

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

SIRTURO 20 mg tablete
SIRTURO 100 mg tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

SIRTURO 20 mg tablete

Ena tableta vsebuje 20 mg bedakilina v obliki bedakilinijevega fumarata.

SIRTURO 100 mg tablete

Ena tableta vsebuje 100 mg bedakilina v obliki bedakilinijevega fumarata.

Pomožna snov z znanim učinkom

Ena 100-miligramska tableta vsebuje 145 mg laktoze (v obliki laktoze monohidrata).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

SIRTURO 20 mg tablete

tableta

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

Tableta se lahko deli na enaka odmerka.

SIRTURO 100 mg tablete

tableta

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

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo SIRTURO je indicirano za uporabo kot del ustrezne kombinirane sheme zdravljenja pri odraslih in pediatričnih bolnikih (starih od 2 do manj kot 18 let in s telesno maso najmanj 7 kg) s pljučno tuberkulozo, povzročeno z *Mycobacterium tuberculosis*, ki je odporna najmanj proti rifampicinu in izoniazidu.

Upoštevati je treba uradne smernice o primerni uporabi antibakterijskih učinkovin.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje z zdravilom SIRTURO mora uvesti in nadzorovati zdravnik z izkušnjami pri zdravljenju tuberkuloze, povzročene z *M. tuberculosis*, ki je odporna najmanj proti rifampicinu in izoniazidu. Pri izbiri ustreznega kombiniranega režima zdravljenja je treba upoštevati smernice Svetovne zdravstvene organizacije (SZO).

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

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

Odmerjanje

Odrasli bolniki

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

Preglednica 1: Priporočeno odmerjanje zdravila SIRTURO pri odraslih bolnikih

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

^a med posameznimi odmerki mora preteči najmanj 48 ur

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

Pediatrični bolniki

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

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

Telesna masa	Priporočila za odmerjanje	
	1. do 2. teden	3. do 24. teden
več ali enako kot 7 kg do manj kot 10 kg	80 mg peroralno enkrat na dan	40 mg peroralno trikrat na teden^a
več ali enako kot 10 kg do manj kot 15 kg	120 mg peroralno enkrat na dan	60 mg peroralno trikrat na teden^a
več ali enako kot 15 kg do manj kot 20 kg	160 mg peroralno enkrat na dan	80 mg peroralno trikrat na teden^a
najmanj 20 kg do manj kot 30 kg	200 mg peroralno enkrat na dan	100 mg peroralno trikrat na teden^a
najmanj 30 kg	400 mg peroralno enkrat na dan	200 mg peroralno trikrat na teden^a

^a med posameznimi odmerki mora preteči najmanj 48 ur

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

Trajanje zdravljenja

Celotno zdravljenje z zdravilom SIRTURO traja 24 tednov. Kadar je potrebno več kot 24-tedensko zdravljenje z zdravilom SIRTURO, je mogoče pri odraslih bolnikih zdravljenje nadaljevati v odmerku 200 mg trikrat na teden do največ 40 tednov (glejte poglavji 4.8 in 5.1).

Izpuščanje odmerkov

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

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

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

Starejši bolniki

Kliničnih podatkov o uporabi zdravila SIRTURO pri starejših bolnikih je malo (glejte poglavje 5.2).

Okvara jeter

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

Okvara ledvic

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

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost zdravila SIRTURO pri otrocih, starih manj kot 2 leti ali s telesno maso manj kot 7 kg, še nista bili dokazani.

Podatkov ni na voljo.

Zdravilo SIRTURO je mogoče vključiti v režim zdravljenja pri otrocih, ki so stari najmanj 2 leti in imajo telesno maso najmanj 7 kg ter potrjeno ali verjetno pljučno tuberkulozo, ki jo povzroča bakterija *M. tuberculosis*, odporna najmanj proti rifampicinu in izoniazidu, pri čemer je bila diagnoza postavljena na osnovi kliničnih znakov in simptomov pljučne tuberkuloze, na osnovi ustreznih epidemioloških okoliščin in v skladu z mednarodnimi oziroma lokalnimi smernicami (glejte poglavje 4.1).

Način uporabe

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

SIRTURO 100 mg tablete

100-miligramske tablete SIRTURO je treba pogoltniti cele skupaj z vodo in hrano.

SIRTURO 20 mg tablete

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

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

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

Mešanje z vodo in jemanje z napitkom ali mehko hrano

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

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

Drobljenje in mešanje z mehko hrano

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

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

4.3 Kontraindikacije

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

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Ni kliničnih podatkov o uporabi zdravila SIRTURO za zdravljenje:

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

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

Odpornost na bedakilin

Za preprečevanje razvoja odpornosti na bedakilin (glejte poglavje 4.2) je treba bedakilin uporabljati samo v okviru ustreznih kombiniranih shem za zdravljenje pljučne tuberkuloze, povzročene z bakterijo *M. tuberculosis*, ki je odporna najmanj proti rifampicinu in izoniazidu, kot je priporočeno v uradnih smernicah, kot so smernice SZO.

Podaljšanje intervala QT

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

Zdravila SIRTURO ni priporočljivo uvesti bolnikom z naslednjimi težavami, razen če koristi zdravljenja z bedakilinom presegajo morebitna tveganja:

- srčno popuščanje,

- trajanje intervala QT, korigiranega po metodi Fridericia (QTcF) >450 ms (potrjeno s ponovljenim elektrokardiogramom),
- osebna ali družinska anamneza prirojenega podaljšanja intervala QT,
- hipotiroidizem v sedanji ali pretekli anamnezi,
- bradiaritmija v sedanji ali pretekli anamnezi,
- *torsade de pointes* v pretekli anamnezi,
- hipokaliemija.

Pri sočasni uporabi bedakilina z drugimi zdravili, ki podaljšajo interval QTc (vključno s klofaziminom, delamanidom in fluorokinoloni), je mogoče pričakovati aditiven učinek na podaljšanje intervala QT (glejte poglavje 4.5). O zdravljenju z zdravilom SIRTURO je mogoče razmisliti po ugodni oceni razmerja med koristmi in tveganji ter ob spremljanju elektrokardiograma.

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

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

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

Varnost za jetra

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

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

Pediatrični bolniki

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

Medsebojno delovanje z drugimi zdravili:

Induktorji CYP3A4

Bedakilin se presnavlja z encimom CYP3A4. Sočasna uporaba zdravila SIRTURO in zmernih ali močnih induktorjev CYP3A4 zniža koncentracijo bedakilina v plazmi in lahko zmanjša terapevtski učinek zdravila SIRTURO. Zato se je treba izogibati sočasni uporabi zdravila SIRTURO in zmernih ali močnih induktorjev CYP3A4 s sistemskim vnosom, kot so efavirenz in rifamicini (to so rifampicin, rifapentin in rifabutin) (glejte poglavje 4.5).

Intoleranca za laktozo in pomanjkanje laktaze

SIRTURO 100 mg tablete

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

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

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

Induktorji CYP3A4

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

V študiji faze III je pri sočasni uporabi šibkega induktorja CYP3A4 nevirapina in zdravila SIRTURO v okviru kombiniranega zdravljenja s trajanjem do 40 tednov pri bolnikih s sočasno okužbo s HIV prišlo do blagega zmanjšanja povprečne izpostavljenosti bedakilinu (AUC) v primerjavi s podskupino bolnikov brez sočasne okužbe z virusom HIV. Vendar ta razlika v izpostavljenosti ni bila povezana z zmanjšanjem terapevtskega učinka. Zato pri sočasni uporabi zdravila SIRTURO s šibkimi induktorji CYP3A4 prilagajanje odmerka ni potrebno.

Zaviralci CYP3A4

Sočasna uporaba zdravila SIRTURO in zaviralcev CYP3A4 nima klinično pomembnega vpliva na izpostavljenost bedakilinu. Zato je sočasna uporaba zdravila SIRTURO z zaviralci CYP3A4 dovoljena in prilagajanje odmerka ni potrebno.

Kratkotrajno sočasno odmerjanje bedakilina in ketokonazola (močnega zaviralca CYP3A4) je pri zdravih odraslih povečalo povprečno izpostavljenost bedakilinu (AUC) za 22% [90-odstotni IZ (12; 32)]. Pri zdravih odraslih je 10-dnevno sočasno odmerjanje drugega močnega zaviralca CYP3A4, klaritromicina, z enkratnim odmerkom bedakilina povečalo povprečno izpostavljenost bedakilinu (AUC) za 14% [90-odstotni IZ (9; 19)]. Pri dolgotrajni sočasni uporabi zaviralcev CYP3A4 je mogoče opaziti izrazitejši učinek na bedakilin.

V študiji faze III je pri dolgotrajni sočasni uporabi zdravila SIRTURO v okviru kombiniranega zdravljenja in lopinavirja/ritonavirja pri bolnikih s sočasno okužbo s HIV prišlo do blagega povečanja povprečne izpostavljenosti bedakilinu v 24. tednu v primerjavi s podskupino bolnikov brez sočasne okužbe z virusom HIV. Prilagajanje odmerka ni potrebno.

V odprti študiji faze IIb dolgotrajna sočasna uporaba klofazimina in zdravila SIRTURO v okviru kombiniranega zdravljenja s trajanjem do 24 tednov ni vplivala na izpostavljenost bedakilinu.

Drugi tuberkulostatiki

Pri zdravih odraslih prostovoljcih kratkotrajna sočasna uporaba zdravila SIRTURO z izoniazidom oziroma s pirazinamidom ni povzročila klinično pomembnih sprememb izpostavljenosti (AUC) bedakilinu ali izoniazidu oziroma pirazinamidu. V času sočasne uporabe zdravila SIRTURO prilagajanje odmerka izoniazida oziroma pirazinamida ni potrebno.

V s placebom nadzorovani klinični študiji pri odraslih s tuberkulozo niso opazili bistvenega vpliva sočasne uporabe zdravila SIRTURO na farmakokinetiko etambutola, kanamicina, pirazinamida, ofloksacina ali cikloserina.

Zdravila, ki podaljšujejo interval QT

V odprti študiji faze IIb pri odraslih so v 24. tednu opazili aditiven učinek na podaljšanje intervala QTcF pri 17 bolnikih, ki so sočasno uporabljali klofazimin (s povprečno spremembo od referenčne vrednosti QTcF za 31,9 ms, v primerjavi z 12,3 ms pri bolnikih, ki niso sočasno uporabljali klofazimina).

V študiji faze III so opazili aditiven učinek na podaljšanje intervala QTcF pri uporabi kombinacije klofazimina in levofloksacina skupaj z zdravilom SIRTURO (glejte poglavji 4.4 in 4.8).

V študiji medsebojnega delovanja bedakilina in ketokonazola pri zdravih odraslih so po večkratnem odmerjanju kombinacije bedakilina in ketokonazola opazili večji vpliv na interval QTcF kot pri večkratnih odmerkih vsakega posameznega zdravila (glejte poglavji 4.4 in 4.8).

Pediatrična populacija

Študije medsebojnega delovanja so izvedli le pri odraslih.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

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

Dojenje

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

Plodnost

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

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

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

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnosti zdravila

Neželene učinke zdravila SIRTURO so ugotavljali na osnovi podatkov iz kliničnih študij faze IIb (nadzorovanih in nenadzorovanih, študiji C208 in C209) pri 335 odraslih bolnikih, ki so prejeli zdravilo SIRTURO 8 tednov oziroma 24 tednov. V aktivno nadzorovani študiji faze III, ki je

vključevala 354 bolnikov, ki so prejeli zdravilo SIRTURO 40 tednov oziroma 28 tednov, niso zasledili novih neželenih učinkov. V teh študijah so bolniki prejeli zdravilo SIRTURO v kombinaciji z drugimi zdravili proti tuberkulozi.

V odprti študiji faze III so bili neželeni učinki, o katerih so v času zdravljenja z zdravilom SIRTURO najbolj pogosto poročali (pri >10,0% bolnikov), podaljšanje intervala QT (61% v skupini z zdravilom SIRTURO v primerjavi s 56% v kontrolni skupini), navzea (54% v primerjavi s 63%), bruhanje (54% v primerjavi z 62%), artralgijska (45% v primerjavi s 33%), zvišane koncentracije aminotransferaz (30% v primerjavi z 29%), omotičnost (18% v primerjavi z 21%) in glavobol (17% v primerjavi z 18%). Za neželene učinke zdravil, ki se uporabljajo v kombinaciji z zdravilom SIRTURO, glejte povzetke glavnih značilnosti teh zdravil.

Seznam neželenih učinkov

V spodnji preglednici so prikazani neželeni učinki zdravila SIRTURO na osnovi varnostnih podatkov iz študij faze II in faze III pri odraslih bolnikih, ki so prejeli zdravilo SIRTURO.

Neželeni učinki so razvrščeni po organskih sistemih in pogostnosti. Kategorije pogostnosti so določene kot sledi: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$) in občasni ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$).

Organski sistem	Kategorija pogostnosti ^a	Neželeni učinki
Bolezni živčevja	zelo pogosti	glavobol, omotica
Bolezni prebavil	zelo pogosti	navzea, bruhanje
	pogosti	diareja
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	zelo pogosti	zvišanje koncentracije aminotransferaz ^{b,c}
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	zelo pogosti	artralgijska
	pogosti	mialgijska
Preiskave	zelo pogosti	podaljšanje intervala QT na elektrokardiogramu ^d

^a Pogostnosti so določene na osnovi podatkov iz 40-tedenske študije faze III (STREAM 2. stopnja) s povsem peroralnim odmerjanjem zdravila SIRTURO, levofloksacina, klofazimina, etambutola in pirazinamida ter dodatnim odmerjanjem velikih odmerkov izoniazida in protionamida v prvih 16 tednih (faza intenzivnega zdravljenja).

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

^c Pojavnost zvišanja koncentracije aminotransferaz v nadzorovani študiji faze IIb je bila pogosta (6,9% v skupini z zdravilom SIRTURO in 1% v skupini s placebom).

^d Pojavnost podaljšanja intervala QT v študiji faze IIb je bila pogosta (2,9% v skupini z zdravilom SIRTURO in 3,8% v skupini s placebom).

Opis izbranih neželenih učinkov

Podaljšanje intervala QT

Po združenih podatkih iz kliničnih študij zdravila SIRTURO pri odraslih s tuberkulozo v celotnem poteku zdravljenja pride do blagega podaljšanja intervala QTcF (za <10 ms) zaradi M2, glavnega presnovka bedakilina. Pri uporabi v kombinaciji z drugimi učinkovinami, ki podaljšujejo interval QT (npr. klofazimin, delamanid ali fluorokinoloni), so opazili podaljšanje intervala QTc v obsegu, ki ni bil večji od aditivnega (glejte poglavje 4.5).

V nadzorovani študiji faze IIb (v študiji C208) so od prve ocene elektrokardiograma v času zdravljenja dalje opazili povprečno podaljšanje intervala QTcF (9,9 ms po 1 tednu zdravljenja za SIRTURO in 3,5 ms za placebo) glede na izhodiščne vrednosti. Največje povprečno podaljšanje intervala QTcF (po 18 tednih) je v 24-tedenskem obdobju zdravljenja z zdravilom SIRTURO znašalo 15,7 ms v primerjavi s 6,2 ms v skupini s placebom. Po zaključku zdravljenja z zdravilom SIRTURO se je interval QTcF postopoma skrajševal in do konca 60. tedna v študiji je bilo povprečno trajanje intervala podobno kot v skupini s placebom (glejte poglavje 4.4).

V odprti študiji faze IIb (C209), v kateri so bolniki, pri katerih ni bilo druge možnosti, za zdravljenje pljučne tuberkuloze, prejeli tudi druge učinkovine, ki podaljšujejo interval QT, (vključno s klofaziminom), je sočasna uporaba z zdravilom SIRTURO vodila v dodatno podaljšanje intervala QT. Med bolniki, ki ob prejetju zdravila SIRTURO niso prejeli drugih učinkovin, ki podaljšujejo interval QT, pri nobenem bolniku trajanje intervala QTcF ni presegalo 480 ms; med bolniki, ki so prejeli najmanj dve od drugih učinkovin, ki podaljšujejo interval QT, pa je pri enem bolniku trajanje intervala QTcF presegalo 500 ms.

V nadzorovani študiji faze III, v kateri je 40-tedensko zdravljenje v skupini z zdravilom SIRTURO in skupini z aktivno kontrolo vključevalo tako klofazimin kot enega od fluorokinolonov, se je povprečno trajanje intervala QTcF postopoma podaljševalo od izhodiščne vrednosti v prvih 10 do 14 tednih, ko je doseglo plato in so opažali še dodatno podaljševanje intervala QT. Največje podaljšanje povprečnega intervala QTcF od izhodišča je znašalo 34,5 ms v skupini z režimom, ki je vključeval zdravilo SIRTURO, in 29,9 ms v kontrolni skupini z režimom, ki ni vključeval zdravila SIRTURO. V celotnem poteku zdravljenja je bilo povprečno podaljšanje intervala QTcF v skupini z režimom z zdravilom SIRTURO manj kot 10 ms večje kot v kontrolni skupini. Po zaključku zdravljenja se je povprečno trajanje intervala QTcF enakomerno zmanjševalo. Trajanje intervala QTcF ≥ 500 ms so izmerili pri 5,2% bolnikov v skupini z režimom z zdravilom SIRTURO v primerjavi s 7,4% bolnikov v kontrolni skupini z režimom brez zdravila SIRTURO (glejte poglavji 4.4 in 4.5).

Zvišanje koncentracije aminotransferaz

V študiji C208 (1. in 2. stopnja) je do zvišanja koncentracije aminotransferaz na najmanj 3-kratnik zgornje meje normalnih vrednosti prišlo bolj pogosto v skupini z zdravilom SIRTURO (11/101 [10,9%]) kot v skupini s placebom (6/104 [5,8%]). V skupini z zdravilom SIRTURO je do večine teh zvišanj prišlo kadar koli v 24-tedenskem obdobju zdravljenja, pri čemer so bila zvišanja reverzibilna. V 2. stopnji študije C208 so v fazi raziskovalnega zdravljenja poročali o povečanju koncentracij aminotransferaz pri 7/78 (9,0%) bolnikih v skupini, ki je prejela zdravilo SIRTURO, v primerjavi z 1/80 (1,3%) bolnikom v skupini, ki je prejela placebo.

V študiji STREAM 2. stopnje so poročali o zvišanih koncentracijah aminotransferaz pri 63/211 (29,9%) bolnikih v skupini s 40-tedenskim zdravljenjem z zdravilom SIRTURO v primerjavi z 59/202 (29,2%) bolniki v skupini s 40-tedenskim zdravljenjem z aktivno kontrolo.

Pediatrična populacija

Ocena varnosti uporabe bedakilina temelji na analizah podatkov po 120 tednih pri bolnikih, ki so bili stari od 12 let do manj kot 18 let oziroma od 5 let do manj kot 12 let, na analizi podatkov po 24 tednih pri bolnikih, ki so bili stari od 2 leti do manj kot 5 let, ter podatkih 45 pediatričnih bolnikov, ki so bili stari najmanj 2 leti in so imeli potrjeno ali verjetno pljučno tuberkulozo, povzročeno z *M. tuberculosis*, ki je odporna najmanj proti rifampicinu, v odprti študiji z eno samo študijsko skupino in več kohortami, ki še poteka (glejte poglavje 5.1).

Na splošno podatki niso pokazali, da bi se varnostni profil pri mladostnikih, starih od 14 do manj kot 18 let, (N=15) kakor koli razlikoval od varnostnega profila, ki so ga opažali v populaciji odraslih. V času študije niso poročali o nobenem smrtnem primeru.

Pri pediatričnih bolnikih, starih od 5 do manj kot 11 let, (N=15) so bili najbolj pogosti neželeni učinki povezani z zvišanjem koncentracij jetrnih encimov (5/15, 33%), o čemer so poročali kot o zvišanju koncentracije ALT/AST in hepatotoksičnosti; zaradi hepatotoksičnosti so zdravljenje z zdravilom SIRTURO prekinili trije bolniki. Zvišanja koncentracij jetrnih encimov so bila reverzibilna po prekinitvi zdravljenja z zdravilom SIRTURO in osnovno shemo zdravljenja. V času študije niso poročali o nobenem smrtnem primeru.

Pri pediatričnih bolnikih, starih od 2 leti do manj kot 5 let, (N=15) je bil najbolj pogost neželeni učinek bruhanje pri 3/15 (20%) bolnikov. O podaljšanju intervala QT so poročali pri enem bolniku, prav tako o artralgiji pri enem bolniku. Med temi 15 pediatričnimi bolniki v času zdravljenja z zdravilom SIRTURO niso poročali o nobenem smrtnem primeru (analiza po 24 tednih).

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

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

4.9 Preveliko odmerjanje

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

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

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

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

Mehanizem delovanja

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

Farmakodinamični učinki

Bedakilin deluje proti sevom bakterij kompleksa *M. tuberculosis* z minimalno inhibitorno koncentracijo (MIK) v razponu od $\leq 0,008$ do 0,25 mg/l. *N*-monodesmetilni presnovek (M2) domnevno ne prispeva bistveno h klinični učinkovitosti, saj je povprečna izpostavljenost M2 pri človeku manjša od izpostavljenosti matični spojini (23% do 31%), njegova protibakterijska aktivnost pa je 3 do 6-krat manjša od aktivnosti izhodne učinkovine.

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

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

Razmerje med farmakokinetičnimi in farmakodinamičnimi lastnostmi zdravila

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

Mehanizem odpornosti

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

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

Razmejitevne vrednosti za določanje občutljivosti

Kriterije za interpretacijo testiranja občutljivosti, MIK (minimalna inhibitorna koncentracija), za bedakilin je določil odbor European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) in so navedeni tukaj:

https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints_en.xlsx.

Organizmi, ki so pogosto občutljivi na učinkovino

Mycobacterium tuberculosis

Naravno odporni organizmi

Mycobacterium xenopi

Mycobacterium novocastrense

Mycobacterium shimoidei

Mycobacterium flavescens

Vrste, ki ne spadajo med mikobakterije

Klinična učinkovitost in varnost

V s placebom nadzorovanem, dvojno slepem, randomiziranem preskušanju faze IIb (študija C208) so ocenjevali protibakterijsko aktivnost, varnost in prenašanje zdravila SIRTURO pri novo odkritih odraslih bolnikih s pozitivnim izvidom razmaza sputuma na prisotnost pljučne tuberkuloze, povzročene z *M. tuberculosis*, ki je odporna najmanj proti rifampicinu in izoniazidu, vključno z bolniki, ki so odporni na zdravila za injiciranje druge linije ali fluorokinolone. Bolniki so 24 tednov prejeli zdravilo SIRTURO (N = 79) ali placebo (N = 81) v kombinaciji z osnovno shemo zdravljenja, ki jo je sestavljalo 5 preferenčnih učinkovin: etionamid, kanamicin, pirazinamid, ofloksacin in cikloserin/terizidon. Zdravilo SIRTURO so prva 2 tedna prejeli v odmerku 400 mg enkrat na dan in nadaljnjih 22 tednov v odmerku 200 mg 3-krat na teden. Po zaključku 24-tedenskega raziskovalnega obdobja so bolniki nadaljevali zdravljenje z osnovno shemo zdravljenja in tako zaključili zdravljenje, ki je trajalo skupno 18 do 24 mesecev. Končno oceno so izvedli po koncu 120. tedna. Glavni demografski podatki populacije z namenom zdravljenja (ITT – intent-to treat) so bili naslednji: 63,1% je bilo moških, mediana starost 34 let, 35% je bilo črne rase in 15% je bilo HIV pozitivnih. 58% bolnikov je imelo kavitacijo v enem pljučnem krilu, 16% pa v obeh pljučnih krilih. Med bolniki v modificirani populaciji z namenom zdravljenja (mITT) z vsemi značilnostmi rezistence je bilo 76% (85/112) okuženih s sevom *M. tuberculosis*, odpornim na rifampicin in izoniazid, 24% (27/112) pa s sevom *M. tuberculosis*, odpornim tudi na zdravila za injiciranje druge linije ali fluorokinolone.

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

V skupini z zdravilom SIRTURO niso opazili razlik oziroma so opazili le manjše razlike v času do konverzije kulture med bolniki okuženimi s sevom *M. tuberculosis* odpornim na rifampicin in izoniazid in bolniki okuženimi s sevom *M. tuberculosis* odpornim tudi na zdravila za injiciranje druge linije ali fluorokinolone.

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

Preglednica 3: Status konverzije kulture v študiji C208

Status konverzije kulture, n (%)	Populacija mITT			
	n	SIRTURO/osnovna shema	n	placebo/osnovna shema
skupno število bolnikov z odzivom po 24 tednih	66	52 (78,8%)	66	38 (57,6%)
bolniki okuženi s sevom <i>M. tuberculosis</i> odpornim na rifampicin in izoniazid	39	32 (82,1%)	45	28 (62,2%)
bolniki okuženi s sevom <i>M. tuberculosis</i> odpornim na rifampicin in izoniazid, pa tudi na zdravila za injiciranje druge linije ali fluorokinolone	15	11 (73,3%)	12	4 (33,3%)
skupno število bolnikov brez odziva ^a po 24 tednih	66	14 (21,2%)	66	28 (42,4%)
skupno število bolnikov z odzivom po 120 tednih	66	41 (62,1%)	66	29 (43,9%)
bolniki okuženi s sevom <i>M. tuberculosis</i> odpornim na rifampicin in izoniazid	39 ^b	27 (69,2%)	46 ^{b,c}	20 (43,5%)
bolniki okuženi s sevom <i>M. tuberculosis</i> odpornim na rifampicin in izoniazid, pa tudi na zdravila za injiciranje druge linije ali fluorokinolone	15 ^b	9 (60,0%)	12 ^b	5 (41,7%)
skupno število bolnikov brez odziva ^a po 120 tednih	66	25 (37,9%)	66	37 (56,1%)
brez konverzije	66	8 (12,1%)	66	15 (22,7%)
ponovitev bolezni ^d	66	6 (9,1%)	66	10 (15,2%)
konverzija kljub prekinitvi zdravljenja	66	11 (16,7%)	66	12 (18,2%)

-
- ^a Bolnike, ki so v času študije umrli ali pa so prekinili sodelovanje v študiji, so šteli kot neodzivne bolnike.
- ^b Za 20 bolnikov v populaciji mITT (12 v skupini, ki je prejela zdravilo SIRTURO, in 8 v skupini, ki je prejela placebo) obseg odpornosti na osnovi rezultatov testiranja občutljivosti v centralnem laboratoriju ni bil na voljo. Ti bolniki so bili izključeni iz analize podskupine po obsegu odpornosti sevov *M. tuberculosis*.
- ^c Za enega dodatnega bolnika iz skupine, ki je prejela placebo, so bili rezultati testiranja občutljivosti v centralnem laboratoriju razpoložljivi po vmesni analizi po 24 tednih.
- ^d V študiji je bila ponovitev bolezni opredeljena kot pozitiven izvid kulture sputuma po zdravljenju ali med zdravljenjem po predhodni konverziji kulture sputuma.

V času študije je v skupini z zdravilom SIRTURO umrlo 12,7% (10/79) bolnikov (N=79) v primerjavi s 3,7% (3/81) bolnikov v skupini s placebom (N=81). En bolnik je umrl v času uporabe zdravila SIRTURO. Pri ostalih devetih bolnikih je bila mediana časa do smrti 344 dni po zadnjem prejemu zdravila SIRTURO. V skupini z zdravilom SIRTURO je bila najpogostejši vzrok smrti po navedbi raziskovalca tuberkuloza (5 bolnikov). Vzroki smrti pri ostalih bolnikih, ki so prejeli zdravilo SIRTURO, so bili različni. Pri nobenem od umrlih bolnikov niso v času študije opazili znakov predhodnega pomembnega podaljšanja intervala QTcF ali klinično pomembnih motenj ritma.

Odprta študija C209 je ocenjevala varnost, prenašanje in učinkovitost 24-tedenskega zdravljenja z zdravilom SIRTURO v sklopu individualizirane sheme zdravljenja pri 233 odraslih bolnikih, ki so imeli v obdobju 6 mesecev pred začetnim obiskom (screening) pozitiven izvid razmaza sputuma. Študija je vključevala bolnike okužene s sevi *M. tuberculosis* z vsemi tremi kategorijami odpornosti (odpornost na rifampicin in izoniazid, odpornost tudi na zdravila za injiciranje druge linije ali fluorokinolone oziroma odpornost tudi na zdravila za injiciranje drugega reda in na fluorokinolone).

Primarni cilj opazovanja za oceno učinkovitosti je bil čas do konverzije kulture sputuma v času zdravljenja z zdravilom SIRTURO (mediana 57 dni za 205 bolnikov s podatki o učinkovitosti). Po 24 tednih zdravljenja so opazili konverzijo kulture sputuma pri 163/205 (79,5%) bolnikov. Po 24 tednih zdravljenja je bila pogostnost konverzij največja (87,1%; 81/93) pri bolnikih z izolati *M. tuberculosis* odpornimi samo na rifampicin in izoniazid, 77,3% (34/44) pri bolnikih s pljučno tuberkulozo, povzročeno z bakterijo *M. tuberculosis*, ki je odporna na rifampicin, izoniazid, zdravila za injiciranje druge linije ali fluorokinolone, in najmanjša (54,1%; 20/37) pri bolnikih z izolati *M. tuberculosis* odpornimi na rifampicin, izoniazid, zdravila za injiciranje druge linije in fluorokinolone. Pri 31 bolnikih v mITT populaciji ni bilo podatkov o obsegu odpornosti (na osnovi rezultatov testiranja občutljivosti centralnega laboratorija). Ti bolniki so bili izključeni iz analize podskupin po obsegu odpornosti sevov *M. tuberculosis*.

Po 120. tednu so opazili konverzijo kulture sputuma pri 148/205 (72,2%) bolnikih. V 120. tednu zdravljenja je bila pogostnost konverzij največja pri bolnikih z izolati *M. tuberculosis* odpornimi samo na rifampicin in izoniazid (73,1%; 68/93); 70,5% (31/44) je bila pri bolnikih s pljučno tuberkulozo, povzročeno z *M. tuberculosis*, ki je odporna na rifampicin, izoniazid, zdravila za injiciranje druge linije ali fluorokinolone in najmanjša (62,2%; 23/37) pri bolnikih z izolati *M. tuberculosis* odpornimi na rifampicin, izoniazid, zdravila za injiciranje druge linije in fluorokinolone.

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

V odprti študiji C209 je umrlo 6,9% (16/233) bolnikov. Najpogostejši vzrok smrti po navedbi raziskovalca je bila tuberkuloza (9 bolnikov). Pri osmih od devetih bolnikov, ki so umrli zaradi tuberkuloze, ni prišlo do konverzije ali pa je prišlo do ponovitve bolezni. Vzroki smrti pri ostalih bolnikih so bili različni.

Študija STREAM 2. stopnja je bila odprta, multicentrična, aktivno nadzorovana, randomizirana študija faze III, ki so jo izvedli za oceno učinkovitosti in varnosti zdravila SIRTURO pri sočasnem odmerjanju z drugimi peroralnimi zdravili proti tuberkulozi v okviru 40-tedenskega zdravljenja pri bolnikih s pozitivnim izvidom razmaza sputuma na prisotnost pljučne tuberkuloze, povzročene z *M. tuberculosis*, ki je odporna najmanj proti rifampicinu, z ali brez odpornosti na izoniazid in/ali zdravilo za injiciranje druge linije ali fluorokinolon (vendar ne oboje).

Bolnike so randomizirali v eno od štirih študijskih skupin:

- skupina A (N=32): zdravljenje, ki ga uporabljajo v lokalnem okolju v skladu s smernicami zdravljenja SZO 2011 v priporočenem 20-mesečnem trajanju
- skupina B (N=202): 40-tedensko kontrolno zdravljenje z moksifloksacinom ali levofloksacinom, klofaziminom, etambutolom, pirazinamidom ter dodatno odmerjanje kanamicina za injiciranje, velikih odmerkov izoniazida in protionamida v prvih 16 tednih (faza intenzivnega zdravljenja)
- skupina C (N=211): 40-tedensko povsem peroralno odmerjanje zdravila SIRTURO, levofloksacina, klofazimina, etambutola in pirazinamida ter dodatno odmerjanje velikih odmerkov izoniazida in protionamida v prvih 16 tednih (faza intenzivnega zdravljenja)
- skupina D (N=143): 28-tedensko zdravljenje, ki obsega odmerjanje zdravila SIRTURO, levofloksacina, klofazimina in pirazinamida ter dodatno odmerjanje kanamicina za injiciranje in večjih odmerkov izoniazida v prvih 8 tednih (faza intenzivnega zdravljenja).

Zdravilo SIRTURO so prva 2 tedna prejeli v odmerku 400 mg enkrat na dan, nadaljnjih 38 tednov (skupina C) oziroma nadaljnjih 26 tednov (skupina D) pa v odmerku 200 mg 3-krat na teden. Spremembe režima zdravljenja po presoji raziskovalca so bile dovoljene v vseh skupinah. Vključevanje bolnikov v skupini A in D je bilo predčasno prekinjeno zaradi spremenjenih principov standardne oskrbe pri zdravljenju tuberkuloze.

Primarni cilj študije je bil oceniti, ali je delež bolnikov z ugodnim izidom glede učinkovitosti v skupini C neinferioren tistemu v skupini B v 76. tednu. Primarno merilo izida učinkovitosti je bil delež bolnikov z ugodnim izidom v 76. tednu. Ugoden izid v 76. tednu je bil opredeljen kot negativna rezultata zadnjih dveh zaporednih izvidov kulture in odsotnost neugodnega izida. Neugoden izid v 76. tednu je obsegal klinično pomembne spremembe zdravljenja, smrt iz katerega koli vzroka, najmanj 1 pozitiven rezultat od zadnjih dveh izvidov kulture ali neobstoje izvidov kulture v časovnem oknu 76. tedna.

V celotni študijski populaciji (N=588) je bilo 59,9% moških, mediana starost je bila 32,7 let, 47,3% bolnikov je bilo azijskega porekla, 36,6% črne rase, 16,2% belcev in 16,5% jih je imelo sočasno okužbo z HIV. Večina bolnikov je imela kavitacijo (73,1%), pri 55,3% bolnikov je bilo prisotno več kavitacij. Od 543 bolnikov v populaciji za primarno oceno učinkovitosti (populacija mITT, opredeljena kot bolniki s pozitivno kulturo *M. tuberculosis* ob začetnem obisku ali ob randomizaciji) je imelo 12,5% bolnikov izolate *M. tuberculosis*, odporne na rifampicin in hkrati občutljive na izoniazid, 76,4% bolnikov je imelo bakterijo, odporno na najmanj na rifampicin in izoniazid, 11% pa jih je imelo bakterijo, odporno na rifampicin, izoniazid in bodisi zdravila za injiciranje druge linije ali fluorokinolone.

V preglednici 4 so prikazani deleži bolnikov z ugodnim oziroma neugodnim izidom v 76. tednu v študiji STREAM 2. stopnja (študija faze III). Delež udeležencev z ugodnim izidom v 76. tednu je bil 82,7% v skupini C v primerjavi z 71,1% v skupini B. Glavni razlog za neugoden izid v obeh skupinah je bilo podaljšanje ali sprememba dodeljenega režima zdravljenja. Omejitve študije so vključevale njeno odprto zasnovo, spremembe dodeljenih režimov zdravljenja so bile dovoljene v primeru neuspešnega zdravljenja, ponovitve ali resne toksičnosti.

Preglednica 4: Primarna analiza v študiji STREAM 2. stopnja (študija faze III)

	Populacija mITT	
	SIRTURO ^a (N=196)	aktivna kontrola ^b (N=187)
Ugoden izid v 76. tednu n (%)	162 (82,7)	133 (71,1)
Neugoden izid v 76. tednu n (%)	34 (17,3)	54 (28,9)
Razlogi za neugoden izid v času do 76. tedna ^c		
prilagojeno ali podaljšano zdravljenje	16 (8,2)	43 (23,0)
neobstoj izvidov kulture v časovnem oknu 76. tedna	12 (6,1%)	7 (3,7)
smrt v času do 76. tedna	5 (2,6)	2 (1,1)
najmanj 1 pozitiven rezultat od zadnjih 2 izvidov kulture v 76. tednu	1 (0,5)	2 (1,1)

mITT = modificirana populacija z namenom zdravljenja (modified intent-to-treat)

- ^a Skupina C: 40-tedensko povsem peroralno odmerjanje zdravila SIRTURO, levofloksacina, klofazimina, etambutola in pirazinamida ter dodatno odmerjanje velikih odmerkov izoniazida in protionamida v prvih 16 tednih (faza intenzivnega zdravljenja).
- ^b Skupina B: 40-tedensko kontrolno zdravljenje z moksifloksacinom ali levofloksacinom, klofaziminom, etambutolom, pirazinamidom ter dodatno odmerjanje kanamicina za injiciranje, velikih odmerkov izoniazida in protionamida v prvih 16 tednih (faza intenzivnega zdravljenja).
- ^c Bolniki so bili razvrščeni glede na prvi dogodek, zaradi katerega je bilo stanje bolnika neugodno. Izmed bolnikov z neugodnim izidom v 76. tednu v kontrolni skupini so 29 bolnikom spremenili zdravljenje s prvotno dodeljenega režima na zdravljenje, ki je vključevalo zdravilo SIRTURO kot del rešilnega režima.

Pogostnost smrti je bila do konca 132. tedna podobna v vseh študijskih skupinah. V skupini s 40-tedenskim zdravljenjem z zdravilom SIRTURO je umrlo 11/211 (5,2%) bolnikov, pri čemer je bil najpogostejši vzrok smrti povezan s tuberkulozo (5 bolnikov). V skupini s 40-tedenskim zdravljenjem z aktivno kontrolo je umrlo 8/202 (4,0%) bolnikov, kar vključuje 4 od 29 bolnikov, ki so kot del rešilnega zdravljenja prejeli zdravilo SIRTURO; najpogostejši vzrok smrti je bil povezan s patologijo dihal. Prilagojena razlika v deležih smrtnih neželenih dogodkov med skupino s 40-tedenskim zdravljenjem z zdravilom SIRTURO in skupino s 40-tedenskim zdravljenjem z aktivno kontrolo je bila 1,2% [95-odstotni IZ (-2,8%; 5,2%)].

Pediatrična populacija

Farmakokinetiko, varnost in prenašanje zdravila SIRTURO v kombinaciji z osnovno shemo zdravljenja tuberkuloze so ocenili v študiji C211, ki je bila odprta študija faze II z eno samo študijsko skupino in več kohortami, vključevala pa je 45 bolnikov s potrjeno ali verjetno pljučno tuberkulozo, povzročeno z bakterijo *M. tuberculosis*, ki je odporna najmanj proti rifampicinu.

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

Petnajst bolnikov je imelo mediano starost 16 let (od 14 do 17 let), telesno maso od 38 do 75 kg, 80% jih je bilo ženskega spola, 53% jih je bilo črne rase, 33% je bilo belcev in 13% azijskega porekla. Bolniki naj bi zaključili najmanj 24 tednov zdravljenja z zdravilom SIRTURO, ki ga prva 2 tedna prejema v odmerku 400 mg enkrat na dan, nadaljnjih 22 tednov pa v odmerku 200 mg 3-krat na teden z uporabo 100-miligramskih tablet.

V podskupini bolnikov, ki so imeli ob izhodišču pljučno tuberkulozo s pozitivno kulturo na gojišču MGIT, je zdravljenje z režimom, ki je vključeval zdravilo SIRTURO, v 24. tednu povzročilo konverzijo kulture v negativno pri 87,5% bolnikov (pri 7 od 8 bolnikov, ki jih je bilo mogoče mikrobiološko oceniti s kulturo na gojišču MGIT), pri čemer je bila kultura negativna tudi po 120. tednu.

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

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

V podskupini bolnikov, ki so imeli ob izhodišču pljučno tuberkulozo s pozitivno kulturo na gojišču MGIT, je zdravljenje z režimom, ki je vključeval zdravilo SIRTURO, v 24. tednu povzročilo konverzijo kulture v negativno pri 100% bolnikov (pri 3 od 3 bolnikov, ki jih je bilo mogoče mikrobiološko oceniti s kulturo na gojišču MGIT), pri čemer je bila kultura negativna tudi po 120. tednu.

Pediatrični bolniki (stari od 2 leti do manj kot 5 let)

Petnajst bolnikov je imelo mediano starost 3,8 leta (od 2,0 do 4,9 leta), telesno maso od 10 do 16 kg, 47% jih je bilo ženskega spola, 27% jih je bilo črne rase in 73% azijskega porekla. Bolniki naj bi zaključili najmanj 24 tednov zdravljenja z zdravilom SIRTURO, ki ga prva 2 tedna prejemajo v odmerku 80 mg do 120 mg enkrat na dan, nadaljnjih 22 tednov pa v odmerku 40 mg do 60 mg 3-krat na teden glede na telesno maso, z uporabo 20-miligramskih tablet.

Pri edinem bolniku, ki je imel ob izhodišču pljučno tuberkulozo s pozitivno kulturo na gojišču MGIT, je zdravljenje z režimom, ki je vključeval zdravilo SIRTURO, v 24. tednu povzročilo konverzijo kulture v negativno (pri 1 od 1 bolnika, ki ga je bilo mogoče mikrobiološko oceniti s kulturo na gojišču MGIT), pri čemer je bila kultura negativna tudi po 120. tednu.

Evropska agencija za zdravila je začasno odložila zahtevo za predložitev rezultatov študij z zdravilom SIRTURO za eno ali več podskupin pediatrične populacije za zdravljenje okužbe z *M. tuberculosis*, odporno najmanj proti rifampicinu in izoniazidu (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Farmakokinetične lastnosti bedakilina so ocenjevali pri zdravih odraslih in pri bolnikih, starih 2 leti ali več, ki so imeli aktivno tuberkulozo. Pri bolnikih s pljučno tuberkulozo, povzročeno z *M. tuberculosis*, ki je odporna najmanj proti rifampicinu in izoniazidu, je bila izpostavljenost bedakilinu manjša kot pri zdravih odraslih.

Pri odraslih bolnikih s pljučno tuberkulozo sta bili po 2 tednih odmerjanja 400 mg bedakilina enkrat na dan povprečna $C_{\max}$ 3060 ng/ml (standardna deviacija, SD 1124 ng/ml) in AUC_{24h} 41 510 ng·h/ml (SD 15 064 ng·h/ml) za bedakilin ter za presnovek M2 $C_{\max}$ 326 ng/ml (SD 135 ng/ml) in AUC_{24h} 7267 ng·h/ml (SD 3029 ng·h/ml). Po 38 tednih odmerjanja 200 mg bedakilina trikrat na teden sta bili povprečna $C_{\max}$ 1787 ng/ml (SD 666 ng/ml) in AUC_{168h} 16 8376 ng·h/ml (SD 74476 ng·h/ml) za bedakilin ter za presnovek M2 $C_{\max}$ 246 ng/ml (SD 103 ng/ml) in AUC_{168h} 39 540 ng·h/ml (SD 17 220 ng·h/ml).

Absorpcija

Normalno pride do najvišje koncentracije v plazmi ($C_{\max}$) približno 5 ur po odmerjanju. Vrednost $C_{\max}$ in površina pod krivuljo časovnega poteka koncentracije v plazmi (AUC) sta se povečevali sorazmerno do 700 mg pri enkratnem odmerku in 400 mg pri odmerjanju enkrat na dan 14 dni. Odmerjanje bedakilina skupaj s hrano je povečalo njegovo biološko uporabnost približno za dvakrat v primerjavi z odmerjanjem zdravila na tešče. Za povečanje peroralne biološke uporabnosti bedakilina je treba torej zdravilo jemati skupaj s hrano.

Porazdelitev

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

Biotransformacija

Encim CYP3A4 je najpomembnejši izoencim CYP, ki je vpleten v *in vitro* presnovo bedakilina in tvorbo ter presnovo presnovka M2.

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

Bedakilin in M2 *in vitro* nista bila substrata P-gp. Bedakilin je bil *in vitro* šibek substrat OCT1, OATP1B1 in OATP1B3, M2 pa ne. Bedakilin *in vitro* ni bil substrat za MRP2 in BCRP. Pri klinično pomembnih koncentracijah bedakilin in M2 *in vitro* nista zavirala prenašalcev P-gp, OATP1B1, OATP1B3, BCRP, OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, MATE1 in MATE2. *In vitro* študija je pokazala, da bi bedakilin v koncentracijah, doseženih v prebavilih po peroralnem jemanju, lahko zaviral BCRP. Klinična pomembnost ni znana.

Izločanje

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

Posebne skupine bolnikov

Okvara jeter

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

Okvara ledvic

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

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

Pediatrični bolniki

Pri pediatričnih bolnikih, starih od 2 leti do manj kot 18 let, je pričakovana povprečna izpostavljenost bedakilinu v plazmi (AUC_{168h}) v 24. tednu ob zdravljenju po priporočenem režimu odmerjanja glede na telesno maso (v oklepaju je 90-odstotni interval predvidenih vrednosti):

- za telesno maso od 7 kg do manj kot 15 kg: 123 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ (49,4 do 307 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$)
- za telesno maso od 15 kg do manj kot 30 kg: 152 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ (54,3 do 313 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$)
- za telesno maso od 30 do 40 kg: 229 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ (68,0 do 484 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$)
- za telesno maso več kot 40 kg: 165 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ (51,2 do 350 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$)

Pričakovana povprečna izpostavljenost bedakilinu v plazmi (AUC_{168h}) v 24. tednu pri odraslih je bila 127 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ (90% interval predvidenih vrednosti: 39,7 do 249 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$).

Farmakokinetičnih parametrov zdravila SIRTURO pri pediatričnih bolnikih, ki so stari manj kot 2 leti ali imajo telesno maso manj kot 7 kg, niso ugotavljali.

Starejši bolniki

Po podatkih analize populacijske farmakokinetike pri bolnikih, ki imajo tuberkulozo in prejemajo zdravilo SIRTURO, starost ne vpliva na farmakokinetiko bedakilina.

Pri petih bolnikih, ki so bili stari od 65 do 69 let, je bila sistemska izpostavljenost bedakilinu podobna kot pri drugih odraslih.

Rasa

Po podatkih analize populacijske farmakokinetike pri bolnikih, ki imajo tuberkulozo in prejemajo zdravilo SIRTURO, je bila pri bolnikih črne rase izpostavljenost bedakilinu manjša kot pri bolnikih drugih rasnih kategorij. Navedena manjša izpostavljenost bedakilinu pri bolnikih črne rase v kliničnih študijah ni bila povezana z manjšo učinkovitostjo in prilagajanje odmerka ni potrebno.

Spol

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

5.3 Predklinični podatki o varnosti

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

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

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

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

V študiji toksičnosti pri mladih podganah je bila raven odmerjanja brez pomembnih neželenih učinkov (NOAEL - no observed adverse effect level) 15 mg/kg/dan (največji odmerek 45 mg/kg/dan) glede opazanja difuznega vnetja in/ali degeneracije v skeletni mišičnini (reverzibilno), požiralniku (reverzibilno) in jeziku (reverzibilno), hipertrofije jeter (reverzibilno) in kortikomedularne mineralizacije v ledvicah (z delnim okrevanjem pri samcih in brez okrevanja v roku 8 tednov po zaključku izpostavljenosti pri samicah). Raven NOAEL ustreza vrednosti AUC_{24h} v plazmi 13,1 oziroma 35,6 µg·h/ml za bedakilin (približno 0,7-kratnik kliničnega odmerka) in 10,5 oziroma 16,3 µg·h/ml za *N*-monodesmetilni presnovek bedakilina (M2) pri samcih oziroma samicah (približno 1,8-kratnik kliničnega odmerka).

Ocena tveganja za okolje

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

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

SIRTURO 20 mg tablete

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

SIRTURO 100 mg tablete

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

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

SIRTURO 20 mg tablete

- 3 leta

SIRTURO 100 mg tablete

- 3 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila ni posebnih temperaturnih omejitev.

SIRTURO 20 mg tablete

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

SIRTURO 100 mg tablete

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

SIRTURO 20 mg tablete

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

SIRTURO 100 mg tablete

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

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

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in rokovanje z zdravilom

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

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

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

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

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

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

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

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 5. marec 2014
Datum zadnjega podaljšanja: 21. november 2023

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

DD/MM/202Y

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

PRILOGA II

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

A. PROIZVAJALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov proizvajalca, odgovornega za sproščanje serij

Janssen Pharmaceutica NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgija

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

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

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

• Poročila o varnosti zdravila (PSUR)

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

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

• Načrt za obvladovanje tveganja (RMP)

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

Posodobljen RMP je treba predložiti:

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

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ZUNANJA ŠKATLA****1. IME ZDRAVILA**

SIRTURO 20 mg tablete
bedakilin

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena tableta vsebuje 20 mg bedakilina v obliki bedakilinijevega fumarata.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Za nadaljne informacije glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

60 tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
peroralna uporaba

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

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

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

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

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

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

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

EU/1/13/901/003

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

sirturo 20 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI NA PRIMARNI OVOJNINI**NALEPKA NA PLASTENKI****1. IME ZDRAVILA**

SIRTURO 20 mg tablete
bedakilin

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena tableta vsebuje 20 mg bedakilina v obliki bedakilinijevega fumarata.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

60 tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
peroralna uporaba

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

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

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

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

To zdravilo lahko predstavlja tveganje za okolje. Neuporabljeno zdravilo zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM
--

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

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

EU/1/13/901/003

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ZUNANJA ŠKATLA****1. IME ZDRAVILA**

SIRTURO 100 mg tablete
bedakilin

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena tableta vsebuje 100 mg bedakilina v obliki bedakilinijevega fumarata.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje laktozo monohidrat.
Za nadaljne informacije glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

188 tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
peroralna uporaba

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

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

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

To zdravilo lahko predstavlja tveganje za okolje. Neuporabljeno zdravilo zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

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

EU/1/13/901/001

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

sirturo 100 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI NA PRIMARNI OVOJNINI**NALEPKA NA PLASTENKI****1. IME ZDRAVILA**

SIRTURO 100 mg tablete
bedakilin

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena tableta vsebuje 100 mg bedakilina v obliki bedakilinijevega fumarata.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje laktozo monohidrat.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

188 tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
peroralna uporaba

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

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

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

To zdravilo lahko predstavlja tveganje za okolje. Neuporabljeno zdravilo zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM
--

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

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

EU/1/13/901/001

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNIN**ZUNANJA ŠKATLA****1. IME ZDRAVILA**

SIRTURO 100 mg tablete
bedakilin

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

Ena tableta vsebuje 100 mg bedakilina v obliki bedakilinijevega fumarata.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje laktozo monohidrat.
Za nadaljne informacije glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

24 tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
peroralna uporaba

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

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

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

To zdravilo lahko predstavlja tveganje za okolje. Neuporabljeno zdravilo zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

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

EU/1/13/901/002

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

sirturo 100 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

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

PRETISNI OMOT

1. IME ZDRAVILA

SIRTURO 100 mg tablete
bedakilin

2. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Janssen-Cilag International NV

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

SIRTURO 20 mg tablete bedakilin

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

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

Kaj vsebuje navodilo

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

1. Kaj je zdravilo SIRTURO in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo SIRTURO vsebuje učinkovino bedakilin.

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

Zdravilo SIRTURO uporabljamo za zdravljenje tuberkuloze, ki prizadene pljuča in je odporna najmanj proti rifampicinu in izoniazidu, ki sta tudi antibiotika.

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

Zdravilo je namenjeno odraslim in otrokom (starim najmanj 2 leti in s telesno maso najmanj 7 kg).

2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo SIRTURO

Ne jemljite zdravila SIRTURO

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

Opozorila in previdnostni ukrepi

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

- če je vaš zapis delovanja srca na elektrokardiogramu (EKG) nenormalen ali imate srčno popuščanje;
- če imate sami ali ima kdo v vaši družini motnjo v delovanju srca, ki se imenuje "sindrom prirojenega podaljšanja intervala QT";
- če jemljete kakšna druga zdravila, saj nekatera med njimi lahko povečajo tveganje za neželene učinke;
- če imate zmanjšano delovanje ščitnice, kar lahko pokaže krvni test;
- če imate bolezen jeter ali če redno pijete alkohol;
- če imate znižano koncentracijo kalija v krvi, kar lahko pokaže krvni test;

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

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

Otroci in mladostniki

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

Tega zdravila ne smete dajati otrokom, ki so stari manj kot 2 leti ali imajo telesno maso manj kot 7 kg, ker zdravila pri teh bolnikih niso preučevali.

Druga zdravila in zdravilo SIRTURO

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

Spodaj so primeri zdravil, ki jih lahko jemljejo bolniki s pljučno tuberkulozo, ki jo povzroča bakterija *M. tuberculosis*, odporna najmanj proti rifampicinu in izoniazidu, in ki imajo lahko medsebojen učinek z zdravilom SIRTURO:

Zdravilo (ime učinkovine)	Zakaj se zdravilo uporablja
rifampicin, rifapentin, rifabutin	za zdravljenje okužb, kot je tuberkuloza (zdravila za zdravljenje okužb z mikobakterijami)
efavirenz, etravirin	za zdravljenje okužbe z virusom HIV (protiretrovirusni zaviralci ne-nukleozidne reverzne transkriptaze)
karbamazepin, fenitoin	za zdravljenje epileptičnih napadov (antiepileptiki)
šentjanževka (<i>Hypericum perforatum</i>)	rastlinsko zdravilo za zdravljenje anksioznosti

Zdravilo SIRTURO skupaj z alkoholom

V času jemanja zdravila SIRTURO ne smete uživati alkohola.

Nosečnost in dojenje

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

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

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

3. Kako jemati zdravilo SIRTURO

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

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

Uporaba pri otrocih (starih 2 leti ali več in s telesno maso od 7 kg do manj kot 10 kg)

Koliko zdravila jemati

Zdravilo SIRTURO je treba jemati 24 tednov.

Prva 2 tedna:

- jemljete 80 mg **enkrat na dan.**

Od začetka 3. do konca 24. tedna:

- jemljete 40 mg enkrat na dan samo **3 dni v tednu.**
- Med dvema odmerjanjema zdravila SIRTURO mora preteči najmanj 48 ur. Zdravilo SIRTURO lahko jemljete na primer ob ponedeljkih, sredah in petkih vsak teden od 3. tedna dalje.

Uporaba pri otrocih (starih 2 leti ali več in s telesno maso od 10 kg do manj kot 15 kg)**Koliko zdravila jemati**

Zdravilo SIRTURO je treba jemati 24 tednov.

Prva 2 tedna:

- jemljete 120 mg **enkrat na dan.**

Od začetka 3. do konca 24. tedna:

- jemljete 60 mg enkrat na dan samo **3 dni v tednu.**
- Med dvema odmerjanjema zdravila SIRTURO mora preteči najmanj 48 ur. Zdravilo SIRTURO lahko jemljete na primer ob ponedeljkih, sredah in petkih vsak teden od 3. tedna dalje.

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

Zdravilo SIRTURO je treba jemati 24 tednov.

Prva 2 tedna:

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

Od začetka 3. do konca 24. tedna:

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

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

Zdravilo SIRTURO je treba jemati 24 tednov.

Prva 2 tedna:

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

Od začetka 3. do konca 24. tedna:

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

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

Zdravilo SIRTURO je treba jemati 24 tednov.

Prva 2 tedna:

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

Od začetka 3. do konca 24. tedna:

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

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

Jemanje zdravila

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

Če tablete lahko pogoltnete

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

Če tablet ne morete pogoltniti

- Če ne morete pogoltniti tablet SIRTURO, lahko:
 - **tablete razpustite v vodi:** največ 5 tablet zamešajte v eno čajno žlico vode in dobro premešajte, da se povsem razpustijo
 - mešanico takoj zaužijte **ali**
 - za lažje jemanje zdravila SIRTURO lahko tej mešanici dodate še najmanj eno žlico vode (ali druge pijače) ali mehke hrane in premešate.
 - Mešanici lahko dodate naslednje pijače: vodo, katerega od mlečnih napitkov, jabolčni sok, pomarančni sok, brusnični sok ali gazirano pijačo. Mešanici lahko dodate naslednje vrste mehke hrane: jogurt, jabolčno kašo, pretlačeno banano ali žitno kašo
 - mešanico takoj zaužijte
 - ponovite postopek z dodatnimi tabletami, dokler ne zaužijete celotnega odmerka
 - poskrbite, da koščki tablet ne ostanejo v skodelici: dodajte še malo pijače ali mehke hrane in dobljeno mešanico takoj zaužijte.
 - **tablete zdrobite in jih zmešajte z mehko hrano:** lahko uporabite mehko hrano, na primer jogurt, jabolčno kašo, pretlačeno banano ali žitno kašo. Mešanico takoj zaužijte. Poskrbite, da koščki tablet ne ostanejo v vsebniku: dodajte še malo mehke hrane in dobljeno mešanico takoj zaužijte.
 - **sonda za hranjenje:** SIRTURO 20 mg tablete je mogoče dajati tudi po določenih sondah za hranjenje. Za navodila za pravilno jemanje tablet po sondi za hranjenje se obrnite na svojega zdravnika.

Če ste vzeli večji odmerek zdravila SIRTURO, kot bi smeli

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

Če ste pozabili vzeti zdravilo SIRTURO

V prvih 2 tednih

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

Od 3. tedna dalje

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

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

Če ste prenehali jemati zdravilo SIRTURO

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

Če izpuščate odmerke ali ne dokončate celotnega poteka zdravljenja:

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

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

4. Možni neželeni učinki

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

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

- nenormalnost na EKG, kar imenujemo "podaljšanje intervala QT". Če izgubite zavest, takoj obvestite zdravnika.
- zvišane vrednosti jetrnih encimov (kar pokaže krvna preiskava)
- glavobol
- bolečine v sklepih
- občutek omotičnosti
- občutek slabosti (navzea) ali bruhanje.

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

- driska
- bolečine ali občutljivost mišic, ki jih ne povzroči telesni napor.

Poročanje o neželenih učinkih

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

5. Shranjevanje zdravila SIRTURO

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

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

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

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

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo SIRTURO

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

Izgled zdravila SIRTURO in vsebina pakiranja

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

Plastenka vsebuje 60 tablet.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

Janssen-Cilag International NV

Turnhoutseweg 30

B-2340 Beerse

Belgija

Proizvajalec

Janssen Pharmaceutica NV

Turnhoutseweg 30

B-2340 Beerse

Belgija

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

België/Belgique/Belgien

Janssen-Cilag NV

Tel/Tél: +32 14 64 94 11

janssen@jacbe.jnj.com

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: 0800 086 9247 / +49 2137 955 6955

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 Μονοπρόσωπη

Α.Ε.Β.Ε.

Τηλ: +30 210 80 90 000

Österreich

Janssen-Cilag Pharma GmbH

Tel: +43 1 610 300

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Ατδ
Τηλ: +357 22 207 700

Latvija

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

Johnson & Johnson d.o.o.
Tel: +386 1 401 18 00
JNJ-SI-safety@its.jnj.com

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne

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

Navodilo za uporabo

SIRTURO 100 mg tablete bedakilin

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

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

Kaj vsebuje navodilo

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

1. Kaj je zdravilo SIRTURO in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo SIRTURO vsebuje zdravilno učinkovino bedakilin.

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

Zdravilo SIRTURO uporabljamo za zdravljenje tuberkuloze, ki prizadene pljuča in je odporna najmanj proti rifampicinu in izoniazidu, ki sta tudi antibiotika.

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

Zdravilo je namenjeno odraslim in otrokom (starim 2 leti ali več in s telesno maso najmanj 7 kg). Pri bolnikih s telesno maso manj kot 15 kg je za doseganje ustreznega odmerka treba uporabiti 20-miligramske tablete zdravila SIRTURO.

2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo SIRTURO

Ne jemljite zdravila SIRTURO:

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

Opozorila in previdnostni ukrepi

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

- če je vaš zapis delovanja srca na elektrokardiogramu (EKG) nenormalen ali imate srčno popuščanje;
- če imate sami ali ima kdo v vaši družini motnjo v delovanju srca, ki se imenuje "sindrom prirojenega podaljšanja intervala QT";
- če jemljete kakšna druga zdravila, saj nekatera med njimi lahko povečajo tveganje za neželene učinke;
- če imate zmanjšano delovanje ščitnice, kar lahko pokaže krvni test;
- če imate bolezen jeter, ali če redno pijete alkohol;

- če imate znižano koncentracijo kalija v krvi, kar lahko pokaže krvni test;
- če ste okuženi z virusom humane imunske pomanjkljivosti (HIV).

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

Otroci in mladostniki

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

Tega zdravila ne smete dajati otrokom, ki so stari manj kot 2 leti ali imajo telesno maso manj kot 7 kg, ker zdravila pri teh bolnikih niso preučevali.

Druga zdravila in zdravilo SIRTURO

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

Spodaj so primeri zdravil, ki jih lahko jemljejo bolniki s pljučno tuberkulozo, ki jo povzroča bakterija *M. tuberculosis*, odporna najmanj proti rifampicinu in izoniazidu, in ki imajo lahko medsebojen učinek z zdravilom SIRTURO:

Zdravilo (ime zdravilne učinkovine)	Zakaj se zdravilo uporablja
rifampicin, rifapentin, rifabutin	za zdravljenje okužb, kot je tuberkuloza (zdravila za zdravljenje okužb z mikobakterijami)
efavirenz, etravirin	za zdravljenje okužbe z virusom HIV (protiretrovirusni zaviralci ne-nukleozidne reverzne transkriptaze)
karbamazepin, fenitoin	za zdravljenje epileptičnih napadov (antiepileptiki)
šentjanževka (<i>Hypericum perforatum</i>)	rastlinsko zdravilo za zdravljenje anksioznosti

Zdravilo SIRTURO skupaj z alkoholom

V času jemanja zdravila SIRTURO ne smete uživati alkohola.

Nosečnost in dojenje

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

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

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

Zdravilo SIRTURO vsebuje laktozo

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

3. Kako jemati zdravilo SIRTURO

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

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

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

Koliko zdravila jemati

Zdravilo SIRTURO je treba jemati 24 tednov.

Prva 2 tedna:

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

Od začetka 3. do konca 24. tedna:

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

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

Koliko zdravila jemati

Zdravilo SIRTURO je treba jemati 24 tednov.

Prva 2 tedna:

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

Od začetka 3. do konca 24. tedna:

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

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

Koliko zdravila jemati

Zdravilo SIRTURO je treba jemati 24 tednov.

Prva 2 tedna:

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

Od začetka 3. do konca 24. tedna:

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

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

Jemanje zdravila

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

Če ste vzeli večji odmerek zdravila SIRTURO, kot bi smeli

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

Če ste pozabili vzeti zdravilo SIRTURO

V prvih 2 tednih

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

Od 3. tedna dalje

- Čim prej vzemite pozabljeni odmerek.

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

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

Če ste prenehali jemati zdravilo SIRTURO

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

Če izpuščate odmerke ali ne dokončate celotnega poteka zdravljenja:

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

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

4. Možni neželeni učinki

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

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

- nenormalnost na elektrokardiogramu (EKG), ki se imenuje "podaljšanje intervala QT". Če izgubite zavest, takoj obvestite zdravnika.
- zvišane vrednosti jetrnih encimov (kar pokaže krvna preiskava)
- glavobol
- bolečine v sklepih
- občutek omotičnosti
- občutek slabosti (navzea ali bruhanje).

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

- driska
- bolečine ali občutljivost mišic, ki jih ne povzroči telesni napor

Poročanje o neželenih učinkih

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

5. Shranjevanje zdravila SIRTURO

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

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

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

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

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo SIRTURO

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

Izgled zdravila SIRTURO in vsebina pakiranja

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

Plastenka vsebuje 188 tablet.

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

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

Janssen-Cilag International NV

Turnhoutseweg 30

B-2340 Beerse

Belgija

Proizvajalec

Janssen Pharmaceutica NV

Turnhoutseweg 30

B-2340 Beerse

Belgija

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

België/Belgique/Belgien

Janssen-Cilag NV

Tel/Tél: +32 14 64 94 11

janssen@jacbe.jnj.com

Lietuva

UAB "JOHNSON & JOHNSON"

Tel: +370 5 278 68 88

lt@its.jnj.com

България

„Джонсън & Джонсън България“ ЕООД

Тел.: +359 2 489 94 00

jjsafety@its.jnj.com

Luxembourg/Luxemburg

Janssen-Cilag NV

Tél/Tel: +32 14 64 94 11

janssen@jacbe.jnj.com

Česká republika

Janssen-Cilag s.r.o.

Tel: +420 227 012 227

Magyarország

Janssen-Cilag Kft.

Tel.: +36 1 884 2858

janssenhu@its.jnj.com

Danmark

Janssen-Cilag A/S

Tlf: +45 4594 8282

jacdk@its.jnj.com

Malta

AM MANGION LTD

Tel: +356 2397 6000

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Λτδ
Τηλ: +357 22 207 700

Latvija

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

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
JNJ-SI-safety@its.jnj.com

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne

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