

ANEXA I

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

SIRTURO 20 mg comprimate
SIRTURO 100 mg comprimate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

SIRTURO 20 mg comprimate

Fiecare comprimat conține fumarat de bedaquilină echivalent cu bedaquilină 20 mg.

SIRTURO 100 mg comprimate

Fiecare comprimat conține fumarat de bedaquilină echivalent cu bedaquilină 100 mg.

Excipient cu efect cunoscut

Fiecare comprimat de 100 mg conține lactoză 145 mg (sub formă de monohidrat).

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

SIRTURO 20 mg comprimate

Comprimate.

Comprimate nefilmate alungite (cu o lungime de 12,0 mm x lățime de 5,7 mm), de culoare albă până la aproape albă, cu dungă standard pe ambele fețe, inscripționate cu "2" și "0" pe una dintre fețe și neinscripționate pe cealaltă față.

Comprimatul poate fi împărțit în doze egale.

SIRTURO 100 mg comprimate

Comprimate.

Comprimate nefilmate rotunde, biconvexe, de culoare albă până la aproape albă, cu diametrul de 11 mm, inscripționate cu "T" / "207" pe una dintre fețe și cu "100" pe cealaltă față.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

SIRTURO este indicat la adulți, copii și adolescenți (cu vârsta cuprinsă între 2 și mai puțin de 18 ani și cu greutatea corporală de cel puțin 7 kg) ca parte a unei scheme de tratament în asociere adecvate pentru tuberculoza pulmonară (TB) cauzată de *Mycobacterium tuberculosis*, rezistentă cel puțin la rifampicină și izoniazidă.

Trebuie avute în vedere ghidurile oficiale privind utilizarea adecvată a antibioticelor.

4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul cu SIRTURO trebuie inițiat și monitorizat de un medic cu experiență în tratamentul TB cauzate de *M. tuberculosis*, rezistentă cel puțin la rifampicină și izoniazidă.

În alegerea schemei adecvate de tratament în asociere, trebuie avute în vedere ghidurile OMS.

SIRTURO trebuie administrat doar în asociere cu alte medicamente pentru care culturile bacteriene ale pacienților sunt susceptibile sau au prezentat sensibilitate *in vitro*. Pentru recomandări cu privire la

dozele specifice ale medicamentelor administrate în asociere cu SIRTURO citiți Rezumatul caracteristicilor produsului corespunzător.

Se recomandă administrarea SIRTURO prin terapie direct observată (DOT - *directly observed therapy*).

Doze

Pacienți adulți

Doza recomandată de SIRTURO pentru pacienții adulți (cu vârsta de minim 18 ani) este indicată în Tabelul 1.

Tabelul 1: Doza recomandată de SIRTURO la pacienții adulți

Populație	Schema de administrare recomandată	
	Săptămânile 1–2	Săptămânile 3–24
Adulți (cu vârsta de minim 18 ani)	400 mg oral o dată pe zi	200 mg oral de trei ori pe săptămână ^a

^a Interval de cel puțin 48 de ore între doze

Durata totală a tratamentului cu SIRTURO este de 24 de săptămâni. SIRTURO trebuie administrat cu alimente.

Pacienți copii și adolescenți

Doza recomandată de SIRTURO în cazul pacienților copii și adolescenți (cu vârsta cuprinsă între 2 și mai puțin de 18 ani) se administrează în funcție de greutatea corporală și este indicată în Tabelul 2.

Tabelul 2: Doza recomandată de SIRTURO în cazul pacienților copii și adolescenți (cu vârsta cuprinsă între 2 și mai puțin de 18 ani)

Greutate corporală	Schema de administrare recomandată	
	Săptămânile 1–2	Săptămânile 3–24
Mai mare sau egală cu 7 kg până la mai puțin de 10 kg	80 mg oral o dată pe zi	40 mg oral de trei ori pe săptămână ^a
Mai mare sau egală cu 10 kg până la mai puțin de 15 kg	120 mg oral o dată pe zi	60 mg oral de trei ori pe săptămână ^a
Mai mare sau egală cu 15 kg până la mai puțin de 20 kg	160 mg oral o dată pe zi	80 mg oral de trei ori pe săptămână ^a
Mai mare sau egală cu 20 kg până la mai puțin de 30 kg	200 mg oral o dată pe zi	100 mg oral de trei ori pe săptămână ^a
Mai mare sau egală cu 30 kg	400 mg oral o dată pe zi	200 mg oral de trei ori pe săptămână ^a

^a Interval de cel puțin 48 de ore între doze

Durata totală a tratamentului cu SIRTURO este de 24 de săptămâni. SIRTURO trebuie administrat cu alimente.

Durata tratamentului

Durata totală a tratamentului cu SIRTURO este de 24 de săptămâni. Atunci când tratamentul cu SIRTURO se consideră necesar peste 24 de săptămâni, tratamentul poate fi continuat până la 40 de săptămâni la adulți, cu o doză de 200 mg de trei ori pe săptămână (vezi pct. 4.8 și 5.1).

Omiterea unei doze

Pacienților trebuie să li se recomande să ia SIRTURO exact așa cum le este prescris și să finalizeze întreaga durată a tratamentului.

Dacă se omite o doză în timpul primelor două săptămâni de tratament, pacienții nu trebuie să compenseze doza omisă, ci trebuie să continue cu schema de tratament obișnuită.

Dacă se omite o doză începând cu săptămâna a treia, pacienții trebuie să ia doza omisă cât mai curând posibil și apoi să revină la schema de tratament cu trei administrări pe săptămână. Doza totală de SIRTURO în timpul unei perioade de 7 zile nu trebuie să depășească doza săptămânală recomandată (cu cel puțin 24 de ore între administrări).

Vârstnici

Există date clinice limitate privind utilizarea SIRTURO la pacienți vârstnici (vezi pct. 5.2).

Insuficiența hepatică

Nu este necesară ajustarea dozei de SIRTURO la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară sau moderată (vezi pct. 5.2). SIRTURO trebuie utilizat cu prudență la pacienții cu insuficiență hepatică moderată (vezi pct. 5.2). SIRTURO nu a fost studiat la pacienți cu insuficiență hepatică severă și în consecință nu se recomandă la această categorie de pacienți.

Insuficiența renală

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată. SIRTURO trebuie utilizat cu prudență la pacienții cu insuficiență renală severă (clearance al creatininei < 30 ml/min) sau cu boală renală în stadiul terminal ce necesită hemodializă sau dializă peritoneală (vezi pct. 5.2).

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea SIRTURO la copii cu vârsta sub 2 ani sau cu greutatea corporală mai mică de 7 kg nu au fost încă stabilite. Nu sunt disponibile date.

SIRTURO poate fi inclus în schema de tratament pentru copii și adolescenți cu vârsta mai mare sau cel puțin de 2 ani și care au greutatea corporală de cel puțin 7 kg cu TB pulmonară probabilă sau confirmată, cauzată de *M. tuberculosis* rezistentă cel puțin la rifampicină și izoniazidă, diagnosticată pe baza semnelor și a simptomelor de TB pulmonară, pe baza contextului epidemiologic adecvat și în acord cu ghidurile internaționale/locale (vezi pct. 4.1).

Mod de administrare

SIRTURO trebuie administrat pe cale orală, împreună cu alimente, deoarece administrarea cu alimente crește biodisponibilitatea orală de aproximativ 2 ori (vezi pct. 5.2). Există o singură metodă de administrare a comprimatelor de SIRTURO 100 mg și patru opțiuni diferite de administrare a comprimatelor de SIRTURO 20 mg. Fiecare metodă de administrare necesită administrarea SIRTURO împreună cu alimente.

SIRTURO 100 mg comprimate

Comprimatul de SIRTURO 100 mg trebuie înghițit întreg, cu apă, și luat împreună cu alimente.

SIRTURO 20 mg comprimate

Administrarea comprimatelor de 20 mg la pacienții care **pot** înghiți comprimate întregi:

Comprimatul de SIRTURO 20 mg trebuie înghițit întreg sau în două jumătăți egale, împărțite de-a lungul liniei mediane, trebuie administrat cu apă, împreună cu alimente

Administrarea comprimatelor de 20 mg la pacienții care **nu pot** înghiți comprimate întregi:

Dizolvate în apă și administrare cu băuturi sau alimente moi

În cazul pacienților care prezintă dificultăți la înghițirea comprimatelor întregi, comprimatul de SIRTURO 20 mg poate fi dizolvat în apă înainte de a fi administrat împreună cu alimente. Pentru a ajuta administrarea, amestecul dizolvat în apă poate fi amestecat mai departe cu o băutură (de exemplu, apă, produse lactate, suc de mere, suc de portocale, suc de merișoare sau băuturi carbogazoase) sau cu alimente moi (de exemplu, iaurt, sos de mere, banane zdrobite sau terci) după cum urmează:

- Se dizolvă comprimatele în apă (maxim 5 comprimate în 5 mL de apă) într-un pahar.
- Se amestecă bine conținutul paharului până când comprimatele sunt complet dizolvate și apoi se administrează imediat conținutul paharului pe cale orală, împreună cu alimente. Pentru a ajuta administrarea orală, amestecul dizolvat în apă poate fi apoi amestecat cu cel puțin 5 mL de băutură sau 1 linguriță de alimente moi și apoi se administrează imediat conținutul paharului pe cale orală.
- În cazul în care doza totală include mai mult de 5 comprimate, se repetă pașii de preparare de mai sus cu numărul adecvat de comprimate suplimentare până se ajunge la doza dorită.
- Trebuie să vă asigurați că în pahar nu rămân resturi ale comprimatului, în caz contrar, se clătește paharul cu băutură sau se adaugă o cantitate mai mare din alimentele moi și se administrează imediat conținutul paharului pe cale orală.

Zdrobite și amestecate cu alimente moi

Comprimatul de SIRTURO 20 mg poate fi zdrobit și amestecat cu alimente moi (de exemplu, iaurt, piure de mere, banane zdrobite sau terci) imediat înainte de administrare și poate fi apoi administrat oral. Pentru a vă asigura că în recipient nu rămân resturi ale comprimatului, adăugați mai multe alimente moi și administrați conținutul imediat.

Consultați pct. 6.6 pentru informații referitoare la administrarea prin intermediul unei sonde nazo-gastrice.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Nu există date clinice cu privire la utilizarea SIRTURO pentru a trata:

- TB extra-pulmonară (de exemplu, sistemul nervos central, sistemul osos)
- infecțiile cauzate de speciile de micobacterii altele decât *M. tuberculosis*
- infecția latentă cu *M. tuberculosis*

Nu există date clinice cu privire la utilizarea SIRTURO ca parte a unei scheme de tratament asociat utilizat în tratamentul *M. tuberculosis* sensibil la medicament.

Rezistența la bedaquilină

Bedaquilina trebuie utilizată numai într-o schemă de tratament în asociere adecvată pentru tratamentul TB pulmonare cauzată de *M. tuberculosis* rezistentă cel puțin la rifampicină și izoniazidă, în conformitate cu recomandările ghidurilor oficiale, precum cele emise de OMS, cu scopul de a preveni dezvoltarea rezistenței la bedaquilină (vezi pct. 4.2).

Prelungirea intervalului QT

SIRTURO poate prelungi intervalul QT. Înainte de inițierea tratamentului și cel puțin o dată pe lună după inițierea tratamentului cu SIRTURO trebuie efectuată o electrocardiogramă pentru monitorizarea intervalului QTc. Concentrațiile plasmatice de potasiu, calciu și magneziu trebuie evaluate la inițiere și corectate dacă au valori anormale. Monitorizarea ulterioară a electroliților trebuie efectuată în cazul în care este detectată prelungirea intervalului QT (vezi pct. 4.5 și 4.8).

Cu excepția cazului în care beneficiile bedaquilinei sunt considerate mai importante decât riscurile posibile, nu se recomandă inițierea tratamentului cu SIRTURO la pacienții cu următoarele:

- Insuficiență cardiacă;
- Interval QT corectat după metoda Fridericia (QTcF) > 450 ms (confirmat prin electrocardiogramă repetată);
- Istoric personal sau familial de interval QT prelungit congenital;
- Istoric de hipotiroidism sau hipotiroidism în evoluție;

- Istoric de bradiaritmie sau bradiaritmie la momentul prezent;
- Istoric de „Torsadă a vârfurilor”;
- Hipokalemie.

În cazul administrării bedaquilinei concomitent cu alte medicamente ce prelungesc intervalul QTc (incluzând clofazimină, delamanid sau fluorochinolone), este de așteptat un efect suplimentar asupra prelungirii intervalului QT (vezi pct. 4.5). Tratamentul cu SIRTURO poate fi avut în vedere după o evaluare favorabilă a raportului risc/beneficiu și prin monitorizarea frecventă a EKG.

Tratamentul cu SIRTURO trebuie întrerupt dacă pacientul dezvoltă:

- Aritmie ventriculară clinic semnificativă
- Un interval QTcF de > 500 ms (confirmat prin electrocardiogramă repetată).

În cazul apariției sincopei, trebuie efectuată o electrocardiogramă pentru a detecta orice prelungire a intervalului QT.

Siguranța hepatică

În cadrul studiilor clinice, în timpul administrării de SIRTURO la adulți și copii/adolescenți împreună cu tratamentul de fond s-au observat creșteri ale valorilor transaminazelor asociate cu valori ale bilirubinei totale de $\geq 2 \times$ LSN (vezi pct. 4.8). Pacienții trebuie monitorizați pe parcursul întregului tratament, deoarece creșterea valorilor enzimelor hepatice a apărut lent și progresiv pe parcursul celor 24 de săptămâni. Se monitorizează simptomele și testele de laborator (ALT, AST, fosfataza alcalină și bilirubina) la inițiere, lunar în timpul tratamentului, și la nevoie. Dacă valorile AST sau ALT depășesc de 5 ori limita superioară a valorilor normale atunci schema de tratament trebuie revizuită și tratamentul cu SIRTURO și/sau cu orice medicament hepatotoxic de fond trebuie întrerupt.

În timpul tratamentului cu SIRTURO trebuie evitate alte medicamente hepatotoxice și alcoolul etilic, în special la pacienții cu rezervă hepatică insuficientă.

Copii și adolescenți

La adolescenții cu o greutate cuprinsă între 30 și 40 kg, se estimează că expunerea medie va fi mai mare comparativ cu pacienții adulți (vezi pct. 5.2). Aceasta poate fi asociată cu un risc crescut de prelungire a intervalului QT sau hepatotoxicitate.

Interacțiuni cu alte medicamente

Inductori ai CYP3A4

Bedaquilina este metabolizată prin CYP3A4. Administrarea de SIRTURO concomitent cu inductori moderați sau puternici ai CYP3A4 scade concentrațiile plasmatice de bedaquilină și poate reduce astfel efectul terapeutic al SIRTURO. Prin urmare, trebuie evitată administrarea de SIRTURO concomitent cu inductori moderați sau puternici ai CYP3A4, precum efavirenz și rifamicine (rifampicină, rifapentină și rifabutină), utilizați sistemic (vezi pct. 4.5).

Intoleranța la lactoză și deficiența de lactază

SIRTURO 100 mg comprimate

SIRTURO 100 mg comprimate conține lactoză monohidrat. Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit total de lactază sau sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze SIRTURO 100 mg comprimate.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

In vivo, eliminarea bedaquilinei nu a fost pe deplin descrisă. CYP3A4 este principala enzimă CYP implicată în metabolizarea *in vitro* a bedaquilinei și în formarea metabolitului *N*-monodesmetil (M2).

Excreția urinară a bedaquilinei este neglijabilă. Bedaquilina și M2 nu sunt substraturi sau inhibitori ai glicoproteinei P.

Inductori CYP3A4

În cadrul unui studiu pentru evaluarea interacțiunilor în care s-a folosit o doză unică de bedaquilină și rifampicină (inductor puternic) administrată o dată pe zi la adulți sănătoși, expunerea (ASC) s-a redus cu 52% [Î 90% (-57; -46)]. Din cauza posibilității de scădere a efectului terapeutic al bedaquilinei ca urmare a scăderii expunerii sistemice, trebuie evitată administrarea de bedaquilină concomitent cu alți inductori moderați sau puternici (de exemplu, efavirenz, etravirină, rifamicine inclusiv rifampicină, rifapentină și rifabutină, carbamazepină, fenitoină, sunătoare [*Hypericum perforatum*]) ai CYP3A4 utilizați sistemic.

În studiul de fază III, administrarea concomitentă a nevirapinei, un inductor slab al CYP3A4, și a SIRTURO, ca parte a terapiei asociate, timp de până la 40 de săptămâni, la pacienți infectați și cu HIV, a determinat o scădere ușoară a expunerii medii la bedaquilină (ASC), comparativ cu un subgrup fără infecție concomitentă cu HIV. Totuși, această diferență de expunere nu a fost asociată cu o diminuare a efectului terapeutic. Prin urmare, nu este necesară ajustarea dozei la administrarea concomitentă a SIRTURO cu inductori slabi ai CYP3A4.

Inhibitori CYP3A4

Administrarea concomitentă de SIRTURO și inhibitori ai CYP3A4 nu are un efect relevant din punct de vedere clinic asupra expunerii la bedaquilină. Prin urmare, administrarea concomitentă de SIRTURO și inhibitori ai CYP3A4 este permisă, și nu este necesară ajustarea dozei.

Administrarea concomitentă de scurtă durată de bedaquilină și ketoconazol (inhibitor CYP3A4 puternic) la adulți sănătoși a crescut expunerea medie (ASC) la bedaquilină cu 22% [Î 90% (12; 32)]. La adulții sănătoși, administrarea concomitentă timp de 10 zile a unui alt inhibitor puternic al CYP3A4, claritromicina, cu bedaquilină în doză unică, a crescut expunerea medie la bedaquilină (ASC) cu 14% [Î 90% (9; 19)]. Un efect mai pronunțat asupra bedaquilinei se poate observa în timpul administrării concomitente prelungite cu inhibitori ai CYP3A4.

În studiul clinic de fază III, administrarea concomitentă pe termen lung de SIRTURO, ca parte a unei terapii asociate, și de lopinavir/ritonavir la pacienți infectați concomitent cu HIV, a determinat o creștere ușoară a expunerii medii la bedaquilină în săptămâna 24, comparativ cu un subgrup fără infecție concomitentă cu HIV. Nu este necesară ajustarea dozei.

În cadrul unui studiu deschis, de fază IIb, administrarea concomitentă pe termen lung de clofazimină și SIRTURO, ca parte a unei terapii asociate, timp de până la 24 de săptămâni, nu a afectat expunerea la bedaquilină.

Alte medicamente antituberculoase

Administrarea de scurtă durată de SIRTURO concomitent cu izoniazidă/pirazinamidă la adulți sănătoși nu a avut ca rezultat modificări clinic relevante ale expunerii (ASC) la bedaquilină, izoniazidă sau pirazinamidă. Nu este necesară ajustarea dozelor de izoniazidă sau pirazinamidă în timpul administrării concomitente cu SIRTURO

În cadrul unui studiu clinic controlat placebo la adulți cu TB, nu s-a observat niciun impact semnificativ al administrării concomitente de SIRTURO asupra farmacocineticii etambutolului, kanamicinei, pirazinamidei, ofloxacinei sau cicloserinei.

Medicamente care prelungesc intervalul QT

În cadrul unui studiu deschis, de fază IIb, la adulți, creșteri suplimentare ale QTcF au fost observate la cei 17 pacienți cărora li s-a administrat concomitent clofazimină în săptămâna 24 (modificare medie

față de valoarea de referință a QTcF de 31,9 ms, comparativ cu 12,3 ms la pacienții cărora nu li s-a administrat concomitent clofazimină.

În cadrul unui studiu clinic de fază III, s-au observat creșteri suplimentare ale QTcF la administrarea concomitentă de clofazimină și levofloxacină cu SIRTURO (vezi pct. 4.4 și 4.8).

În cadrul unui studiu de interacțiune cu bedaquilină și ketoconazol, la adulți sănătoși, un efect mai pronunțat asupra QTcF s-a observat după administrarea repetată de bedaquilină în asociere cu ketoconazol decât după administrarea repetată a fiecărui medicament separat (vezi pct. 4.4 și 4.8).

Copii și adolescenți

Au fost efectuate studii privind interacțiunile numai la adulți.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Sunt disponibile date limitate privind utilizarea SIRTURO la femei gravide. Studiile la animale nu au indicat efecte dăunătoare directe sau indirecte în ceea ce privește toxicitatea asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3).

Ca măsură de precauție, evitați utilizarea de SIRTURO în timpul sarcinii cu excepția cazului în care se consideră că beneficiile terapiei depășesc riscurile.

Alăptarea

Bedaquilina este excretată în laptele uman. Datele limitate din literatură arată că în laptele matern se găsesc concentrații mai mari de bedaquilină, comparativ cu plasma maternă. În cazul unui sugar, într-o singură probă aleatorie din plasmă, concentrația bedaquilinei a fost similară cu cea din plasma maternă; la mamă, concentrația de bedaquilină a fost mai mare în lapte, cu un raport lapte-plasmă de 14:1. Acest raport corespunde cu datele obținute de la animalele de studiu (vezi pct. 5.3). Datele disponibile arată că expunerea sistemică la sugari poate atinge nivele similare celor observate la mamele care alăptează și sunt în tratament cu bedaquilină. Consecințele clinice ale expunerii nu sunt cunoscute. Femeile tratate cu bedaquilină nu trebuie să alăpteze.

Fertilitatea

Nu sunt disponibile date privind efectul bedaquilinei asupra fertilității la om. La femelele șobolan, nu au existat efecte asupra capacității de împerechere sau a fertilității în timpul tratamentului cu bedaquilină, cu toate acestea s-au observat anumite efecte la șobolanii masculi (vezi pct. 5.3).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Bedaquilina poate avea o influență minoră asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. Amețeala a fost raportată la unii pacienți care iau bedaquilină și trebuie luată în considerare în momentul evaluării capacității pacientului de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje (vezi pct. 4.8).

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Pentru SIRTURO, reacțiile adverse au fost identificate din datele ce provin din studii clinice de fază IIb (atât controlate, cât și necontrolate, C208 și C209) la 335 pacienți adulți care au fost tratați cu SIRTURO timp de 8 săptămâni sau 24 de săptămâni. În cadrul studiului clinic activ controlat, de fază III, care a inclus 354 de pacienți cărora li s-a administrat SIRTURO timp de 40 de săptămâni sau 28 de săptămâni, nu au fost identificate reacții adverse noi. În aceste studii, pacienților li s-a administrat SIRTURO în asociere cu alte medicamente antimicobacteriene.

Cele mai frecvente reacții adverse (> 10,0% dintre pacienți) raportate în timpul tratamentului cu SIRTURO în cadrul studiului deschis de fază III au fost prelungirea intervalului QT (61% în grupul tratat cu SIRTURO comparativ cu 56% în grupul de control), greață (54% comparativ cu 63%), vărsături (54% comparativ cu 62%), artralgii (45% comparativ cu 33%), creșterea transaminazelor (30% comparativ cu 29%), amețeală (18% comparativ cu 21%) și cefalee (17% comparativ cu 18%). Pentru reacțiile adverse specifice medicamentelor administrate în asociere cu SIRTURO citiți Rezumatul caracteristicilor produsului corespunzător.

Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel

Reacțiile adverse la SIRTURO, pe baza datelor de siguranță raportate în cadrul studiilor clinice de fază II și de fază III la pacienți adulți tratați cu SIRTURO, sunt prezentate în tabelul de mai jos. Reacțiile adverse sunt prezentate pe aparate, sisteme și organe (ASO) și în funcție de frecvență. Categoriile de frecvență sunt definite astfel: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$) și mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$).

Aparate, Sisteme și Organe (ASO)	Categoria de frecvență ^a	Reacții adverse
Tulburări ale sistemului nervos	Foarte frecvente	Cefalee, amețeli
Tulburări gastro-intestinale	Foarte frecvente	Greață, vărsături
	Frecvente	Diaree
Tulburări hepatobiliare	Foarte frecvente	Creșterea transaminazelor ^{b, c*}
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Foarte frecvente	Artralgii
	Frecvente	Mialgii
Investigații	Foarte frecvente	Prelungirea intervalului QT pe electrocardiogramă ^d

^a Frecvență derivată din studiul clinic de fază III STREAM Etapa 2, cu o durată de 40 de săptămâni, tratament exclusiv oral cu SIRTURO, levofloxacină, clofazimină, etambutol și pirazinamidă, suplimentat cu doze mari de izoniazidă și protionamidă în primele 16 săptămâni (faza intensivă).

^{*b} Termenii reprezentați prin 'creșterea transaminazelor' includ creșterea AST, creșterea ALT, creșterea enzimelor hepatice, anomalii ale funcției hepatice, hipertransaminazemie și creșterea transaminazelor (vezi pct. mai jos).

^c În cadrul studiului clinic controlat de fază IIb, incidența creșterii transaminazelor a fost frecventă (6,9% în grupul tratat cu SIRTURO și 1% în grupul controlat cu placebo).

^d În cadrul studiului clinic de fază IIb, incidența prelungirii intervalului QT a fost frecventă (2,9% în grupul tratat cu SIRTURO și 3,8% în grupul controlat cu placebo).

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Prelungirea intervalului QT

Studiile clinice cu SIRTURO la pacienții adulți cu TB demonstrează în mod colectiv o creștere ușoară (<10 ms) a QTcF pe parcursul tratamentului, atribuită lui M2, principalul metabolit al bedaquilinei. În asociere cu alte medicamente care prelungesc intervalul QT (de exemplu clofazimină, delamanid sau fluorochinolone), a fost observată o prelungire a intervalului QTc nu mai mult decât prelungirea suplimentară (vezi pct. 4.5)

În cadrul studiului controlat de fază IIb (C208), au fost observate creșteri medii ale QTcF de la momentul inițial începând cu prima evaluare în timpul tratamentului (9,9 ms în săptămâna 1 pentru SIRTURO și 3,5 ms pentru placebo). Cea mai mare creștere medie (în săptămâna 18) a QTcF în timpul celor 24 de săptămâni de tratament cu SIRTURO a fost de 15,7 ms, comparativ cu 6,2 ms în grupul placebo. După încheierea tratamentului cu SIRTURO, QTcF a scăzut treptat, iar valoarea medie a fost similară cu cea din grupul placebo până în săptămâna 60 a studiului (vezi pct. 4.4).

În studiul de fază IIb, deschis (C209), în care pacienți fără opțiuni de tratament au primit alte medicamente pentru tratarea TB pulmonare, care prelungesc intervalul QT, inclusiv clofazimină, administrarea concomitentă de SIRTURO a determinat prelungirea suplimentară a intervalului QT.

Printre pacienții cărora li s-a administrat SIRTURO fără alte medicamente care prelungesc intervalul QT, nu au existat pacienți cu durate ale intervalului QTcF mai mari de 480 ms, iar în cazul pacienților cărora li s-au administrat cel puțin două alte medicamente care prelungesc intervalul QT, a existat un pacient cu o durată a intervalului QTcF mai mare de 500 ms.

În cadrul studiului controlat de fază III, în care grupurile de tratament cu durata de 40 de săptămâni cu SIRTURO și grupurile de tratament cu control activ au inclus atât clofazimină, cât și o fluorochinolonă, valoarea medie a QTcF a crescut treptat comparativ cu valoarea inițială în primele 10-14 săptămâni, când s-a atins un platou și s-a observat o prelungire suplimentară a intervalului QT. Cea mai mare creștere medie a QTcF comparativ cu valoarea inițială a fost de 34,5 ms pentru grupul care conține SIRTURO și de 29,9 ms pentru grupul de control care nu conține SIRTURO. Pe parcursul tratamentului, creșterea medie a QTcF a fost cu mai puțin de 10 ms mai mare în grupul care conține SIRTURO comparativ cu grupul de control. După finalizarea tratamentului, valoarea medie a QTcF a scăzut constant. Au fost observate valori QTcF ≥ 500 ms la 5,2% dintre pacienții din grupul care conține SIRTURO, comparativ cu 7,4% în grupul de control care nu conține SIRTURO (vezi pct. 4.4 și 4.5).

Creșterea transaminazelor

În studiul C208 (etapa 1 și 2), creșterea transaminazelor de cel puțin 3xLSN a apărut mai frecvent la grupul de tratament cu SIRTURO (11/101 [10,9%]) comparativ cu grupul placebo 6/104 [5,8%]. În grupul de tratament cu SIRTURO, majoritatea acestor creșteri s-au produs pe parcursul celor 24 de săptămâni de tratament și au fost reversibile. În timpul fazei de tratament experimental din etapa a 2-a a studiului C208, creșterea transaminazelor a fost raportată la 7/78 (9,0%) dintre pacienții din grupul de tratament cu SIRTURO comparativ cu 1/80 (1,3%) în grupul de tratament cu placebo.

În cadrul studiului STREAM etapa 2, au fost raportate creșteri ale transaminazelor la 63/211 (29,9%) dintre pacienții din grupul de tratament cu SIRTURO cu durata de 40 de săptămâni, comparativ cu 59/202 (29,2%) dintre pacienții din grupul de control activ cu durata de 40 de săptămâni.

Copii și adolescenți

Evaluarea siguranței în administrare a bedaquilinei se bazează pe analizele efectuate în săptămâna 120 la pacienți cu vârsta cuprinsă între 12 și mai puțin de 18 ani și între 5 și mai puțin de 12 ani, și pe analiza efectuată în săptămâna 24 la pacienți cu vârsta cuprinsă între 2 și mai puțin de 5 ani, provenind de la 45 de pacienți copii și adolescenți cu vârsta mai mare sau cel puțin egală cu 2 ani, cu infecție confirmată sau probabilă cu TB pulmonară cauzată de *M. tuberculosis* rezistentă cel puțin la rifampicină, în cadrul unui studiu clinic în regim deschis, îndesfășurare, cu un singur braț, cu mai multe cohorte (vezi pct. 5.1).

În ansamblu, nu a existat nici un indiciu de diferențe în ceea ce privește profilul de siguranță la adolescenții cu vârsta cuprinsă între 14 ani și mai puțin de 18 ani (N=15) comparativ cu cele observate în rândul populației adulte. Nu au fost raportate decese în timpul studiului.

În cazul pacienților copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 5 ani și mai puțin de 11 ani (N=15), cele mai frecvente reacții adverse au avut legătură cu creșterea valorilor serice ale enzimelor hepatice (5/15, 33%), raportate ca valoare crescută a ALT/AST și hepatotoxicitate; hepatotoxicitatea care a condus la întreruperea tratamentului cu SIRTURO la trei pacienți. Creșterea valorii serice a enzimelor hepatice a fost reversibilă după întreruperea tratamentului cu SIRTURO și a tratamentului de fond. Nu au fost raportate decese în timpul studiului.

La pacienții copii cu vârsta cuprinsă între 2 și 5 ani (N = 15), cele mai frecvente reacții adverse au fost vărsăturile la 3/15 (20%) pacienți. Prelungirea intervalului QT și artralgia au fost raportate la câte un pacient. Nu au fost raportate decese între acești 15 pacienți copii, în timpul tratamentului cu SIRTURO (analiza din săptămâna 24).

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, astfel cum este menționat în Anexa V.

4.9 Supradozaj

În timpul studiilor clinice nu s-au raportat cazuri de supradozaj acut cu SIRTURO, intenționat sau accidental. În cadrul unui studiu la 44 de adulți sănătoși cărora li s-a administrat o doză unică de 800 mg de SIRTURO, reacțiile adverse au fost în concordanță cu cele observate în studiile clinice la dozele recomandate (vezi pct. 4.8).

Nu există experiență în tratamentul supradozajului acut cu SIRTURO. În caz de supradozaj intenționat sau accidental trebuie luate măsurile generale pentru susținerea funcțiilor vitale de bază inclusiv monitorizarea semnelor vitale și monitorizarea electrocardiografe (intervalul QT). Aplicarea măsurilor suplimentare trebuie să fie conform indicațiilor clinice sau recomandărilor centrelor toxicologice naționale, acolo unde acestea există. Deoarece bedaquilina se leagă în mare măsură de proteine, este improbabil ca prin dializă să se elimine bedaquilina din plasmă în proporție semnificativă. Trebuie avută în vedere monitorizarea clinică.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Antimicobacteriene, medicamente pentru tratamentul tuberculozei, codul ATC: J04AK05

Mecanism de acțiune

Bedaquilina este o diarylquinolină. Bedaquilina inhibă în mod specific sinteza ATP-ului (adenozin 5'-trifosfat) micobacterian, o enzimă esențială pentru generarea de energie în *M. tuberculosis*. Inhibarea sintezei ATP-ului determină efecte bactericide atât pentru bacilii tuberculoși replicanți, cât și pentru cei non-replicanți.

Efecte farmacodinamice

Bedaquilina prezintă activitate împotriva tulpinilor complexe de *M. tuberculosis* cu o concentrație minimă inhibitorie (CMI) în intervalul $\leq 0,008$ până la 0,25 mg/l. Metabolitului *N*-monodesmetil (M2) se consideră că nu are o contribuție semnificativă la eficacitatea clinică având în vedere expunerea sa medie mai redusă (între 23% și 31%) la om și activitatea antimicobacteriană mai redusă (între 3- și 6-ori mai mică) comparativ cu compusul părinte.

Activitatea bactericidă intracelulară a bedaquilinei la nivelul macrofagelor peritoneale primare și într-o linie celulară de tipul macrofagelor a fost superioară comparativ cu activitatea sa extracelulară. Bedaquilina are de asemenea activitate bactericidă împotriva bacililor tuberculoși inactivi (non-replicanți). Pe un model de infecție cu TB la șoarece, bedaquilina a demonstrat activitate bactericidă și sterilizantă.

Bedaquilina este un bacteriostatic pentru multe specii de micobacterii non-tuberculoase. *Mycobacterium xenopi*, *Mycobacterium novocastrense*, *Mycobacterium shimoidei*, *Mycobacterium flavescens* și speciile non-micobacteriene sunt considerate inerent rezistente la bedaquilină.

Relația farmacocinetică/farmacodinamică

În intervalul concentrației obținute cu doza terapeutică, nu s-a observat la pacienți nicio relație farmacocinetică/farmacodinamică.

Mecanisme de rezistență

Mecanismele de rezistență dobândite care afectează CMI a bedaquilinei includ mutații ale genei *atpE* care codifică ținta ATP sintazei și mutații ale genei *Rv0678* care reglează expresia pompei de eflux MmpS5-MmpL5. Mutațiile bazate pe țintă generate în studiile preclinice au determinat creșteri ale CMI a bedaquilinei de 8 până la 133 ori, ceea ce a avut ca rezultat valori ale CMI cuprinse între 0,25 până la 4 mg/l. Mutațiile bazate pe eflux au fost observate în izolate preclinice și clinice. Acestea au determinat creșteri ale CMI a bedaquilinei de 2 până la 8 ori, ceea ce a avut ca rezultat CMI cu valori cuprinse între 0,25 până la 0,5 mg/l. Izolatele care sunt rezistente la bedaquilină din cauza mutațiilor *Rv0678* prezintă rezistență încrucișată la clofazimină. Izolatele care sunt rezistente la clofazimină pot fi în continuare sensibile la bedaquilină.

Impactul nivelului ridicat al CMI a bedaquilinei la inițierea tratamentului, al prezenței mutațiilor *Rv0678* la inițiere și/sau al creșterii nivelului CMI a bedaquilinei după inițierea tratamentului asupra rezultatelor microbiologice este neclar din cauza incidenței scăzute a acestor situații în studiile clinice.

Valori critice pentru testarea sensibilității

Criteriile interpretative ale CMI (concentrația minimă inhibitorie) pentru testarea sensibilității au fost stabilite de Comitetul european privind testarea sensibilității antimicrobiene (EUCAST) pentru bedaquilină și sunt indicate aici: https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints_en.xlsx

Specii frecvent sensibile

Mycobacterium tuberculosis

Organisme inerent rezistente

Mycobacterium xenopi

Mycobacterium novocastrense

Mycobacterium shimoidei

Mycobacterium flavescens

Specii non-micobacteriene

Eficacitate și siguranță clinică

Un studiu de fază IIb, controlat placebo, dublu orb, randomizat (C208) a evaluat activitatea antibacteriană, siguranța și tolerabilitatea administrării SIRTURO la pacienți adulți nou diagnosticați care au avut rezultate pozitive la examenul frotiului de spută pentru TB cauzată de *M. tuberculosis* rezistentă cel puțin la rifampicină și izoniazidă, inclusiv pacienți cu rezistență la agenți injectabili de a doua linie sau la fluorochinolone. Pacienții au primit SIRTURO (N = 79) sau placebo (N = 81) timp de 24 de săptămâni, ambele în asociere cu un tratament de fond (BR) preferat de 5 medicamente care includeau etionamidă, canamicină, pirazinamidă, ofloxacin și cicloserină/terizidonă. SIRTURO a fost administrat în doză de 400 mg, o dată pe zi, în primele 2 săptămâni, și apoi în doză de 200 mg de 3 ori/săptămână pentru următoarele 22 de săptămâni. După perioada investigatională de 24 de săptămâni, tratamentul de fond s-a continuat pentru a finaliza în total 18-24 de luni de tratament. O evaluare finală s-a efectuat în săptămâna 120. Principalele date demografice pentru populația ITT erau astfel: au fost 63,1% pacienți de sex masculin, vârsta mediană de 34 de ani, 35% populație de culoare și 15% HIV-pozitivi. La 58% dintre pacienți s-a observat cavitație la nivelul unui singur plămân și cavitații la nivelul ambilor plămâni la 16% dintre pacienți. Pentru pacienții din populația cu ITT modificată cu caracterizare completă a statusului de rezistență, 76% (85/112) prezentau infecție cu o tulpină de *M. tuberculosis* rezistentă la rifampicină și izoniazidă, iar 24% (27/112) cu o tulpină de *M. tuberculosis* rezistentă și la agenți injectabili de a doua linie sau la fluorochinolone.

Parametrul rezultatului principal a fost intervalul de timp până la conversia culturii din spută (adică intervalul în zile între prima administrare de SIRTURO și primul dintre cele două rezultate negative

consecutive ale culturilor în tubul indicator de creștere a micobacteriei (MGIT), cu probe din spută, recoltate la un interval de cel puțin 25 de zile) în timpul tratamentului cu SIRTURO sau placebo (durata medie de timp până la conversie a fost de 83 de zile pentru grupul de tratament cu SIRTURO, 125 de zile pentru grupul placebo, rata de risc, ÎI 95%: 2,44 [1,57; 3,80]), $p < 0,0001$).

În grupul de tratament cu SIRTURO nu s-au observat diferențe sau acestea au fost minore, în ceea ce privește intervalul de timp până la conversia culturii și ratele de conversie a culturii între pacienții cu o tulpină de *M. tuberculosis* rezistentă la rifampicină și izoniazidă și pacienții cu o tulpină de *M. tuberculosis* rezistentă și la agenți injectabili de a doua linie sau la fluorochinolone.

Ratele de răspuns în săptămâna 24 și săptămâna 120 (adică la aproximativ 6 luni după oprirea întregului tratament) sunt prezentate în tabelul 3.

Tabelul 3: Statusul conversiei culturii în studiul C208

Statusul conversiei culturii (%), n (%)	Populația ITT ^m			
	N	SIRTURO/ROB	N	Placebo/ROB
Responsiv global în săptămâna 24	66	52 (78,8%)	66	38 (57,6%)
Pacienți cu o tulpină de <i>M. tuberculosis</i> rezistentă la rifampicină și izoniazidă	39	32 (82,1%)	45	28 (62,2%)
Pacienți cu o tulpină de <i>M. tuberculosis</i> rezistentă și la agenți injectabili de a doua linie sau la fluorochinolone	15	11 (73,3%)	12	4 (33,3%)
Non-responsiv ^a global în săptămâna 24	66	14 (21,2%)	66	28 (42,4%)
Responsiv global în săptămâna 120	66	41 (62,1%)	66	29 (43,9%)
Pacienți cu o tulpină de <i>M. tuberculosis</i> rezistentă la rifampicină și izoniazidă	39 ^b	27 (69,2%)	46 ^{b,c}	20 (43,5%)
Pacienți cu o tulpină de <i>M. tuberculosis</i> rezistentă și la agenți injectabili de a doua linie sau la fluorochinolone	15 ^b	9 (60,0%)	12 ^b	5 (41,7%)
Non-responsiv ^a global în săptămâna 120	66	25 (37,9%)	66	37 (56,1%)
<i>Eșec la conversie</i>	66	8 (12,1%)	66	15 (22,7%)
<i>Recidivă^d</i>	66	6 (9,1%)	66	10 (15,2%)
<i>Tratament întrerupt dar conversie obținută</i>	66	11 (16,7%)	66	12 (18,2%)

^a Pacienții care au decedat în timpul studiului sau care au întrerupt studiul au fost considerați non-responderi.

- ^b Amploarea rezistenței pe baza rezultatelor testării sensibilității efectuate în cadrul laboratorului central nu a fost disponibilă la 20 de pacienți din populația mITT (12 din grupul de tratament cu SIRTURO și 8 din grupul placebo). Acești pacienți au fost excluși din analiza pe subgrupuri în funcție de amploarea rezistenței tulpinii *M. tuberculosis*.
- ^c Rezultatele testării sensibilității efectuate în cadrul laboratorului central au devenit disponibile pentru încă un pacient la care s-a administrat placebo, după analiza interimară din săptămâna 24.
- ^d Recidiva a fost definită în studiu ca un rezultat pozitiv la cultura de spută după sau în timpul tratamentului după conversia anterioară a culturii din spută.

În timpul studiului, 12,7% (10/79) dintre pacienți au decedat în grupul de tratament cu SIRTURO (N=79), comparativ cu 3,7% (3/81) dintre pacienții din grupul placebo (N=81). Un deces a survenit în timpul administrării de SIRTURO. Timpul median până la deces pentru cei nouă pacienți rămași a fost de 344 de zile după ultima administrare de SIRTURO. În grupul de tratament cu SIRTURO, cea mai frecventă cauză de deces raportată de investigator a fost TB (5 pacienți). Cauzele decesului la pacienții rămași, tratați cu SIRTURO, au variat. În timpul studiului, nu a existat nicio dovadă de prelungire semnificativă a intervalului QTcF în antecedente sau de disritmie semnificativă din punct de vedere clinic la niciunul dintre pacienții care au decedat.

Studiul C209 evaluează siguranța, tolerabilitatea și eficacitatea tratamentului deschis cu SIRTURO timp de 24 de săptămâni ca parte a unei scheme de tratament individualizată la 233 de pacienți adulți care aveau rezultate pozitive la frotiul din spută în decurs de 6 luni înainte de selecție. Acest studiu a inclus pacienți cu tulpini de *M. tuberculosis* din toate cele trei categorii de rezistență (rezistente la rifampicină și izoniazidă, de asemenea rezistente la agenți injectabili de a doua linie sau la fluorochinolone, și de asemenea rezistente la agenți injectabili de a doua linie și la fluorochinolone).

Criteriul final principal de eficacitate a fost reprezentat de durata până la conversia culturii din spută în timpul tratamentului cu SIRTURO (mediana 57 zile pentru 205 pacienți cu date suficiente). În săptămâna 24, s-a observat conversia culturii din spută la un număr de 163/205 (79,5%) pacienți. În săptămâna 24, ratele de conversie au fost cel mai crescute (87,1%; 81/93) la pacienții cu izolate de *M. tuberculosis* rezistente numai la rifampicină și izoniazidă, de 77,3% (34/44) la pacienții cu TB pulmonară cauzată de *M. tuberculosis* rezistentă la rifampicină, izoniazidă, agenți injectabili de a doua linie sau la fluorochinolone și cel mai scăzute (54,1%; 20/37) au fost la pacienții cu izolate de *M. tuberculosis* rezistente la rifampicină, izoniazidă, agenți injectabili de a doua linie și fluorochinolone. Amploarea rezistenței pe baza rezultatelor testării sensibilității efectuate în cadrul laboratorului central nu a fost disponibilă la 31 de pacienți din populația mITT. Acești pacienți au fost excluși din analiza pe subgrupuri în funcție de amploarea rezistenței tulpinii *M. tuberculosis*.

În săptămâna 120, conversia culturii de spută a fost observată la 148/205 (72,2%) pacienți. Rata de conversie în săptămâna 120 a fost cea mai mare (73,1%, 68/93) la pacienții cu izolate de *M. tuberculosis* rezistentă doar la rifampicină și izoniazidă, a fost de 70,5% (31/44) la pacienții cu TB pulmonară cauzată de *M. tuberculosis* rezistentă la rifampicină, izoniazidă, agenți injectabili de a doua linie sau la fluorochinolone și cea mai scăzută (62,2%, 23/37) a fost la pacienții cu izolate de *M. tuberculosis* rezistente la rifampicină, izoniazidă, agenți injectabili de a doua linie și fluorochinolone.

Atât la săptămâna 24, cât și la săptămâna 120, rata de răspuns a fost mai mare la pacienții cu 3 sau mai multe substanțe active (*in vitro*) în schema de tratament de fond.

În cadrul studiului deschis C209, 6,9% (16/233) dintre pacienți au decedat. Cea mai frecventă cauză de deces raportată de către investigator a fost TB (9 pacienți). Opt din nouă pacienți care au decedat din cauza TB nu au avut conversie sau au avut recidivă. Cauzele de deces în rândul celorlalți pacienți decedați au variat.

STREAM etapa 2 a fost un studiu randomizat de fază III, deschis, multicentric, controlat activ, efectuat pentru a evalua eficacitatea și siguranța SIRTURO administrat concomitent cu alte medicamente orale pentru tratarea TB timp de 40 de săptămâni, la pacienți cu TB pulmonară pozitivă la frotiul de spută, cauzată de *M. tuberculosis* rezistentă cel puțin la rifampicină, cu sau fără rezistență

adițională la izoniazidă și/sau la agenți injectabili de a doua linie sau la fluorochinolone (dar nu la ambele).

Pacienții au fost randomizați într-unul din cele patru grupuri de tratament:

- Grupul A (N=32), tratamentul utilizat local în conformitate cu ghidurile de tratament ale OMS din 2011, cu o durată recomandată de 20 de luni
- Grupul B (N=202), un tratament de control cu o durată de 40 de săptămâni cu moxifloxacină sau levofloxacină, clofazimină, etambutol, pirazinamidă, suplimentat cu canamicină injectabilă, doze mari de izoniazidă și protionamidă în primele 16 săptămâni (faza intensivă)
- Grupul C (N=211), un tratament cu o durată de 40 de săptămâni, administrat exclusiv pe cale orală, cu SIRTURO, levofloxacină, clofazimină, etambutol și pirazinamidă, suplimentat cu doze mari de izoniazidă și protionamidă în primele 16 săptămâni (faza intensivă)
- Grupul D (N=143), un tratament cu o durată de 28 de săptămâni constând în administrarea de SIRTURO, levofloxacină, clofazimidă și pirazinamidă, suplimentat cu canamicină injectabilă și o doză mai mare de izoniazidă în primele 8 săptămâni (faza intensivă)

SIRTURO a fost administrat în doză de 400 mg o dată pe zi în primele 2 săptămâni și apoi în doză de 200 mg de 3 ori/săptămână pentru următoarele 38 de săptămâni (Grupul C) sau 26 de săptămâni (Grupul D). Modificările regimului de tratament au fost permise la discreția investigatorului în toate grupurile. Înrolarea în Grupurile A și D a fost oprită prematur din cauza modificărilor standardului de îngrijire pentru tratamentul TB.

Obiectivul principal a fost acela de a evalua dacă proporția pacienților cu un rezultat favorabil al eficacității în Grupul C nu a fost inferior celui din Grupul B în săptămâna 76. Măsura principală a eficacității a fost proporția de pacienți cu rezultat favorabil în săptămâna 76. Un rezultat favorabil în săptămâna 76 a fost definit ca existența a 2 culturi consecutive negative și niciun rezultat nefavorabil. Un rezultat nefavorabil în săptămâna 76 a cuprins modificări relevante din punct de vedere clinic ale tratamentului, mortalitate din orice cauză, cel puțin 1 rezultat pozitiv din 2 rezultate ale culturii sau niciun rezultat al culturii în intervalul din săptămâna 76.

În populația totală a studiului (N=588), 59,9% au fost bărbați, vârsta medie a fost de 32,7 ani, 47,3% au fost asiatici, 36,6% au fost de culoare, 16,2% au fost albi și 16,5% au fost infectați și cu HIV. Majoritatea pacienților au avut cavitație (73,1%), cu cavități multiple la 55,3% dintre pacienți. Dintre cei 543 de pacienți din populația cu eficacitate primară (populația mITT, definită ca pacienți cu o cultură pozitivă pentru *M. tuberculosis* la screening sau la randomizare), 12,5% dintre izolatele de *M. tuberculosis* ale pacienților au fost rezistente la rifampicină și sensibile la izoniazidă, 76,4% au prezentat rezistență cel puțin la rifampicină și izoniazidă și 11% au prezentat rezistență la rifampicină, izoniazidă și fie la agenți injectabili de a doua linie, fie la fluorochinolone.

Tabelul 4 prezintă proporția de pacienți cu rezultat favorabil sau nefavorabil în săptămâna 76 din cadrul studiului de fază III STREAM, etapa 2. Proporția participanților cu un rezultat favorabil în săptămâna 76 a fost de 82,7% în grupul C, comparativ cu 71,1% în grupul B. Principalul motiv pentru un rezultat nefavorabil în ambele grupuri a fost extinderea sau modificarea regimului de tratament atribuit. Limitările studiului au inclus regimul deschis al acestuia; modificările regimurilor de tratament alocate au fost permise în cazul eșecului tratamentului, recurenței sau toxicității grave.

Tabelul 4: Analiză primară în studiul STREAM etapa 2 (studiu de fază III)

	Populația mITT	
	SIRTURO ^a (N=196)	Control activ ^b (N=187)
Rezultat favorabil în săptămâna 76 n (%)	162 (82,7)	133 (71,1)
Rezultat nefavorabil în săptămâna 76 n (%)	34 (17,3)	54 (28,9)
Motive pentru un rezultat nefavorabil până în săptămâna 76 ^c		
Tratament modificat sau prelungit	16 (8,2)	43 (23,0)
Nu există rezultate ale culturii în intervalul săptămânii 76	12 (6,1%)	7 (3,7)
Deces până în săptămâna 76	5 (2,6)	2 (1,1)
Cel puțin un rezultat pozitiv din cele 2 rezultate ale culturii în săptămâna 76	1 (0,5)	2 (1,1)

mITT = intenție de tratament modificată

- ^a Grupul C – tratament cu o durată de 40 de săptămâni, cu administrare exclusiv orală de SIRTURO, levofloxacină, clofazimină, etambutol și pirazinamidă, suplimentat cu doze mari de izoniazidă și protionamidă în primele 16 săptămâni (faza intensivă).
- ^b Grupul B – tratament de control cu o durată de 40 de săptămâni, cu moxifloxacină sau levofloxacină, clofazimină, etambutol, pirazinamidă, suplimentat cu canamicină injectabilă, doze mari de izoniazidă și protionamidă în primele 16 săptămâni (faza intensivă).
- ^c Pacienții au fost clasificați după primul eveniment care a adus pacientului un rezultat nefavorabil. Dintre pacienții din grupul de control, cu un rezultat nefavorabil în săptămâna 76, 29 de pacienți au avut o modificare a tratamentului față de tratamentul alocat, care a inclus SIRTURO ca parte a schemei de recuperare.

Frecvența deceselor a fost similară în toate grupurile de tratament până în săptămâna 132. În grupul de tratament cu SIRTURO cu durată de 40 de săptămâni, 11/211 (5,2%) dintre pacienți au decedat; cea mai frecventă cauză de deces a fost asociată TB (5 pacienți). În grupul de control activ cu durată de 40 de săptămâni, 8/202 (4,0%) dintre pacienți au decedat, inclusiv 4 din 29 de pacienți cărora li s-a administrat SIRTURO ca parte a unui tratament de recuperare; cea mai frecventă cauză de deces a fost legată de patologia respiratorie. Diferența ajustată în ceea ce privește proporția evenimentelor adverse letale între grupul de tratament cu SIRTURO cu durată de 40 de săptămâni și grupul de control activ cu durată de 40 de săptămâni a fost de 1,2% [Î 95% (-2,8%; 5,2%)].

Copii și adolescenți

Farmacocinetica, siguranța și tolerabilitatea SIRTURO administrat în asociere cu o schemă de tratament de fond au fost evaluate în studiul C211, studiu clinic de Fază II în regim deschis, cu un singur braț, cu mai multe grupuri, pentru 45 de pacienți cu infecție probabilă sau confirmată de TB pulmonară cauzată de *M. tuberculosis* rezistentă cel puțin la rifampicină.

Copii și adolescenți (cu vârsta între 12 ani și mai puțin de 18 ani)

Cincisprezece pacienți cu vârsta medie de 16 ani (interval: 14 până la 17 ani), cu greutatea corporală între 38 și 75 kg, dintre care 80% erau femei, 53% din populație de rasă neagră, 33% caucazieni și 13% asiatici. Pacienții au finalizat cel puțin 24 de săptămâni de tratament cu SIRTURO administrat în doză de 400 mg o dată pe zi în primele 2 săptămâni și în doză de 200 mg de 3 ori pe săptămână în următoarele 22 de săptămâni utilizând comprimate de 100 mg.

În subsetul de pacienți cu TB pulmonară cu rezultat pozitiv la cultura MGIT la momentul inițial, schema de tratament care a inclus SIRTURO a dus la conversia la o cultură negativă la 87,5% (7/8 pacienți evaluabili pentru cultura MGIT) în săptămâna 24, care s-a menținut în săptămâna 120.

Copii și adolescenți (cu vârsta între 5 ani și mai puțin de 12 ani)

Cincisprezece pacienți cu vârsta medie de 7 ani (interval: 5 până la 10 ani), cu greutatea corporală între 14 și 36 kg și dintre care 60% erau femei, 60% din populație de rasă neagră și 7% asiatici. Pacienții au finalizat cel puțin 24 de săptămâni de tratament cu SIRTURO administrat în doză de

200 mg o dată pe zi în primele 2 săptămâni și în doză de 100 mg de 3 ori pe săptămână în următoarele 22 de săptămâni utilizând comprimate de 20 mg.

În subsetul de pacienți cu TB pulmonară cu rezultat pozitiv la cultura MGIT la momentul inițial, schema de tratament care a inclus SIRTURO a dus la conversia la o cultură negativă la 100% (3/3 pacienți evaluabili pentru cultura MGIT) în săptămâna 24, care s-a menținut în săptămâna 120.

Copii și adolescenți (cu vârsta între 2 ani și mai puțin de 5 ani)

Cincisprezece pacienți aveau vârsta medie de 3,8 ani (interval: 2,0 până la 4,9 ani), greutatea corporală între 10 și 16 kg, 47% erau de sex feminin, 27% de rasă neagră și 73% asiatici. Pacienții au finalizat cel puțin 24 de săptămâni de tratament cu SIRTURO administrat în doză de 80 până la 120 mg o dată pe zi în primele 2 săptămâni și în doză de 40 până la 60 mg de 3 ori pe săptămână în următoarele 22 de săptămâni, în funcție de greutate, utilizând comprimate de 20 mg.

La pacientul cu TB pulmonară cu rezultat pozitiv la cultura MGIT la momentul inițial, schema de tratament care a inclus SIRTURO a dus la conversia la o cultură negativă (1/1 pacienți evaluabili pentru cultura MGIT) în săptămâna 24, care s-a menținut în săptămâna 120.

Agenția Europeană pentru Medicamente a suspendat temporar obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu SIRTURO la una sau mai multe subgrupe de copii și adolescenți în tratamentul infecției cu *M. tuberculosis* rezistentă cel puțin la rifampicină și izoniazidă (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Proprietățile farmacocinetice ale bedaquilinei au fost evaluate la adulți sănătoși și la pacienți cu TB activă cu vârsta de 2 ani și peste. Expunerea la bedaquilină a fost inferioară la pacienții adulți cu TB pulmonară cauzată de *M. tuberculosis* rezistentă cel puțin la rifampicină și izoniazidă comparativ cu adulții sănătoși.

La pacienții adulți cu TB pulmonară, după 2 săptămâni de tratament cu bedaquilină 400 mg o dată pe zi, valorile medii (DS) ale C_{max} și ASC_{24h} , ng·h/mL au fost 3060 (1124) ng/mL și, respectiv, 41510 (15064) ng·oră/mL, pentru bedaquilină și 326 (135) ng/mL și, respectiv, 7267 (3029) ng·h/mL, pentru metabolitul M2. După 38 de săptămâni de tratament cu bedaquilină 200 mg de trei ori pe săptămână, valorile medii (DS) ale C_{max} și ASC_{168h} , ng·oră/mL au fost 1787 (666) ng/mL și, respectiv, 168376 (74476) ng·oră/mL, pentru bedaquilină și 246 (103) ng/mL și, respectiv, 39540 (17220) ng·oră/mL, pentru metabolitul M2.

Absorbție

În general, concentrațiile plasmatice maxime (C_{max}) se ating în aproximativ 5 ore după administrarea dozei. C_{max} și aria de sub curba concentrație-timp (ASC) au crescut proporțional până la 700 mg doza unică și doze de 400 mg administrate o dată pe zi timp de 14 zile. Administrarea de bedaquilină împreună cu alimente a crescut biodisponibilitatea relativă de aproape 2 ori comparativ cu administrarea în condiții de repaus alimentar. Prin urmare, bedaquilina trebuie administrată cu alimente pentru a-i crește biodisponibilitatea orală.

Distribuție

Legarea bedaquilinei de proteinele plasmatice este în proporție de > 99,9% la toate speciile testate, inclusiv la om. La om, legarea metabolitului său activ, M2, de proteinele plasmatice este de cel puțin 99,8%. La animale, bedaquilina și M2 sunt distribuite extensiv în majoritatea țesuturilor, cu toate acestea, absorbția la nivel cerebral este redusă.

Metabolizare

CYP3A4 este principala izoenzimă CYP implicată în metabolizarea *in vitro* a bedaquilinei și în formarea și metabolizarea M2.

In vitro, bedaquilina nu inhibă semnificativ activitatea oricăreia dintre enzimele testate ale citocromului CYP450 (CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8/9/10, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4, CYP3A4/5 și CYP4A) și nu induce activitatea CYP1A2, CYP2C9 sau CYP2C19.

Bedaquilina și M2 nu au fost substraturi ale gp - P *in vitro*. Bedaquilina a fost un substrat slab OCT1, OATP1B1 și OATP1B3 *in vitro*, în timp ce M2 nu a fost. Bedaquilina nu a fost un substrat de MRP2 și BCRP *in vitro*. Bedaquilina și M2 nu au inhibat transportatorii gp - P, OATP1B1, OATP1B3, BCRP, OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, MATE1 și MATE2 la concentrații clinic semnificative *in vitro*. Un studiu *in vitro* a indicat potențialul bedaquilinei de a inhiba BCRP la concentrații atinse la nivel intestinal în urma administrării orale. Nu se cunoaște relevanța clinică a acestei constatări.

Eliminare

Pe baza studiilor preclinice, mare parte din doza administrată este eliminată în materiile fecale. În studiile clinice, excreția pe cale urinară a bedaquilinei nemodificate a fost de < 0,001% din doză, indicând un clearance renal nesemnificativ al substanței active nemodificate. După atingerea C_{max} , concentrațiile de bedaquilină scad tri-exponențial. Timpul mediu de înjumătățire plasmatică prin eliminare terminală atât al bedaquilinei cât și al M2 este de aproximativ 5 luni (variind de la 2 la 8 luni). Această fază lungă de eliminare terminală reflectă eliberarea lentă a bedaquilinei și M2 din țesuturile periferice.

Grupe speciale de pacienți

Insuficiența hepatică

Într-un studiu cu doză unică de SIRTURO administrat la 8 participanți cu insuficiență hepatică moderată (Child-Pugh B) a demonstrat expunerea la bedaquilină și M2 (ASC_{672h}) a fost cu 19% mai redusă comparativ cu participanții sănătoși. Nu se consideră că este necesară ajustarea dozelor la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară sau moderată. Bedaquilina nu a fost studiată la pacienți cu insuficiență hepatică severă (vezi pct. 4.2).

Insuficiența renală

SIRTURO a fost studiat în principal la pacienți cu funcție renală normală. Excreția pe cale renală a bedaquilinei nemodificate este nesemnificativă (<0,001%).

Într-o analiză farmacocinetică populațională la pacienți cu tuberculoză tratați cu SIRTURO 200 mg de trei ori pe săptămână, clearance-ul creatininei (interval: între 40 și 227 ml/min) nu a influențat parametrii farmacocinetici ai bedaquilinei. Prin urmare nu se preconizează că insuficiența renală ușoară sau moderată ar putea avea un efect clinic relevant asupra expunerii la bedaquilină. Cu toate acestea, la pacienții cu insuficiență renală severă (clearance-ul creatininei <30 ml/min) sau cu boală renală în stadiu terminal care necesită hemodializă sau dializă peritoneală, concentrațiile de bedaquilină pot crește ca urmare a modificării absorbției, distribuției și metabolizării substanței active secundar disfuncției renale. Deoarece bedaquilina se leagă în mare proporție de proteinele plasmatică, este puțin probabil să fie eliminată din plasmă în proporție semnificativă prin hemodializă sau dializă peritoneală.

Copii și adolescenți

În cazul pacienților copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 2 ani și mai puțin de 18 ani, expunerea plasmatică medie preconizată (interval de predicție de 90%) a bedaquilinei (ASC_{168h}) în săptămâna 24, atunci când se administrează schema de dozare recomandată în funcție de greutate, este:

- Pentru 7 kg până la mai puțin de 15 kg: 123 μg oră/ml (49,4 până la 307 μg oră/ml)
- Pentru 15 kg până la mai puțin de 30 kg: 152 μg oră/ml (54,3 până la 313 μg oră/ml)

- Pentru 30 până la 40 kg: 229 µg oră/ml (68,0 până la 484 µg oră/ml)
- Pentru peste 40 kg: 165 µg oră/ml (51,2 până la 350 µg oră/ml)

Expunerea plasmatică medie a bedaquilinei (ASC_{168h}) la săptămâna 24 la adulți a fost prevăzută a fi de 127 µg oră/ml (interval de predicție de 90%: 39,7 până la 249 µg oră/ml).

Nu a fost stabilită farmacocinetica SIRTURO la copii și adolescenți cu vârsta sub 2 ani sau cu greutatea corporală mai mică de 7 kg.

Pacienți vârstnici

Într-o analiză farmacocinetică populațională la pacienți cu tuberculoză tratați cu SIRTURO, s-a constatat că vârsta nu influențează farmacocinetica bedaquilinei.

La cinci pacienți cu vârsta cuprinsă între 65 și 69 de ani, expunerea sistemică la bedaquilină a fost similară cu cea întâlnită la ceilalți adulți.

Rasa

Într-o analiză farmacocinetică populațională la pacienți cu tuberculoză cărora li se administrează SIRTURO, s-a constatat că expunerea la bedaquilină era inferioară la pacienții de rasă neagră comparativ cu pacienții ce aparțin altor rase. Această expunere mai redusă la bedaquilină la pacienții de rasă neagră nu a fost asociată cu o eficacitate mai scăzută în studiile clinice și nu este necesară o ajustare a dozei.

Sexul

Într-o analiză farmacocinetică populațională la pacienți cu tuberculoză tratați cu SIRTURO nu s-au observat diferențe clinic relevante între bărbați și femei în ceea ce privește expunerea.

5.3 Date preclinice de siguranță

Studiile de toxicologie la animale s-au desfășurat cu administrarea de bedaquilină pe o perioadă de până la trei luni la șoareci, până la 6 luni la șobolani și până la 9 luni la câini. Expunerea plasmatică la bedaquilină (ASC) la șobolani și câini a fost similară cu cea observată la om. Bedaquilina a fost asociată cu efecte la nivelul organelor țintă care au inclus sistemul fagocitar monocitic (MPS), mușchii scheletici, ficatul, stomacul, pancreasul și miocardul. Toate aceste toxicități au fost monitorizate clinic, cu excepția efectelor asupra MPS. În sistemul fagocitar monocitic al tuturor speciilor, s-au observat diferite țesuturi macrofage pigmentate și/sau spumoase prezente în diferite țesuturi, în concordanță cu fosfolipidoza. Semnificația fosfolipidozei la om este necunoscută. Majoritatea modificărilor observate au avut loc după administrare zilnică prelungită și creșteri ulterioare ale concentrațiilor plasmatice și tisulare de substanță activă. După întreruperea tratamentului, toate indicațiile de toxicitate prezentau cel puțin recuperare parțială spre recuperare bună.

Într-un studiu de carcinogenicitate la șobolani, utilizarea bedaquilinei în doze mari de 20 mg/kg/zi la masculi și de 10 mg/kg/zi la femele nu a determinat creșterea incidenței apariției de tumori legate de tratament.

Comparând expunerea (ASC) observată la pacienții cu TB pulmonară în studiul de fază II cu bedaquilina, expunerea (ASC) la șobolani la doze mari a fost similară la masculi și de două ori mai mare la femelele tratate cu bedaquilină și de 3 ori mai mare la masculi și de 2 ori mai mare la femelele tratate cu M2.

Testele de genotoxicitate *in vitro* și *in vivo* au indicat că bedaquilina nu are efecte mutagenice sau clastogenice.

Bedaquilina nu a avut efecte asupra fertilității la evaluările la femelele de șobolan. Trei din cei 24 de șobolani masculi tratați cu doze mari de bedaquilină nu au reușit să producă urmași în studiul pentru evaluarea fertilității. La aceste animale s-au observat spermatogeneză normală și o cantitate normală

de spermatozoizi la nivelul epididimului. Nu s-au observat anomalii structurale la nivelul testiculelor și al epididimului după până la 6 luni după tratamentul cu bedaquilină. La șobolani și șoareci nu s-au observat efecte relevante corelate cu bedaquilina asupra parametrilor de toxicitate de dezvoltare. Expunerea plasmatică corespunzătoare (ASC) a fost de 2 ori mai mare la șobolani comparativ cu cea la om. La șobolan, nu s-au observat efecte adverse în cadrul unui studiu de dezvoltare pre- și post-natală la o expunere plasmatică maternă (ASC) similară cu cea la om și o expunere la pui de 3 ori mai mare decât cea la om adult. La orice nivel al dozei nu s-a identificat niciun efect al tratamentului matern cu bedaquilină asupra maturizării sexuale, dezvoltării comportamentale, performanței funcției de reproducere, a fertilității și capacității de reproducere a animalelor din generația F1. La grupurile tratate cu doze mari în timpul perioadei de alăptare, după expunerea la bedaquilină prin lapte s-au observat scăderi ale greutatei corporale ale puilor care nu au reprezentat o consecință a expunerii în uter. Concentrațiile de bedaquilină în lapte au fost de 6-12 ori mai mari decât concentrațiile plasmatice maxime observate la mamă.

În cadrul unui studiu de toxicitate la șobolanii tineri, nivelul fără efecte adverse observate (NOAEL) a fost 15 mg/kg/zi (doza maximă 45 mg/kg/zi) la observarea inflamațiilor difuze și/sau a degenerării mușchilor scheletici (reversibilă), a esofagului (reversibilă) și a limbii (reversibilă), a hepatomegaliei (reversibilă) și a mineralizării renale cortico-medulare (recuperare parțială în cazul masculilor și fără recuperare în cazul femelelor după 8 săptămâni de la sfârșitul expunerii). NOAEL corespunde unui nivel plasmatic ASC_{24h} de 13,1 și 35,6 μg·oră/ml pentru bedaquilină (~0,7x doza clinică) și respectiv 10,5 și 16,3 μg oră/ml pentru metabolitul *N*-monodesmetil al bedaquilinei (M2) la masculi și femele (~1,8x doza clinică).

Evaluarea riscului de mediu (ERM)

Studiile de evaluare riscului de mediu au aratat că medicamentul bedaquilină are capacitatea de a fi persistentă, bioacumulativă și toxică pentru mediu (vezi pct. 6.6).

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

SIRTURO 20 mg comprimate

Celuloză microcristalină
Crospovidonă
Dioxid de siliciu coloidal anhidru
Hipromeloză
Polisorbat 20
Stearil fumarat de sodiu

SIRTURO 100 mg comprimate

Lactoză monohidrat
Amidon de porumb
Hipromeloză
Polisorbat 20
Celuloză microcristalină
Croscarmeloză sodică
Dioxid de siliciu coloidal anhidru
Stearat de magneziu

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

SIRTURO 20 mg comprimate

3 ani

SIRTURO 100 mg comprimate

3 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale de temperatură pentru păstrare.

SIRTURO 20 mg comprimate

A se păstra în ambalajul original și a se păstra recipientul bine închis pentru a fi protejat de lumină și umezeală. Nu îndepărtați desicantul.

SIRTURO 100 mg comprimate

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

SIRTURO 20 mg comprimate

Flacon alb, opac, din polietilenă de înaltă densitate (PEÎD), cu închidere securizată pentru copii din polipropilenă (PP) cu sigiliu din aluminiu. Fiecare flacon conține 60 de comprimate și desicant din gel de siliciu.

SIRTURO 100 mg comprimate

Flacon alb cu închidere securizată pentru copii, din PP, cu sigiliu din aluminiu, conținând 188 de comprimate.

Cutie conținând 4 folii de tip blister cu împingere (conținând 6 comprimate pe folie). Comprimatele sunt ambalate în folii de tip blister din aluminiu / aluminiu.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte manipulări

Acest medicament poate prezenta un risc pentru mediu (vezi pct. 5.3).

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale (vezi pct. 5.3).

SIRTURO 20 mg comprimate poate fi administrat de asemenea prin intermediul unui tub de hrănire (cu diametrul 8F sau mai mare) după cum urmează:

- Se dizolvă 5 comprimate sau mai puțin în 50 ml de apă necarbogazoasă și se amestecă bine. Amestecul trebuie să fie de culoare albă spre aproape albă, fiind de așteptat prezența unor particule vizibile.
- Se administrează imediat prin intermediul sondei nazo-gastrice.
- Se repetă operațiunea cu celelalte comprimate până se ajunge la doza dorită.
- Se clătește și se scurge recipientul cu o cantitate suplimentară de 25 ml de apă pentru a vă asigura că nu există reziduuri ale comprimatului în materialele utilizate pentru preparare sau în sonda nazo-gastrică.
- Se administrează cu alimente.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 05 Martie 2014
Data ultimei reînnoiri a autorizației: 21 noiembrie 2023

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

ZZ/LL/202A

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru
Medicamente <https://www.ema.europa.eu>.

ANEXA II

- A. FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

A. FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricantului(fabricanților) responsabil(i) pentru eliberarea seriei

Janssen Pharmaceutica NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgia

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală restrictivă (vezi Anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

- **Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS)**

Cerințele pentru depunerea RPAS privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

- **Planul de management al riscului (PMR)**

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR-ul aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR-ului.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă în raportul beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

SIRTURO 20 mg comprimate
bedaquilină

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare comprimat conține fumarat de bedaquilină echivalent cu 20 mg bedaquilină.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

60 comprimate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra în ambalajul original și a se păstra recipientul bine închis pentru a fi protejat de lumină și umezeală. Nu îndepărtați desicantul.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

Acest medicament poate prezenta un risc pentru mediu. Orice medicament neutilizat trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/13/901/003

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

sirturo 20 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC – COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic

18. IDENTIFICATOR UNIC – DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL PRIMAR**ETICHETA FLACONULUI****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

SIRTURO 20 mg comprimate
bedaquilină

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare comprimat conține fumarat de bedaquilină echivalent cu 20 mg bedaquilină.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

60 comprimate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra în ambalajul original și a se păstra recipientul bine închis pentru a fi protejat de lumină și umezeală. Nu îndepărtați desicantul.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

Acest medicament poate prezenta un risc pentru mediu. Orice medicament neutilizat trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/13/901/003

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

SIRTURO 100 mg comprimate
bedaquilină

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare comprimat conține fumarat de bedaquilină echivalent cu bedaquilină 100 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține lactoză monohidrat.
Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

188 comprimate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

Acest medicament poate prezenta un risc pentru mediu. Orice medicament neutilizat trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/13/901/001

13. SERIA DE FABRICAȚIE, CODURILE DONAȚIEI ȘI MEDICAMENTULUI

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

sirturo 100 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL PRIMAR**ETICHETA FLACONULUI****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

SIRTURO 100 mg comprimate
bedaquilină

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fecare comprimat conține fumarat de bedaquilină echivalent cu bedaquilină 100 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține lactoză monohidrat.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

188 comprimate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

Acest medicament poate prezenta un risc pentru mediu. Orice medicament neutilizat trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/13/901/001

13. SERIA DE FABRICAȚIE, CODURILE DONAȚIEI ȘI MEDICAMENTULUI

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE
--

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

SIRTURO 100 mg comprimate
bedaquilină

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare comprimat conține fumarat de bedaquilină echivalent cu bedaquilină 100 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține lactoză monohidrat.
Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

24 comprimate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

Acest medicament poate prezenta un risc pentru mediu. Orice medicament neutilizat trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/13/901/002

13. SERIA DE FABRICAȚIE, CODURILE DONAȚIEI ȘI MEDICAMENTULUI

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

sirturo 100 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE TERMOSUDATĂ BLISTER

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

SIRTURO 100 mg comprimate
bedaquilină

2. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ
--

Janssen-Cilag International NV

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru pacient

SIRTURO 20 mg comprimate bedaquilină

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să luați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este SIRTURO și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să luați SIRTURO
3. Cum să luați SIRTURO
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează SIRTURO
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este SIRTURO și pentru ce se utilizează

SIRTURO conține substanța activă numită bedaquilină.

SIRTURO este un tip de antibiotic. Antibioticele sunt medicamente careucid bacteriile care cauzează boala.

SIRTURO este utilizat în tratamentul tuberculozei care afectează plămânii atunci când boala dezvoltă rezistență cel puțin la rifampicină și izoniazidă, care sunt de asemenea antibiotice.

SIRTURO trebuie luat întotdeauna împreună cu alte medicamente folosite în tratamentul tuberculozei. Este utilizat la adulți și la copii/adolescenți (cu vârsta de 2 ani și peste și cu greutatea corporală de cel puțin 7 kg).

2. Ce trebuie să știți înainte să luați SIRTURO

Nu luați SIRTURO

- dacă sunteți alergic la bedaquilină sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6). Nu luați SIRTURO dacă acest lucru este valabil în cazul dumneavoastră. Dacă nu sunteți sigur, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului înainte de a lua SIRTURO.

Atenționări și precauții

Adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale înainte de a lua SIRTURO dacă:

- ați avut un rezultat anormal pe electrocardiogramă (EKG) sau insuficiență cardiacă;
- aveți antecedente personale sau familiale de o afecțiune a inimii numită “sindrom QT prelungit congenital”;
- luați oricare alte medicamente, deoarece unele dintre acestea pot crește riscul de reacții adverse;
- aveți o funcție redusă a glandei tiroide. Acest lucru se poate observa într-o analiză a sângelui;
- aveți o afecțiune a ficatului sau dacă consumați alcool în mod regulat;

- aveți un nivel scăzut de potasiu în sânge. Acest lucru se poate observa într-o analiză a sângelui;
- aveți infecție cu virusul imunodeficienței umane (HIV).

Dacă oricare din cele de mai sus se aplică în cazul dumneavoastră (sau dacă nu sunteți sigur) adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale înainte de a lua SIRTURO.

Copii și adolescenți

La adolescenții cu o greutate de 30 până la 40 kg, s-a prevăzut că nivelul de SIRTURO în sânge este mai mare decât la adulți. Acest lucru ar putea fi asociat cu un risc crescut de citire anormală a EKG (denumită prelungire a intervalului QT) sau un nivel crescut a enzimelor hepatice (prezentate în testul de sânge). Adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale înainte de a lua SIRTURO.

Nu dați acest medicament copiilor cu vârsta mai mică de 2 ani sau cu greutatea corporală mai mică de 7 kg deoarece nu a fost studiat la acest grup de pacienți.

SIRTURO împreună cu alte medicamente

Alte medicamente pot afecta SIRTURO. Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente.

Următoarele sunt exemple de medicamente pe care pacienții cu tuberculoză pulmonară cauzată de *M. tuberculosis* rezistentă cel puțin la rifampicină și izoniazidă le-ar putea utiliza și care posibil pot interacționa cu SIRTURO:

Medicament (denumirea substanței active)	Indicația medicamentului
rifampicină, rifapentină, rifabutină	pentru tratamentul unor infecții cum este tuberculoza (antimicobacteriene)
efavirenz, etravirină,	pentru tratamentul infecției cu HIV (inhibitori non-nucleozidici ai revers transcriptazei)
carbamazepină, fenitoină	pentru tratamentul crizelor de epilepsie (anticonvulsivante)
sunătoare (<i>Hypericum perforatum</i>)	produs pe bază de plante utilizat pentru a ameliora senzația de teamă fără motiv

SIRTURO împreună cu alcool

Nu trebuie să consumați alcool în timpul tratamentului cu SIRTURO.

Sarcina și alăptarea

Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului sau farmacistului pentru recomandări înainte de a lua acest medicament.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Este posibil să aveți o stare de amețală după ce luați SIRTURO. Dacă se întâmplă acest lucru nu conduceți vehicule și nu folosiți utilaje.

3. Cum să luați SIRTURO

Luați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul sau farmacistul. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

SIRTURO trebuie luat întotdeauna împreună cu alte medicamente folosite în tratamentul tuberculozei. Medicul dumneavoastră va decide care sunt celelalte medicamente pe care trebuie să le luați împreună cu SIRTURO.

Utilizarea la copii (cu vârsta de 2 ani și peste și cu greutatea corporală între 7 kg și mai puțin de 10 kg)

Cât trebuie să luați

Trebuie să luați SIRTURO timp de 24 de săptămâni.

Primele 2 săptămâni:

- Luați 80 mg o dată pe zi.

Din săptămâna 3 până în săptămâna 24:

- Luați 40 mg o dată pe zi în doar **trei zile din fiecare săptămână**.
- Trebuie să existe un interval de cel puțin 48 de ore între fiecare administrare a SIRTURO. De exemplu, puteți lua SIRTURO în zilele de luni, miercuri și vineri, în fiecare săptămână începând cu săptămâna 3.

Utilizarea la copii (cu vârsta de 2 ani și peste și cu greutatea corporală între 10 kg și mai puțin de 15 kg)

Cât trebuie să luați

Trebuie să luați SIRTURO timp de 24 de săptămâni.

Primele 2 săptămâni:

- Luați 120 mg o dată pe zi.

Din săptămâna 3 până în săptămâna 24:

- Luați 60 mg o dată pe zi în doar **trei zile din fiecare săptămână**.
- Trebuie să existe un interval de cel puțin 48 de ore între fiecare administrare a SIRTURO. De exemplu, puteți lua SIRTURO în zilele de luni, miercuri și vineri, în fiecare săptămână începând cu săptămâna 3.

Utilizarea la copii (cu vârsta de 5 ani și peste și cu greutatea corporală între 15 kg și 20 kg)

Cât trebuie să luați

Trebuie să luați SIRTURO timp de 24 de săptămâni.

Primele 2 săptămâni:

- Luați 160 mg o dată pe zi.

Din săptămâna 3 până în săptămâna 24:

- Luați 80 mg o dată pe zi în doar **trei zile din fiecare săptămână**.
- Trebuie să existe un interval de cel puțin 48 de ore între fiecare administrare a SIRTURO. De exemplu, puteți lua SIRTURO în zilele de luni, miercuri și vineri, în fiecare săptămână începând cu săptămâna 3.

Utilizarea la copii (cu vârsta de 5 ani și peste și cu greutatea corporală între 20 kg și 30 kg)

Cât trebuie să luați

Trebuie să luați SIRTURO timp de 24 de săptămâni.

Primele 2 săptămâni:

- Luați 200 mg o dată pe zi.

Din săptămâna 3 până în săptămâna 24:

- Luați 100 mg o dată pe zi în doar **trei zile din fiecare săptămână**.
- Trebuie să existe un interval de cel puțin 48 de ore între fiecare administrare a SIRTURO. De exemplu, puteți lua SIRTURO în zilele de luni, miercuri și vineri, în fiecare săptămână începând cu săptămâna 3.

Utilizarea la adulți și copii/adolescenți (cu vârsta peste 5 ani și cu greutatea corporală de cel puțin 30 kg)

Cât trebuie să luați

Trebuie să luați SIRTURO timp de 24 de săptămâni.

Primele 2 săptămâni:

- Luați 400 mg o dată pe zi.

Din săptămâna 3 până în săptămâna 24:

- Luați 200 mg o dată pe zi doar **timp de trei zile în fiecare săptămână**.
- Trebuie să existe un interval de cel puțin 48 de ore între fiecare administrare a SIRTURO. De exemplu, puteți lua SIRTURO în zilele de luni, miercuri și vineri în fiecare săptămână începând cu săptămâna 3.

Este posibil să fie nevoie să luați în continuare celelalte medicamente pentru tuberculoză pentru o perioadă mai lungă de 6 luni. Verificați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul.

Cum să luați acest medicament

- Luați SIRTURO împreună cu alimente. Alimentele sunt importante pentru a obține concentrația corectă de medicament în organismul dumneavoastră.

Dacă puteți înghiți comprimatele

- Înghițiți comprimatele cu apă – comprimatele pot fi luate întregi sau tăiate în jumătate.

Dacă nu puteți înghiți comprimatele

- Dacă nu puteți înghiți comprimatele de SIRTURO, puteți:
 - **Să amestecați comprimatele cu apă:** Amestecați maxim 5 comprimate într-o linguriță de apă până când sunt amestecate complet.
 - Înghițiți amestecul imediat **sau**
 - Pentru a vă ajuta să luați SIRTURO, puteți adăuga cel puțin încă o linguriță de apă (sau o altă băutură) sau aliment moale și puteți apoi amesteca.
 - Puteți utiliza următoarele băuturi pentru prepararea amestecului: apă, produse lactate, suc de mere, suc de portocale, suc de merișoare sau băuturi carbogazoase. Puteți utiliza următoarele alimente moi pentru prepararea amestecului: iaurt, sos de mere, banane zdrobite sau terci.
 - Înghițiți amestecul imediat.
 - Repetați cu mai multe comprimate până când ați luat toată doza.
 - Asigurați-vă că nu rămân resturi ale comprimatului în recipient, clătiți recipientul cu o cantitate mai mare din băutură sau aliment moale și înghițiți amestecul imediat.
 - **Zdrobiți comprimatele și amestecați-le cu alimente moi:** Puteți utiliza alimente moi precum iaurt, sos de mere, banane zdrobite sau terci. Înghițiți amestecul imediat. Asigurați-vă că nu rămân resturi de comprimat în recipient – adăugați o cantitate mai mare din alimentul moale și înghițiți amestecul imediat.
 - **Sondă nazo-gastrică:** Comprimatele de SIRTURO 20 mg pot fi administrate și prin intermediul anumitor sonde nazo-gastrice. Solicitați profesionistului din domeniul sănătății recomandări specifice cu privire la administrarea corectă a comprimatelor prin intermediul unei sonde nazo-gastrice.

Dacă luați mai mult SIRTURO decât trebuie

Dacă luați mai mult SIRTURO decât trebuie adresați-vă imediat unui medic. Luați cutia medicamentului cu dumneavoastră.

Dacă uitați să luați SIRTURO

În timpul primelor 2 săptămâni

- Săriți peste doza uitată și luați următoarea doză ca de obicei.
- Nu luați o doză dublă pentru a compensa doza uitată.

Începând cu săptămâna 3

- Luați doza de 200 mg uitată cât se poate de repede.

- Reluați administrarea de trei ori pe săptămână.
- Asigurați-vă că există un interval de cel puțin 24 de ore între administrarea dozei uitate și următoarea doză programată.
- Nu luați o doză mai mare decât doza săptămânală prescrisă într-o perioadă de 7 zile.

Dacă ați uitat o doză și nu sunteți sigur ce să faceți, adresați-vă medicului sau farmacistului dumneavoastră.

Dacă încetați să luați SIRTURO

Nu încetați să luați SIRTURO fără a discuta mai întâi cu medicul dumneavoastră.

Dacă uitați să vă luați dozele sau dacă nu finalizați întreaga perioadă de tratament:

- tratamentul dumneavoastră poate fi ineficient și tuberculoza se poate agrava, și;
- pot crește șansele ca bacteriile să devină rezistente la medicament. Acest lucru înseamnă că este posibil ca în viitor boala dumneavoastră să nu se mai poată trata cu SIRTURO sau cu alte medicamente.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane):

- rezultat anormal pe EKG denumit “prelungire a intervalului QT”. Anunțați-l imediat pe medicul dumneavoastră dacă vă pierdeți cunoștința (leșinați).
- creștere a valorilor enzimelor ficatului (evidențiată la analizele de sânge)
- dureri de cap
- dureri articulare
- senzație de amețelă
- senzație de rău sau stare de rău (greață sau vărsături).

Frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane):

- diaree
- durere sau sensibilitate musculară, care nu este cauzată de exerciții fizice

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în Anexa V. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează SIRTURO

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie după “EXP”. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

Păstrați în ambalajul original și păstrați recipientul bine închis pentru a fi protejat de lumină și umezeală. Nu îndepărtați desicantul (săculețul care conține agentul de uscare).

Acest medicament poate prezenta un risc pentru mediu. Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține SIRTURO

- Substanța activă este bedaquilina. Fiecare comprimat conține fumarat de bedaquilină echivalent cu bedaquilină 20 mg.
- Celelalte componente sunt: celuloză microcristalină, crospovidonă, dioxid de siliciu coloidal anhidru, hipromeloză, polisorbat 20, stearil fumarat de sodiu.

Cum arată SIRTURO și conținutul ambalajului

Comprimate nefilmate, alungite, de culoare albă până la aproape albă, cu dungă standard pe ambele fețe, inscripționate cu "2" și "0" pe una dintre fețe și neinscripționate pe cealaltă față.

Un flacon de plastic conține 60 de comprimate.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

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

Fabricantul

Janssen Pharmaceutica NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgia

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

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 ehf.
Sími: +354 535 7000
janssen@vistor.is

Italia

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

Κύπρος

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Λτδ
Τηλ: +357 22 207 700

Latvija

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

Nederland

Janssen-Cilag B.V.
Tel: +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

Acest prospect a fost revizuit în

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru
Medicamente <https://www.ema.europa.eu>.

Prospect: Informații pentru pacient

SIRTURO 100 mg comprimate bedaquilină

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să luați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este SIRTURO și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să luați SIRTURO
3. Cum să luați SIRTURO
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează SIRTURO
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este SIRTURO și pentru ce se utilizează

SIRTURO conține substanța activă numită bedaquilină.

SIRTURO este un tip de antibiotic. Antibioticele sunt medicamente careucid bacteriile care cauzează boala.

SIRTURO este utilizat în tratamentul tuberculozei care afectează plămânii atunci când boala dezvoltă rezistență cel puțin la rifampicină și izoniazidă, care sunt de asemenea antibiotice.

SIRTURO trebuie luat întotdeauna împreună cu alte medicamente folosite în tratamentul tuberculozei.

Este utilizat la adulți și la copii și adolescenți (cu vârsta peste 2 ani și cu greutatea corporală de cel puțin 7 kg). Comprimatele SIRTURO 20 mg trebuie utilizate pentru a atinge doza adecvată la pacienții cu greutate corporală sub 15 kg.

2. Ce trebuie să știți înainte să luați SIRTURO

Nu luați SIRTURO:

- dacă sunteți alergic la bedaquilină sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6). Nu luați SIRTURO dacă acest lucru este valabil în cazul dumneavoastră. Dacă nu sunteți sigur, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului înainte de a lua SIRTURO.

Atenționări și precauții

Adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale înainte de a lua SIRTURO dacă:

- ați avut un rezultat anormal pe electrocardiogramă (EKG) sau insuficiență cardiacă;
- aveți antecedente personale sau familiale de o afecțiune a inimii numită “sindrom QT prelungit congenital”;
- luați oricare alte medicamente, deoarece unele dintre acestea pot crește riscul de reacții adverse;
- aveți o funcție redusă a glandei tiroide. Acest lucru se poate observa într-o analiză a sângelui;

- aveți o afecțiune a ficatului sau dacă consumați alcool în mod regulat;
- aveți un nivel scăzut de potasiu în sânge. Acest lucru se poate observa într-o analiză a sângelui
- aveți o infecție cu virusul imunodeficienței umane (HIV).

Dacă oricare din cele de mai sus se aplică în cazul dumneavoastră (sau dacă nu sunteți sigur) adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale înainte de a lua SIRTURO.

Copii și adolescenți

La adolescenții cu o greutate de 30 până la 40 kg, s-a prevăzut că nivelul de SIRTURO în sânge este mai mare decât la adulți. Acest lucru ar putea fi asociat cu un risc crescut de citire anormală a EKG (denumită prelungire a intervalului QT) sau un nivel crescut a enzimelor hepatice (prezentate în testul de sânge). Adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale înainte de a lua SIRTURO

Nu dați acest medicament copiilor cu vârsta mai mică de 2 ani sau cu greutatea corporală mai mică de 7 kg deoarece nu a fost studiat la acest grup de pacienți.

SIRTURO împreună cu alte medicamente

Alte medicamente pot afecta SIRTURO. Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente.

Următoarele sunt exemple de medicamente pe care pacienții cu tuberculoză pulmonară cauzată de *M. tuberculosis* rezistentă cel puțin la rifampicină și izoniazidă le-ar putea utiliza și care posibil pot interacționa cu SIRTURO:

Medicament (denumirea substanței active)	Indicația medicamentului
rifampicină, rifapentină, rifabutină	pentru tratamentul unor infecții cum este tuberculoza (antimicobacteriene)
efavirenz, etravirină,	pentru tratamentul infecției cu HIV (inhibitori non-nucleozidici ai revers transcriptazei)
carbamazepină, fenitoină	pentru tratamentul crizelor de epilepsie (anticonvulsivante)
sunătoare (<i>Hypericum perforatum</i>)	produs pe bază de plante utilizat pentru a ameliora senzația de teamă fără motiv

SIRTURO împreună cu alcool

Nu trebuie să consumați alcool în timpul tratamentului cu SIRTURO.

Sarcina și alăptarea

Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului sau farmacistului pentru recomandări înainte de a lua acest medicament.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Este posibil să aveți o stare de amețală după ce luați SIRTURO. Dacă se întâmplă acest lucru nu conduceți vehicule și nu folosiți utilaje.

SIRTURO conține lactoză

SIRTURO conține “lactoză” (un tip de zahăr). Dacă nu puteți tolera sau digera anumite categorii de glucide, discutați cu medicul dumneavoastră înainte de a lua acest medicament.

3. Cum să luați SIRTURO

Luați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul sau farmacistul. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

SIRTURO trebuie luat întotdeauna împreună cu alte medicamente folosite în tratamentul tuberculozei. Medicul dumneavoastră va decide care sunt celelalte medicamente pe care trebuie să le luați împreună cu SIRTURO.

Utilizarea la copii și adolescenți (cu vârsta de 5 ani și peste și cu greutatea corporală între 15 kg și 20 kg)

Cât trebuie să luați

Trebuie să luați SIRTURO timp de 24 de săptămâni.

Primele 2 săptămâni:

- Luați 160 mg o dată pe zi.

Din săptămâna 3 până în săptămâna 24:

- Luați 80 mg o dată pe zi în doar **trei zile din fiecare săptămână**.
- Trebuie să existe un interval de cel puțin 48 de ore între fiecare administrare a SIRTURO. De exemplu, puteți lua SIRTURO în zilele de luni, miercuri și vineri, în fiecare săptămână începând cu săptămâna 3.

Utilizarea la copii (cu vârsta de 5 ani și peste și cu greutatea corporală între 20 kg și 30 kg)

Cât trebuie să luați

Trebuie să luați SIRTURO timp de 24 de săptămâni.

Primele 2 săptămâni:

- Luați 200 mg o dată pe zi.

Din săptămâna 3 până în săptămâna 24:

- Luați 100 mg o dată pe zi în doar **trei zile din fiecare săptămână**.
- Trebuie să existe un interval de cel puțin 48 de ore între fiecare administrare a SIRTURO. De exemplu, puteți lua SIRTURO în zilele de luni, miercuri și vineri, în fiecare săptămână începând cu săptămâna 3.

Utilizarea la adulți și la copii și adolescenți (cu vârsta de 5 ani și peste și cu greutatea corporală de cel puțin 30 kg)

Cât trebuie să luați

Trebuie să luați SIRTURO timp de 24 de săptămâni.

Primele 2 săptămâni:

- Luați 400 mg o dată pe zi.

Din săptămâna 3 până în săptămâna 24:

- Luați 200 mg o dată pe zi doar **timp de trei zile în fiecare săptămână**.
- Trebuie să existe un interval de cel puțin 48 de ore între fiecare administrare a SIRTURO. De exemplu, puteți lua SIRTURO în zilele de luni, miercuri și vineri în fiecare săptămână începând cu săptămâna 3.

Este posibil să fie nevoie să luați în continuare celelalte medicamente pentru tuberculoză pe o perioadă mai lungă de 6 luni. Adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

Cum să luați acest medicament

- Luați întotdeauna SIRTURO împreună cu alimente. Alimentele sunt importante pentru a obține concentrația corectă de medicament în organismul dumneavoastră.
- Comprimatele trebuie înghițite întregi, cu apă.

Dacă luați utilizați mai mult SIRTURO decât trebuie

Dacă luați mai mult SIRTURO decât trebuie adresați-vă imediat unui medic. Luați cutia de medicamente cu dumneavoastră.

Dacă uitați să luați SIRTURO

În timpul primelor 2 săptămâni

- Săriți peste doza uitată și luați următoarea doză ca de obicei.
- Nu luați o doză dublă pentru a compensa doza uitată.

Începând cu săptămâna 3

- Luați doza uitată cât se poate de repede.
- Reluați administrarea de trei ori pe săptămână.
- Asigurați-vă că există un interval de cel puțin 24 de ore între administrarea dozei uitate și următoarea doză programată.
- Nu luați o doză mai mare decât doza săptămânală prescrisă într-o perioadă de 7 zile

Dacă ați uitat o doză și nu sunteți siguri ce să faceți, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

Dacă încetați să luați SIRTURO

Nu încetați să luați SIRTURO fără a discuta mai întâi cu medicul dumneavoastră.

Dacă uitați să vă luați dozele sau dacă nu finalizați întreaga perioadă de tratament:

- tratamentul dumneavoastră poate fi inefficient și tuberculoza se poate agrava, și;
- pot crește șansele ca bacteriile să devină rezistente la medicament. Acest lucru înseamnă că este posibil ca în viitor boala dumneavoastră să nu se mai poată trata cu SIRTURO sau cu alte medicamente.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane):

- rezultat anormal pe EKG denumit “prelungire a intervalului QT”. Anunțați-l imediat pe medicul dumneavoastră dacă vă pierdeți cunoștința (leșinați).
- creșterea valorilor enzimelor ficatului (evidențiată în analizele de sânge)
- dureri de cap
- dureri articulare
- senzație de amețală
- senzație de rău sau stare de rău (greață sau vărsături).

Frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane):

- diaree
- durere sau sensibilitate musculară, care nu este cauzată de exerciții fizice

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în Anexa V. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează SIRTURO

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie după "EXP". Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

Păstrați SIRTURO în recipientul sau ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

Acest medicament poate prezenta un risc pentru mediu. Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține SIRTURO

- Substanța activă este bedaquilina. Fiecare comprimat conține fumarat de bedaquilină echivalent cu bedaquilină 100 mg.
- Celelalte componente sunt: dioxid de siliciu coloidal anhidru, croscarmeloză sodică, hipromeloză, lactoză monohidrat, stearat de magneziu, amidon de porumb, celuloză microcristalină, polisorbat 20.

Cum arată SIRTURO și conținutul ambalajului

Comprimate nefilmate, rotunde, biconvexe, de culoare albă până la aproape albă, cu diametrul de 11 mm, inscripționate cu "T" / "207" pe una dintre fețe și cu "100" pe cealaltă față.

Un flacon de plastic conține 188 de comprimate.

O cutie conține 4 folii de tip blister cu împingere (6 comprimate pe folie).

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

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

Fabricantul

Janssen Pharmaceutica NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgia

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

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

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

Deutschland
Janssen-Cilag GmbH
Tel: 0800 086 9247 / +49 2137 955 6955
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 ehf.
Sími: +354 535 7000
janssen@vistor.is

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

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

Malta
AM MANGION LTD
Tel: +356 2397 6000

Nederland
Janssen-Cilag B.V.
Tel: +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

Κύπρος

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Λτδ
Τηλ: +357 22 207 700

Sverige

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

Latvija

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

Acest prospect a fost revizuit în

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru
Medicamente <https://www.ema.europa.eu>.