes kezelés befejezéséhez 18 - 24 hónapig folytatták. A végső értékelést a 120. héten végezték. A beválasztás szerinti (ITT) populáció főbb demográfiai adatai a következők voltak: 63,1% volt férfi, a medián életkor 34 év volt, 35% volt fekete bőrű, és 15% volt HIV-pozitív. A betegek 58%-ánál cavernát észleltek az egyik tüdőben, és 16%-ánál mindkét tüdőben. Az mITT populáció teljes rezisztenciastátusz-jellemzőkkel rendelkező betegek közül 76% (85/112) volt rifampicin- és izoniazid-rezisztens *M. tuberculosis* törzssel fertőzött, és 24% (27/112) volt még második vonalbeli parenteralis gyógyszerekre vagy fluorokinolonokra is rezisztens *M. tuberculosis* törzssel fertőzött.

Az elsődleges kimeneteli paraméter a köpettenyésztés konverziójáig eltelt idő volt (azaz az első dózis SIRTURO bevétele, valamint a legalább 25 nap különbséggel levett két, egymást követő negatív, *Mycobacterium*-növekedést kimutató indikátorcsőben (MGIT – *Mycobacteria Growth Indicator Tube*) lévő táptalajon végzett köpettenyésztés közül az első közötti időtartam) a SIRTURO- vagy a placebokezelés alatt (a konverzióig eltelt medián idő 83 nap volt a SIRTURO-csoport esetében, 125 nap a placebo csoport esetében [relatív házárd, 95%-os CI: 2,44 {1,57; 3,80}, $p < 0,0001$]).

A SIRTURO-csoportban nem észleltek különbséget, vagy csak kismértékű különbséget észleltek a tenyésztés konverziójáig eltelt időtartamban és a tenyésztések konverziós arányában a rifampicinre és izoniazidra rezisztens *M. tuberculosis* törzssel fertőzött betegek és a második vonalbeli, parenteralis gyógyszerekre vagy fluorokinolonokra is rezisztens *M. tuberculosis* törzssel fertőzött betegek között.

A kezelésre adott válaszarányok a 24. és 120. héten (azaz körülbelül 6 hónappal az összes kezelés leállítását követően) a 3. táblázatban vannak bemutatva.

3. táblázat: Tenyésztés konverziós státusz a C208-vizsgálatban

| Tenyésztés konverziós státusz, n (%) | mITT populáció | | | |
|---|-----------------|------------|-------------------|------------|
| | N | SIRTURO/BR | N | Placebo/BR |
| A kezelésre reagáló alanyok teljes száma a 24. héten | 66 | 52 (78,8%) | 66 | 38 (57,6%) |
| Rifampicinre és izoniazidra rezisztens <i>M. tuberculosis</i> törzssel fertőzött betegek | 39 | 32 (82,1%) | 45 | 28 (62,2%) |
| Rifampicinre és izoniazidra, valamint második vonalbeli parenteralis gyógyszerekre vagy fluorokinolonokra is rezisztens <i>M. tuberculosis</i> törzssel fertőzött betegek | 15 | 11 (73,3%) | 12 | 4 (33,3%) |
| A kezelésre nem reagáló alanyok ^a teljes száma a 24. héten | 66 | 14 (21,2%) | 66 | 28 (42,4%) |
| <hr/> | | | | |
| A kezelésre reagáló alanyok teljes száma a 120. héten | 66 | 41 (62,1%) | 66 | 29 (43,9%) |
| Rifampicinre és izoniazidra rezisztens <i>M. tuberculosis</i> törzssel fertőzött betegek | 39 ^b | 27 (69,2%) | 46 ^{b,c} | 20 (43,5%) |

| | | | | |
|---|-----------------|------------|-----------------|------------|
| Rifampicinre és izoniazidra, valamint második vonalbeli parenteralis gyógyszerekre vagy fluorokinolonokra is rezisztens <i>M. tuberculosis</i> törzssel fertőzött betegek | 15 ^b | 9 (60,0%) | 12 ^b | 5 (41,7%) |
| A kezelésre nem reagáló alanyok ^a teljes száma a 120. héten | 66 | 25 (37,9%) | 66 | 37 (56,1%) |
| <i>A konverzió elmaradása</i> | 66 | 8 (12,1%) | 66 | 15 (22,7%) |
| <i>Relapszus^d</i> | 66 | 6 (9,1%) | 66 | 10 (15,2%) |
| <i>A kezelést abbahagyta, de a konverzió bekövetkezett</i> | 66 | 11 (16,7%) | 66 | 12 (18,2%) |

^a Azokat a betegeket, akik meghaltak a vizsgálat alatt, vagy abbahagyták a vizsgálatban való részvételt, a kezelésre nem reagálóknak tekintették.

^b A rezisztencia központi laboratórium gyógyszerérzékenységi vizsgálati eredményén alapuló mértéke nem állt rendelkezésre 20 betegnél az mITT populációban (12 betegnél a SIRTURO-csoportban és 8-nál a placebocsoportban). Ezeket a betegeket az *M. tuberculosis* törzs rezisztenciájának mértéke alapján kizárták az alcsoport-analízisből.

^c Egy további, placebót kapó betegnek a 24. heti köztes analízis után váltak elérhetővé a központi laboratóriumban elvégzett gyógyszerérzékenységi vizsgálati eredményei.

^d A vizsgálatban a relapszus definíciója a következő volt: a kezelés után vagy alatt végzett köpettenyésztés pozitív eredménye egy korábbi köpettenyésztés-konverziót követően.

A vizsgálat alatt a betegek 12,7%-a (10/79) halt meg a SIRTURO terápiás csoportban (N = 79), szemben a betegek 3,7%-ával (3/81) a placebocsoportban (N = 81). A SIRTURO alkalmazása alatt egy haláleset fordult elő. A fennmaradó kilenc betegnél a SIRTURO utolsó bevitelétől a halálozásig eltelt medián időtartam 344 nap volt. A SIRTURO terápiás csoportban a vizsgálatvezető által leggyakrabban jelentett halálok a tbc volt (5 betegnél). A SIRTURO-val kezelt többi betegnél a halálokok különbözőek voltak. A vizsgálat alatt egyetlen elhunyt betegnél sem volt bizonyíték korábbi, jelentős QTcF-megnyúlásra vagy klinikailag jelentős dysrhythmiára.

A C209 vizsgálat egy individualizált terápiás rend részeként adott, 24 hetes nyílt elrendezésű SIRTURO-kezelés biztonságosságát, tolerabilitását és hatásosságát értékelte, 233, olyan felnőtt betegnél, akiknél a szűrést megelőző 6 hónapban a köpetből készített kenet pozitív volt. Ebben a vizsgálatban olyan betegek vettek részt, akiknél mindhárom rezisztencia-kategóriába tartozó *M. tuberculosis* törzs megtalálható volt (rezisztencia rifampicinre és izoniazidra, valamint rezisztencia második vonalbeli, parenteralis gyógyszerekre vagy fluorokinolonokra is, és rezisztencia második vonalbeli, parenteralis gyógyszerekre és fluorokinolonokra is).

Az elsődleges hatásossági végpont a SIRTURO-kezelés alatt a köpettenyésztés konverziójáig eltelt idő volt (medián 57 nap, elégséges adatokkal rendelkező 205 beteg esetében). A 24. héten a köpettenyésztés konverziója 163/205 (79,5%) betegnél volt megfigyelhető. A 24. héten a konverziós arány a legmagasabb (87,1%; 81/93) azoknál a betegeknél volt, akiknél a *M. tuberculosis* izolátumok csak rifampicinre és izoniazidra voltak rezisztensek; 77,3% (34/44) volt a rifampicinre, izoniazidra, második vonalbeli parenteralis gyógyszerekre vagy fluorokinolonokra rezisztens *M. tuberculosis* okozta pulmonális tbc-ben szenvedő betegeknél; és a legalacsonyabb (54,1%; 20/37) azoknál a betegeknél, akiknél a *M. tuberculosis* izolátumok rifampicinre, izoniazidra, második vonalbeli parenteralis gyógyszerekre és fluorokinolonokra voltak rezisztensek. A rezisztencia központi laboratórium gyógyszerérzékenységi vizsgálati eredményén alapuló mértéke nem állt rendelkezésre

31 beteg esetében az mITT populációban. Ezeket a betegeket az *M. tuberculosis* törzs rezisztenciájának mértéke alapján kizárták az alcsoport-analízisből.

A 120. héten a köpettenyésztés konverzióját 148/205 (72,2%) betegnél figyelték meg. A 120. héten a konverziós arány a legmagasabb (73,1%; 68/93) azoknál a betegeknél volt, akiknél a *M. tuberculosis* izolátumok csak rifampicinre és izoniazidra voltak rezisztensek; 70,5% (31/44) volt a rifampicinre, izoniazidra, második vonalbeli parenteralis gyógyszerekre vagy fluorokinolonokra rezisztens *M. tuberculosis* okozta pulmonalis tbc-ben szenvedő betegeknél; és a legalacsonyabb (62,2%; 23/37) azoknál a betegeknél, akiknél a *M. tuberculosis* izolátumok rifampicinre, izoniazidra, második vonalbeli parenteralis gyógyszerekre és fluorokinolonokra voltak rezisztensek.

A 24. és a 120. héten a kezelésre reagálók arányai magasabbak voltak (*in vitro*) a háttér terápiás rendben 3 vagy több hatóanyagot kapó betegeknél.

A nyílt elrendezésű C209-vizsgálatban a betegek 6,9%-a (16/233) halt meg. A vizsgálatvezető által jelentett leggyakoribb halálok a tbc volt (9 betegnél). A kilenc, tbc miatt meghalt beteg közül nyolc esetében nem történt konverzió, vagy relapszus történt. A fennmaradó betegeknél a halálokok különbözőek voltak.

A STREAM vizsgálat 2. stádiuma egy III. fázisú, nyílt elrendezésű, multicentrikus, aktív kontrollos, randomizált vizsgálat volt, amit az egyéb *per os* tuberculosis-ellenes gyógyszerekkel 40 héten keresztül együtt adott SIRTURO hatásosságának és biztonságosságának értékelésére végeztek olyan betegeknél, akiknek a köpetéből vett kenet pozitivitást mutatott *M. tuberculosis* okozta pulmonalis tbc-re, és amely *M. tuberculosis* legalább rifampicinre rezisztens volt, izoniazid-rezisztencia mellett vagy a nélkül és/vagy rezisztens volt második vonalba tartozó parenteralis szerekre vagy fluorokinolonokra (de nem mindkettőre).

A betegeket a négy terápiás csoport egyikére randomizálták:

- A csoport (N=32), a helyi előírásoknak megfelelő kezelés, a 2011-es WHO terápiás ajánlásokkal összhangban, a javasolt, 20 hónapos időtartamban.
- B csoport (N=202), egy 40 hetes kontroll moxifloxacint vagy levofloxacint, klofazimint, etambutolt és pirazinamidot tartalmazó kezelés, az első 16 hétben kiegészítve parenteralis kanamicinnel, nagy dózisú izoniaziddal és protionamiddal (intenzív fázis).
- C csoport (N=211), egy 40 hetes, kizárólag szájon át adott SIRTURO-t, levofloxacint, klofazimint, etambutolt és pirazinamidot tartalmazó kezelés, az első 16 hétben kiegészítve nagy dózisú izoniaziddal és protionamiddal (intenzív fázis).
- D csoport (N=143), egy 28 hetes, SIRTURO-t, levofloxacint, klofazimint és pirazinamidot tartalmazó kezelés, az első 8 hétben kiegészítve parenteralis kanamicinnel és egy nagyobb dózisú izoniaziddal (intenzív fázis).

A SIRTURO-t naponta egyszer 400 mg-os dózisban adták az első 2 héten, majd hetente háromszor 200 mg-os dózisban az azt követő 38 héten (a C csoportban) vagy 26 héten (a D csoportban). A kezelési rend megváltoztatása a vizsgálatvezető megítélése szerint megengedett volt az összes csoportban. Az A és a D csoportba történő beválogatást a tbc standard ellátásában bekövetkezett változások következtében idő előtt leállították.

Az elsődleges cél annak felmérése volt, hogy a C csoportban a kedvező hatásossági kimenetelű betegek aránya noninferior-e a B csoport betegeihez képest a 76. héten. Az elsődleges hatásossági kimenetel mértéke a kedvező kimenetelű betegek aránya volt a 76. héten. Meghatározása szerint a kedvező kimenetel a 76. héten a legalább 2, egymást követő negatív tenyésztés és a nem kedvezőtlen kimenetel volt. A 76. héten a kedvezőtlen kimenetek közé tartozott a kezelésben bekövetkező, klinikailag jelentős változás, a bármilyen okból bekövetkező halálozás, pozitív eredmény a 2 utolsó tenyésztés közül legalább 1-nél, illetve ha nem volt tenyésztési eredmény a 76 hetes időintervallumon belül.

A teljes vizsgálati populációban (N = 588), 59,9% volt férfi, a medián életkor 32,7 év volt, 47,3% volt ázsiai, 36,6% fekete bőrű, 16,2% fehér bőrű és 16,5%-nak volt egyidejű HIV-társfertőzése. A legtöbb

betegnek cavernája volt (73,1%), és a betegek 55,3%-ának multiplex cavernái voltak. Az elsődleges hatásossági populáció 543 betege közül (mITT populáció, meghatározása szerint pozitív *M. tuberculosis* tenyésztés a szűrőkor vagy randomizációkor), a betegek 12,5%-ánál a *M. tuberculosis* izolátumok rezisztensek voltak a rifampicinre, miközben érzékenyek voltak izoniazidra, 76,4%-ánál rezisztensek voltak legalább rifampicinre és izoniazidra, és 11%-ánál rezisztensek voltak rifampicinre, izoniazidra és vagy második vonalbeli, parenteralis gyógyszerekre, vagy fluorokinolonokra.

A 4. táblázat a STREAM vizsgálat 2. stádiumának betegeinél mutatja a kedvező és a kedvezőtlen kimenetelű betegek arányát a 76. héten. A kedvező kimenetelű résztvevők aránya a 76. héten a C csoportban 82,7% volt, szemben a B csoport 71,1%-ával. Mindkét csoport esetében a kedvezőtlen kimenetel legfőbb oka a kijelölt kezelési rend kiterjesztése vagy módosítása volt. A vizsgálat korlátai közé tartozott annak nyílt elrendezése; a kijelölt kezelési rend megváltoztatása sikertelen kezelés, recidíva vagy súlyos toxicitás esetén megengedett volt.

4. táblázat: A STREAM vizsgálat 2. stádiuma (III. fázisú vizsgálat) elsődleges analízise

| | mITT populáció | |
|--|-----------------------------------|--|
| | SIRTURO ^a (N = 196) | Aktív kontroll ^b (N = 187) |
| Kedvező kimenetel a 76. héten n (%) | 162 (82,7) | 133 (71,1) |
| Kedvezőtlen kimenetel a 76. héten n (%) | 34 (17,3) | 54 (28,9) |
| A kedvezőtlen kimenetel okai a 76 hét ^c során | | |
| Módosított vagy kiterjesztett kezelés | 16 (8,2) | 43 (23,0) |
| Hiányzó tenyésztési eredmények a 76 hetes időintervallumon belül | 12 (6,1%) | 7 (3,7) |
| Halálozás a 76 hét során | 5 (2,6) | 2 (1,1) |
| A 2 utolsó tenyésztés közül legalább egy pozitív a 76. héten | 1 (0,5) | 2 (1,1) |

mITT = módosított bevélasztás szerinti

^a C csoport: 40 hetes, kizárólag szájon át adott SIRTURO-t, levofloxacint, klofazimint, etambutolt és pirazinamidot tartalmazó kezelés, az első 16 hétben kiegészítve nagy dózisu izoniaziddal és protionamiddal (intenzív fázis).

^b B csoport: 40 hetes, moxifloxacint vagy levofloxacint, klofazimint, etambutolt és pirazinamidot tartalmazó kontrollkezelés, az első 16 hétben kiegészítve parenteralis kanamicinnel, nagy dózisu izoniaziddal és protionamiddal (intenzív fázis).

^c A betegek az első olyan esemény alapján kerültek besorolásra, amelytől a betegnél a kimenetel kedvezőtlen lett. A kontrollcsoport azon betegei közül, akiknél a 76. héten a kimenetel kedvezőtlenül alakult, 29 betegnél módosították a számukra kijelölt kezelést mentőterápiára, ami tartalmazott SIRTURO-t.

A halálozás gyakorisága hasonló volt a terápiás csoportok között, 132 héten keresztül. A 40 hetes SIRTURO-csoportban 211 beteg közül 11 halt meg (5,2%). A leggyakoribb halálok összefüggésben volt a tbc-vel (5 beteg). A 40 hetes aktívkontroll-csoportban 202 beteg közül 8 halt meg (4,0%), köztük 4 abból a 29 betegből, akik mentőterápia részeként SIRTURO-t kaptak. A leggyakoribb halálok légzőszervi patológiával függött össze. A halálos kimenetelű nemkívánatos események arányában mutatkozó, korrigált különbség a 40 hetes SIRTURO-csoport és a 40 hetes aktívkontroll-csoport között 1,2% volt [95%-os CI (-2,8%; 5,2%)].

Gyermekek és serdülők

A háttérkezeléssel kombinált SIRTURO farmakokinetikai tulajdonságait, biztonságosságát és tolerabilitását az egykaros, nyílt elrendezésű, multikohorsz, II. fázisú vizsgálat, a C211-es vizsgálat értékelte, 45, igazolt vagy valószínűsíthetően legalább rifampicinre rezisztens *M. tuberculosis* okozta pulmonális tbc-ben szenvedő beteg esetében.

Gyermekek és serdülők (12 éves és 18 évesnél fiatalabb életkor között)

A tizenöt beteg medián életkora 16 év (tartomány:14–17 év) volt, testtömegük 38-75 kg volt, és 80%-uk volt lány, 53%-uk volt fekete bőrű, 33%-uk fehér bőrű és 13%-uk ázsiai.

A betegek legalább egy 24 hetes SIRTURO-kezelést kaptak, melyet az első 2 héten naponta egyszer, 400 mg-os dózisban, majd hetente 3-szor, 200 mg-os dózisban adták a következő 22 héten, 100 mg-os tablettát alkalmazva.

A vizsgálat megkezdésekor a pozitív MGIT-tenyésztési eredménnyel bíró, pulmonalis tbc-ben szenvedő betegek alcsoportjában a SIRTURO-t tartalmazó kezelési renddel végzett kezelés hatására a 24. héten a tenyésztés eredménye negatívvá vált a betegek 87,5%-ánál (a 8, értékelhető MGIT-tenyésztési eredménnyel bíró beteg közül 7-nél), ami a 120. hétig fennmaradt.

Gyermekek (5 éves és 12 évesnél fiatalabb életkor között)

A tizenöt beteg medián életkora 7 év volt (tartomány: 5–10 év), testtömegük 14–36 kg, és 60%-uk volt lány, 60%-uk fekete bőrű, 33%-uk fehér bőrű, és 7%-uk ázsiai. A betegek legalább egy 24 hetes SIRTURO-kezelést kaptak, melyet az első 2 héten naponta egyszer 200 mg-os dózisban, majd az azt követő 22 héten hetente 3-szor 100 mg-os dózisban adtak, 20 mg-os tablettát alkalmazva.

A vizsgálat megkezdésekor a pozitív MGIT-tenyésztési eredménnyel bíró, pulmonalis tbc-ben szenvedő betegek alcsoportjában a SIRTURO-t tartalmazó kezelési renddel végzett kezelés hatására a 24. héten a tenyésztés eredménye negatívvá vált a betegek 100%-ánál (a 3, értékelhető MGIT-tenyésztési eredménnyel bíró beteg közül 3-nál), ami a 120. hétig fennmaradt.

Gyermekkorú betegek (2 éves és 5 évesnél fiatalabb életkor között)

A tizenöt beteg medián életkora 3,8 év volt (tartomány: 2,0–4,9 év), testtömegük 10–16 kg, és 47%-uk volt lány, 27%-uk fekete bőrű, és 73%-uk ázsiai. A betegek legalább egy 24 hetes SIRTURO-kezelést kaptak, melyet az első 2 héten naponta egyszer 80–120 mg-os dózisban, majd az azt követő 22 héten hetente 3-szor 40–60 mg-os dózisban adtak testtömeg alapján, 20 mg-os tablettát alkalmazva.

Az egyetlen, a vizsgálat megkezdésekor pozitív MGIT-tenyésztési eredménnyel bíró, pulmonalis tbc-ben szenvedő betegnél a SIRTURO-t tartalmazó kezelési renddel végzett kezelés hatására a 24. héten a tenyésztés eredménye negatívvá vált (az 1, értékelhető MGIT-tenyésztési eredménnyel bíró beteg közül 1-nél), ami a 120. hétig fennmaradt.

Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekek esetén egy vagy több korosztálynál halasztást engedélyez a SIRTURO vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségét illetően a legalább rifampicinre és izoniazidra rezisztens *M. tuberculosis* kezelése esetén (lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információk).

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

A bedakvilin farmakokinetikai tulajdonságait egészséges felnőtteknél és 2 éves és idősebb, aktív tbc-ben szenvedő betegeknek értékelték. A bedakvilin-expozíció alacsonyabb volt a legalább rifampicinre és izoniazidra rezisztens *M. tuberculosis* okozta pulmonalis tbc-ben szenvedő betegeknek, mint az egészséges felnőtteknél.

A pulmonalis tbc-ben szenvedő felnőtt betegeknek a bedakvilin napi egyszeri, 400 mg-os dózisban történő, 2 hetes adása után az átlagos (SD) C_{max} és AUC_{24h} , ng×h/ml sorrendben 3060 (1124) ng/ml és 41 510 (15 064) ng×h/ml volt a bedakvilin, és sorrendben 326 (135) ng/ml és 7267 (3029) ng×h/ml az M2 metabolit esetén. Hetente háromszor 200 mg bedakvilin 38 héten át történő adása után az átlagos (SD) C_{max} és AUC_{168h} , ng×h/ml sorrendben 1787 (666) ng/ml és 168 376 (74 476) ng×h/ml volt a bedakvilin, és sorrendben 246 (103) ng/ml és 39 540 (17 220) ng×h/ml az M2 metabolit esetén.

Felszívódás

A maximális plazmakoncentrációk (C_{max}) általában megközelítőleg 5 órával az adagolást követően alakultak ki. A C_{max} és a plazmakoncentráció-idő görbe alatti terület (AUC) arányosan növekedett 700 mg egyszeri dózissal és 14 napig napi egyszer adott 400 mg dózissal. A bedakvilin étkezés közbeni bevétele az éhgyomorra történő adáshoz képest körülbelül 2-szeresére növelte a relatív

biohasznosulást, ezért a bedakvilint az orális biohasznosulás fokozása érdekében étkezés közben kell bevenni.

Eloszlás

A bedakvilin plazmafehérje-kötődése minden vizsgált fajnál > 99,9%, az embert is beleértve. Az M2 aktív metabolit plazmafehérje-kötődése emberben legalább 99,8%. Állatoknál a bedakvilin és az M2 nagymértékben eloszlik a legtöbb szövetben, ugyanakkor az agyi felvétel alacsony.

Biotranszformáció

A bedakvilin *in vitro* metabolizmusában és az M2 képződésében és metabolizmusában részt vevő legfőbb CYP izoenzim a CYP3A4.

In vitro, a bedakvilin a vizsgált CYP450 enzimek egyikének aktivitását sem gátolja jelentősen (CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8/9/10, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4, CYP3A4/5 és CYP4A) és nem indukálja a CYP1A2, CYP2C9 vagy CYP2C19 aktivitását.

A bedakvilin és az M2 nem volt szubsztrátja a P-gp-nek *in vitro*. Az OCT1-nek, az OATP1B1-nek és az OATP1B3-nak a bedakvilin gyenge szubsztrátja volt *in vitro*, míg az M2 nem. A bedakvilin nem volt szubsztrátja az MRP2-nek és a BCRP-nek *in vitro*. A bedakvilin és az M2 klinikailag jelentős koncentrációja nem gátolta a P-gp, OATP1B1, OATP1B3, BCRP, OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, MATE1 és MATE2 transzportereket *in vitro*. Egy *in vitro* vizsgálat azt mutatta, hogy a bedakvilin az orális alkalmazást követően a béltraktusban elért koncentrációkban BCRP-gátló potenciállal rendelkezik. Ennek klinikai jelentősége nem ismert.

Elimináció

A preklinikai vizsgálatok alapján a beadott dózis nagy része a széklettel eliminálódik. A változatlan bedakvilin vizelettel történő excretiója a dózis < 0,001%-a volt a klinikai vizsgálatokban, ami azt mutatja, hogy a változatlan hatóanyag renalis clearance-e nem jelentős. A C_{max} elérése után a bedakvilin-koncentráció triexponenciálisan csökken. Mind a bedakvilin, mind az M2 átlagos terminális felezési ideje megközelítőleg 5 hónap (2-től 8 hónapig terjedően). Ez a hosszú terminális eliminációs fázis valószínűleg a bedakvilin és az M2 perifériás szövetekből történő lassú felszabadulására utal.

Különleges betegcsoportok

Májkárosodás

A SIRTURO egy egyszeri dózisú vizsgálatában 8, közepesen súlyos májkárosodásban szenvedő résztvevőnél (Child–Pugh B stádium) a kimutatott bedakvilin- és M2-expozíció ($AUC_{0-72\text{ h}}$) 19%-kal alacsonyabb volt, mint az egészséges résztvevőknél. Az enyhe vagy közepesen súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél a dózis módosítását nem tartják szükségesnek. A bedakvilint súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél nem vizsgálták (lásd 4.2 pont).

Vesekárosodás

A SIRTURO-t elsősorban egészséges veseműködésű betegeknél vizsgálták. A változatlan bedakvilin vizelettel történő excretiója nem jelentős (<0,001%).

A hetente háromszor 200 mg SIRTURO-val kezelt tuberculosos betegek egy populációs farmakokinetikai analizisében a kreatinin-clearance (szélső értékek: 40 - 227 ml/perc) nem befolyásolta a bedakvilin farmakokinetikai paramétereit, ezért nem várható, hogy az enyhe vagy közepesen súlyos vesekárosodás klinikailag jelentős mértékű hatással legyen a bedakvilin-expozícióra. Ugyanakkor a súlyos vesekárosodás (kreatinin-clearance < 30 ml/perc) vagy a haemodialysist vagy peritoneális dialysist igénylő végstádiumú vesebetegségben szenvedő betegeknél a hatóanyag felszívódásának, eloszlásának és metabolizmusának a renalis dysfunctio következtében történő megváltozása miatt a bedakvilin-koncentráció megnövekedhet. Mivel a bedakvilin nagymértékben

kötődik a plazmafehérjékhez, ezért nem valószínű, hogy a haemodialysis vagy a peritoneális dialysis jelentős mértékben eltávolítaná a plazmából.

Gyermekek és serdülők

A 2 éves és 18 évesnél fiatalabb életkor közötti gyermekeknél és serdülőknél a bedakvilin várható átlagos plazmaexpozíciója ($AUC_{168\text{ h}}$; az érték után zárójelben a 90%-os predikciós intervallum) a 24. héten, amikor a javasolt, testtömegén alapuló adagolási rend szerint történt a kezelés:

- 7 kg-tól kevesebb mint 15 kg-ig: $123\ \mu\text{g}\times\text{h}/\text{ml}$ (49,4–307 $\mu\text{g}\times\text{h}/\text{ml}$),
- 15 kg-tól kevesebb mint 30 kg-ig: $152\ \mu\text{g}\times\text{h}/\text{ml}$ (54,3–313 $\mu\text{g}\times\text{h}/\text{ml}$),
- 30 kg-tól 40 kg-ig: $229\ \mu\text{g}\times\text{h}/\text{ml}$ (68,0–484 $\mu\text{g}\times\text{h}/\text{ml}$),
- 40 kg felett: $165\ \mu\text{g}\times\text{h}/\text{ml}$ (51,2–350 $\mu\text{g}\times\text{h}/\text{ml}$).

A bedakvilin várható átlagos plazma-expozíciója ($AUC_{168\text{ h}}$) a 24. héten felnőtteknél $127\ \mu\text{g}\times\text{h}/\text{ml}$ (90%-os predikciós intervallum: 39,7–249 $\mu\text{g}\times\text{h}/\text{ml}$) volt.

A SIRTURO farmakokinetikáját 2 évesnél fiatalabb vagy 7 kg-nál kisebb testtömegű gyermekeknél nem állapították meg.

Idősek

A SIRTURO-val kezelt tuberculosisos betegek egy populációs farmakokinetikai analizisében az életkor nem befolyásolta a bedakvilin farmakokinetikáját.

Öt, 65–69 éves betegnél a szisztémás bedakvilin-expozíció hasonló volt a más felnőtteknél észlelthez.

Rassz

A SIRTURO-val kezelt tuberculosisos betegek egy populációs farmakokinetikai analizisében azt találták, hogy a bedakvilin-expozíció alacsonyabb a fekete bőrű betegeknél, mint a más rasszokba tartozó betegeknél. Ez, a fekete bőrű betegeknél észlelt alacsonyabb bedakvilin-expozíció a klinikai vizsgálatokban nem járt alacsonyabb hatásossággal, és dózismódosítás nem szükséges.

Nemek

A SIRTURO-val kezelt tuberculosisos betegek egy populációs farmakokinetikai analizisében a férfiak és a nők között nem észleltek klinikailag releváns különbséget az expozícióban.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

Állatokon toxikológiai vizsgálatokat végeztek a bedakvilinnel, egereken legfeljebb 3 hónapig, patkányokon legfeljebb 6 hónapig, és kutyákon legfeljebb 9 hónapig. A bedakvilin plazma-expozíció (AUC) patkányoknál és kutyáknál az embereknél megfigyelthez hasonló volt. A bedakvilin célszervi hatásokkal járt, közéjük tartozott a monocyta-phagocyta rendszer (MPS), a vázizomzat, a máj, a gyomor, a hasnyálmirigy és a szívizom. Az MPS-re gyakorolt hatások kivételével mindezeket a toxicitásokat klinikailag monitorozták. Minden faj MPS-ében a phospholipidosisnak megfelelő pigment lerakódást és/vagy habos macrophagokat is láttak a különböző szövetekben. A phospholipidosis jelentősége embereknél nem ismert. A legtöbb megfigyelt változás tartós naponkénti adagolás és a hatóanyag ezt követő plazma- és szöveti koncentrációjának növekedése után alakult ki. A kezelés abbahagyása után minden, toxicitásra utaló jel legalább részleges vagy akár jó gyógyulást mutatott.

Patkányokon végzett karcinogenitási vizsgálatok során a bedakvilin nagy dózisa – 20 mg/ttkg/nap hím állatoknál, 10 mg/ttkg/nap nőstény állatoknál – nem váltották ki a tumorincidencia kezeléssel összefüggő növekedését. A bedakvilin II. fázisú vizsgálataiban kezelt, pulmonalis tbc-ben szenvedő betegekével összehasonlítva a patkányokon, nagy dózisok esetében mért bedakvilin expozíciót (AUC), az expozíció azonos volt a hímek és kétszeres a nőstények esetén, míg az M2 expozíció háromszor magasabb a hímek és kétszer magasabb a nőstények esetén.

In vitro és *in vivo* genotoxicitási vizsgálatok arra utaltak, hogy a bedakvilinnek nem volt semmilyen mutagén vagy klasztogén hatása.

A bedakvilinnek, amikor nőstény patkányoknál vizsgálták, nem volt a fertilitásra gyakorolt hatása. A fertilitási vizsgálatban 24, nagy bedakvilin dózissal kezelt hím patkány közül 3 nem volt képes utódokat nemzeni. Ezenél az állatoknál normális spermatogenezist és a mellékherékben normális mennyiségű spermatozoát találtak. A legfeljebb 6 hónapig tartó bedakvilin-kezelést követően nem észleltek strukturális eltérést a herékben és a mellékherékben. Patkányoknál és nyulaknál nem észleltek a fejlődési toxicitási paraméterekre gyakorolt releváns, a bedakvilinnel összefüggő hatásokat. A megfeleltethető plazma-expozíció (AUC) 2-szer magasabb volt patkányoknál, mint embereknél. Patkányoknál egy pre- és poszt-natális fejlődést értékelő vizsgálatban az emberekéhez hasonló anyai plazma-expozíció (AUC), valamint az utódokban a felnőtt embereknél mértnél 3-szor magasabb expozíció mellett nem észleltek mellékhatásokat. Az anyai bedakvilin-kezelésnek egyetlen dózisszint mellett sem volt a szexuális érése, a viselkedés fejlődésére, a párzási teljesítményre, a fertilitásra vagy az F1 generáció állatainak reprodukciós kapacitására gyakorolt hatása. A laktációs periódus alatt az anyatejben keresztüli bedakvilin-expozíció után a nagy dózissú csoportokban az utódok testtömeg-csökkenését észlelték, mely nem az *in utero* expozíció következménye volt. A bedakvilin koncentrációja az anyatejben 6 - 12-szer magasabb volt, mint az anyai plazmában észlelt maximális koncentráció.

Egy fiatal patkányokkal végzett toxicitási vizsgálatban a mellékhatást még nem okozó szint (*no observed adverse effect level* – NOAEL) 15 mg/ttkg/nap volt (a maximális dózis 45 mg/ttkg/nap) a vázizomzatban (reverzibilis), az oesophagusban (reverzibilis) és nyelvben (reverzibilis) kialakuló diffúz gyulladás és/vagy degeneráció, a máj hypertrophia (reverzibilis) és a corticomedullaris renalis mineralizáció (az expozíció befejezése után 8 héten belül részlegesen gyógyul a hímeknél, és nem gyógyul a nőstényeknél) megfigyelések esetén. A mellékhatást még nem okozó szint 13,1 $\mu\text{g}\times\text{h}/\text{ml}$ plazma $\text{AUC}_{24\text{ h}}$ -nak felel meg hímeknél és 35,6 $\mu\text{g}\times\text{h}/\text{ml}$ plazma $\text{AUC}_{24\text{ h}}$ -nak felel meg nőstényeknél a bedakvilin (a klinikai dózis $\sim 0,7$ -szerese), és 10,5 $\mu\text{g}\times\text{h}/\text{ml}$ plazma $\text{AUC}_{24\text{ h}}$ -nak felel meg hímeknél és 16,3 $\mu\text{g}\times\text{h}/\text{ml}$ plazma $\text{AUC}_{24\text{ h}}$ -nak felel meg nőstényeknél a bedakvilin *N*-monodezmetil metabolitja (M2) esetén (a klinikai dózis $\sim 1,8$ -szerese).

Környezeti kockázatbecslés

Környezeti kockázatbecslési vizsgálatok azt mutatták, hogy a bedakvilin várhatóan perzisztens, bioakkumulatív, és a környezetre nézve toxikus (lásd 6.6 pont).

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

SIRTURO 20 mg tableta

mikrokristályos cellulóz
kroszpovidon
vízmentes, koloid szilícium-dioxid
hipromellóz
poliszorbát 20
nátrium-sztearil-fumarát

SIRTURO 100 mg tableta

laktóz-monohidrát
kukoricakeményítő
hipromellóz
poliszorbát 20
mikrokristályos cellulóz
kroszkarmellóz-nátrium
vízmentes, koloid szilícium-dioxid
magnézium-sztearát

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

SIRTURO 20 mg tabletta

3 év

SIRTURO 100 mg tabletta

3 év

6.4 Különleges tárolási előírások

Ez a gyógyszer különleges tárolási hőmérsékletet nem igényel.

SIRTURO 20 mg tabletta

A fénytől és a nedvességtől való védelem érdekében az eredeti tartályban tárolandó, és a tartályt tartsa jól lezárva. Ne vegye ki a nedvességmegkötőt.

SIRTURO 100 mg tabletta

A fénytől való védelem érdekében az eredeti tartályban tárolandó.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

SIRTURO 20 mg tabletta

Indukciós forrasztású alumínium fóliával, polipropilén (PP) gyermekbiztonsági zárással lezárt, fehér, nem átlátszó, nagy sűrűségű polietilén (HDPE) tartály. Minden tartály 60 db tablettát és szilikagél nedvességmegkötőt tartalmaz.

SIRTURO 100 mg tabletta

188 db tablettát tartalmazó, indukciós forrasztású alumínium fóliával, PP gyermekbiztonsági zárással lezárt, fehér HDPE tartály.

4 db kinyomható buboréksomagolás dobozban (buboréksomagolásonként 6 db tabletta).

Alumínium/alumínium buboréksomagolásba csomagolt tabletták.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

Ez a gyógyszer kockázatot jelenthet a környezetre (lásd 5.3 pont).

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani (lásd 5.3 pont).

A SIRTURO 20 mg tabletta beadható (8 French-es vagy vastagabb) tápszondán keresztül is, az alábbiak szerint:

- Diszpergáljon legfeljebb 5 db tablettát 50 ml, nem szénsavas vízben, és keverje jól össze. A keveréknek fehérnek vagy majdnem fehérnek kell lennie, várhatóan látható részecskékkel.
- Azonnal adja be a tápszondán keresztül.
- Ismétlje meg további tablettákkal, amíg a kívánt dózis elérésre nem kerül.
- Öblítse és mossa át további 25 ml vízzel, hogy gondoskodjon arról, hogy ne maradjon tablettamaradék az elkészítéshez használt eszközökben vagy a tápszondában.
- Étkezés közben vegye be.

7. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

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

8. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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

**9. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/
MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

A forgalombahozatali engedély első kiadásának dátuma: 2014. március 5.
A forgalombahozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2023. november 21.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

202É/HH/NN

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<https://www.ema.europa.eu>) található.

II. MELLÉKLET

- A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT
FELELŐS GYÁRTÓ**
- B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS
HASZNÁLAT KAPCSÁN**
- C. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB
FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI**
- D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER
BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA
VONATKOZÓAN**

A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó neve és címe

Janssen Pharmaceutica NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgium

B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN

Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (lásd I. Melléklet: Alkalmazási előírás, 4.2 pont).

C. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI

- **Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések (Periodic safety update report, PSUR)**

Erre a készítményre a PSUR-okat a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia időpontok listája (EURD-lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN

- **Kockázatkezelési terv**

A forgalombahozatali engedély jogosultja (MAH) kötelezi magát, hogy a forgalombahozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciái tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázat-minimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

III. MELLÉKLET
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

DOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

SIRTURO 20 mg tableta
bedakvilin

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

20 mg bedakvilinnek megfelelő bedakvilin-fumarátot tartalmaz tablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

További információkért lásd a betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

60 db tableta

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Szájon át történő alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELÝ SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

A fénytől és a nedvességtől való védelem érdekében az eredeti tartályban tárolandó, és a tartályt tartsa jól lezárva. Ne vegye ki a nedvességmegkötőt.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

Ez a gyógyszer veszélyt jelenthet a környezetre. Bármilyen fel nem használt készítmény megsemmisítését a helyi előírások szerint kell végrehajtani.

11. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/13/901/003

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

sirturo 20 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK**TARTÁLY CÍMKE****1. A GYÓGYSZER NEVE**

SIRTURO 20 mg tableta
bedakvilin

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

20 mg bedakvilinnek megfelelő bedakvilin-fumarátot tartalmaz tablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA**4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM**

60 db tableta

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Szájon át történő alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELYSZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES**8. LEJÁRATI IDŐ**

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

A fénytől és a nedvességtől való védelem érdekében az eredeti tartályban tárolandó, és a tartályt tartsa jól lezárva. Ne vegye ki a nedvességmegkötőt.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

Ez a gyógyszer veszélyt jelenthet a környezetre. Bármilyen fel nem használt készítmény megsemmisítését a helyi előírások szerint kell végrehajtani.

11. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/13/901/003

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

DOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

SIRTURO 100 mg tableta
bedakvilin

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

100 mg bedakvilinnek megfelelő bedakvilin-fumarátot tartalmaz tablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Laktóz-monohidrátot tartalmaz.
További információkért lásd a betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

188 db tableta

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Szájon át történő alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

A fénytől való védelem érdekében az eredeti tartályban tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

Ez a gyógyszer veszélyt jelenthet a környezetre. Bármilyen fel nem használt készítmény megsemmisítését a helyi előírások szerint kell végrehajtani.

11. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/13/901/001

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

sirturo 100 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK**TARTÁLY CÍMKE****1. A GYÓGYSZER NEVE**

SIRTURO 100 mg tableta
bedakvilin

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

100 mg bedakvilinnek megfelelő bedakvilin-fumarátot tartalmaz tablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Laktóz-monohidrátot tartalmaz.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

188 db tableta

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Szájon át történő alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES**8. LEJÁRATI IDŐ**

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

A fénytől való védelem érdekében az eredeti tartályban tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

Ez a gyógyszer veszélyt jelenthet a környezetre. Bármilyen fel nem használt készítmény megsemmisítését a helyi előírások szerint kell végrehajtani.

11. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/13/901/001

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

DOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

SIRTURO 100 mg tableta
bedakvilin

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

100 mg bedakvilinnek megfelelő bedakvilin-fumarátot tartalmaz tablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Laktóz-monohidrátot tartalmaz.
További információkért lásd a betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

24 db tableta

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Szájon át történő alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

A fénytől való védelem érdekében az eredeti tartályban tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

Ez a gyógyszer veszélyt jelenthet a környezetre. Bármilyen fel nem használt készítmény megsemmisítését a helyi előírások szerint kell végrehajtani.

11. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/13/901/002

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

sirturo 100 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

**A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN
FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

BUBORÉKCSOMAGOLÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

SIRTURO 100 mg tableta
bedakvilin

2. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Janssen-Cilag International NV

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegtájékoztató: Információk a beteg számára

SIRTURO 20 mg tabletta bedakvilin

Mielőtt elkezdni szedni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához, gyógyszerészéhez vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a SIRTURO és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a SIRTURO szedése előtt
3. Hogyan kell szedni a SIRTURO-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a SIRTURO-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a SIRTURO és milyen betegségek esetén alkalmazható?

A SIRTURO hatóanyagként bedakvilint tartalmaz.

A SIRTURO egy antibiotikum fajta. Az antibiotikumok olyan gyógyszerek, amelyek elpusztítják a betegséget okozó baktériumokat.

A SIRTURO-t a tüdőt érintő tuberkulózis (gümőkór) kezelésére alkalmazzák, amikor a betegség ellenállóvá válik legalább rifampicinre és isoniazidra, amelyek szintén antibiotikumok.

A SIRTURO-t mindig más, a tuberkulózis kezelésére szolgáló gyógyszerekkel együtt kell szedni.

Felnőtt, valamint gyermek- és serdülőkorú (2 éves és idősebb, és legalább 7 kg testtömegű) betegeknek alkalmazható.

2. Tudnivalók a SIRTURO szedése előtt

Ne szedje a SIRTURO-t:

- ha allergiás a bedakvilinre vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) bármely egyéb összetevőjére. Ne szedje a SIRTURO-t, ha ez igaz Önre. Ha nem biztos benne, akkor a SIRTURO szedése előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A SIRTURO szedése előtt beszéljen kezelőorvosával, gyógyszerészével vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel, ha:

- a szívről készült elektrokardiogram (EKG) rendellenes volt vagy szívelégtelensége volt,
- az Ön korábbi vagy családi kórtörténetében „veleszületett hosszú QT-szindrómának” nevezett szívbetegség szerepel,
- bármilyen egyéb gyógyszert szed, mivel némelyik növelheti a mellékhatások kockázatát,
- Önnél csökkent a pajzsmirigy működése. Ez egy vérvizsgálattal deríthető ki.
- májbetegsége van, vagy rendszeresen alkoholt iszik,

- alacsony a káliumszint a vérben. Ez egy vérvizsgálattal deríthető ki.
- úgynevezett humán immundeficiencia vírus (HIV) fertőzése van.

Ha a fentiek bármelyike igaz Önre (vagy nem biztos benne), akkor a SIRTURO alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával, gyógyszerészével vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel.

Gyermekek és serdülők

30-40 kg közötti testtömegű gyermekek és serdülők esetében a SIRTURO várható vérszintje magasabb, mint a felnőtteknél. Ez együttjárhat az EKG-n megjelenő rendellenes vizsgálati eredmények (úgynevezett QT-megnyúlás) fokozott kockázatával vagy emelkedett májenzimszintekkel (vérvizsgálattal látható). A SIRTURO szedése előtt beszéljen kezelőorvosával, gyógyszerészével vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel.

Ne adja ezt a gyógyszert 2 évesnél fiatalabb vagy 7 kg-nál kisebb testtömegű gyermekeknek, mert ezeknél a betegeknél nem vizsgálták.

Egyéb gyógyszerek és a SIRTURO

Más gyógyszerek hatással lehetnek a SIRTURO-ra. Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről.

Az alábbiak példák az olyan, a legalább rifampicinre és izoniazidra rezisztens *M. tuberculosis* okozta tüdőtuberkulózisban szenvedő betegek által esetleg szedett gyógyszerekre, amelyek kölcsönhatásba léphetnek a SIRTURO-val:

| Gyógyszer (a hatóanyag neve) | Mire való a gyógyszer? |
|---|--|
| rifampicin, rifapentin, rifabutin | bizonyos fertőzések, mint például a tuberkulózis kezelésére (mikobaktérium ellenes szerek) |
| efavirenz, etravirin | HIV-fertőzés kezelésére (antiretrovirális nem nukleozid reverztranszkriptáz-inhibitorok) |
| karbamazepin, fenitoin | epilepsziás görcsrohamok kezelésére (antikonvulzív szerek) |
| közönséges orbáncfű (<i>Hypericum perforatum</i>) | szorongást csökkentő gyógynövénykészítmény |

A SIRTURO és az alkohol

A SIRTURO szedésének ideje alatt nem ihat alkoholt.

Terhesség és szoptatás

Ha Ön terhes vagy szoptat, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A SIRTURO szedése után szédülést érezhet. Ha ez kialakul, ne vezessen gépjárművet vagy ne kezeljen gépeket.

3. Hogyan kell szedni a SIRTURO-t?

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa által elmondottaknak megfelelően szedje. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

A SIRTURO-t mindig más, a tuberkulózis kezelésére szolgáló gyógyszerekkel együtt kell szedni. Kezelőorvosa eldönti majd, milyen egyéb gyógyszereket kell szednie a SIRTURO mellett.

A készítmény alkalmazása (2 éves és idősebb korú, legalább 7 kg, de kevesebb mint 10 kg testtömegű) gyermekeknél

Mennyit kell szednie?

A SIRTURO-t 24 hétig tartó kúrában szedi.

Első 2 hét:

- Szedjen 80 mg-ot, **naponta egyszer.**

A 3. héttől a 24. hétig:

- Szedjen 40 mg-ot naponta egyszer, **minden egyes héten csak 3 napon.**
- Mindig legalább 48 órának el kell telnie, mielőtt legközelebb beveszi a SIRTURO-t. Például a 3. héttől kezdve a SIRTURO-t szedheti minden héten hétfőn, szerdán és pénteken.

A készítmény alkalmazása (2 éves és idősebb korú, legalább 10 kg, de kevesebb mint 15 kg testtömegű) gyermekeknél

Mennyit kell szednie?

A SIRTURO-t 24 hétig tartó kúrában szedi.

Első 2 hét:

- Szedjen 120 mg-ot, **naponta egyszer.**

A 3. héttől a 24. hétig:

- Szedjen 60 mg-ot naponta egyszer, **minden egyes héten csak 3 napon.**
- Mindig legalább 48 órának el kell telnie, mielőtt legközelebb beveszi a SIRTURO-t. Például a 3. héttől kezdve a SIRTURO-t szedheti minden héten hétfőn, szerdán és pénteken.

A készítmény alkalmazása (5 éves és idősebb korú, 15 kg és 20 kg közötti testtömegű) gyermekeknél

Mennyit kell szednie?

A SIRTURO-t 24 hétig tartó kúrában szedi.

Első 2 hét:

- Szedjen 160 mg-ot, **naponta egyszer.**

A 3. héttől a 24. hétig:

- Szedjen 80 mg-ot naponta egyszer, **minden egyes héten csak 3 napon.**
- Mindig legalább 48 órának el kell telnie, mielőtt legközelebb beveszi a SIRTURO-t. Például a 3. héttől kezdve a SIRTURO-t szedheti minden héten hétfőn, szerdán és pénteken.

A készítmény alkalmazása (5 éves és idősebb korú, 20 kg és 30 kg közötti testtömegű) gyermekeknél

Mennyit kell szednie?

A SIRTURO-t 24 hétig tartó kúrában szedi.

Első 2 hét:

- Szedjen 200 mg-ot, **naponta egyszer.**

A 3. héttől a 24. hétig:

- Szedjen 100 mg-ot naponta egyszer, **minden egyes héten csak 3 napon.**
- Mindig legalább 48 órának el kell telnie, mielőtt legközelebb beveszi a SIRTURO-t. Például a 3. héttől kezdve a SIRTURO-t szedheti minden héten hétfőn, szerdán és pénteken.

A készítmény alkalmazása felnőtteknél, illetve (5 éves és idősebb korú, legalább 30 kg-os testtömegű) gyermekeknél és serdülőknél

Mennyit kell szednie?

A SIRTURO-t 24 hétig tartó kúrában szedi.

Első 2 hét:

- Szedjen 400 mg-ot **naponta egyszer**.

A 3. héttől a 24. hétig:

- Szedjen 200 mg-ot naponta egyszer, **minden egyes héten csak 3 napon**.
- Mindig legalább 48 órának el kell telnie, mielőtt legközelebb beveszi a SIRTURO-t. Például a 3. héttől kezdve a SIRTURO-t szedheti minden héten hétfőn, szerdán és pénteken.

Előfordulhat, hogy a tuberkulózis kezelésére szolgáló egyéb gyógyszereit 6 hónapnál hosszabb ideig kell szednie. Beszéljen erről kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

A gyógyszer szedése

- A SIRTURO-t mindig étkezés közben vegye be. Az étel azért fontos, hogy a gyógyszer a szervezetében a kellő szintet érje el.

Ha Ön le tudja nyelni a tablettákat

- A tablettákat vízzel nyelje le – a tabletták bevehetők egészben vagy kettétörve.

Ha Ön nem tudja lenyelni a tablettákat

- Ha Ön nem képes lenyelni a SIRTURO tablettákat, Ön megteheti a következőket:
 - **Keverje össze vízzel:** Keverjen össze legfeljebb 5 db tablettát egy teáskanál vízzel, amíg teljesen össze nem keverednek.
 - Azonnal nyelje le a keveréket, **vagy**,
 - hogy elősegítse a SIRTURO bevételeét, Ön hozzáadhat legalább egy további teáskanálnyi vizet (vagy más italt) vagy pépes ételt, és keverje össze.
 - Az összekeveréshez használhatja az alábbi italokat: víz, tejtermék, almalé, narancslé, áfonyalé vagy szénsavas italok. Az összekeveréshez használhatja az alábbi pépes ételeket: joghurt, almapüré, pépesített banán vagy zabkása.
 - Azonnal nyelje le a keveréket.
 - Ismételje meg több tablettával, amíg be nem veszi a teljes adagot.
 - Gondoskodjon arról, hogy ne maradjanak tablettadarabok az edényben, öblítse át még több itallal vagy pépes étellel, és azonnal nyelje le a keveréket.
 - **Törje össze a tablettákat, és keverje össze pépes étellel:** Használhat olyan pépes ételeket, mint például a joghurt, almapüré, pépesített banán vagy zabkása. Azonnal nyelje le a keveréket. Gondoskodjon arról, hogy ne maradjanak tablettadarabok az edényben, adjon hozzá még több pépes ételt, és azonnal nyelje le a keveréket.
 - **Tápszonda:** A SIRTURO 20 mg tablettá beadható bizonyos tápszondákon keresztül is. Kérdezze meg kezelőorvosától a konkrét utasításokat arra, hogy hogyan kell szakszerűen bevenni a tablettákat egy tápszondán keresztül.

Ha az előírtnál több SIRTURO-t vett be

Ha az előírtnál több SIRTURO-t vett be, azonnal beszéljen egy orvossal. Vigye magával a gyógyszer csomagolását.

Ha elfelejtette bevenni a SIRTURO-t

Az első 2 hét alatt

- Hagyja ki az elfelejtett adagot, és vegye be a következő adagot a szokásos időben.
- Ne vegyen be kétszeres adagot a kihagyott adag pótlására.

A 3. héttől kezdődően

- Vegye be az elfelejtett adagot, amilyen hamar csak lehet.

- Folytassa a heti háromszori adagolási rendet.
- Gondoskodjon arról, hogy legalább 24 óra elteljen a kihagyott adag és a következő, tervezett adag bevétele között.
- Ne vegyen be az előírt, hetenkénti adagnál többet egy 7 napos időszak alatt.

Ha elfelejtett bevenni egy adagot, és nem biztos abban, hogy mit kell tennie, beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

Ha idő előtt abbahagyja a SIRTURO szedését

Ne hagyja abba úgy a SIRTURO alkalmazását, hogy nem beszélt előbb kezelőorvosával.

Ha adagokat hagy ki, vagy nem fejezi be a teljes kezelési ciklust, akkor előfordulhat, hogy:

- kezelése hatástalanná válik, és a tuberkulózisa súlyosbodik, és
- nő annak az esélye, hogy a baktériumok ellenállóvá válnak a gyógyszerrel szemben. Ez azt jelenti, hogy előfordulhat, hogy a betegsége a jövőben nem kezelhető SIRTURO-val vagy más gyógyszerekkel.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Nagyon gyakori (10 betegből több mint 1 beteget érinthet):

- rendellenes vizsgálati eredmény az EKG-n, amit „QT-megnyúlásnak” neveznek. Azonnal mondja el kezelőorvosának, ha elájult.
- emelkedett májenzimszintek (vérvizsgálatok mutatják),
- fejfájás,
- ízületi fájdalom,
- szédülés,
- hányinger vagy hányás.

Gyakori (10 betegből legfeljebb 1 beteget érinthet):

- hasmenés,
- izomfájdalom vagy izomérzékenység, amit nem testmozgás idézett elő.

Mellékhatások bejelentése

Ha Önél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az V. függelékben található elérhetőségeken keresztül. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a SIRTURO-t tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A dobozon feltüntetett lejáratidő (EXP) után ne alkalmazza ezt a gyógyszert. A lejáratidő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Ez a gyógyszer különleges tárolási hőmérsékletet nem igényel.

A fénytől és a nedvességtől való védelem érdekében az eredeti tartályban tárolandó, és a tartályt tartsa jól lezárva. Ne vegye ki a nedvességmegkötőt (nedvszívó anyagot tartalmazó tasak).

Ez a gyógyszer kockázatot jelenthet a környezetre. Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a SIRTURO?

- A készítmény hatóanyaga a bedakvilin. 20 mg bedakvilinnek megfelelő bedakvilin-fumarátot tartalmaz tablettánként.
- Egyéb összetevők: mikrokristályos cellulóz, kroszpovidon, vízmentes kolloid szilícium-dioxid, hipromellóz, poliszorbát 20, nátrium-sztearil-fumarát.

Milyen a SIRTURO külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

Nem bevont, fehér vagy majdnem fehér, hosszúkás tablettá, mindkét oldalán törővonallal, egyik oldalán „2” és „0” mélynyomással, a másik oldala sima.

A műanyag tartály 60 db tablettát tartalmaz.

A forgalombahozatali engedély jogosultja

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

Gyártó

Janssen Pharmaceutica NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgium

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalombahozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

België/Belgique/Belgien

Janssen-Cilag NV
Tel/Tél: 0800 93 377
info_belux@its.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: 800 29 504
info_belux@its.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

Malta

AM MANGION LTD
Tel: +356 2397 6000

Deutschland

Janssen-Cilag GmbH
Tel: 0800 086 9247 / +49 2137 955 6955
medinfo-de@its.jnj.com

Eesti

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

Ελλάδα

Janssen-Cilag Φαρμακευτική Μονοπρόσωπη
A.E.B.E.
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 ehf.
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

Nederland

Janssen-Cilag B.V.
Tel: 0800 242 42 42
info_nl@its.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
JNJ-SI-safety@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

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<https://www.ema.europa.eu>) található.

Betegtájékoztató: Információk a beteg számára

SIRTURO 100 mg tabletta bedakvilin

Mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához, gyógyszerészéhez vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a SIRTURO és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a SIRTURO szedése előtt
3. Hogyan kell szedni a SIRTURO-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a SIRTURO-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a SIRTURO és milyen betegségek esetén alkalmazható?

A SIRTURO hatóanyagként bedakvilint tartalmaz.

A SIRTURO egy antibiotikum fajta. Az antibiotikumok olyan gyógyszerek, amelyek elpusztítják a betegséget okozó baktériumokat.

A SIRTURO-t a tüdőt érintő tuberkulózis (gümőkór) kezelésére alkalmazzák, amikor a betegség ellenállóvá válik legalább rifampicinre és isoniazidra, amelyek szintén antibiotikumok.

A SIRTURO-t mindig más, a tuberkulózis kezelésére szolgáló gyógyszerekkel együtt kell szedni. Felnőtt, valamint gyermek- és serdülőkorú (2 éves és idősebb, és legalább 7 kg testtömegű) betegeknek alkalmazható. A 15 kg-nál kisebb testtömegű betegeknek a megfelelő adag biztosítása érdekében a SIRTURO 20 mg tablettát kell alkalmazni.

2. Tudnivalók a SIRTURO szedése előtt

Ne szedje a SIRTURO-t:

- ha allergiás a bedakvilinre vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) bármely egyéb összetevőjére. Ne szedje a SIRTURO-t, ha ez igaz Önre. Ha nem biztos benne, akkor a SIRTURO szedése előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A SIRTURO szedése előtt beszéljen kezelőorvosával, gyógyszerészével vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel, ha:

- a szívről készült elektrokardiogram (EKG) rendellenes volt vagy szívelégtelensége volt,
- az Ön korábbi vagy családi kórtörténetében „veleszületett hosszú QT-szindrómának” nevezett szívbetegség szerepel,
- bármilyen egyéb gyógyszert szed, mivel némelyik növelheti a mellékhatások kockázatát,
- Önnél csökkent a pajzsmirigy működése. Ez egy vérvizsgálattal deríthető ki.

- májbetegsége van, vagy rendszeresen alkoholt iszik,
- alacsony a káliumszint a vérében. Ez egy vérvizsgálattal deríthető ki.
- úgynevezett humán immundeficiencia vírus (HIV) fertőzése van.

Ha a fentiek bármelyike igaz Önre (vagy nem biztos benne), akkor a SIRTURO alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával, gyógyszerészával vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel.

Gyermekek és serdülők

30-40 kg közötti testtömegű gyermekek és serdülők esetében a SIRTURO várható vérszintje magasabb, mint a felnőtteknél. Ez együttjárhat az EKG-n megjelenő rendellenes vizsgálati eredmények (úgynevezett QT-megnyúlás) fokozott kockázatával vagy emelkedett májenzimszintekkel (vérvizsgálattal látható). A SIRTURO szedése előtt beszéljen kezelőorvosával, gyógyszerészával vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel.

Ne adja ezt a gyógyszert 2 évesnél fiatalabb vagy 7 kg-nál kisebb testtömegű gyermekeknek, mert ezeknél a betegeknél nem vizsgálták.

Egyéb gyógyszerek és a SIRTURO

Más gyógyszerek hatással lehetnek a SIRTURO-ra. Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről.

Az alábbiak példák az olyan, a legalább rifampicinre és izoniazidra rezisztens *M. tuberculosis* okozta tüdőtuberkulózisban szenvedő betegek által esetleg szedett gyógyszerekre, amelyek kölcsönhatásba léphetnek a SIRTURO-val:

| Gyógyszer (a hatóanyag neve) | Mire való a gyógyszer? |
|--|--|
| rifampicin, rifapentin, rifabutin | bizonyos fertőzések, mint például a tuberkulózis kezelésére (mikobaktérium ellenes szerek) |
| efavirenz, etravirin | HIV-fertőzés kezelésére (antiretrovirális nem nukleozid reverztranszkriptáz-inhibitorok) |
| karbamazepin, fenitoin | epilepsziás görcsrohamok kezelésére (antikonvulzív szerek) |
| közönséges orbáncfű (<i>Hypericum perforatum</i>) | szorongást csökkentő gyógynövénykészítmény |

A SIRTURO és az alkohol

A SIRTURO szedésének ideje alatt nem ihat alkoholt.

Terhesség és szoptatás

Ha Ön terhes vagy szoptat, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészával.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A SIRTURO szedése után szédülést érezhet. Ha ez kialakul, ne vezessen gépjárművet vagy ne kezeljen gépeket.

A SIRTURO laktózt tartalmaz

A SIRTURO „laktózt” (tejcukrot) tartalmaz (ami egy cukorfajta). Amennyiben bizonyos cukrokra érzékeny vagy nem tudja megemészteni azokat, beszéljen kezelőorvosával, mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert.

3. Hogyan kell szedni a SIRTURO-t?

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa által elmondottaknak megfelelően szedje. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

A SIRTURO-t mindig más, a tuberkulózis kezelésére szolgáló gyógyszerekkel együtt kell szedni. Kezelőorvosa eldönti majd, milyen egyéb gyógyszereket kell szednie a SIRTURO mellett.

A készítmény alkalmazása (5 éves és idősebb korú, 15 kg és 20 kg közötti testtömegű) gyermekeknél

Mennyit kell szednie?

A SIRTURO-t 24 hétig tartó kúrában szedi.

Első 2 hét:

- Szedjen 160 mg-ot, **naponta egyszer**.

A 3. héttől a 24. hétig:

- Szedjen 80 mg-ot naponta egyszer, **minden egyes héten csak 3 napon**.
- Mindig legalább 48 órának el kell telnie, mielőtt legközelebb beveszi a SIRTURO-t. Például a 3. héttől kezdve a SIRTURO-t szedheti minden héten hétfőn, szerdán és pénteken.

A készítmény alkalmazása (5 éves és idősebb korú, 20 kg és 30 kg közötti testtömegű) gyermekeknél

Mennyit kell szednie?

A SIRTURO-t 24 hétig tartó kúrában szedi.

Első 2 hét:

- Szedjen 200 mg-ot, **naponta egyszer**.

A 3. héttől a 24. hétig:

- Szedjen 100 mg-ot naponta egyszer, **minden egyes héten csak 3 napon**.
- Mindig legalább 48 órának el kell telnie, mielőtt legközelebb beveszi a SIRTURO-t. Például a 3. héttől kezdve a SIRTURO-t szedheti minden héten hétfőn, szerdán és pénteken.

A készítmény alkalmazása felnőtteknél, illetve (5 éves és idősebb korú, legalább 30 kg-os testtömegű) gyermekeknél és serdülőknél

Mennyit kell szednie?

A SIRTURO-t 24 hétig tartó kúrában szedi.

Első 2 hét:

- Szedjen 400 mg-ot **naponta egyszer**.

A 3. héttől a 24. hétig:

- Szedjen 200 mg-ot naponta egyszer, **minden egyes héten csak 3 napon**.
- Mindig legalább 48 órának el kell telnie, mielőtt legközelebb beveszi a SIRTURO-t. Például a 3. héttől kezdve a SIRTURO-t szedheti minden héten hétfőn, szerdán és pénteken.

Előfordulhat, hogy a tuberkulózis kezelésére szolgáló egyéb gyógyszereit 6 hónapnál hosszabb ideig kell szednie. Beszéljen erről kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

A gyógyszer szedése

- A SIRTURO-t mindig étkezés közben vegye be. Az étel azért fontos, hogy a gyógyszer a szervezetében a kellő szintet érje el.
- A tablettákat egészben, vízzel kell lenyelni.

Ha az előírtnál több SIRTURO-t vett be

Ha az előírtnál több SIRTURO-t vett be, azonnal beszéljen egy orvossal. Vigye magával a gyógyszer csomagolását.

Ha elfelejtette bevenni a SIRTURO-t

Az első 2 hét alatt

- Hagyja ki az elfelejtett adagot, és vegye be a következő adagot a szokásos időben.
- Ne vegyen be kétszeres adagot a kihagyott adag pótlására.

A 3. héttől kezdődően

- Vegye be az elfelejtett adagot, amilyen hamar csak lehet.
- Folytassa a heti háromszori adagolási rendet.
- Gondoskodjon arról, hogy legalább 24 óra elteljen a kihagyott adag és a következő, tervezett adag bevétele között.
- Ne vegyen be az előírt, hetenkénti adagnál többet egy 7 napos időszak alatt.

Ha elfelejtett bevenni egy adagot, és nem biztos abban, hogy mit kell tennie, beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

Ha idő előtt abbahagyja a SIRTURO szedését

Ne hagyja abba úgy a SIRTURO alkalmazását, hogy nem beszélt előbb kezelőorvosával.

Ha adagokat hagy ki, vagy nem fejezi be a teljes kezelési ciklust, akkor előfordulhat, hogy:

- kezelése hatástalanná válik, és a tuberkulózisa súlyosbodik, és
- nő annak az esélye, hogy a baktériumok ellenállóvá válnak a gyógyszerrel szemben. Ez azt jelenti, hogy előfordulhat, hogy a betegsége a jövőben nem kezelhető SIRTURO-val vagy más gyógyszerekkel.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Nagyon gyakori (10 betegből több mint 1 beteget érinthet):

- rendellenes vizsgálati eredmény az EKG-n, amit „QT-megnyúlásnak” neveznek. Azonnal mondja el kezelőorvosának, ha elájult.
- emelkedett májenzimszintek (vérvizsgálatok mutatják),
- fejfájás,
- ízületi fájdalom,
- szédülés,
- hányinger vagy hányás.

Gyakori (10 betegből legfeljebb 1 beteget érinthet):

- hasmenés,
- izomfájdalom vagy izomérzékenység, amit nem testmozgás idézett elő.

Mellékhatások bejelentése

Ha Önél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az V. függelékben található elérhetőségeken keresztül. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a SIRTURO-t tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A dobozon feltüntetett lejárati idő (Felhasználható:) után ne alkalmazza ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Ez a gyógyszer különleges tárolási hőmérsékletet nem igényel.

A fénytől való védelem érdekében a SIRTURO az eredeti tartályban vagy csomagolásban tárolandó.

Ez a gyógyszer kockázatot jelenthet a környezetre. Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a SIRTURO?

- A készítmény hatóanyaga a bedakvilin. 100 mg bedakvilinnek megfelelő bedakvilin-fumarátot tartalmaz tablettánként.
- Egyéb összetevők: vízmentes kolloid szilícium-dioxid, kroszkarmellóz-nátrium, hipromellóz, laktóz-monohidrát, magnézium-sztearát, kukoricakeményítő, mikrokristályos cellulóz, poliszorbát 20.

Milyen a SIRTURO külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

Nem bevont, fehér vagy majdnem fehér, kerek, mindkét oldalán domború, 11 mm átmérőjű tablettá, egyik oldalán „207” felett „T”, a másik oldalán „100” mélynyomással.

A műanyag tartály 188 db tablettát tartalmaz.

4 db kinyomható buborékcsomagolás dobozban (buborékcsomagolásonként 6 db tablettá).

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

A forgalombahozatali engedély jogosultja

Janssen-Cilag International NV

Turnhoutseweg 30

B-2340 Beerse

Belgium

Gyártó

Janssen Pharmaceutica NV

Turnhoutseweg 30

B-2340 Beerse

Belgium

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalombahozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

België/Belgique/Belgien

Janssen-Cilag NV

Tel/Tél: 0800 93 377

info_belux@its.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: 800 29 504

info_belux@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: 0800 086 9247 / +49 2137 955 6955
medinfo-de@its.jnj.com

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

Ελλάδα
Janssen-Cilag Φαρμακευτική Μονοπρόσωπη
A.E.B.E.
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 ehf.
Sími: +354 535 7000
janssen@vistor.is

Italia
Janssen-Cilag SpA
Tel: 800.688.777 / +39 02 2510 1
janssenita@its.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: 0800 242 42 42
info_nl@its.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
JNJ-SI-safety@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

Κύπρος

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Λτδ
Τηλ: +357 22 207 700

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

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<https://www.ema.europa.eu>) található.