

PRÍLOHA I
SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

SIRTURO 20 mg tablety
SIRTURO 100 mg tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

SIRTURO 20 mg tablety

Jedna tableta obsahuje bedachilín fumarát, čo zodpovedá 20 mg bedachilínu.

SIRTURO 100 mg tablety

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

Pomocná látka so známym účinkom

Jedna 100 mg tableta obsahuje 145 mg laktózy (vo forme monohydrátu).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

SIRTURO 20 mg tablety

Tableta.

Neobalená, biela až takmer biela podlhovastá tableta (12,0 mm dlhá x 5,7 mm široká) s deliacou ryhou na oboch stranách s označením „2“ a „0“ na jednej strane a bez označenia na druhej strane.

Tableta sa môže rozdeliť na rovnaké dávky.

SIRTURO 100 mg tablety

Tableta.

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

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

SIRTURO je indikovaný u dospelých a pediatrických pacientov (od 5 do menej ako 18 rokov a s hmotnosťou najmenej 15 kg) s pľúcnou tuberkulózou (TBC) spôsobenou *Mycobacterium tuberculosis* rezistentnou aspoň na rifampicín a isoniazid).

Do úvahy treba vziať oficiálne smernice pre správne používanie antibiotík.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečbu SIRTUROM má začať a sledovať lekár so skúsenosťami s liečbou TBC spôsobenou *M. tuberculosis* rezistentnou aspoň na rifampicín a isoniazid.

Pri výbere vhodného kombinovaného režimu sa majú brať do úvahy odporúčania WHO.

SIRTURO užívajte len v kombinácii s inými liekmi, u ktorých sa potvrdilo, že je izolát pacienta na ne citlivý *in vitro*, alebo na ktoré je pravdepodobne citlivý. Prečítajte si súhrn charakteristických vlastností liekov, ktoré sa užívajú v kombinácii so SIRTUROM, s ohľadom na ich konkrétne odporúčania pre dávkovanie.

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

Dávkovanie

Dospelí pacienti

Odporúčané dávkovanie SIRTURA u dospelých (vo veku 18 rokov a starších) pacientov je uvedené v tabuľke 1.

Tabuľka 1: Odporúčané dávkovanie SIRTURA u dospelých pacientov

Populácia	Odporúčané dávkovanie	
	1. až 2. týždeň	3. až 24. týždeň
Dospelí (18 rokov a starší)	400 mg perorálne jedenkrát denne	200 mg perorálne trikrát týždenne^a

^a najmenej 48 hodín medzi dávkami

Celkové trvanie liečby SIRTUROM je 24 týždňov. SIRTURO sa má užívať s jedlom.

Pediatrickí pacienti

Odporúčané dávkovanie SIRTURA u pediatrických pacientov (vo veku 5 rokov do menej ako 18 rokov) je založené na telesnej hmotnosti a je uvedené v tabuľke 2.

Tabuľka 2: Odporúčané dávkovanie SIRTURA u pediatrických pacientov (od 5 do menej ako 18 rokov)

Telesná hmotnosť	Odporúčania týkajúce sa dávkovania	
	1. až 2. týždeň	3. až 24. týždeň
15 kg alebo viac až menej ako 20 kg	160 mg perorálne jedenkrát denne	80 mg perorálne trikrát týždenne^a
20 kg alebo viac až menej ako 30 kg	200 mg perorálne jedenkrát denne	100 mg perorálne trikrát týždenne^a
30 kg alebo viac	400 mg perorálne jedenkrát denne	200 mg perorálne trikrát týždenne^a

^a najmenej 48 hodín medzi dávkami

Celkové trvanie liečby SIRTUROM je 24 týždňov. SIRTURO sa má užívať s jedlom.

Trvanie liečby

Celkové trvanie liečby SIRTUROM je 24 týždňov. Keď sa považuje za potrebnú liečba SIRTUROM dlhšia ako 24 týždňov, liečba môže pokračovať až 40 týždňov u dospelých s dávkou 200 mg trikrát týždenne (pozri časti 4.8 a 5.1).

Vynechané dávky

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

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

Ak sa dávka vynechá od tretieho týždňa ďalej, pacient má užiť vynechanú dávku čo najskôr, a potom pokračovať v užívaní trikrát týždenne. Celková dávka SIRTURA počas 7-dňového obdobia nemá prekročiť odporúčanú týždennú dávku (medzi každým užitím musí byť najmenej 24 hodín).

Staršia populácia

Klinické údaje o použití SIRTURA u starších pacientov sú obmedzené (pozri časť 5.2).

Porucha funkcie pečene

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

Porucha funkcie obličiek

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

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť SIRTURA u detí vo veku menej ako 5 rokov alebo s hmotnosťou menej ako 15 kg neboli doteraz stanovené. K dispozícii nie sú žiadne údaje.

SIRTURO sa môže zahrnúť do liečebného režimu pre deti vo veku 5 rokov alebo starších a s hmotnosťou najmenej 15 kg s potvrdenou alebo pravdepodobnou pľúcnou TBC spôsobenou *M. tuberculosis* rezistentnou aspoň na rifampicín a izoniazid, ktorá je diagnostikovaná na základe klinických prejavov a príznakov pľúcnej TBC, vhodného epidemiologického kontextu a v súlade s medzinárodnými/miestnymi odporúčaniami (pozri časť 4.1).

Spôsob podávania

SIRTURO sa má užívať perorálne spolu s jedlom, pretože podanie s jedlom zvyšuje perorálnu biodostupnosť o približne 2-násobok (pozri časť 5.2). Existuje jeden spôsob podávania SIRTURA 100 mg tablety a štyri možnosti podávania SIRTURA 20 mg tablety. Každý spôsob podávania vyžaduje, aby sa SIRTURO užívalo s jedlom.

SIRTURO 100 mg tablety

SIRTURO 100 mg tablety sa majú prehltnúť celé s vodou a užívať s jedlom.

SIRTURO 20 mg tablety

Podávanie 20 mg tabliet pacientom, ktorí **dokážu** prehltnúť celé tablety:

SIRTURO 20 mg tableta sa má prehltnúť vcelku alebo v dvoch rovnakých polovicích rozdelených podľa funkčnej deliacej ryhy s vodou a užívať s jedlom.

Podávanie 20 mg tabliet pacientom, ktorí **nedokážu** prehltnúť celé tablety:

Rozpustená vo vode a podávaná s nápojom alebo mäkkým jedlom

U pacientov, ktorí majú ťažkosti s prehĺtaním celých tabliet, sa môže SIRTURO 20 mg tableta rozpustiť vo vode a podať. Na uľahčenie podávania sa zmes rozpustená vo vode môže ďalej zmiešať s nápojom (napr. voda, mliečny výrobok, jablková šťava, pomarančová šťava, šťava z brusníc alebo sytený nápoj) alebo s mäkkým jedlom (napr. jogurt, jablkové pyré, roztlačený banán alebo ovsená kaša) nasledujúcim spôsobom:

- Rozpustíte tablety vo vode (maximálne 5 tabliet v 5 ml vody) v pohári na pitie.
- Obsah pohára dobre premiešajte, až kým sa tablety úplne nerozpustia, a potom ihneď perorálne podajte obsah pohára s jedlom. Na uľahčenie perorálneho podávania sa zmes rozpustená vo vode môže ďalej zmiešať s najmenej 5 ml nápoja alebo 1 čajovou lyžičkou mäkkého jedla a potom ihneď perorálne podajte obsah pohára.

- Ak celková dávka vyžaduje viac ako 5 tabliet, opakujte vyššie uvedené kroky prípravy s príslušným počtom ďalších tabliet, až kým sa nedosiahne požadovaná dávka.
- Uistite sa, že v pohári nezostali žiadne zvyšky tabliet, opláchnite ho nápojom alebo pridajte ďalšie mäkké jedlo a obsah pohára ihneď podajte perorálne.

Rozdrvené a zmiešané s mäkkým jedlom

SIRTURO 20 mg tableta sa môže rozdrviť a zmiešať s mäkkým jedlom (napr. jogurt, jablkové pyré, roztláčený banán alebo ovsená kaša) bezprostredne pred použitím a podať perorálne. Na zabezpečenie toho, že v nádobe nezostanú žiadne zvyšky tabliet, pridajte ďalšie mäkké jedlo a obsah ihneď podajte.

Informácie o podávaní cez výživovú sondu nájdete v časti 6.6.

4.3 Kontraindikácie

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

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

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

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

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

Rezistencia na bedachilín

Bedachilín sa má používať výlučne vo vhodnej kombinovanej liečbe pľúcnej TBC spôsobenej *M. tuberculosis* rezistentnej aspoň na rifampicin a isoniazid, ako sa odporúča v oficiálnych smerniciach, napríklad od WHO, aby sa zabránilo vzniku rezistencie na bedachilín (pozri časť 4.2).

Predĺženie QT intervalu

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

Začatie liečby SIRTUROM sa neodporúča u pacientov s nasledujúcimi ochoreniami, pokiaľ prínosy bedachilínu neprevažujú nad potenciálnymi rizikami:

- srdcové zlyhávanie;
- QT interval korigovaný metódou Fridericia (QTcF) > 450 ms (potvrdený opakovaným elektrokardiogramom);
- osobná alebo rodinná anamnéza vrodeného predĺženia QT intervalu;
- hypotyreóza v anamnéze alebo pretrvávajúca hypotyreóza;
- bradyarytmia v anamnéze alebo pretrvávajúca bradyarytmia;
- Torsade de Pointes v anamnéze;
- hypokaliémia.

Pri súbežnom podávaní bedachilínu s inými liekmi, ktoré predlžujú QTc interval (vrátane klofazimínu, delamanidu alebo fluorochinolónov) sa očakáva aditívny účinok na predĺženie QT intervalu (pozri časť 4.5). Liečba SIRTUROM sa môže zväžiť po priaznivom posúdení prínosu a rizika a pri monitorovaní EKG.

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

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

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

Hepatologická bezpečnosť

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

Pri užívaní SIRTURA sa treba vyhnúť užívaniu iných hepatotoxických liekov a alkoholu, najmä u pacientov so zníženou rezervou pečene.

Pediatrickí pacienti

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

Liekové interakcie

Induktory CYP3A4

Bedachilín je metabolizovaný CYP3A4. Súbežné podávanie SIRTURA so stredne silnými alebo silnými induktormi CYP3A4 znižuje koncentrácie bedachilínu v plazme a môže znížiť terapeutický účinok SIRTURA. Súbežnému podávaniu SIRTURA so stredne silnými alebo silnými induktormi CYP3A4 používanými systémovo, ako je efavirenz a rifamycíny (t. j. rifampicín, rifapentín a rifabutin), sa preto treba vyhnúť (pozri časť 4.5).

Intolerancia laktózy a deficiencia laktázy

SIRTURO 100 mg tablety

SIRTURO 100 mg tableta obsahuje monohydrát laktózy. Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, celkovým deficitom laktázy alebo glukózo-galaktózovou malabsorpciou nesmú užívať SIRTURO 100 mg tablety.

4.5 Liekové a iné interakcie

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

Induktory CYP3A4

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

a rifabutínu, karbamazepín, fenytoín, ľubovník bodkovaný [*Hypericum perforatum*]) užívaných systémovo.

V štúdií fázy III viedlo súbežné podávanie slabého induktora CYP3A4 nevirapínu a SIRTURA v rámci kombinovanej liečby počas 40 týždňov u pacientov koinfikovaných HIV k miernemu zníženiu priemernej expozície bedachilínu (AUC) v porovnaní s podskupinou bez koinfekcie HIV. Tento rozdiel v expozícii však nebol spojený so znížením terapeutického účinku. Preto pri súbežnom podávaní SIRTURA so slabými induktormi CYP3A4 nie je potrebná úprava dávky.

Inhibítory CYP3A4

Súbežné podávanie SIRTURA a inhibítorov CYP3A4 nemá klinicky relevantný vplyv na expozíciu bedachilínu. Preto je súbežné podávanie SIRTURA a inhibítorov CYP3A4 povolené a nie je potrebná úprava dávky.

Krátkodobé súbežné podávanie bedachilínu a ketokonazolu (silného inhibítora CYP3A4) zdravým dospelým zvýšilo priemernú expozíciu bedachilínu (AUC) o 22 % [90 % IS (12; 32)]. U zdravých dospelých zvýšilo 10 dní súbežného podávania iného silného inhibítora CYP3A4, klaritromycínu, s jednorazovou dávkou bedachilínu priemernú expozíciu bedachilínu (AUC) o 14 % [90 % IS (9; 19)]. Výraznejší účinok na bedachilín sa môže pozorovať pri dlhodobom súbežnom podávaní inhibítorov CYP3A4.

V štúdií fázy III viedlo dlhodobé súbežné podávanie SIRTURA v rámci kombinovanej liečby a lopinaviru/ritonaviru u pacientov koinfikovaných HIV k miernemu zvýšeniu priemernej expozície bedachilínu v 24. týždni v porovnaní s podskupinou bez koinfekcie HIV. Nie je potrebná úprava dávkovania.

V otvorenej štúdií fázy IIb dlhodobé súbežné podávanie klofazimínu a SIRTURA v rámci kombinovanej liečby trvajúcej až 24 týždňov neovplyvnilo expozíciu bedachilínu.

Iné antituberkulotiká

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

V placebom kontrolovanej klinickej štúdií u dospelých s TBC sa nepozoroval významnejší vplyv súbežného podávania SIRTURA na farmakokinetiku etambutolu, kanamycínu, pyrazinamidu, ofloxacínu alebo cykloserínu.

Lieky predlžujúce QT interval

V otvorenej štúdií fázy IIb u dospelých sa v 24. týždni pozorovalo aditívne predĺženie QTcF u 17 pacientov, ktorí súčasne užívali klofazimín (priemerná zmena oproti referenčnej hodnote QTcF 31,9 ms v porovnaní s 12,3 ms u pacientov, ktorí súčasne neužívali klofazimín).

V štúdií fázy III sa pri kombinácii klofazimínu a levofloxacínu so SIRTUROM pozorovalo aditívne predĺženie QTcF (pozri časti 4.4 a 4.8).

V interakčnej štúdií bedachilínu a ketokonazolu u zdravých dospelých sa pozoroval väčší účinok na QTcF po opakovanom podávaní bedachilínu a ketokonazolu v kombinácii ako po opakovanom podávaní jednotlivých liekov (pozri časti 4.4 a 4.8).

Pediatrická populácia

Interakčné štúdie sa uskutočnili len u dospelých.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

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

Dojčenie

Bedachilín sa vylučuje do ľudského mlieka. Limitované hlásenia z publikovanej literatúry uvádzajú vyššie koncentrácie bedachilínu v ľudskom mlieku ako v plazme matky. U jedného dojčeného dieťaťa bola jedna náhodná plazmatická koncentrácia bedachilínu podobná plazmatickej koncentrácii matky; matka mala vysokú koncentráciu bedachilínu v materskom mlieku, s pomerom mlieka k plazme 14:1. Je to v súlade s údajmi zo štúdií na zvieratách (pozri časť 5.3). Dostupné informácie naznačujú, že systémová expozícia u dojčených detí môže dosiahnuť hladiny podobné hladinám pozorovaným u dojčiacich matiek liečených bedachilínom. Klinický dôsledok tejto expozície nie je známy. Ženy liečené bedachilínom nemajú dojčiť.

Fertilita

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

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

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

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Nežiaduce reakcie na SIRTURO boli identifikované na základe údajov z klinických štúdií fázy IIb (kontrolovaných aj nekontrolovaných, C208 a C209) u 335 dospelých pacientov, ktorí dostávali SIRTURO počas 8 týždňov alebo 24 týždňov. V aktívne kontrolovanej štúdii fázy III s 354 pacientmi, ktorí dostávali SIRTURO 40 týždňov alebo 28 týždňov, neboli identifikované žiadne nové nežiaduce reakcie. V týchto štúdiách dostávali pacienti SIRTURO v kombinácii s inými antitumorkovými liekmi.

Najčastejšie nežiaduce reakcie (> 10,0 % pacientov) hlásené počas liečby SIRTUROM v otvorenej štúdii fázy III boli predĺženie QT intervalu (61 % v skupine s liekom SIRTURO oproti 56 % v kontrolnej skupine), nevoľnosť (54 % oproti 63 %), vracanie (54 % oproti 62 %), artralgia (45 % oproti 33 %), zvýšenie hladiny transamináz (30 % oproti 29 %), závraty (18 % oproti 21 %) a bolesť hlavy (17 % oproti 18 %). Prečítajte si súhrn charakteristických vlastností liekov, ktoré sa užívajú v kombinácii so SIRTUROM, s ohľadom na ich príslušné nežiaduce reakcie.

Zoznam nežiaducich reakcií v tabuľkách

Nežiaduce reakcie na SIRTURO na základe hlásených údajov o bezpečnosti zo štúdií fázy II a fázy III u dospelých pacientoch liečených SIRTUROM sú uvedené v tabuľke nižšie.

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

Trieda orgánových systémov	Frekvencia^a	Nežiaduca reakcia
Poruchy nervového systému	Veľmi časté	bolesť hlavy, závrat
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Veľmi časté	žalúdočná nevoľnosť, vracanie
	Časté	diarea
Poruchy pečene a žlčových ciest	Veľmi časté	zvýšenie transamináz ^{b,c}
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	Veľmi časté	artralgia
	Časté	myalgia
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	Veľmi časté	predĺženie QT intervalu na elektrokardiograme ^d

^a Frekvencie odvodené z 2. etapy štúdie fázy III STREAM, ktorá trvala 40 týždňov; čisto perorálna SIRTUROM, levofloxacinom, klofazimínom, etambutolom a pyrazinamidom, doplnená vysokými dávkami izoniazidu a protionamidu počas prvých 16 týždňov (intenzívna fáza).

^b Pojem „zvýšenie transamináz“ zahŕňa zvýšenie AST, zvýšenie ALT, zvýšenie hladiny hepatálnych enzýmov, abnormálna funkcia pečene, hypertransamináziu a zvýšenie transamináz (pozri časť nižšie).

^c Incidencia zvýšených hladín transamináz v kontrolovanej štúdii fázy IIb bola Časté (6,9 % v skupine so SIRTUROM a 1 % v kontrolnej skupine s placebom).

^d Incidencia predĺženého QT intervalu v štúdii fázy IIb bola Časté (2,9 % v skupine so SIRTUROM a 3,8 % v kontrolnej skupine s placebom).

Opis vybraných nežiaducich reakcií

Predĺženie QT intervalu

Klinické štúdie so SIRTUROM u dospelých pacientov s TBC súhrnne poukazujú na mierne (< 10 ms) predĺženie QTcF počas liečby, ktoré možno pripísať M2, hlavnému metabolitu bedachilínu.

V kombinácii s inými liekmi predlžujúcimi QT interval (napr. klofazimín, delamanid alebo fluoroquinolóny) sa pozorovalo predĺženie QTc intervalu nie väčšie ako aditívne (pozri časť 4.5).

V kontrolovanej štúdii fázy IIb (C208) sa priemerné zvýšenia oproti východiskovým hodnotám QTcF pozorovali od prvého vyhodnotenia liečby ďalej (9,9 ms v 1. týždni pre SIRTUROM a 3,5 ms pre placebo). Najväčšie priemerné predĺženie (v 18. týždni) QTcF počas 24 týždňov liečby SIRTUROM bolo 15,7 ms v porovnaní so 6,2 ms v skupine s placebom. Po ukončení liečby SIRTUROM sa QTcF postupne skracoval a v 60. týždni štúdie bola priemerná hodnota podobná ako v skupine s placebom (pozri časť 4.4).

V otvorenej štúdii fázy IIb (C209), kde pacienti bez možnosti liečby dostávali iné lieky predlžujúce QT interval, ktoré sa používajú na liečbu pľúcnej TBC, vrátane klofazimínu, viedlo súbežné užívanie so SIRTUROM k aditívnemu predĺženiu QT intervalu. U pacientov, ktorí užívali SIRTUROM bez iných liekov predlžujúcich QT interval, neboli žiadni pacienti s trvaním QTcF intervalu nad 480 ms a u pacientov, ktorí užívali aspoň dva ďalšie lieky predlžujúce QT interval, bol jeden pacient s dĺžkou QTcF intervalu nad 500 ms.

V kontrolovanej štúdii fázy III, v ktorej 40-týždňová liečba SIRTUROM a aktívna kontrolná liečba zahŕňala klofazimín aj fluoroquinolón, sa priemerná hodnota QTcF postupne predlžovala oproti východiskovej hodnote počas prvých 10 až 14 týždňov, keď sa dosiahlo plató a pozorovalo sa aditívne predĺženie QT intervalu. Najvyššie priemerné predĺženie QTcF oproti východiskovej hodnote bolo 34,5 ms pre skupinu so SIRTUROM a 29,9 ms pre kontrolnú skupinu bez SIRTURA. Počas liečby bolo priemerné predĺženie QTcF v skupine so SIRTUROM o menej ako 10 ms väčšie v porovnaní s kontrolnou skupinou. Po ukončení liečby sa priemerná hodnota QTcF postupne skracovala. Hodnoty QTcF ≥ 500 ms boli pozorované u 5,2 % pacientov v skupine so SIRTUROM v porovnaní so 7,4 % v kontrolnej skupine bez SIRTURA (pozri časti 4.4 a 4.5).

Zvýšenie transamináz

V štúdií C208 (1. a 2. etapa) sa zvýšenia transamináz najmenej 3xULN rozvinuli častejšie v skupine so SIRTUROM (11/101 [10,9 %] verzus 6/104 [5,8 %]) v skupine s placebom. V skupine so SIRTUROM sa väčšina týchto zvýšení vyskytla počas 24-týždňovej liečby a bola reverzibilná. Počas investigačnej fázy 2. etapy štúdie C208 bolo zvýšenie transamináz hlásené u 7/78 (9,0 %) pacientov v skupine liečenej SIRTUROM v porovnaní s 1/80 (1,3 %) v skupine dostávajúcej placebo.

V 2. etape štúdie STREAM boli zvýšené hladiny transamináz hlásené u 63/211 (29,9 %) pacientov v skupine so 40-týždňovou liečbou SIRTUROM v porovnaní s 59/202 (29,2 %) pacientmi v kontrolnej skupine so 40-týždňovou aktívnou liečbou.

Pediatrická populácia

Hodnotenie bezpečnosti bedachilínu je založené na údajoch od 30 pediatrických pacientov vo veku 5 rokov alebo starších s potvrdenou alebo pravdepodobnou pľúcnou TBC spôsobenou *M. tuberculosis* rezistentnou aspoň na rifampicín a izoniazid (pozri časť 5.1).

Celkovo sa nepreukázali žiadne rozdiely v bezpečnostnom profile u dospievajúcich vo veku od 14 rokov do menej ako 18 rokov (N = 15) v porovnaní s profilom pozorovaným v dospeljej populácii.

U pediatrických pacientov vo veku od 5 rokov do menej ako 11 rokov (N = 15) sa najčastejšie nežiaduce reakcie týkali zvýšenia pečeňových enzýmov (5/15, 33 %), hlásených ako zvýšenie ALT/AST a hepatotoxicita; hepatotoxicita viedla k ukončeniu liečby SIRTUROM u troch pacientov. Zvýšenie pečeňových enzýmov bolo reverzibilné po ukončení liečby SIRTUROM a základným režimom. Medzi týmito 15 pediatrickými pacientmi sa počas liečby SIRTUROM nevyskytli žiadne úmrtia.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

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

4.9 Predávkovanie

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

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

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

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

Mechanizmus účinku

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

Farmakodynamické účinky

Bedachilín je aktívny proti kmeňom komplexu *M. tuberculosis* s minimálnou inhibičnou koncentráciou (MIC) v rozmedzí $\leq 0,008$ až 0,25 mg/l. Nepredpokladá sa, že *N*-monodesmetyl metabolit (M2) významne prispieva ku klinickej účinnosti vzhľadom na jeho nižšiu priemernú expozíciu (23 % až 31 %) u ľudí a nižšiu antimykobakteriálnu činnosť (3- až 6-násobne nižšiu) v porovnaní s materským liečivom.

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

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

Farmakokinetický/farmakodynamický vzťah

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

Mechanizmus rezistencie

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

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

Hraničné hodnoty testovania citlivosti

Interpretačné kritériá MIC (minimálna inhibičná koncentrácia) pre testovanie citlivosti boli stanovené Európskym výborom pre testovanie antimikrobiálnej citlivosti (EUCAST) pre bedachilín a sú uvedené tu: https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints_en.xlsx

Bežne citlivé kmene

Mycobacterium tuberculosis

Organizmy s prirodzenou rezistenciou

Mycobacterium xenopi

Mycobacterium novocastrense

Mycobacterium shimoidei

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Placebom kontrolovaná dvojito zaslepená randomizovaná štúdia fázy IIb (C208) hodnotila antibakteriálnu aktivitu, bezpečnosť a znášateľnosť SIRTURA u novo diagnostikovaných dospelých pacientov s testom spúta pozitívnym na pľúcnu TBC spôsobenú *M. tuberkulózou* rezistentnú aspoň na rifampicín a izoniazid, vrátane pacientov s rezistenciou na injekčné lieky druhej línie alebo fluorochinolóny. Pacienti 24 týždňov dostávali buď SIRTURO (N = 79) alebo placebo (N = 81) v kombinácii s prioritným 5-zložkovým základným režimom liečby pozostávajúcim z etionamidu, kanamycínu, pyrazinamidu, ofloxacinu a cykloserínu/terizidónu. SIRTURO sa podávalo v dávke 400 mg jedenkrát denne počas prvých 2 týždňov a v dávke 200 mg 3-krát týždenne počas nasledujúcich 22 týždňov. Po 24-týždňovom období skúmania základný režim pokračoval do zavŕšenia 18 alebo 24 mesiacov celkovej liečby. Záverečné vyhodnotenie sa uskutočnilo v 120. týždni. Hlavné demografické údaje pre ITT populáciu bolinasledovné: 63,1 % bolo mužov, priemerný vek 34 rokov, 35 % bolo černochoch a 15 % bolo HIV pozitívnych. Kavitácia v jednej polovici pľúc bola pozorovaná u 58 % pacientov a v oboch pľúcach bola pozorovaná u 16 %. U pacientov v populácii mITT s plne charakteristickou rezistenciou bolo 76 % (85/112) infikovaných kmeňom *M. tuberculosis* rezistentným na rifampicín a izoniazid a 24 % (27/112) kmeňom *M. tuberculosis* rezistentným aj na injekčné lieky druhej línie alebo fluorochinolóny.

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

V skupine so SIRTUROM sa nepozorovali žiadne alebo len minimálne rozdiely v čase do zmeny kultivácie a v podieloch zmeny kultivácie medzi pacientmi s kmeňom *M. tuberculosis* rezistentným na rifampicín a izoniazid a pacientmi s kmeňom *M. tuberculosis* rezistentným aj na injekčné lieky druhej línie alebo fluorochinolóny.

Podiel odpovedí v 24. a 120. týždni (t. j. približne 6 mesiacov po kompletnom ukončení liečby) sa uvádza v Tabuľke 3.

Tabuľka 3: Stav zmeny kultivácie v štúdiu C208

Stav zmeny kultivácie, n (%)	Populácia mITT			
	N	SIRTURO/BR	N	Placebo/BR
Celkový respondér v 24. týždni	66	52 (78,8 %)	66	38 (57,6 %)
Pacienti s kmeňom <i>M. tuberculosis</i> rezistentným na rifampicín a izoniazid	39	32 (82,1 %)	45	28 (62,2 %)
Pacienti s kmeňom <i>M. tuberculosis</i> rezistentným na rifampicín a izoniazid, ako aj na injekčné lieky druhej línie alebo fluorochinolóny	15	11 (73,3 %)	12	4 (33,3 %)
Celkový nerespondér ^a v 24. týždni	66	14 (21,2 %)	66	28 (42,4 %)

Celkový respondér v 120. týždni	66	41 (62,1 %)	66	29 (43,9 %)
Pacienti s kmeňom <i>M. tuberculosis</i> rezistentným na rifampicín a izoniazid	39 ^b	27 (69,2 %)	46 ^{b,c}	20 (43,5 %)
Pacienti infikovaní kmeňom <i>M. tuberculosis</i> rezistentným na rifampicín a izoniazid, ako aj na injekčné lieky druhej línie alebo fluorochinolóny	15 ^b	9 (60,0 %)	12 ^b	5 (41,7 %)
Celkový nerespondér ^a v 120. týždni	66	25 (37,9 %)	66	37 (56,1 %)
<i>Zlyhanie zmeny</i>	66	8 (12,1 %)	66	15 (22,7 %)
<i>Recidíva</i> ^d	66	6 (9,1 %)	66	10 (15,2 %)
<i>Ukončenie, ale so zmenou</i>	66	11 (16,7 %)	66	12 (18,2 %)

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

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

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

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

Počas štúdie zomrelo 12,7 % (10/79) pacientov v skupine s liečbou SIRTUROM (N = 79) v porovnaní s 3,7 % (3/81) pacientov v skupine s placebom (N = 81). Počas podávania SIRTURA došlo k jednému úmrtiu. Medián času do úmrtia zvyšných deviatich pacientov bol 344 dní od posledného podania SIRTURA. V skupine liečenej SIRTUROM bola najčastejšou príčinou úmrtia podľa hlásenia skúšajúceho tuberkulóza (5 pacientov). Príčiny úmrtia zvyšných pacientov liečených SIRTUROM boli rôzne. Počas štúdie sa u žiadneho z pacientov, ktorí zomreli, nepreukázalo predchádzajúce významné predĺženie QTcF ani klinicky významná dysrytmia.

Štúdia C209 hodnotila bezpečnosť, znášanlivosť a účinnosť 24-týždňovej liečby s odslepeným SIRTUROM ako súčasť individualizovanej liečby u 233 dospelých pacientov, ktorí mali pozitívny test spúta v rámci 6 mesiacov pred vyšetrením. Do štúdie boli zahrnutí pacienti s kmeňmi *M. tuberculosis* všetkých troch kategórií rezistencie (rezistentné na rifampicín a izoniazid, rezistentné aj na injekčné lieky druhej línie alebo fluorochinolóny a rezistentné aj na injekčné lieky druhej línie a fluorochinolóny).

Primárny cieľ účinnosti bol čas do zmeny kultivácie spúta počas liečby SIRTUROM (medián 57 dní u 205 pacientov s dostatočnými údajmi). V 24. týždni bola zmena kultivácie spúta pozorovaná u 163/205 (79,5 %) pacientov. Podiely zmeny boli v 24. týždni najvyššie (87,1 %; 81/93) u pacientov s izolátmi *M. tuberculosis* rezistentnými len na rifampicín a izoniazid, 77,3 % (34/44) u pacientov s pľúcnou TBC spôsobenou *M. tuberculosis* rezistentnou na rifampicín, izoniazid, injekčné lieky druhej línie alebo fluorochinolóny a najnižšie (54,1 %; 20/37) u pacientov s izolátmi *M. tuberculosis* rezistentnými na rifampicín, izoniazid, injekčné lieky druhej línie a fluorochinolóny. Rozsah rezistencie na základe výsledkov testovania citlivosti na lieky v centrálnom laboratóriu nebol dostupný pre 31 pacientov v populácii mITT. Títo pacienti boli vylúčení z analýzy podskupín podľa stupňa rezistencie kmeňa *M. tuberculosis*.

V 120. týždni bola zmena kultivácie spúta pozorovaná u 148/205 (72,2 %) pacientov. Podiely zmeny boli v 120. týždni najvyššie (73,1 %; 68/93) u pacientov s izolátmi *M. tuberculosis* rezistentnými len na rifampicín a isoniazid, 70,5 % (31/44) u pacientov s pľúcnou TBC spôsobenou *M. tuberculosis* rezistentnou na rifampicín, isoniazid, injekčné lieky druhej línie alebo fluorochinolóny a najnižšie (62,2 %; 23/37) u pacientov s izolátmi *M. tuberculosis* rezistentnými na rifampicín, isoniazid, injekčné lieky druhej línie a fluorochinolóny.

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

V otvorenej štúdii C209 zomrelo 6,9 % (16/233) pacientov. Najčastejšou príčinou úmrtia podľa hlásenia skúšajúceho bola tuberkulóza (9 pacientov). U ôsmich z deviatich pacientov, ktorí zomreli na tuberkulózu, nedošlo k zmene alebo k recidíve. Príčiny úmrtia zvyšných pacientov boli rôzne.

Druhá etapa štúdie STREAM bola otvorená, multicentrická, aktívne kontrolovaná, randomizovaná štúdia fázy III, ktorá sa uskutočnila s cieľom vyhodnotiť účinnosť a bezpečnosť SIRTURA podávaného spolu s inými perorálnymi liekmi proti TBC počas 40 týždňov u pacientov s testom spúta pozitívnym na pľúcnu TBC spôsobenú *M. tuberculosis*, ktorá bola rezistentná aspoň na rifampicín, dodatočne s rezistenciou na isoniazid alebo bez nej a/alebo na injekčné lieky druhej línie alebo fluorochinolóny (ale nie na obe).

Pacienti boli randomizovaní do jednej zo štyroch liečebných skupín:

- Skupina A (N = 32): lokálne používaná liečba v súlade s usmerneniami WHO z roku 2011 s odporúčanou dĺžkou liečby 20 mesiacov
- Skupina B (N = 202): 40-týždňová kontrolná liečba moxifloxacinom alebo levofloxacinom, kľofazimínom, etambutolom, pyrazinamidom, doplnená injekčným kanamycínom, vysokými dávkami isoniazidu a protionamidu počas prvých 16 týždňov (intenzívna fáza)
- Skupina C (N = 211): 40-týždňová čisto perorálna liečba SIRTUROM, levofloxacinom, kľofazimínom, etambutolom a pyrazinamidom, doplnená vysokými dávkami isoniazidu a protionamidu počas prvých 16 týždňov (intenzívna fáza)
- Skupina D (N = 143): 28-týždňová liečba pozostávajúca zo SIRTURA, levofloxacinu, kľofazimínu a pyrazinamidu doplnená injekčným kanamycínom a vyššou dávkou isoniazidu počas prvých 8 týždňov (intenzívna fáza)

SIRTURO sa podávalo ako 400 mg jedenkrát denne počas prvých 2 týždňov a 200 mg 3-krát týždenne počas nasledujúcich 38 týždňov (v skupine C) alebo 26 týždňov (v skupine D). Zmeny v liečebnom režime boli povolené podľa uváženia skúšajúceho vo všetkých skupinách.

Zaradovanie do skupín A a D zastavené predčasne z dôvodu zmien v štandardnej liečbe TBC.

Primárnym cieľom bolo posúdiť, či podiel pacientov s priaznivým výsledkom účinnosti v skupine C nebol v 76. týždni nižší ako v skupine B.

Primárnym ukazovateľom účinnosti bol podiel pacientov s priaznivým výsledkom v 76. týždni. Priaznivý výsledok v 76. týždni bol definovaný ako posledné 2 po sebe nasledujúce kultivácie negatívne a bez nepriaznivého výsledku. Nepriaznivý výsledok v 76. týždni zahŕňal klinicky relevantné zmeny v liečbe, úmrtnosť zo všetkých príčin, aspoň 1 z posledných 2 pozitívnych výsledkov kultivácie alebo žiadne výsledky kultivácie počas 76. týždňa.

V celkovej skúmanej populácii (N = 588) bolo 59,9 % mužov, medián veku bol 32,7 roka, 47,3 % bolo ázijského pôvodu, 36,6 % bolo černochoch, 16,2 % bolo belochov a 16,5 % bolo koinfikovaných HIV. Väčšina pacientov mala kavitáciu (73,1 %), pričom 55,3 % pacientov malo viacero kavít. Z 543 pacientov v populácii na zisťovanie primárnej účinnosti (mITT populácia, definovaná ako pacienti s pozitívnou kultiváciou na *M. tuberculosis* pri skríningu alebo randomizácii) bolo 12,5 % izolátov *M. tuberculosis* u pacientov rezistentných na rifampicín a zároveň citlivých na isoniazid, 76,4 % malo rezistenciu aspoň na rifampicín a isoniazid a 11 % malo rezistenciu na rifampicín, isoniazid a buď injekčné lieky druhej línie, alebo fluorochinolóny.

Tabuľka 4 ukazuje podiel pacientov s priaznivým alebo nepriaznivým výsledkom v 76. týždni v 2. etape štúdie fázy III STREAM. Podiel pacientov s priaznivým výsledkom v 76. týždni bol 82,7 % v skupine C v porovnaní so 71,1 % v skupine B. Hlavným dôvodom nepriaznivého výsledku v oboch skupinách bolo predĺženie alebo úprava prideleného liečebného režimu. Obmedzenia štúdie zahŕňali otvorený dizajn štúdie; zmeny v pridelených liečebných režimov boli povolené v prípade zlyhania liečby, rekurencie alebo závažnej toxicity.

Tabuľka 4: Primárna analýza v 2. etape štúdie STREAM (štúdia fázy III)

	Populácia mITT	
	SIRTURO ^a (N = 196)	Aktívna kontrola ^b (N = 187)
Priaznivé výsledky v 76. týždni n (%)	162 (82,7)	133 (71,1)
Nepriaznivé výsledky v 76. týždni n (%)	34 (17,3)	54 (28,9)
Dôvody nepriaznivého výsledku do 76. týždňa^c		
Úprava alebo predĺženie liečby	16 (8,2)	43 (23,0)
Žiadne výsledky kultivácie počas 76. týždňa	12 (6,1 %)	7 (3,7)
Úmrtie do 76. týždňa	5 (2,6)	2 (1,1)
Aspoň jedna z posledných dvoch kultivácií pozitívna v 76. týždni	1 (0,5)	2 (1,1)

mITT = modifikovaný úmysel liečiť

^a Skupina C: 40-týždňový, čisto perorálny režim so SIRTUROM, levofloxacinom, klofazimínom, etambutolom a pyrazinamidom, doplnený vysokými dávkami izoniazidu a protionamidu počas prvých 16 týždňov (intenzívna fáza).

^b Skupina B: 40-týždňová kontrolná liečba moxifloxacinom alebo levofloxacinom, klofazimínom, etambutolom, pyrazinamidom, doplnený injekčným kanamycinom, vysokými dávkami izoniazidu a protionamidu počas prvých 16 týždňov (intenzívna fáza)

^c Pacienti boli klasifikovaní podľa prvej udalosti, ktorá viedla u pacienta k nepriaznivému výsledku. Z pacientov s nepriaznivým výsledkom v 76. týždni v kontrolnej skupine malo 29 pacientov zmenu liečby oproti pridelennej liečbe, ktorá zahŕňala SIRTURO ako súčasť záchranného režimu.

Frekvencia úmrtí bola v jednotlivých liečebných skupinách podobná až do 132. týždňa. V skupine so 40-týždňovou liečbou SIRTUROM zomrelo 11/211 (5,2 %) pacientov; najčastejšia príčina úmrtia súvisela s TBC (5 pacientov). V kontrolnej skupine so 40-týždňovou aktívnou liečbou zomrelo 8/202 (4,0 %) pacientov vrátane 4 z 29 pacientov, ktorí dostávali SIRTURO ako súčasť záchrannnej liečby; najčastejšia príčina úmrtia súvisela s respiračnou patológiou. Upravený rozdiel v podiele fatálnych nežiaducich udalostí medzi skupinou, ktorá dostávala 40 týždňov SIRTURO, a kontrolnou skupinou so 40-týždňovou aktívnou liečbou bol 1,2 % [95 % IS (-2,8 %; 5.2 %)].

Pediatrická populácia

Farmakokinetika, bezpečnosť a znášanlivosť SIRTURA v kombinácii so základným režimom boli hodnotené v štúdií C211, jednoramennej otvorenej štúdií fázy II s viacerými kohortami zahŕňajúcej 30 pacientov s potvrdenou alebo pravdepodobnou pľúcnou TBC spôsobenou *M. tuberculosis* rezistentnou aspoň na rifampicín a izoniazid.

Pediatrickí pacienti (vo veku od 12 rokov do menej ako 18 rokov)

U 15 pacientov bol medián veku 16 rokov (rozsah: 14 až 17 rokov), ich hmotnosť bola 38 až 75 kg, 80 % bolo ženského pohlavia, 53 % černosi, 33 % belosi a 13 % Ázijci. Pacienti mali ukončiť najmenej 24-týždňovú liečbu SIRTUROM podávanú ako 400 mg jedenkrát denne počas prvých 2 týždňov a 200 mg 3-krát týždenne počas nasledujúcich 22 týždňov použitím 100 mg tabliet.

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

Pediatrickí pacienti (vo veku od 5 rokov až menej ako 12 rokov)

U 15 pacientov bol medián veku 7 rokov (rozsah: 5 až 10 rokov), ich hmotnosť bola 14 až 36 kg, 60 % boli dievčatá, 60 % černosi, 33 % belosi a 7 % Ázijci. Pacienti mali ukončiť najmenej 24-týždňovú liečbu SIRTUROM podávanú ako 200 mg jedenkrát denne počas prvých 2 týždňov a 100 mg 3-krát týždenne počas nasledujúcich 22 týždňov s použitím 20 mg tabliet.

V podskupine pacientov s pozitívnou kultiváciou pľúcnej TBC na začiatku liečby viedla liečba režimom zahŕňajúcim bedachilín v 24. týždni ku konverzii na negatívnu kultiváciu u 100 % (3/3 mikrobiologicky hodnotiteľných pacientov).

Európska agentúra pre lieky udelila odklad z povinnosti predložiť výsledky štúdií so SIRTUROM v jednej alebo vo viacerých podskupinách pediatrickej populácie v liečbe *M. tuberculosis* rezistentnej aspoň na rifampicín a isoniazid (informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetické vlastnosti bedachilínu sa hodnotili u zdravých dospelých osôb a u pacientov vo veku 5 rokov a starších s aktívnou TBC. Expozícia bedachilínu bola nižšia u pacientov s pľúcnou TBC spôsobenou *M. tuberculosis* rezistentnou aspoň na rifampicín a isoniazid ako u zdravých dospelých.

U dospelých pacientov s pľúcnou TBC bola po 2 týždňoch podávania 400 mg bedachilínu jedenkrát denne priemerná hodnota (SD) C_{max} a AUC_{24h} , ng·h/ml 3 060 (1 124) ng/ml a 41 510 (15 064) ng·h/ml v uvedenom poradí pre bedachilín a 326 (135) ng/ml a 7 267 (3 029) ng·h/ml v uvedenom poradí pre metabolit M2. Po 38 týždňoch podávania 200 mg bedachilínu trikrát týždenne bola priemerná hodnota (SD) C_{max} a AUC_{168h} , ng·h/ml 1 787 (666) ng/ml a 168 376 (74 476) ng·h/ml v uvedenom poradí pre bedachilín a 246 (103) ng/ml a 39 540 (17 220) ng·h/ml v uvedenom poradí pre metabolit M2.

Absorpcia

Maximálne koncentrácie v plazme (C_{max}) sú zvyčajne dosiahnuté približne 5 hodín po podaní dávky. C_{max} a plocha pod krivkou plazmatickej koncentrácie a času (AUC) sa úmerne zvyšovali až do jednorazovej dávky 700 mg a podávania 400 mg jedenkrát denne počas 14 dní. Podanie bedachilínu s jedlom zvýšilo relatívnu biodostupnosť o približne 2-násobok v porovnaní s podaním nalačno. Preto sa na zosilnenie perorálnej biodostupnosti má bedachilín užívať spolu s jedlom.

Distribúcia

Viazanie bedachilínu na bielkoviny v plazme je > 99,9 % u všetkých skúšaných druhov živočíchov, vrátane ľudí. Viazanie aktívneho metabolitu M2 na bielkoviny v plazme je u ľudí minimálne 99,8 %. U zvierat sa bedachilín a M2 rozsiahle distribuujú do väčšiny tkanív, absorpcia v mozgu je však nízka.

Biotransformácia

CYP3A4 je hlavným izoenzýmom CYP podieľajúcim sa *in vitro* na metabolizme bedachilínu a na vzniku a metabolizme M2.

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

Bedachilín a M2 neboli substrátmi P-gp *in vitro*. Bedachilín bol slabým substrátom OCT1, OATP1B1 a OATP1B3 *in vitro*, zatiaľ čo M2 nebol. Bedachilín nebol substrátom MRP2 a BCRP *in vitro*. Bedachilín a M2 neinhibovali *in vitro* transportéry P-gp, OATP1B1, OATP1B3, BCRP, OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, MATE1 a MATE2 v klinicky relevantných koncentráciách. *In vitro* štúdia

naznačila potenciál bedachilínu inhibovať BCRP pri koncentráciách dosiahnutých v čreve po perorálnom podaní. Klinická významnosť nie je známa.

Eliminácia

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

Osobitné skupiny pacientov

Porucha funkcie pečene

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

Porucha funkcie obličiek

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

V analýze farmakokinetiky v populácii u pacientov s tuberkulózou, ktorí boli liečení SIRTUROM 200 mg trikrát za týždeň, sa nezistil vplyv klírensu kreatinínu (rozpätie: 40 až 227 ml/min) na farmakokinetické parametre bedachilínu. Z toho dôvodu sa neočakáva klinicky významný účinok ľahkej alebo stredne ťažkej poruchy funkcie obličiek na expozíciu bedachilínu. U pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu < 30 ml/min) alebo u pacientov s poruchou obličiek v koncovom štádiu, ktoré si vyžadujú hemodialýzu alebo peritoneálnu dialýzu, však môžu byť koncentrácie bedachilínu zvýšené z dôvodu zmenenej absorpcie, distribúcie a metabolizmu liečiva sekundárne k dysfunkcii obličiek. Keďže sa bedachilín vysoko viaže na bielkoviny v plazme, nie je pravdepodobné, že ho hemodialýza alebo peritoneálna dialýza z plazmy výrazne odstráni.

Pediatrickí pacienti

U pediatrických pacientov vo veku od 5 rokov do menej ako 18 rokov s telesnou hmotnosťou 15 kg až menej ako 30 kg je priemerná plazmatická expozícia bedachilínu (AUC_{168h}) v 24. týždni predikovaná na 152 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ (90 % predikčný interval: 54,3-313 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$) pri liečbe odporúčaným dávkovacím režimom založeným na telesnej hmotnosti. U pediatrických pacientov s hmotnosťou od 30 do 40 kg je v 24. týždni predikovaná vyššia (priemer: 229 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$; 90 % predikčný interval: 68,0-484 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$) priemerná plazmatická expozícia bedachilínu (AUC_{168h}) v porovnaní s dospelými pacientami. U pediatrických pacientov vo veku od 5 rokov do menej ako 18 rokov s telesnou hmotnosťou vyššou ako 40 kg je priemerná plazmatická expozícia bedachilínu (AUC_{168h}) v 24. týždni predikovaná na 165 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ (90 % predikčný interval: 51,2-350 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$) pri liečbe odporúčaným dávkovacím režimom založeným na telesnej hmotnosti. Priemerná plazmatická expozícia bedachilínu (AUC_{168h}) v 24. týždni bola u dospelých predikovaná na 127 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ (90 % predikčný interval: 39,7-249 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$).

Farmakokinetika SIRTURA u pediatrických pacientov mladších ako 5 rokov alebo s hmotnosťou menej ako 15 kg nebola stanovená.

Starší pacienti

V analýze farmakokinetiky v populácii u pacientov s tuberkulózou, ktorí boli liečení SIRTUROM, sa nezistil vplyv veku na farmakokinetiku bedachilínu.

U piatich pacientov vo veku 65 až 69 rokov bola systémová expozícia bedachilínu podobná expozícii ostatných dospelých.

Rasa

V analýze farmakokinetiky v populácii u pacientov s tuberkulózou, ktorí boli liečení SIRTUROM, sa zistilo, že expozícia bedachilínu je nižšia u černochovo ako u pacientov z iných rás. Táto nižšia expozícia bedachilínu u černošských pacientov nebola v klinických štúdiách spojená s nižšou účinnosťou a nie je potrebná žiadna úprava dávky.

Pohlavie

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

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

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

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

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

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

V štúdii toxicity u juvenilných potkanov bola hladina bez pozorovaných nežiaducich účinkov (NOAEL) 15 mg/kg/deň (maximálna dávka 45 mg/kg/deň) pri pozorovaniach difúzneho zápalu a/alebo degenerácie kostrového svalu (reverzibilné), pažeráka (reverzibilné) a jazyka (reverzibilné), hypertrofie pečene (reverzibilné) a kortikomedulárnej renálnej mineralizácie (čiastočné zotavenie u samcov a žiadne zotavenie u samíc do 8 týždňov po ukončení expozície). NOAEL zodpovedá plazmatickej hodnote AUC_{24h} 13,1 resp. 35,6 µg.h/ml bedachilínu (~ 0,7-násobok klinickej dávky) a 10,5 resp. 16,3 µg.h/ml N-monodemetyl metabolitu bedachilínu (M2) u samcov resp. samíc (~ 1,8-násobok klinickej dávky).

Hodnotenie environmentálneho rizika (ERA)

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

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

SIRTURO 20 mg tableta

mikrokryštalická celulóza

krospovidón

koloidný oxid kremičitý bezvodý

hypromelóza

polysorbát 20

sodná soľ stearylumarátu

SIRTURO 100 mg tableta

monohydrát laktózy

kukurličný škrob

hypromelóza

polysorbát 20

mikrokryštalická celulóza

sodná soľ kroscarmelózy

koloidný oxid kremičitý

stearát horečnatý

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

SIRTURO 20 mg tablety

- 3 roky

SIRTURO 100 mg tablety

- 3 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

SIRTURO 20 mg tablety

Uchovávajúte v pôvodnom obale a obal udržiavajte dôkladne uzavretý na ochranu pred svetlom a vlhkosťou. Neodstraňujte vysušovadlo.

SIRTURO 100 mg tablety

Uchovávajúte v pôvodnom obale alebo balení na ochranu pred svetlom.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

SIRTURO 20 mg tablety

Biela, nepriehľadná fľaša z polyetylénu s vysokou hustotou (HDPE) s detským bezpečnostným polypropylénovým (PP) uzáverom s hliníkovou tesniacou fóliou. Každá fľaša obsahuje 60 tabliet a silikagelové vysušovadlo.

SIRTURO 100 mg tablety

Fľaša z bieleho HDPE s detským bezpečnostným PP uzáverom s hliníkovou tesniacou fóliou obsahujúca 188 tabliet.

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

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

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

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

SIRTURO 20 mg tableta sa môže podávať aj cez výživovú sondu (8 francúzskych jednotiek alebo väčšia) nasledovne:

- Rozpustíte 5 tabliet alebo menej v 50 ml nesýtenej vody a dobre premiešajte. Zmes má byť biela až takmer biela s predpokladanými viditeľnými časticami.
- Ihneď podajte cez výživovú sondu.
- Opakujte s ďalšími tabletami, kým sa nedosiahne požadovaná dávka.
- Opláchnite a prepláchnite ďalšími 25 ml vody, aby ste sa uistili, že nezostali žiadne zvyšky tabliet v materiáloch použitých na prípravu alebo vo výživovej sonde.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

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

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 5. marec 2014
Dátum posledného predĺženia registrácie: 20. december 2022

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

DD/MM/YYYY

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

PRÍLOHA II

- A. VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

A. VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcu zodpovedného za uvoľnenie šarže

Janssen Pharmaceutica NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgicko

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

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

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

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

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

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

- **Plán riadenia rizík (RMP)**

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

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

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

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**ŠKATUĽA****1. NÁZOV LIEKU**

SIRTURO 20 mg tablety
bedachilín

2. LIEČIVO

Jedna tableta obsahuje bedachilín fumarát, čo zodpovedá 20 mg bedachilínu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Pre ďalšie informácie si pozrite písomnú informáciu pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

60 tabliet

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

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

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

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte v pôvodnom obale a obal udržiavajte dôkladne uzavretý na ochranu pred svetlom a vlhkosťou. Neodstraňujte vysušovadlo.

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

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

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/13/901/003

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

sirturo 20 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód s jedinečným identifikátorom

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VNÚTORNOM OBALE**NÁLEPKA NA FLEAŠI****1. NÁZOV LIEKU**

SIRTURO 20 mg tablety
bedachilín

2. LIEČIVO

Jedna tableta obsahuje bedachilín fumarát, čo zodpovedá 20 mg bedachilínu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK**4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

60 tabliet

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

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

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

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte v pôvodnom obale a obal udržiavajte dôkladne uzavretý na ochranu pred svetlom a vlhkosťou. Neodstraňujte vysušovadlo.

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

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

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII
--

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/13/901/003

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME
--

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

ŠKATUĽA

1. NÁZOV LIEKU

SIRTURO 100 mg tablety
bedachilín

2. LIEČIVO

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

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje monohydrát laktózy.

Pre ďalšie informácie si pozrite písomnú informáciu pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

188 tabliet

5. SPÔSOB A CESTA PODÁVANIA

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

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

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

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

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

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

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

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/13/901/001

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

sirturo 100 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód s jedinečným identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VNÚTORNOM OBALE**NÁLEPKA NA FLEAŠI****1. NÁZOV LIEKU**

SIRTURO 100 mg tablety
bedachilín

2. LIEČIVO

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

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje monohydrát laktózy.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

188 tabliet

5. SPÔSOB A CESTA PODÁVANIA

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

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

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

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

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

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII
--

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/13/901/001

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME
--

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

ŠKATUĽA

1. NÁZOV LIEKU

SIRTURO 100 mg tablety
bedachilín

2. LIEČIVO

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

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje monohydrát laktózy.

Pre ďalšie informácie si pozrite písomnú informáciu pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

24 tabliet

5. SPÔSOB A CESTA PODÁVANIA

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

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

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

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

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

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

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

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/13/901/002

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

sirturo 100 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód s jedinečným identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

BLISTER

1. NÁZOV LIEKU

SIRTURO 100 mg tablety
bedachilín

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Janssen-Cilag International NV

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. INÉ

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa

SIRTURO 20 mg tablety bedachilín

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

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

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

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

1. Čo je SIRTURO a na čo sa používa

SIRTURO obsahuje liečivo bedachilín.

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

SIRTURO sa používa na liečbu tuberkulózy, ktorá postihuje pľúca, keď sa ochorenie stalo rezistentné aspoň na rifampicín a izoniazid, čo sú tiež antibiotiká.

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

Používa sa u dospelých a detí (5 rokov a viac s hmotnosťou najmenej 15 kg).

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete SIRTURO

Neužívajte SIRTURO

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

Upozornenia a opatrenia

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

- ste mali nezvyčajný záznam aktivity srdca na elektrokardiograme (EKG) alebo zlyhanie srdca;
- sa u vás alebo vo vašej rodine v minulosti vyskytlo ochorenie srdca nazývané „vrodený syndróm dlhého QT“;
- užívate akékoľvek iné lieky, pretože niektoré môžu zvýšiť riziko vedľajších účinkov;
- máte zníženú funkciu štítnej žľazy. Objaví sa to v krvných testoch;
- máte ochorenie pečene alebo ak pravidelne pijete alkohol;
- máte nízku hladinu draslíka v krvi. Objaví sa to v krvných testoch;
- ste infikovaný vírusom ľudskej imunitnej nedostatočnosti (HIV).

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

Deti a dospievajúci

Predpokladá sa, že u dospievajúcich s hmotnosťou 30 až 40 kg budú hladiny SIRTURA v krvi vyššie ako u dospelých. Môže to súvisieť so zvýšeným rizikom nezvyčajného záznamu aktivity srdca na EKG (nazýva sa predĺženie intervalu QT) alebo zvýšenými hladinami pečeňových enzýmov (preukázané v krvnom teste). Predtým, ako začnete užívať SIRTURO, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru.

Tento liek nepodávajte deťom mladším ako 5 rokov alebo s hmotnosťou menej ako 15 kg, pretože u týchto pacientov nebol skúmaný.

Iné lieky a SIRTURO

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

Príklady liekov, ktoré môžu užívať pacienti s pľúcnou tuberkulózou spôsobenou *M. tuberculosis* rezistentnou aspoň na rifampicín a isoniazid a ktoré môžu potenciálne ovplyvniť SIRTURO, sú nasledovné:

Liek (názov liečiva)	Účel lieku
rifampicín, rifapentín, rifabutín	na liečbu niektorých infekcií ako tuberkulóza (antimykobakteriálne látky)
efavirenz, etravirín	na liečbu infekcie HIV (antiretrovírusové nenukleozidové inhibítory reverznej transkriptázy)
karbamazepín, fenytoín	na liečbu epileptických kŕčov (antikonvulzíva)
ľubovník bodkovaný (<i>Hypericum perforatum</i>)	rastlinný produkt na úľavu od úzkosti

SIRTURO a alkohol

Kým užívate SIRTURO, nepite alkohol.

Tehotenstvo a dojčenie

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

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

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

3. Ako užívať SIRTURO

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

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

Použitie u detí (5 rokov a viac a s hmotnosťou od 15 kg do 20 kg)

Koľko lieku užiť

SIRTURO budete užívať 24 týždňov.

Prvé 2 týždne:

- Užívajte 160 mg **jedenkrát denne**.

Od 3. do 24. týždňa:

- Užívajte 80 mg jedenkrát denne iba **3 dni každého týždňa**.

- Zakaždým, keď užijete SIRTURO, musí nasledovať aspoň 48 hodinová prestávka. Napríklad od 3. týždňa ďalej môžete každý týždeň užiť SIRTURO v pondelok, v stredu a v piatok.

Použitie u detí (5 rokov a viac a s hmotnosťou od 20 kg do 30 kg)

Koľko lieku užiť

SIRTURO budete užívať 24 týždňov.

Prvé 2 týždne:

- Užívajte 200 mg **jedenkrát denne**.

Od 3. do 24. týždňa:

- Užívajte 100 mg jedenkrát denne iba **3 dni každého týždňa**.
- Zakaždým, keď užijete SIRTURO, musí nasledovať aspoň 48 hodinová prestávka. Napríklad od 3. týždňa ďalej môžete každý týždeň užiť SIRTURO v pondelok, v stredu a v piatok.

Použitie u dospelých a detí (5 rokov a viac a s hmotnosťou najmenej 30 kg)

Koľko lieku užiť

SIRTURO budete užívať 24 týždňov.

Prvé 2 týždne:

- Užite 400 mg **jedenkrát denne**.

Od 3. do 24. týždňa:

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

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

Užívanie tohto lieku

- SIRTURO užívajte vždy spolu s jedlom. Jedlo je dôležité, aby sa dosiahli správne hladiny lieku v tele.

Ak dokážete tablety prehltnúť

- Tablety prehltnite a zapite vodou – tablety sa môžu užívať celé alebo rozdelené na polovicu.

Ak nedokážete tablety prehltnúť

- Ak nedokážete tablety SIRTURO prehltnúť, môžete:
 - **Zmiešať ich s vodou:** zmiešajte najviac 5 tabliet na jednu čajovú lyžičku vody až do úplného rozmiešania.
 - Zmes okamžite prehltnite **alebo**
 - Na pomoc pri užívaní SIRTURA môžete pridať aspoň jednu ďalšiu čajovú lyžičku vody (alebo iného nápoja) alebo mäkkého jedla a zmiešať.
 - Na miešanie môžete použiť nasledujúce nápoje: vodu, mliečny výrobok, jablkovú šťavu, pomarančovú šťavu, šťavu z brusníc alebo sytené nápoje. Na zmiešanie môžete použiť nasledujúce mäkké potraviny: jogurt, jablkové pyré, roztláčené banány alebo ovsenú kašu.
 - Zmes okamžite prehltnite.
 - Opakujte s viacerými tabletami, kým neužijete celú dávku.
 - Uistite sa, že v nádobe nezostali žiadne kúsky tablety – vypláchnite väčším množstvom nápoja alebo mäkkého jedla a zmes okamžite prehltnite.
 - **Rozdrviť tablety a zmiešať s mäkkým jedlom:** Môžete použiť mäkké jedlo, napríklad jogurt, jablkové pyré, roztláčené banány alebo ovsenú kašu. Zmes okamžite prehltnite.

Uistite sa, že v nádobe nezostali žiadne kúsky tablety – pridajte ďalšie mäkké jedlo a zmes okamžite prehltnite.

- **Použiť výživovú sondu:** SIRTURO 20 mg tablety sa môžu podávať aj cez niektoré výživové sondy. Poradte sa so svojim poskytovateľom zdravotnej starostlivosti, ako správne užívať tablety cez výživovú sondu.

Ak užijete viac SIRTURA, ako máte

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

Ak zabudnete užiť SIRTURO

Počas prvých 2 týždňov

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

Od 3. týždňa ďalej

- Užite vynechanú dávku čím skôr.
- Pokračujte v užívaní trikrát týždenne.
- Uistite sa, že medzi užitím vynechanej dávky a nasledujúcou plánovanou dávkou je najmenej 24 hodín.
- Neužívajte viac ako predpísanú týždennú dávku počas 7-dňového obdobia.

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

Ak prestanete užívať SIRTURO

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

Vynechanie dávok alebo neukončenie celého liečebného cyklu môže:

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

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

4. Možné vedľajšie účinky

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

Veľmi časté (môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb)

- nezvyčajný záznam na EKG nazývaný „predĺženie QT“. Ihneď oznámte svojmu lekárovi, ak odpadnete
- zvýšenie hladiny pečeňových enzýmov (preukázané v krvných testoch)
- bolesť hlavy
- bolesť kĺbov
- závrat
- žalúdočná nevoľnosť alebo vracanie.

Časté (môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb)

- hnačka
- bolestivé alebo citlivé svaly, nespôsobené cvičením.

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej

informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať SIRTURO

Tento liek uchováajte mimo dohľadu a dosahu detí.

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

Uchováajte v pôvodnom obale a obal udržiavajte dôkladne uzavretý na ochranu pred svetlom a vlhkosťou. Neodstraňujte vysušovadlo (puzdro obsahujúce sušiacie činidlo).

Tento liek môže predstavovať riziko pre životné prostredie. Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo SIRTURO obsahuje

- Liečivo je bedachilín. Jedna tableta obsahuje bedachilín fumarát, čo zodpovedá 20 mg bedachilínu.
- Ďalšie zložky sú: mikrokryštalická celulóza, krospovidón, koloidný oxid kremičitý bezvodý, hypromelóza, polysorbát 20, sodná soľ stearylumarátu.

Ako vyzerá SIRTURO a obsah balenia

Neobalená, biela až takmer biela podlhovastá tableta s deliacou ryhou na oboch stranách s označením „2“ a „0“ na jednej strane a bez označenia na druhej strane.

Plastová fľaša obsahujúca 60 tabliet.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

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

Výrobca

Janssen Pharmaceutica NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgicko

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

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

AM MANGION LTD
Tel: +356 2397 6000

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Italia

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

Κύπρος

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Ατδ
Τηλ: +357 22 207 700

Latvija

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v

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

Písomná informácia pre používateľa

SIRTURO 100 mg tablety bedachilín

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

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

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

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

1. Čo je SIRTURO a na čo sa používa

SIRTURO obsahuje liečivo bedachilín.

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

SIRTURO sa používa na liečbu tuberkulózy, ktorá postihuje pľúca, keď sa ochorenie stalo rezistentné aspoň na rifampicín a izoniazid, čo sú tiež antibiotiká.

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

Používa sa u dospelých a detí (5 rokov a viac, ktoré vážia najmenej 15 kg).

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete SIRTURO

Neužívajte SIRTURO

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

Upozornenia a opatrenia

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

- ste mali nezvyčajný záznam aktivity srdca na elektrokardiograme (EKG) alebo zlyhanie srdca;
- sa u vás alebo vo vašej rodine v minulosti vyskytlo ochorenie srdca nazývané „vrodený syndróm dlhého QT“;
- užívate akékoľvek iné lieky, pretože niektoré môžu zvýšiť riziko vedľajších účinkov;
- máte zníženú funkciu štítnej žľazy. Objaví sa to v krvných testoch;
- máte ochorenie pečene alebo ak pravidelne pijete alkohol;
- máte nízku hladinu draslíka v krvi. Objaví sa to v krvných testoch;
- ste infikovaný vírusom imunitnej nedostatočnosti u človeka (HIV).

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

Deti a dospievajúci

Predpokladá sa, že u dospievajúcich s hmotnosťou 30 až 40 kg budú hladiny SIRTURA v krvi vyššie ako u dospelých. Môže to súvisieť so zvýšeným rizikom nezvyčajného záznamu aktivity srdca na EKG (nazýva sa predĺženie intervalu QT) alebo zvýšenými hladinami pečeňových enzýmov (preukázané v krvnom teste). Predtým, ako začnete užívať SIRTURO, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru.

Tento liek nepodávajte deťom mladším ako 5 rokov alebo s hmotnosťou menej ako 15 kg, pretože u týchto pacientov nebol skúmaný.

Iné lieky a SIRTURO

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

Príklady liekov, ktoré môžu užívať pacienti s pľúcnou tuberkulózou spôsobenou *M. tuberculosis* rezistentnou aspoň na rifampicín a izoniazid a ktoré môžu potenciálne ovplyvniť SIRTURO, sú nasledovné:

Liek (názov liečiva)	Účel lieku
rifampicín, rifapentín, rifabutín	na liečbu niektorých infekcií ako tuberkulóza (antimykobakteriálne látky)
efavirenz, etravirín,	na liečbu infekcie HIV (antiretrovirové nenukleozidové inhibítory reverznej transkriptázy)
karbamazepín, fenytoín	na liečbu epileptických kŕčov (antikonvulzíva)
ľubovník bodkovaný (<i>Hypericum perforatum</i>)	rastlinný produkt na úľavu od úzkosti

SIRTURO a alkohol

Kým užívate SIRTURO, nepite alkohol.

Tehotenstvo a dojčenie

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

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

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

SIRTURO obsahuje laktózu

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

3. Ako užívať SIRTURO

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

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

Použitie u detí (5 rokov a viac a s hmotnosťou od 15 kg do 20 kg)

Koľko lieku užiť

SIRTURO budete užívať 24 týždňov.

Prvé 2 týždne:

- Užívajte 160 mg **jedenkrát denne**.

Od 3. do 24. týždňa:

- Užívajte 80 mg jedenkrát denne iba **3 dni každého týždňa**.
- Zakaždým, keď užijete SIRTURO, musí nasledovať aspoň 48 hodinová prestávka. Napríklad od 3. týždňa ďalej môžete každý týždeň užiť SIRTURO v pondelok, v stredu a v piatok.

Použitie u detí (5 rokov a viac a s hmotnosťou od 20 kg do 30 kg)**Koľko lieku užiť**

SIRTURO budete užívať 24 týždňov.

Prvé 2 týždne:

- Užívajte 200 mg **jedenkrát denne**.

Od 3. do 24. týždňa:

- Užívajte 100 mg jedenkrát denne iba **3 dni každého týždňa**.
- Zakaždým, keď užijete SIRTURO, musí nasledovať aspoň 48 hodinová prestávka. Napríklad od 3. týždňa ďalej môžete každý týždeň užiť SIRTURO v pondelok, v stredu a v piatok.

Použitie u dospelých a detí (5 rokov a viac a s hmotnosťou najmenej 30 kg)**Koľko lieku užiť**

SIRTURO budete užívať 24 týždňov.

Prvé 2 týždne:

- Užite 400 mg **jedenkrát denne**.

Od 3. do 24. týždňa:

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

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

Užívanie tohto lieku

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

Ak užijete viac SIRTURA, ako máte

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

Ak zabudnete užiť SIRTURO**Počas prvých 2 týždňov**

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

Od 3. týždňa ďalej

- Užite vynechanú dávku čím skôr.
- Pokračujte v užívaní trikrát týždenne.
- Uistite sa, že medzi užitím vynechanej dávky a nasledujúcou plánovanou dávkou je najmenej 24 hodín.
- Neužívajte viac ako predpísanú týždennú dávku počas 7-dňového obdobia.

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

Ak prestanete užívať SIRTURO

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

Vynechanie dávok alebo nedokončenie celého liečebného cyklu môže:

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

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

4. Možné vedľajšie účinky

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

Veľmi časté (môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb):

- abnormálny záznam na EKG nazývaný „predĺženie QT“. Ihneď oznámte svojmu lekárovi, ak odpadnete
- zvýšenie hladiny pečeňových enzýmov (preukázané v krvných testoch)
- bolesť hlavy
- bolesť kĺbov
- závrat
- žalúdočná nevoľnosť alebo vracanie.

Časté (môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb):

- hnačka
- bolestivé alebo citlivé svaly, nespôsobené cvičením.

Hlásenie vedľajších účinkov

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

5. Ako uchovávať SIRTURO

Tento liek uchováajte mimo dohľadu a dosahu detí.

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

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

Tento liek môže predstavovať riziko pre životné prostredie. Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo SIRTURO obsahuje

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

Ako vyzerá SIRTURO a obsah balenia

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

Plastová fľaša obsahujúca 188 tabliet.

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

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

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

Výrobca

Janssen Pharmaceutica NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgicko

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

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

AM MANGION LTD
Tel: +356 2397 6000

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Ατδ
Τηλ: +357 22 207 700

Latvija

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

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

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