

**ПРИЛОЖЕНИЕ I**  
**КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА**

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте точка 4.8.

## 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

SIRTURO 20 mg таблетки  
SIRTURO 100 mg таблетки

## 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

### SIRTURO 20 mg таблетки

Всяка таблетка съдържа бедахилин фумарат, еквивалентно на 20 mg бедахилин (bedaquiline).

### SIRTURO 100 mg таблетки

Всяка таблетка съдържа бедахилин фумарат, еквивалентно на 100 mg бедахилин (bedaquiline).

### Помощно вещество с известно действие

Всяка таблетка съдържа 145 mg лактоза (като монохидрат).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

## 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

### SIRTURO 20 mg таблетки

Таблетка

Необвита, бяла до почти бяла продълговата таблетка (12,0 mm дължина x 5,7 mm ширина), с делителна черта от двете страни, с вдлъбнато релефно обозначение „2“ и „0“ от едната страна и гладка от другата страна.

Таблетката може да бъде разделена на равни дози.

### SIRTURO 100 mg таблетки

Таблетка

Необвита, бяла до почти бяла, кръгла, двойноизпъкнала таблетка с диаметър 11 mm и вдлъбнати релефни означения „T“ над „207“ от едната страна, и „100“ от другата.

## 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

### 4.1 Терапевтични показания

SIRTURO е показан за употреба като част от подходяща комбинирана схема за лечение на белодробна мултирезистентна туберкулоза (multidrug-resistant tuberculosis, MDR-TB) при възрастни и педиатрични пациенти (на възраст от 5 до по-малко от 18 години и с тегло най-малко 15 kg), когато не може да бъде назначена друга ефективна терапия, поради резистентност или толерантност (вж. точки 4.2, 4.4 и 5.1). Трябва да се вземат предвид официалните насоки за правилна употреба на антибактериални средства.

## 4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението със SIRTURO трябва да започне и да се следи от лекар с опит в лечението на мултирезистентна *Mycobacterium tuberculosis*.

Трябва да се имат предвид ръководствата на СЗО, когато се избира подходяща комбинирана схема на лечение.

Използвайте SIRTURO само в комбинация с други лекарствени продукти, към които MDR-TB изолатът от пациента е показал чувствителност *in vitro* или е вероятно да бъде чувствителен. Направете справка с кратката характеристика на лекарствените продукти, използвани в комбинация със SIRTURO за техните конкретни препоръки за дозиране.

Препоръчва се SIRTURO да се прилага чрез директно наблюдавана терапия (directly observed therapy, DOT).

### Дозировка

#### Възрастни пациенти

Препоръчителната доза SIRTURO при възрастни пациенти (18 и повече години) е показана в таблица 1.

**Таблица 1: Препоръчителна доза SIRTURO при възрастни пациенти**

Популация	Препоръка за прилагане	
	Седмици 1 до 2	Седмици 3 до 24 <sup>a</sup>
Възрастни (18 и повече години)	400 mg перорално веднъж дневно	200 mg перорално три пъти седмично

<sup>a</sup> Най-малко 48 часа между дозите

Общата продължителност на лечението със SIRTURO е 24 седмици. SIRTURO трябва да се приема с храна.

#### Педиатрични пациенти

Препоръчителната доза на SIRTURO при възрастни пациенти (на възраст от 5 до по-малко от 18 години) се основава на телесното тегло и е показана в таблица 2.

**Таблица 2: Препоръчителна доза SIRTURO при педиатрични пациенти (на възраст от 5 години до под 18 години)**

Телесно тегло	Препоръка за прилагане	
	Седмици 1 до 2	Седмици 3 до 24 <sup>a</sup>
По-голямо или равно на 15 kg до под 20 kg	160 mg перорално веднъж дневно	80 mg перорално три пъти седмично
По-голямо или равно на 20 kg до под 30 kg	200 mg перорално веднъж дневно	100 mg перорално три пъти седмично
По-голямо или равно на 30 kg	400 mg перорално веднъж дневно	200 mg перорално три пъти седмично

<sup>a</sup> Най-малко 48 часа между дозите

Общата продължителност на лечението със SIRTURO е 24 седмици. SIRTURO трябва да се приема с храна.

#### *Продължителност на лечението*

Общата продължителност на лечението със SIRTURO е 24 седмици. Данните от по-продължително лечение са много ограничени. Когато за постигане на излекуване е необходимо

лечение със SIRTURO повече от 24 седмици, може да се обмисли по-продължително лечение под строго наблюдение на безопасността (вж. точка 4.8).

#### *Пропуснати дози*

Пациентите трябва да бъдат предупреждавани да приемат SIRTURO точно както е предписано и да преминат пълния курс на лечение.

Ако е пропусната доза през първите две седмици от лечението, пациентите не трябва да компенсират пропуснатата доза, а да продължат лечението по обичайната схема на прилагане.

Ако е пропусната доза след началото на седмица три, пациентите трябва да приемат пропуснатата доза възможно най-скоро и да продължат схемата три пъти седмично. Общата доза SIRTURO по време на 7-дневния период не трябва да надхвърля препоръчителната седмична доза (с най-малко 24 часа интервал между приемите).

#### *Популация в старческа възраст ( $\geq 65$ години)*

Клиничните данни за употребата на SIRTURO при пациенти в старческа възраст са ограничени ( $n = 2$ ).

#### *Чернодробно увреждане*

Не се налага коригиране на дозата на SIRTURO при пациенти с чернодробно увреждане в лека или умерена степен (вж. точка 5.2). SIRTURO трябва да се използва с повишено внимание при пациенти с чернодробно увреждане в умерена степен (вж. точка 5.2). SIRTURO не е проучван при пациенти с чернодробно увреждане в тежка степен и не се препоръчва при тази популация.

#### *Бъбречно увреждане*

Не се налага коригиране на дозата при пациенти с леко или умерено бъбречно увреждане. При пациенти с тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс  $< 30$  ml/min) или терминална бъбречна недостатъчност, налагаща хемодиализа или перитонеална диализа, SIRTURO трябва да се прилага с внимание (вж. точка 5.2).

#### *Педиатрична популация*

Безопасността и ефикасността на SIRTURO при деца на възраст  $< 5$  години или с тегло под 15 kg все още не са установени. Липсват данни.

SIRTURO може да се включи в схемата за лечение на деца на възраст по-голяма или равна 5 години и по-големи и с тегло най-малко 15 kg с потвърдена или вероятна MDR-TB, диагностицирана въз основа на клинични признаци и симптоми на белодробна MDR-TB, подходящ епидемиологичен контекст и в съответствие с международните/местните ръководства (вж. точка 4.1).

#### Начин на приложение

SIRTURO трябва да се приема перорално с храна, тъй като приложението с храна повишава пероралната бионаличност почти двукратно (вж. точка 5.2). Има един начин на приложение на SIRTURO 100 mg таблетки и четири различни възможности за приложение на SIRTURO 20 mg таблетки. При всеки начин на приложение SIRTURO трябва да се приема с храна.

#### *SIRTURO 20 mg таблетки*

##### Приложение на 20 mg таблетки при пациенти, които могат да гълтат цели таблетки:

SIRTURO 20 mg таблетки трябва да се гълтат с вода цели или разделени на две равни половини по делителната черта и да се приемат с храна.

Приложение на 20 mg таблетки при пациенти, които **не могат** да гълтат цели таблетки.

#### **Диспергирани във вода и приложени с напитка или мека храна**

При пациенти, които се затрудняват да гълтат цели таблетки, таблетка SIRTURO 20 mg може да се диспергира във вода и да се приложи. За да се улесни приложението, диспергираната във вода смес може допълнително да се смеси с напитка (напр. вода, млечен продукт, ябълков сок, портокалов сок, сок от червени боровинки или газирана напитка) или с мека храна (напр. кисело мляко, ябълково пюре, пюре от банани или овесена каша) както следва:

- Диспергирайте таблетките във вода (максимално 5 таблетки в 5 ml вода) в чаша.
- Размесете добре съдържимото на чашата, докато таблетките се диспергират напълно, и след това веднага го приемете през устата с храна. За да се улесни приложението, диспергираната във вода смес може допълнително да се смеси с най-малко 5 ml напитка или 1 чаена лъжичка мека храна и след това веднага съдържимото на чашата да се приеме през устата.
- Ако за общата доза са необходими повече от 5 таблетки, повторете горните стъпки на приготвяне с подходящия брой допълнителни таблетки до достигане на желаната доза.
- Уверете се, че в чашата няма остатъци от таблетките, промийте с напитка или добавете още мека храна и веднага приемете съдържимото на чашата през устата.

#### **Разтрошени и смесени с мека храна**

SIRTURO 20 mg таблетки може да се разтрошат и да се смесят с мека храна (напр. кисело мляко, ябълково пюре, пюре от банани или овесена каша) непосредствено преди употреба и да се приемат през устата. Уверете се, че в съда няма остатъци от таблетките, добавете още мека храна и веднага приемете съдържимото.

Вижте точка 6.6 за информацията относно приложение през сонда за хранене.

#### *SIRTURO 100 mg таблетки*

SIRTURO 100 mg таблетки трябва да се гълтат цели, с вода.

### **4.3 Противопоказания**

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

### **4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба**

Липсват клинични данни за употребата на SIRTURO при лечение на:

- извънбелодробна туберкулоза (напр. на централна нервна система, костна)
- инфекции, причинени от микобактериални видове, различни от *Mycobacterium tuberculosis*.
- латентна инфекция с *Mycobacterium tuberculosis*.

Липсват клинични данни за употребата на SIRTURO като част от комбинирани схеми, прилагани за лечение на чувствителни към лекарства *Mycobacterium tuberculosis*.

#### Резистентност към бедахилин

Както се препоръчва от официалните ръководства, като ръководството на СЗО, бедахилин трябва да се използва само в подходяща комбинирана схема за лечение на MDR-TB, за да се предотврати развитието на резистентност към бедахилин.

#### Смъртност

В 120-седмичното изпитване C208 при възрастни, където SIRTURO е прилаган в продължение на 24 седмици в комбинация с основна терапевтична схема, в групата на лечение със SIRTURO са регистрирани повече смъртни случаи, отколкото в групата на плацебо (вж. точка 5.1). Непропорционалността между смъртните случаи не може да бъде обяснена; не са намерени

доказателства за причинно-следствена връзка с лечението със SIRTURO. За допълнителна информация относно смъртните случаи в проучване C209, вижте точка 5.1.

### Сърдечносъдова безопасност

Бедахилин удължава QTc- интервала. Преди началото на лечението и поне веднъж месечно след започване на лечението с бедахилин трябва да се направи електрокардиограма. Серумните нива на калий, калций и магнезий трябва да се изследват в началото и да се коригират, ако са абнормни. Ако се установи удължаване на QT-интервала, трябва да се извършва последващо проследяване на електролитите (вж. точки 4.5 и 4.8).

Когато бедахилин се прилага едновременно с други лекарствени продукти, които удължават QTc- интервала (включително делаганид и левофлоксацин) не може да се изключи адитивен или синергичен ефект върху удължаването на QT-интервала (вж. точка 4.5). Препоръчва се повишено внимание, когато бедахилин се предписва едновременно с лекарствени продукти с установен риск от удължаване на QT-интервала. В случай, че едновременното приложение на такива лекарствени продукти с бедахилин е наложително, се препоръчва клинично наблюдение, включително и чести ЕКГ изследвания.

В случай, че едновременното приложение на клофазимин с бедахилин е наложително, се препоръчва клинично наблюдение, включително и чести ЕКГ изследвания (вж. точка 4.5).

Започване на лечение със SIRTURO не се препоръчва при пациенти със следните състояния, освен ако бъде преценено, че ползите от бедахилин превишават потенциалните рискове:

- сърдечна недостатъчност;
- QT-интервал, коригиран по метода на Fridericia (QTcF) > 450 ms (потвърдено с повторна електрокардиограма);
- лична или фамилна анамнеза за вродено удължаване на QT-интервала;
- анамнеза за съществуващ хипотиреоидизъм;
- анамнеза за съществуваща брадиаритмия;
- анамнеза за Torsade de Pointes;
- едновременно приложение на флуорохинолонови антибиотици с потенциал за значително удължаване на QT-интервала (т.е. гатифлоксацин, моксифлоксацин и спарфлоксацин);
- хипокалиемия.

Лечението със SIRTURO трябва да бъде преустановено, ако пациентът развие:

- клинично значима камерна аритмия
- QTcF – интервал > 500 ms (потвърдено с повторна електрокардиограма).

Ако настъпи синкоп, трябва да се направи електрокардиограма, за да се установи всяко удължаване на QT-интервала.

### Чернодробна безопасност

В клинични проучвания при възрастни и педиатрични пациенти, проведени по време на приложението на SIRTURO с основната терапевтична схема, са наблюдавани повишени стойности на трансаминазите или аминотрансферазите, придружени от общ билирубин  $\geq 2$  пъти над горната граница на нормата (вж. точка 4.8). Пациентите трябва да се проследяват в течение на лечебния курс, тъй като повишенията на чернодробните ензими се появяват бавно и постепенно нарастват през 24-те седмици. Проследявайте симптомите и лабораторните изследвания (АСАТ, АЛАТ, алкална фосфатаза и билирубин) на изходно ниво, ежемесечно по време на лечението и при необходимост. Ако стойността на АСАТ или АЛАТ надвиши горната граница на нормата 5-кратно, терапевтичната схема трябва да се преразгледа и приемът на SIRTURO и/или основният хепатотоксичен лекарствен продукт трябва да бъде преустановен. По време на лечението със SIRTURO трябва да се избягва употребата на други хепатотоксични лекарствени продукти и алкохол, особено при пациенти с намален чернодробен резерв.

## Педиатрични пациенти

При юноши с тегло между 30 и 40 kg се очаква средната експозиция да бъде по-висока в сравнение с възрастни пациенти (вж. точка 5.2). Това може да бъде свързано с повишен риск от удължаване на QT или хепатотоксичност.

## Взаимодействия с други лекарствени продукти

### *Индуктори на CYP3A4*

Бедахилин се метаболизира от CYP3A4. Едновременното приложение на бедахилин и лекарствени продукти, които индуцират CYP3A4, може да понижи плазмените концентрации на бедахилин и да намали терапевтичния му ефект. Затова трябва да се избягва едновременното приложение на бедахилин и системно използвани умерени или мощни индуктори на CYP3A4 (вж. точка 4.5).

### *Инхибитори на CYP3A4*

Едновременното приложение на бедахилин и умерени или мощни инхибитори на CYP3A4 може да повиши системната му експозиция, което потенциално може да увеличи риска от нежелани лекарствени реакции (вж. точка 4.5). Затова трябва да се избягва комбинирането на бедахилин със системно използвани умерени или мощни инхибитори на CYP3A4 за повече от 14 последователни дни. Ако едновременното им приложение е наложително, се препоръчва по-често следене на резултатите от ЕКГ и стойностите на трансaminaзите.

## Пациенти, инфектирани с човешки имунодефицитен вирус (HIV)

Липсват клинични данни за безопасността и ефикасността на бедахилин, когато се прилага едновременно с антиретровирусни средства.

Има само ограничени клинични данни за ефикасността на бедахилин при HIV инфектирани възрастни пациенти, които не получават антиретровирусна (ARV) терапия. Всички тези изследвани пациенти са имали брой на CD4+ клетки, по-висок от  $250 \times 10^6$  клетки/l (N = 22; вж. точка 4.5).

## Лактозна непоносимост и лактазна недостатъчност

### *SIRTURO 100 mg таблетки*

SIRTURO 100 mg таблетки съдържа лактоза. Пациенти с редки наследствени нарушения като галактозна непоносимост, пълнен лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат SIRTURO 100 mg таблетки.

## **4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие**

Елиминирането на бедахилин не е напълно характеризирано *in vivo*. CYP3A4 е основният CYP изоензим, участващ *in vitro* в метаболизма на бедахилин и образуването на метаболита N-монодезметил (M2). Екскрецията на бедахилин с урината е незначителна. Бедахилин и M2 не са субстрати или инхибитори на P-гликопротеина.

### Индуктори на CYP3A4

Едновременното приложение на бедахилин с индуктори на CYP3A4 може да намали неговата експозиция.

В проучване за взаимодействията на единична доза бедахилин и рифампицин веднъж дневно (мощен индуктор) при здрави възрастни лица, експозицията (AUC) на бедахилин се е понижила с 52% [90% CI (-57; -46)]. Тъй като е възможно терапевтичният ефект на бедахилин да намалее поради понижаване на системната експозиция, трябва да се избягва едновременното

приложение на бедахилин и системно използвани умерени или мощни индуктори на СYP3A4 (напр. ефавиренц, етравирин, рифамицини, включително рифампицин, рифапентин и рифабутин, карбамазепин, фенитоин, жълт кантарион (*Hypericum perforatum*)).

#### Инхибитори на СYP3A4

Едновременното приложение на бедахилин с инхибитори на СYP3A4 може да повиши неговата експозиция.

Краткосрочното едновременно приложение на бедахилин и кетоконазол (мощен инхибитор на СYP3A4) при здрави възрастни лица е повишило експозицията (AUC) на бедахилин с 22% [90% CI (12; 32)]. По-ясно изразен ефект върху бедахилин може да се наблюдава по време на продължително едновременно приложение на кетоконазол или други инхибитори на СYP3A4.

Липсват данни за безопасност от изпитвания на бедахилин при многократно прилагане, в които са прилагани дози, по-високи от показаната. Тъй като съществува потенциален риск от нежелани лекарствени реакции поради повишаване на системната експозиция, трябва да се избягва продължително едновременно приложение на бедахилин и системно използвани умерени или мощни инхибитори на СYP3A4 (напр. ципрофлоксацин, еритромицин, флуконазол, кларитромицин, кетоконазол, ритонавир) за повече от 14 последователни дни. Ако едновременното им приложение е наложително, се препоръчва по-често следене на резултатите от ЕКГ и стойностите на трансaminaзите (виж. точка 4.4).

#### Други противотуберкулозни лекарствени продукти

Краткосрочното едновременно приложение на бедахилин и изониазид/пиразинамид при здрави възрастни лица не предизвиква клинично значими промени в експозицията (AUC) на бедахилин, изониазид или пиразинамид. Не се налага коригиране на дозата на изониазид или пиразинамид по време на едновременното им приложение с бедахилин.

В плацебо-контролирано клинично проучване, проведено при пациенти с мултирезистентна *Mycobacterium tuberculosis*, не се наблюдава значително повлияване на фармакокинетиката на етамбутол, канамицин, пиразинамид, офлоксацин или циклосерин при едновременното им приложение с бедахилин.

#### Антиретровирусни лекарствени продукти

В проучване за взаимодействията на единична доза бедахилин и многократни дози лопинавир/ритонавир при възрастни, експозицията (AUC) на бедахилин се е повишила с 22% [90% CI (11; 34)]. По-ясно изразен ефект върху плазмените експозиции на бедахилин може да се наблюдава при продължително едновременно приложение с лопинавир/ритонавир. Публикувани данни за възрастни пациенти, лекувани с бедахилин като част от лечението на резистентна туберкулоза и лопинавир/ритонавир базирана антиретровирусна терапия показват, че експозицията на бедахилин (AUC) се повишава приблизително 2 пъти в продължение на 48 часа. Вероятно това повишение се дължи на ритонавир. Ако ползата надвишава риска, SIRTURO може да се използва с повишено внимание, когато се прилага едновременно с лопинавир/ритонавир. Повишенията на плазмената експозиция на бедахилин може да се очакват, когато се прилага едновременно с други, подсилени с ритонавир HIV протеазни инхибитори. Трябва да се отбележи, че не се препоръчва промяна при дозирането на бедахилин в случай на едновременно лечение с лопинавир/ритонавир или други подсилени с ритонавир HIV протеазни инхибитори. Няма данни в подкрепа за намаляване на дозата бедахилин в такива случаи.

Едновременното приложение на единична доза бедахилин и многократни дози невирапин при възрастни не предизвиква клинично значими промени в експозицията на бедахилин. Липсват клинични данни за едновременното приложение на бедахилин и антиретровирусни средства при възрастни пациенти, ко-инфектирани с човешки имунодефицитен вирус и мултирезистентна *Mycobacterium tuberculosis* (вж. точка 4.4). Ефавиренц е умерен индуктор на



активността на СУР3А4 и едновременното приложение с бедахилин може да доведе до намалена експозиция на бедахилин и загуба на активност, и следователно не се препоръчва.

#### Лекарствени продукти, удължаващи QT-интервала

Информацията за потенциала на фармакодинамичните взаимодействия между бедахилин и лекарствени продукти, които удължават QT-интервала, е ограничена. В проучване за взаимодействията на бедахилин и кетоконазол при възрастни, по-голям ефект върху QTc се наблюдава след многократно прилагане на бедахилин и кетоконазол в комбинация, отколкото след многократно прилагане само на единия или само на другия лекарствен продукт. Не може да се изключи адитивен или синергичен ефект на бедахилин върху удължаването на QT-интервала, когато се прилага едновременно с други лекарствени продукти, удължаващи QT-интервала и се препоръчва често наблюдение (вж. точка 4.4).

#### QT-интервал и едновременна употреба на клофазимин

В проведено открито Фаза IIb изпитване средните увеличения на QTcF са по-големи при 17 възрастни участници, при които на седмица 24 едновременно е приложен клофазимин (средна промяна от референтната стойност 31,9 ms), отколкото при участници, при които на седмица 24 не е приложен едновременно клофазимин (средна промяна от референтната стойност 12,3 ms) (вж. точка 4.4).

#### Педиатрична популация

Проучвания за взаимодействията са провеждани само при възрастни.

### **4.6 Фертилитет, бременност и кърмене**

#### Бременност

Има ограничени данни за употребата на SIRTURO при бременни жени. Проучванията при животни не показват преки или непреки вредни ефекти, свързани с репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3).

Като предпазна мярка, трябва да се избягва употребата на SIRTURO по време на бременност, освен ако ползата от терапията не надхвърля рисковете.

#### Кърмене

Бедахилин се екскретира в кърмата. В литературата са публикувани ограничен брой съобщения за по-високи концентрации на бедахилин в кърмата, отколкото в плазмата на майката. При едно кърмаче единична произволна плазмена концентрация на бедахилин е била подобна на плазмената концентрация при майката; майката е имала висока концентрация на бедахилин в кърмата със съотношение кърма/плазма 14:1. Това е в съответствие с данните от проучвания при животни (вж. точка 5.3). Наличната информация показва, че системната експозиция при кърмачета може да достигне нива, подобни на тези, наблюдавани при кърмачки, лекувани с бедахилин. Клиничните последици от тази експозиция не са известни. Жените, лекувани с бедахилин, не трябва да кърмят.

#### Фертилитет

Липсват данни за ефекта на бедахилин върху фертилитета при хора. При женски плъхове третирането с бедахилин няма ефект върху чифтосването или фертилитета, но при мъжките се наблюдават някои ефекти (вж. точка 5.3).

#### 4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Бедахилин може да повлияе в малка степен способността за шофиране и работа с машини. При някои пациенти, приемащи бедахилин се съобщава замаяност и трябва да се има предвид при оценяване на способността на пациента да шофира или да работи с машини (вж. точка 4.8).

#### 4.8 Нежелани лекарствени реакции

##### Обобщение на профила на безопасност

Нежеланите лекарствени реакции към SIRTURO са идентифицирани от сборните данни на Фаза II клинични проучвания (контролирани и неконтролирани, C208 и C209) за 335 възрастни пациенти, лекувани със SIRTURO в комбинация с основна терапевтична схема от лекарствени продукти за лечение на туберкулоза. Основата за оценка на причинно-следствената връзка между нежеланите лекарствени реакции и SIRTURO не е ограничена до тези изпитвания, а обхваща и преглед на сборните данни за безопасност от Фаза I и Фаза II при възрастни. Най-честите нежелани лекарствени реакции (> 10,0% от пациентите) по време на лечението със SIRTURO в контролираните проучвания са гадене (35,3% в групата на SIRTURO спрямо 25,7% в групата на плацебо), артралгия (29,4% спрямо 20,0%), главоболие (23,5% спрямо 11,4%), повръщане (20,6% спрямо 22,9%) и замаяност (12,7% спрямо 11,4%). Направете справка с кратката характеристика на лекарствените продукти, използвани в комбинация със SIRTURO за съответните им нежелани реакции.

##### Табличен списък на нежеланите лекарствени реакции

Нежелани лекарствени реакции към SIRTURO, които са съобщени от контролирани изпитвания при 102 възрастни пациенти, лекувани със SIRTURO, са представени в таблицата по-долу. Нежеланите лекарствени реакции са изброени по системно-органен клас (СОК) и честота. Честотните категории са дефинирани както следва: много чести ( $\geq 1/10$ ), чести ( $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ) и нечести ( $\geq 1/1\ 000$  до  $< 1/100$ ).

Системо-органен клас (СОК)	Категория честота	НЛР
Нарушения на нервната система	Много чести	Главоболие, замаяност
Сърдечни нарушения	Чести	Електрокардиограма с удължен QT-интервал
Стомашно-чревни нарушения	Много чести	Гадене, повръщане
	Чести	Диария
Хепатобилиарни нарушения	Чести	Повишени стойности на трансаминазите*
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Много чести	Артралгия
	Чести	Миалгия

\* Терминът „повишени стойности на трансаминазите” включва повишена стойност на АСАТ, повишена стойност на АЛАТ, повишена стойност на чернодробните ензими, абнормна чернодробна функция и повишени стойности на трансаминазите (вижте точката по-долу).

##### Описание на избрани нежелани лекарствени реакции

###### *Сърдечносъдови*

В проведеното контролирано Фаза II проучване (C208) са наблюдавани средни увеличения спрямо изходните стойности на QTcF след първото изследване в рамките на лечението (9,9 ms на седмица 1 за SIRTURO и 3,5 ms за плацебо). Най-голямото средно увеличение спрямо изходните стойности на QTcF през 24-те седмици на лечение със SIRTURO е 15,7 ms (на седмица 18). След края на терапията със SIRTURO (т.е. след седмица 24) увеличенията на QTcF в групата на SIRTURO постепенно са станали по-слабо изразени. Най-голямото средно

увеличение спрямо изходните стойности на QTcF в групата на плацебо през първите 24 седмици е 6,2 ms (също и на седмица 18) (вж. точка 4.4).

Във фаза IIb, отворено проучване (C209), където пациенти без алтернатива за лечение са получавали други лекарствени продукти, удължаващи QT-интервала, използвани за лечение на туберкулоза, включително клофазимин, едновременната употреба на SIRTURO е довела до допълнително удължаване на QT-интервала, пропорционално на броя на лекарствените продукти в схемата на лечение, удължаващи QT-интервала.

При пациенти, получаващи SIRTURO самостоятелно без друг лекарствен продукт, удължаващ QT-интервала, се наблюдава максимално средно увеличение на QTcF от 23,7 ms спрямо изходните стойности без продължителност на QT, надвишаваща 480 ms, докато при пациенти с най-малко 2 други лекарствени продукти, удължаващи QT-интервала се наблюдава максимално средно увеличение на QTcF от 30,7 ms спрямо изходните стойности, което води до продължителност на QTcF над 500 ms при един пациент.

Не са документирани случаи на Torsade de Pointes в базата данни за безопасност (вж. точка 4.4). Вижте точка 4.5, QT-интервал и едновременна употреба на клофазимин, за допълнителна информация относно пациенти, използващи клофазимин едновременно.

#### *Повишени стойности на трансминазите*

В проучване C208 (етап 1 и 2) повишаване на стойностите на аминотрансферазата минимум 3 пъти над горната граница на нормата се наблюдава по-често в групата на лечение със SIRTURO (11/102 [10,8%] спрямо 6/105 [5,7%]) в групата на плацебо. В групата на SIRTURO повечето от тези увеличения са възникнали в хода на 24-те седмици на лечение и са обратими. По време на фазата на изпитване в Етап 2 на проучване C208, са били докладвани повишени аминотрансферази при 7/79 (8,9%) от пациентите в групата на лечение със SIRTURO, в сравнение с 1/81 (1,2%) в групата на плацебо.

#### Педиатрична популация

Оценката на безопасността на бедахилин се основава на данни от 30 педиатрични пациенти на възраст по-голяма или равна на 5 години и по-големи с потвърдена или вероятна инфекция с MDR-TB (вж. точка 5.1).

Като цяло, няма данни за някакви разлики в профила на безопасност при юноши на възраст от 14 до под 18 години (N=15) в сравнение с наблюдавания при възрастните.

При педиатрични пациенти на възраст от 5 до под 11 години (N=15) най-честите нежелани лекарствени реакции са свързани с повишение на чернодробните ензими (5/15, 33%), съобщени като повишение на ALT/AST и хепатотоксичност. Хепатотоксичността води до преустановяване на SIRTURO при трима пациенти. Повишението на чернодробните ензими е обратимо след преустановяване на SIRTURO и основната схема на лечение. Не са наблюдавани смъртни случаи по време на лечението на тези 15 пациенти със SIRTURO.

#### Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез националната система за съобщаване в:

Изпълнителна агенция по лекарствата

ул. „Дамян Груев“ № 8

1303 София

Тел.: +359 2 8903417

уебсайт: [www.bda.bg](http://www.bda.bg)

## **4.9 Предозиране**

По време на клиничните изпитвания не се съобщава за случаи на преднамерено или случайно остро предозиране с бедахилин. В проучване, проведено сред 44 здрави възрастни доброволци,

които са приели единична доза SIRTURO от 800 mg, нежеланите лекарствени реакции са съпоставими с тези, наблюдавани в клинични проучвания със SIRTURO в препоръчителната доза (вж. точка 4.8).

Липсва опит в лечението на остро предозирание със SIRTURO. В случай на преднамерено или случайно предозирание трябва да се предприемат общи мерки за поддържане на основните жизнени функции, включително следене на жизнените показатели и ЕКГ (QT-интервал). По-нататъшното лечение трябва да бъде както е клинично показано или както се препоръчва от националния токсикологичен център, където има такъв. Тъй като бедахилин се свързва във висока степен с протеините, малко вероятно е диализата да отстрани значително количество бедахилин от плазмата. Трябва да се обмисли клинично наблюдение.

## 5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

### 5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: антимикобактериални средства за лечение на туберкулоза, АТС код: J04AK05

#### Механизъм на действие

Бедахилин е диарилхинолин. Бедахилин инхибира специфично микобактериалната АТФ (аденозин 5'-трифосфат) синтаза – съществен ензим за генерирането на енергия при *Mycobacterium tuberculosis*. Инхибирането на АТФ-синтазата води до бактерицидни ефекти както за делящите се, така и за неделящите се туберкулозни бацили.

#### Фармакодинамични ефекти

Бедахилин е активен срещу *Mycobacterium tuberculosis* с минимална инхибираща концентрация (МИС) за чувствителни, както и резистентни щамове (мултирезистентни, включително преекстензивно-резистентни щамове, екстензивно-резистентни щамове) в диапазона  $\leq 0,008-0,12$  mg/l. За метаболита *N*-монодезметил (M2) не се смята, че има значителен принос за клиничната ефикасност предвид по-ниската му средна експозиция (23% до 31%) при хора и по-слабото му антимикобактериално действие (3 до 6 пъти по-ниско) в сравнение с изходното съединение.

Вътреклетъчното бактерицидно действие на бедахилин при първични перитонеални макрофаги и при макрофагоподобна клетъчна линия е по-силно изразено от извънклетъчното му действие. Бедахилин е бактерициден и срещу латентни (неделящи се) туберкулозни бацили. В модел с мишки на туберкулозна инфекция бедахилин е демонстрирал бактерицидно и стерилизиращо действие.

Бедахилин е бактериостатично средство за много не-туберкулозни микобактериални видове. *Mycobacterium xenopi*, *Mycobacterium novocastrense*, *Mycobacterium shimoidei* и не-микобактериалните видове се считат за присъщо резистентни на бедахилин.

#### Връзка фармакокинетика-фармакодинамика

В концентрационния диапазон, достигнат с терапевтична доза, при пациентите не се наблюдава взаимовръзка между фармакокинетиката и фармакодинамиката.

#### Механизми на резистентност

Придобитите механизми на резистентност, които повлияват МИС на бедахилин, включват мутации в *atpE* гена, който кодира целевата АТФ синтаза и в *Rv0678* гена, който регулира експресията на ефлуксната помпа MmpS5-MmpL5. Таргет-базираните мутации, генерирани при

предклинични проучвания водят от 8 до 133кратно увеличение на MIC на бедахилин, като резултатите на MIC варират от 0,25 до 4 mg/l. Ефлукс-базираните мутации са наблюдавани в предклинични и клинични изолати. Те водят от 2 до 8кратно повишаване на MIC на бедахилин, в резултат на което MIC на бедахилин варира от 0,25 до 0,5 mg/l. По-голямата част от изолатите, които са фенотипно резистентни към бедахилин, са с кръстосана резистентност към клофазимин. Изолатите, които са резистентни към клофазимин, все пак може да са чувствителни към бедахилин.

Влиянието на високите изходни нива на MIC на бедахилин, наличието на *Rv0678* базирани мутации на изходно ниво и/или на повишените пост-изходни стойности на MIC на бедахилин върху микробиологичните резултати не е ясно поради ниската честота на такива случаи в клиничните изпитвания Фаза II.

#### Гранични стойности при изследване за чувствителност

Когато такива са налични, клиничната микробиологична лаборатория трябва да предоставя на лекаря наличните резултати от *in vitro* изследването за чувствителност към антимикуробните лекарствени средства, прилагани в местните болници, под формата на периодични доклади, в които е изложен профилът на чувствителност на нозокомиалните и извънболнични патогени. Тези доклади трябва да са в помощ на лекаря при избора на комбинация от антибактериални лекарствени продукти за лечение.

#### Гранични стойности

Граничните стойности на минималната инхибираща концентрация (MIC) са, както следва:

Епидемиологични гранични стойности (ECOFF)	0,25 mg/l
Клинични гранични стойности	S ≤ 0,25 mg/l; R > 0,25 mg/l
S = чувствителни	
R = резистентни	

#### **Обичайно чувствителни видове**

*Mycobacterium tuberculosis*

#### **Принципно резистентни организми**

*Mycobacterium xenopi*

*Mycobacterium novocastrense*

*Mycobacterium shimoidei*

Не-микобактериални видове

#### Клинична ефикасност и безопасност

Използват се следните определения за категориите на резистентност:

Мултирезистентна *Mycobacterium tuberculosis* (MDR<sub>H&R</sub>-TB): изолат, резистентен към поне изониазид и рифампицин, но чувствителен към флуорохинолони и инжекционни средства втора линия.

Преекстензивно-резистентна туберкулоза (pre-XDR-TB): изолат, резистентен към изониазид, рифампицин и към какъвто и да е флуорохинолон, или най-малко към едно инжекционно средство втора линия (но не и към двете флуорохинолон и инжекционно средство втора линия).

Екстензивно-резистентна туберкулоза (XDR-TB): изолат, резистентен към изониазид, рифампицин, какъвто и да е флуорохинолон, и най-малко едно инжекционно средство втора линия.

Фаза IIb, плацебо-контролирано, двойносляпо, рандомизирано изпитване (C208) оценява антибактериалното действие, безопасността и поносимостта на SIRTURO при новодиагностицирани възрастни пациенти с положителна посевка на хрчка за белодробна MDR<sub>H&R</sub>-TB и pre-XDR-TB. Пациентите са получавали SIRTURO (n = 79) или плацебо (n = 81)

в продължение на 24 седмици и двете групи в комбинация с предпочитана основна схема (background regimen, BR) с 5 лекарства, състояща се от етионамид, канамицин, пиразинамид, офлоксацин и циклосерин/теризидон. След 24-седмичния период на изпитване основната схема е продължила до завършването на общо 18 до 24 месеца лечение на мултирезистентна *Mycobacterium tuberculosis*. Последната оценка е проведена на седмица 120. Основните демографски данни са както следва: 63,1% са мъже, медиана на възрастта 34 години, 35% са от негроидната раса, а 15% са позитивни за ХИВ. Кавитация в единия бял дроб се наблюдава при 58% от пациентите, и в двата бели дроба при 16%. При пациенти с пълна характеристика на резистентен статус, 76% (84/111) са инфектирани с MDR<sub>H&R</sub>-TB щам и 24% (27/111) – с pre-XDR-TB щам.

SIRTURO е прилаган в доза 400 mg веднъж дневно през първите 2 седмици и в доза 200 mg 3 пъти седмично през следващите 22 седмици.

Критерият за първичен изход е времето до конверсия на посявката на храчка (т.е. интервалът между първия прием на SIRTURO и първата от две последователни отрицателни течни посявки от храчка, взети през минимум 25 дни) по време на лечението със SIRTURO или плацебо (медианата на времето до конверсия на посявката е 83 дни за групата на SIRTURO, 125 дни за групата на плацебо (коефициент на риск, 95% CI: 2,44 [1,57; 3,80]),  $p < 0,0001$ ).

В групата на SIRTURO не се наблюдават никакви или само малки разлики във времето до конверсия на посявката и в процентите на конверсия на посявката между пациентите с pre-XDR-TB и тези с MDR<sub>H&R</sub>-TB.

Процентът на отговорили на седмица 24 и седмица 120 (т.е. около 6 месеца след спиране на цялата терапия) са представени в таблица 3.

<b>Таблица 3: Статус на конверсия на посявката</b>				
Статус на конверсия на посявката, n (%)	mITT популация			
	N	SIRTURO/BR	N	Плацебо/BR
Общо пациенти с отговор на Седмица 24	66	52 (78,8%)	66	38 (57,6%)
Пациенти с MDR <sub>H&amp;R</sub> -TB	39	32 (82,1%)	45	28 (62,2%)
Пациенти, инфектирани с pre-XDR-TB	15	11 (73,3%)	12	4 (33,3%)
Общо без отговор* на Седмица 24	66	14 (21,2%)	66	28 (42,4)
Общо пациенти с отговор на Седмица 120	66	41 (62,1%)	66	29 (43,9%)
Пациенти с MDR <sub>H&amp;R</sub> -TB	39 <sup>#</sup>	27 (69,2%)	46 <sup># §</sup>	20 (43,5%)
Пациенти, инфектирани с pre-XDR-TB	15 <sup>#</sup>	9 (60,0%)	12 <sup>#</sup>	5 (41,7%)
Общо без отговор* на Седмица 120	66	25 (37,9%)	66	37 (56,1%)
Неуспешна конверсия	66	8 (12,1%)	66	15 (22,7%)
Рецидив <sup>†</sup>	66	6 (9,1%)	66	10 (15,2%)
Прекратено участие, но с конверсия	66	11 (16,7%)	66	12 (18,2%)

- 
- \* Пациентите, починали по време на изпитването или прекратили участието си в него, се считат за пациенти с липсващ отговор.
- † За целите на проучването „рецидив“ се определя като наличие на положителна посявка от храчка след или по време на лечението, последвала предходна конверсия на посявката от храчка.
- # Степен на резистентност на базата на резултатите от тестовете за лекарствена чувствителност в централна лаборатория не е била налице при 20 пациенти от mITT популацията (12 в групата на SIRTURO и 8 в групата на плацебо). Тези лица са изключени от анализа на подгрупата за степен на резистентност на щам *M. tuberculosis*.
- § Резултатите за чувствителност от централна лаборатория са били налице за един допълнителен пациент на плацебо след междинния анализ на седмица 24.

Изпитване C209, оценяващо безопасността, поносимостта и ефикасността на 24-седмично открито лечение със SIRTURO като част от индивидуална схема на лечение при 233 възрастни пациенти с положителна посявка на храчка в рамките на 6 месеца преди скрининга. Това изпитване включва пациенти от всички три категории на резистентност (MDR<sub>H&R</sub>-TB, pre-XDR-TB и XDR-TB).

Първичната крайна точка за ефикасност е времето до конверсия на посявката от храчка по време на лечението със SIRTURO (медиана 57 дни за 205 пациенти с достатъчно данни). Конверсия на посявката от храчка е наблюдавана при 163/205 (79,5%) пациенти на седмица 24. Процентите на конверсия на седмица 24 са най-високи (87,1%; 81/93) при пациенти с MDR<sub>H&R</sub>-TB, 77,3% (34/44) при пациенти с pre-XDR-TB и най-ниска (54,1%; 20/37) при пациенти с XDR-TB. Степен на резистентност на базата на резултатите от тестовете за лекарствена чувствителност в централна лаборатория не е била налице при 32 пациенти от mITT популацията. Тези лица са изключени от анализа на подгрупата за степен на резистентност на щам *Mycobacterium tuberculosis*.

На седмица 120, конверсия на посявката от храчка се наблюдава при 148/205 (72,2%) от пациентите. Процентите на конверсия към седмица 120 са най-високи (73,1%; 68/93) при пациенти с MDR<sub>H&R</sub>-TB, 70,5% (31/44) при пациенти с pre-XDR-TB и най-ниски (62,2%; 23/37) при пациенти с XDR-TB.

И при седмица 24 и седмица 120, честотата на отговор е по-висока при пациенти, чиято основна схема включва 3 или повече потенциално активни вещества *in vitro*.

От 163 пациенти, които са били с отговор към седмица 24, 139 пациенти (85,3%) са били все още с отговор към седмица 120. Двадесет и четири от тези с отговор към седмица 24 (14,7%), са счестени за такива без отговор на седмица 120, от които 19 пациенти са прекратили преждевременно участието си в проучването, докато са били с конверсия на посявката и 5 пациенти са имали рецидив. От 42-та пациенти, които не са отговорили на лечението към седмица 24, при 9 пациенти (21,4%) се наблюдава потвърдена конверсия на посявката след седмица 24 (т.е. след приключване на лечение с бедахилин, но основната схема продължава) и се поддържа към седмица 120.

### Смъртност

В рандомизирано фаза IIb изпитване (C208, етап 2) е наблюдавана по-висока честота на смъртност в групата на лечение със SIRTURO (12,7%; 10/79 пациенти) в сравнение с групата на плацебо (3,7%; 3/81 пациенти). Един смъртен случай в групата на SIRTURO и един смъртен случай в групата на плацебо са докладвани след прозоречния период на седмица 120. В групата на SIRTURO всеки от петте смъртни случаи вследствие на туберкулоза е при пациенти, чийто статус на посявката от храчка е бил ‘без конверсия’ при последното посещение. Причините за смъртта при останалите пациенти на SIRTURO са отравяне с алкохол, хепатит/ чернодробна цироза, септичен шок/ перитонит, мозъчно-съдов инцидент и пътно-транспортно произшествие. Един от десетте смъртни случаи в SIRTURO групата (вследствие отравяне с алкохол) е настъпил по време на 24-седмичния период на лечение. Останалите девет смъртни случаи сред тези, лекувани със SIRTURO са настъпили след приключване на лечението с това средство (в рамките на 86-911 дни след SIRTURO; средно 344 дни). Наблюдаваната непропорционалност в смъртните случаи между двете терапевтични групи не може да бъде обяснена. Не може да бъде

наблюдавана ясна зависимост между смъртните случаи и конверсията на посявката от хрчка, рецидивите, чувствителността към други лекарствени продукти за лечение на туберкулоза, статуса на човешкия имунодефицитен вирус (HIV) или тежестта на заболяването. По време на изпитването, не е имало доказателства за предшестващо значимо удължаване на QT-интервала или клинично значима аритмия при някои от починалите пациенти.

В отворено фаза Шв проучване (C209), 6,9% (16/233) от пациентите са починали. Най-честата причина за смърт, както е докладвано от изследователя е туберкулоза (9 пациенти). Всички пациенти с изключение на един, който е починал от туберкулоза, не са били с конверсия или рецидив. Причините за смъртта на останалите пациенти варират.

### Педиатрична популация

Фармакокинетиката, безопасността и поносимостта на SIRTURO в комбинация с основна схема на лечение са оценявани в клинично изпитване C211, открито изпитване фаза II с едно рамо и няколко кохорти при 30 пациенти с потвърдена или вероятна инфекция с MDR-TB.

#### *Педиатрични пациенти (на възраст от 12 до под 18 години)*

Петнадесет пациенти имат медиана на възрастта 16 години (диапазон: 14-17 години), с тегло от 38 до 75 kg, 80% са от женски пол, 53,3% са чернокожи и 13,3% са азиатци. Пациентите е трябвало да завършат най-малко 24 седмици на лечение със SIRTURO, прилаган в доза 400 mg веднъж дневно през първите 2 седмици и 200 mg 3 пъти седмично през следващите 22 седмици при използване на таблетки от 100 mg.

В подгрупата пациенти с положителна култура за белодробна MDR-TB на изходно ниво лечението със схема, включваща бедахилин, води до преминаване към отрицателна култура при 75,0% (6/8 пациенти, подходящи за микробиологическа оценка) на седмица 24.

#### *Педиатрични пациенти (на възраст от 5 до под 12 години)*

Петнадесет пациенти имат медиана на възрастта 7 години (диапазон: 5-10 години), с тегло от 14 до 36 kg, 60% са от женски пол, 60% са чернокожи, 33% са бели и 7% са от азиатски произход. Пациентите е трябвало да завършат най-малко 24 седмици на лечение със SIRTURO, прилаган в доза 200 mg веднъж дневно през първите 2 седмици и 100 mg 3 пъти седмично през следващите 22 седмици при използване на таблетки от 20 mg.

В подгрупата пациенти с положителна култура за белодробна MDR-TB на изходно ниво лечението със схема, включваща бедахилин, води до преминаване към отрицателна култура при 100% (3/3 пациенти, подходящи за микробиологична оценка) на седмица 24.

Европейската агенция по лекарствата отлага задължението за предоставяне на резултатите от проучванията със SIRTURO в една или повече подгрупи на педиатричната популация при лечение на мултирезистентна *Mycobacterium tuberculosis* (вж. точка 4.2 за информацията относно употреба в педиатрията).

Този лекарствен продукт е разрешен за употреба по т. нар. схема „разрешаване под условие“. Това означава, че за този продукт се очакват допълнителни данни.

Европейската агенция по лекарствата ще извършва преглед на новата информация за този лекарствен продукт поне веднъж годишно и тази КХП съответно ще се актуализира.

## **5.2 Фармакокинетични свойства**

Фармакокинетичните свойства на бедахилин са оценени при здрави възрастни лица и пациенти, инфектирани с мултирезистентна туберкулоза, на възраст 5 и повече години. Експозицията на бенаквилин е по-ниска при пациентите, инфектирани с мултирезистентна туберкулоза, отколкото при здравите лица.



## Абсорбция

Максималните плазмени концентрации ( $C_{max}$ ) обикновено се достигат около 5 часа след приложение.  $C_{max}$  и площта под кривата плазмена концентрация-време (AUC) се увеличават пропорционално до най-високите изследвани дози (единична доза от 700 mg и многократни дози от 400 mg веднъж дневно). Приложението на бедахилин с храна повишава относителната бионаличност почти двукратно в сравнение с приложение на гладно. Затова бедахилин трябва да се приема с храна, за да се повиши пероралната му бионаличност.

## Разпределение

Свързването на бедахилин с плазмените протеини е  $> 99,9\%$  при всички изследвани видове, включително хора. Свързването на метаболита *N*-монодезметил (M2) с плазмените протеини при хора е минимум 99,8%. При животни бедахилин и неговият активен метаболит *N*-монодезметил (M2) се разпределят широко в повечето тъкани, но концентрациите в мозъка са ниски.

## Биотрансформация

CYP3A4 е основният CYP изоензим, участващ *in vitro* в метаболизма на бедахилин и образуването на метаболита *N*-монодезметил (M2).

*In vitro*, бедахилин не инхибира значително действието на никой от изследваните CYP450 ензими (CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8/9/10, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4, CYP3A4/5 и CYP4A), нито индуцира действието на CYP1A2, CYP2C9 или CYP2C19.

Бедахилин и M2 не са субстрати на P-gp *in vitro*. Бедахилин е слаб OCT1, OATP1B1 и OATP1B3 субстрат *in vitro*, докато M2 не е. Бедахилин не е субстрат на MRP2 и BCRP *in vitro*. Бедахилин и M2 не инхибират транспортерите P-gp, OATP1B1, OATP1B3, BCRP, OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, MATE1 и MATE2 в клинично значими концентрации *in vitro*. *In vitro* проучване показва потенциала на бедахилин за инхибиране на BCRP при концентрации, постигнати в червата след перорално приложение. Клиничната значимост не е известна.

## Елиминиране

На базата на предклиничните проучвания голяма част от приложената доза се елиминира чрез изпражненията. Екскрецията на непроменен бедахилин с урината е  $< 0,001\%$  от дозата в клиничните проучвания, което сочи, че бъбречният клирънс на непромененото активно вещество е незначителен. След достигане на  $C_{max}$  концентрациите на бедахилин се понижават триекспоненциално. Средният плазмен полуживот на елиминиране в терминална фаза и на бедахилин и на активния метаболит *N*-монодезметил (M2) е около 5 месеца (вариращ от 2 до 8 месеца). Тази дълга фаза на терминално елиминиране вероятно рефлектира в бавното освобождаване на бедахилин и M2 от периферните тъкани.

## Специални популации

### *Чернодробно увреждане*

Изпитване на SIRTURO с единична доза при 8 пациенти с умерено чернодробно увреждане (Child-Pugh B) показва, че експозицията на бедахилин и M2 ( $AUC_{672h}$ ) е с 19% по-ниска в сравнение с тази при здрави лица. Не се налага коригиране на дозата при пациенти с леко или умерено чернодробно увреждане. Бедахилин не е проучван при пациенти с тежко чернодробно увреждане (вж. точка 4.2).

### *Бъбречно увреждане*

SIRTURO е проучван основно при пациенти с нормална бъбречна функция. Бъбречната екскреция на непроменен бедахилин е незначителна ( $< 0,001\%$ ).

При популационен фармакокинетичен анализ на пациенти с туберкулоза, лекувани със SIRTURO 200 mg три пъти седмично, няма данни креатининовият клирънс (диапазон: 40 до 227 ml/min) да повлиява фармакокинетичните параметри на бедахилин. Затова не се очаква лекото или умерено бъбречно увреждане да има клинично значим ефект върху експозицията на бедахилин. Но при пациенти с тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс <30 ml/min) или терминална бъбречна недостатъчност, налагаща хемодиализа или перитонеална диализа, концентрациите на бедахилин може да се повишат в резултат на изменение на абсорбцията, разпределението и метаболизма на активното вещество, вторично на бъбречната дисфункция. Тъй като бедахилин се свързва във висока степен с плазмените протеини, малко вероятно е да бъде отстранен в значителна степен от плазмата чрез хемодиализа или перитонеална диализа.

#### *Педиатрични пациенти*

При педиатрични пациенти на възраст от 5 до под 18 години и с тегло от 15 kg до по-малко от 30 kg, средната плазмена експозиция на бедахилин ( $AUC_{168h}$ ) на седмица 24 се очаква да бъде 152 mcg\*h/ml (90% интервал на прогнозиране: 54,3-313 mcg\*h/ml) при лечение с препоръчителната схема на прилагане на базата на теглото. При педиатрични пациенти с тегло от 30 до 40 kg, средната плазмена експозиция на бедахилин ( $AUC_{168h}$ ) на седмица 24 се очаква да бъде по-висока (средно: 229  $\mu$ g\*h/ml; 90% интервал на прогнозиране: 68-484 mcg\*h/ml) в сравнение с възрастни пациенти. При педиатрични пациенти на възраст от 5 до под 18 години и с тегло по-голямо от 40 kg, средната плазмена експозиция на бедахилин ( $AUC_{168h}$ ) на седмица 24 се очаква да бъде 165 mcg\*h/ml (90% интервал на прогнозиране: 51,2-350 mcg\*h/ml) при лечение с препоръчителната схема на базата на теглото. Средната плазмена експозиция на бедахилин ( $AUC_{168h}$ ) на седмица 24 при възрастни се очаква да бъде 127  $\mu$ g\*h/ml (90% интервал на прогнозиране: 39,7-249 mcg\*h/ml).

Фармакокинетиката на SIRTURO при педиатрични пациенти под 5 години или с тегло под 15 kg не е установена.

#### *Пациенти в старческа възраст*

Клиничните данни за употребата на SIRTURO при пациенти с туберкулоза на възраст 65 години и повече са ограничени (n = 2).

При популационен фармакокинетичен анализ на пациенти с туберкулоза (възрастова граница 18 години до 68 години), лекувани със SIRTURO, няма данни възрастта да повлиява фармакокинетиката на бедахилин.

#### *Раса*

При популационен фармакокинетичен анализ на пациенти с туберкулоза, лекувани със SIRTURO, данните сочат, че експозицията на бедахилин е по-ниска при пациенти от негроидната раса, отколкото при пациенти от други расови категории. Тази ниска експозиция не се счита за клинично значима, тъй като в клиничните изпитвания не е установена ясна зависимост между експозицията на бедахилин и отговора на лечението. Освен това процентите на отговор при пациенти, завършили периода на лечение с бедахилин, са сравними между различните расови категории в клиничните проучвания.

#### *Пол*

При популационен фармакокинетичен анализ на пациенти с туберкулоза, лекувани със SIRTURO, не се наблюдава клинично значима разлика в експозицията между мъже и жени.

### **5.3 Предклинични данни за безопасност**

Проведени са проучвания за токсичност при животни с приложение на бедахилин в продължение на до 3 месеца при мишки, до 6 месеца при плъхове и до 9 месеца при кучета. Плазмената експозиция на бедахилин ( $AUC$ ) при плъхове и кучета е сходна с наблюдаваната при хора. Бедахилин се свързва с ефекти върху таргетните органи, което включва моноцитната фагоцитна система (MPS), скелетна мускулатура, черен дроб, стомах, панкреас и сърдечен мускул. Всички тези токсичности, с изключение на ефектите върху моноцитната фагоцитна

система (MPS), са проследени клинично. В моноцитната фагоцитна система (MPS) на всички видове се наблюдават натоварени с пигмент и/или пенести макрофаги в различни тъкани, съответстващи на фосфолипидоза. Значението на фосфолипидозата при хора не е известно. Голяма част от наблюдаваните промени са възникнали след продължително ежедневно прилагане и последващи повишения на плазмените и тъканните концентрации на активното вещество. След спиране на лечението всички признаци на токсичност са показали частично до добро възстановяване.

В проучване за канцерогенност при плъхове бедахилин във високи дози от 20 mg/kg дневно при мъжки индивиди и 10 mg/kg дневно при женски не предизвиква повишаване честотата на възникване на тумори, свързано с лечението. В сравнение с експозициите (AUC), наблюдавани при пациенти с MDR-TB в изпитвания фаза II с бедахилин, експозициите (AUC) при плъхове във високи дози са подобни при мъжките индивиди и два пъти по-високи при женските за бедахилин, а за M2 – три пъти по-високи при мъжките и два пъти по-високи при женските индивиди.

*In vitro* и *in vivo* тестовете за генотоксичност показват, че бедахилин няма мутагенен или кластогенен ефект.

При проучване върху женски плъхове бедахилин не е оказал ефект върху фертилитета. Три от 24 мъжки плъха, третирани с високи дози бедахилин, не са успели да създадат поколение в проучването за фертилитет. При тези животни са установени нормална сперматогенеза и нормално количество сперматозоиди в епидидимите. След прилагане на бедахилин до 6 месеца не са регистрирани структурни аномалии в тестисите и епидидимите. При плъхове и зайци не се наблюдават значими ефекти, свързани с бедахилин, върху параметрите на токсичност за развитието. Съответната плазмена експозиция (AUC) е 2 пъти по-висока при плъхове в сравнение с тази при хора. В проведено проучване на пре- и постнаталното развитие при плъхове не се наблюдават нежелани реакции при плазмена експозиция (AUC) на майката, сходна с тази при хора, и експозиция на новородените, 3 пъти по-висока, отколкото при възрастни хора. Лечението на майката с бедахилин, независимо от нивото на дозата, няма влияние върху половото съзряване, поведенческото развитие, способността за чифтосване, фертилитета или репродуктивните способности на животните от поколение F1. В групите, третирани с високи дози, се наблюдава спад в теглото на новородените през периода на лактация след експозиция на бедахилин чрез млякото, а не като последица от експозицията в утробата. Концентрациите на бедахилин в млякото са 6 до 12 пъти по-високи от максималната концентрация, наблюдавана в майчината плазма.

В едно проучване на токсичността при ювенилни плъхове нивото без наблюдавани нежелани реакции (no observed adverse effect level, NOAEL) е 15 mg/kg/ден (максимална доза 45 mg/kg/ден) при наблюдение на дифузно възпаление и/или дегенерация на скелетните мускули (обратимо), на хранопровода (обратимо) и на езика (обратимо), хипертрофия на черния дроб (обратимо) и кортикомедуларна бъбречна минерализация (частично възстановяване при мъжките и без възстановяване при женските в рамките на 8 седмици след края на експозицията). NOAEL съответства на плазмена AUC<sub>24h</sub> 13,1 и 35,6 mcg.h/ml за бедахилин (~0,7 от клиничната доза) и 10,5 и 16,3 mcg.h/ml за N-монодеметиловия метаболит на бедахилин (M2) съответно при мъжки и женски животни (~1,8 от клиничната доза).

#### Оценка на риска за околната среда (ERA)

Оценката на риска за околната среда показва, че бедахилин има потенциал да бъде устойчив, биоакмулиращ и токсичен за околната среда (вж. точка 6.6).

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

### **6.1 Списък на помощните вещества**

#### SIRTURO 20 mg таблетки

Микрокристална целулоза  
Кросповидон  
Силициев диоксид, колоиден безводен  
Хипромелоза  
Полисорбат 20  
Натриев стеарил фумарат

#### SIRTURO 100 mg таблетки

Лактоза монохидрат  
Царевично нишесте  
Хипромелоза  
Полисорбат 20  
Микрокристална целулоза  
Кроскармелоза натрий  
Силициев диоксид, колоиден безводен  
Магнезиев стеарат

### **6.2 Несъвместимости**

Неприложимо

### **6.3 Срок на годност**

#### SIRTURO 20 mg таблетки

- 3 години

#### SIRTURO 100 mg таблетки

- 3 години

### **6.4 Специални условия на съхранение**

Този лекарствен продукт не изисква специални температурни условия на съхранение.

#### SIRTURO 20 mg таблетки

Да се съхранява в оригиналната опаковка, която да е плътно затворена, за да се предпази от светлина и влага. Да не се изважда сушителя.

#### SIRTURO 100 mg таблетки

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

### **6.5 Вид и съдържание на опаковката**

#### SIRTURO 20 mg таблетки

Бяла матова бутилка от полиетилен с висока плътност (HDPE) със защитена от деца полипропиленова (PP) запушалка с индукционно запечатано алуминиево фолио. Всяка бутилка съдържа 60 таблетки и сушител от силикагел.

#### SIRTURO 100 mg таблетки

Бяла HDPE бутилка със защитена от деца PP запушалка с индукционно запечатано алуминиево фолио, съдържаща 188 таблетки.

Картонена опаковка, съдържаща 4 избутващи се блистерни ленти (съдържащи 6 таблетки за лента). Таблетките са опаковани в блистери от фолио алуминий/алуминий.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

## **6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа**

Този лекарствен продукт може да представлява риск за околната среда (вж. точка 5.3).

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания (вж. точка 5.3).

SIRTURO 20 mg таблетки може да се прилага и през сонда за хранене (с размер 8 или по-голяма) както следва:

- Диспергирайте 5 или по-малко таблетки в 50 ml негазирана вода и смесете добре. Сместа трябва да бъде бяла до почти бяла, като се очаква наличие на видими частици.
- Приложете веднага през сондата за хранене.
- Повторете с допълнителните таблетки до достигане на желаната доза.
- Промийте допълнително с 25 ml вода, за да е сигурно, че няма остатъци от таблетките в материалите, използани за приготвянето, или в сондата за хранене.

## **7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

## **8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

## **9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Дата на първо разрешаване: 5 март 2014 г.

Дата на последно подновяване: 20 декември 2022 г.

## **10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

02/2023

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

## **ПРИЛОЖЕНИЕ II**

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- B. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- B. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**
- Д. КОНКРЕТНО ЗАДЪЛЖЕНИЕ ЗА ИЗПЪЛНЕНИЕ НА МЕРКИ СЛЕД РАЗРЕШАВАНЕ ЗА УПОТРЕБА ПОД УСЛОВИЕ**

## **A. ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**

Име и адрес на производителя(ите), отговорен(ни) за освобождаване на партидите

Janssen Pharmaceutica NV  
Turnhoutseweg 30  
B-2340 Beerse  
Белгия

## **Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

## **В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

- **Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)**

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

## **Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

- **План за управление на риска (ПУР)**

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на Разрешението за употреба, както и при всички следващи съгласувани актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

## **Д. КОНКРЕТНО ЗАДЪЛЖЕНИЕ ЗА ИЗПЪЛНЕНИЕ НА МЕРКИ СЛЕД РАЗРЕШАВАНЕ ЗА УПОТРЕБА ПОД УСЛОВИЕ**

Това е разрешаване за употреба под условие и съгласно чл. 14-а (4) от Регламент (ЕО) № 726/2004 в определения срок ПРУ трябва да изпълни следните мерки:

Описание	Срок
<p>ПРУ ще оцени допълнително данните за ефикасност и безопасност на бедахилин при различни схеми на лечение спрямо схема, която не включва бедахилин (потвърдително фаза III проучване) след утвърден протокол.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Годишен доклад за прогреса на проучването в рамките на годишното подновяване</li> <li>• Окончателен анализ - Доклад от клиничното проучване 4Q 2023</li> </ul>



**ПРИЛОЖЕНИЕ III**  
**ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА**

## **A. ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА**

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**

**КАРТОНЕНА ОПАКОВКА**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

SIRTURO 20 mg таблетки  
бедахилин

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

Всяка таблетка съдържа бедахилин фумарат, еквивалентно на 20 mg бедахилин.

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

За повече информация вижте листовката.

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

60 таблетки

**5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Преди употреба прочетете листовката.  
Перорално приложение

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Да се съхранява в оригиналната опаковка, като тя се държи плътно затворена, за да се предпази от светлина и влага. Да не се изважда сушителя.

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

Този лекарствен продукт може да представлява риск за околната среда. Неизползваният лекарствен продукт трябва да се изхвърли в съответствие с местните изисквания.

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/13/901/003

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партида:

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

sirturo 20 mg

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

PC  
SN  
NN

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА**

**ЕТИКЕТ НА БУТИЛКАТА**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

SIRTURO 20 mg таблетки  
бедахилин

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

Всяка таблетка съдържа бедахилин фумарат, еквивалентно на 20 mg бедахилин.

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

60 таблетки

**5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Преди употреба прочетете листовката.  
Перорално приложение

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Да се съхранява в оригиналната опаковка, като тя се държи плътно затворена, за да се предпази от светлина и влага. Да не се изважда сушителя.

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

Този лекарствен продукт може да представлява риск за околната среда. Неизползваният лекарствен продукт трябва да се изхвърли в съответствие с местните изисквания

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/13/901/003

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партида:

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**

**КАРТОНЕНА ОПАКОВКА**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

SIRTURO 100 mg таблетки  
бедахилин

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

Всяка таблетка съдържа бедахилин фумарат, еквивалентно на 100 mg бедахилин.

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Съдържа лактоза.  
За повече информация вижте листовката.

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

188 таблетки

**5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Преди употреба прочетете листовката.  
Перорално приложение

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

Този лекарствен продукт може да представлява риск за околната среда. Неизползваният лекарствен продукт трябва да се изхвърли в съответствие с местните изисквания

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/13/901/001

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партида:

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

sirturo 100 mg

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

PC  
SN  
NN



**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА**

**ЕТИКЕТ НА БУТИЛКАТА**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

SIRTURO 100 mg таблетки  
бедахилин

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

Всяка таблетка съдържа бедахилин фумарат, еквивалентно на 100 mg бедахилин.

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Съдържа лактоза.

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

188 таблетки

**5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Преди употреба прочетете листовката.  
Перорално приложение

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

Този лекарствен продукт може да представлява риск за околната среда. Неизползваният лекарствен продукт трябва да се изхвърли в съответствие с местните изисквания

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/13/901/001

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партида:

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**

**КАРТОНЕНА ОПАКОВКА**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

SIRTURO 100 mg таблетки  
бедахилин

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

Всяка таблетка съдържа бедахилин фумарат, еквивалентно на 100 mg бедахилин.

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Съдържа лактоза.  
За повече информация вижте листовката.

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

24 таблетки

**5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Преди употреба прочетете листовката.  
Перорално приложение

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

Този лекарствен продукт може да представлява риск за околната среда. Неизползваният лекарствен продукт трябва да се изхвърли в съответствие с местните изисквания.

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/13/901/002

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партида:

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

sirturo 100 mg

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

PC  
SN  
NN

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ  
БЛИСТЕР**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

SIRTURO 100 mg таблетки  
бедахилин

**2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Janssen-Cilag International NV

**3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

EXP

**4. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Lot:

**5. ДРУГО**

**Б. ЛИСТОВКА**

## Листовка: информация за пациента

### SIRTURO 20 mg таблетки бедахилин (bedaquiline)

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. Можете да дадете своя принос като съобщите всяка нежелана реакция, която сте получили. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте края на точка 4.

**Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.**

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

#### Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява SIRTURO и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да приемете SIRTURO
3. Как да приемате SIRTURO
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате SIRTURO
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

#### 1. Какво представлява SIRTURO и за какво се използва

SIRTURO съдържа активното вещество бедахилин.

SIRTURO е вид антибиотик. Антибиотиците са лекарства, които убиват бактериите-причинители на болестта.

SIRTURO се използва за лечение на туберкулоза, засягаща белите дробове, когато заболяването е спряло да се повлиява от други антибиотици. Това се нарича мултирезистентна белодробна туберкулоза.

SIRTURO трябва винаги да се приема заедно с други лекарства за лечение на туберкулоза.

Прилага се при възрастни и деца (на възраст 5 и повече години и с тегло не по-малко от 15 kg).

#### 2. Какво трябва да знаете, преди да приемете SIRTURO

##### Не приемайте SIRTURO:

- ако сте алергични към бедахилин или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6). Ако това се отнася за Вас, не приемайте SIRTURO. Ако не сте сигурни, говорете с Вашия лекар или фармацевт, преди да приемете SIRTURO.

##### Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, преди да приемете SIRTURO, ако:

- сте имали абнормна електрокардиограма (ЕКГ) на сърцето или сърдечна недостатъчност;

- имате лична или фамилна анамнеза за сърдечно нарушение, наречено „синдром на вроден удължен QT-интервал“;
- имате намалена функция на щитовидната жлеза. Това може да се види при изследване на кръвта;
- имате чернодробно заболяване или редовно консумирате алкохол;
- имате инфекция с човешки имунодефицитен вирус (ХИВ).

Ако някое от горните се отнася за Вас (или ако не сте сигурни), говорете с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, преди да приемете SIRTURO.

### Деца и юноши

Очаква се нивата на SIRTURO в кръвта при юноши, с тегло от 30 до 40 kg, да бъдат по-високи от тези при възрастни. Това може да бъде свързано с повишен риск от отклонения, отчетени в електрокардиограмата (удължаване на QT) или повишени чернодробни ензими (отчетени при изследване на кръвта). Говорете с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, преди да приемете SIRTURO.

Не давайте това лекарство на деца под 5 години или с тегло под 15 kg, защото не е проучено при тези пациенти.

### Други лекарства и SIRTURO

Действието на SIRTURO може да се повлияе от други лекарства. Информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемете други лекарства.

Следните са примери на лекарства, които могат да се приемат от пациенти, резистентни към много лекарства за туберкулоза и които могат потенциално да взаимодействат със SIRTURO:

Лекарство (име на активната съставка)	За какво се използва
рифампицин, рифапентин, рифабутин	за лечение на някои инфекции като туберкулоза (антимикобактериални)
кетоконазол, флуконазол	за лечение на гъбични инфекции (противогъбични)
ефавиренц, етравирин, лопинавир/ритонавир	за лечение на ХИВ инфекция (антиретровирусни нуклеозидни инхибитори на обратната транскриптаза, антиретровирусни протеазни инхибитори)
клофазимин	за лечение на някои инфекции като проказа (антимикобактериални)
карбамазепин, фенитоин	за лечение на епилептични припадъци (антиконвулсанти)
жълт кантарион ( <i>Hypericum perforatum</i> )	билков продукт за облекчаване на тревожност
ципрофлоксацин, еритромицин, кларитромицин	за лечение на бактериални инфекции (антибактериални)

### SIRTURO с алкохол

Не трябва да употребявате алкохол, докато приемате SIRTURO.

### Бременност и кърмене

Ако сте бременна или кърмите, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт преди употребата на това лекарство.

### Шофиране и работа с машини

Може да почувствате замаяност след приема на SIRTURO. Ако това се случи, не шофирайте и не работете с машини.



### 3. Как да приемате SIRTURO

Винаги приемайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар или фармацевт. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

SIRTURO трябва винаги да се приема заедно с други лекарства за лечение на туберкулоза. Вашият лекар ще реши кои други лекарства трябва да приемате със SIRTURO.

#### Употреба при деца (на 5 и повече години и с тегло между 15 kg и 20 kg)

##### Какво количество да приемате

Приемайте SIRTURO за 24-седмичен курс.

##### Първите 2 седмици:

- приемайте 160 mg веднъж дневно.

##### От седмица 3 до седмица 24:

- приемайте 80 mg веднъж дневно само 3 дни от всяка седмица.
- между всеки прием на SIRTURO трябва да има интервал от минимум 48 часа. Например, може да приемате SIRTURO всеки понеделник, сряда и петък от седмица 3 нататък.

#### Употреба при деца (на 5 и повече години и с тегло между 20 kg и 30 kg)

##### Какво количество да приемате

Приемайте SIRTURO за 24-седмичен курс.

##### Първите 2 седмици:

- приемайте 200 mg веднъж дневно.

##### От седмица 3 до седмица 24:

- приемайте 100 mg веднъж дневно само 3 дни от всяка седмица.
- между всеки прием на SIRTURO трябва да има интервал от минимум 48 часа. Например, може да приемате SIRTURO всеки понеделник, сряда и петък от седмица 3 нататък.

Може да Ви се наложи да продължите приема на останалите лекарства за туберкулоза по-дълго от 6 месеца. Попитайте Вашия лекар или фармацевт.

#### Употреба при възрастни и деца (на възраст 5 години и по-големи и с тегло не по-малко от 30 kg)

##### Какво количество да приемате

Приемайте SIRTURO за 24 седмичен курс.

##### Първите 2 седмици:

- приемайте 400 mg веднъж дневно.

##### От седмица 3 до седмица 24:

- приемайте 200 mg веднъж дневно само 3 дни от всяка седмица.
- между всеки прием на SIRTURO трябва да има интервал от минимум 48 часа. Например, може да приемате SIRTURO всеки понеделник, сряда и петък от седмица 3 нататък.

##### Прием на лекарството

- Винаги приемайте SIRTURO с храна. Приемът на храна е важен за постигане на необходимите нива на лекарството във Вашия организъм.

##### Ако можете да гълтате таблетки

- Гълтайте таблетките цели с вода – таблетките може да се гълтат цели или да се разделят наполовина.

### **Ако не можете да гълтате таблетки**

- Ако не можете да гълтате SIRTURO таблетки, Вие можете:
  - **Да ги смесите с вода:** Смесете до 5 таблетки с една чаена лъжичка вода, докато се смесят напълно.
    - Глътнете веднага сместа **или**
    - За по-лесно приемане на SIRTURO може да добавите поне още една допълнителна чаена лъжичка вода (или друга напитка) или мека храна и да ги смесите.
    - При смесването може да използвате една от следните напитки: вода, млечен продукт, ябълков сок, портокалов сок, сок от червени боровинки или газирана напитка. При смесването може да използвате следните меки храни: кисело мляко, ябълково пюре, пюре от банани или овесена каша.
    - Глътнете сместа веднага.
    - Повторете с още таблетки, докато приемете цялата доза.
    - Уверете се, че в съда няма остатъци от таблетките, промийте с още малко от напитката или добавете още мека храна и веднага глътнете сместа.

**Разтрошете таблетките и ги смесете с мека храна:** Може да използвате мека храна като напр. кисело мляко, ябълково пюре, пюре от банани или овесена каша. Глътнете сместа веднага. Уверете се, че в съда няма остатъци от таблетките, добавете още мека храна и веднага глътнете сместа.

- **Сонда за хранене:** SIRTURO 20 mg таблетки може да се дава през някои определени видове сонди за хранене. Попитайте медицинския специалист за специални указания как правилно да приемате таблетките през сонда за хранене.

### **Ако сте приели повече от необходимата доза SIRTURO**

Ак сте приели повече от необходимата доза SIRTURO, незабавно посетете лекар. Носете с Вас опаковката от лекарството.

### **Ако сте пропуснали да приемете SIRTURO**

#### **През първите 2 седмици**

- Прескочете пропуснатата доза и вземете следващата доза съгласно обичайната схема.
- Не вземайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата доза.

#### **От седмица 3 нататък**

- Вземете пропуснатата доза възможно най-скоро.
- Възобновете приема на три пъти в седмицата.
- Уверете се, че са изминали най-малко 24 часа между приема на пропуснатата доза и следващата планирана доза.
- Не вземайте повече от предписаната седмична доза в 7-дневния период.

Ако сте пропуснали доза и не сте сигурни какво да правите, говорете с Вашия лекар или фармацевт.

### **Ако сте спрели приема на SIRTURO**

Не спирате приема на SIRTURO, без първо да обсъдите това с Вашия лекар.

Пропускането на дози или незавършването на пълния курс на терапията може:

- да направи лечението Ви неефективно и туберкулозата може да се влоши, и;
- да увеличи шанса бактериите да станат резистентни към лекарството. Това означава, че Вашето заболяване може да стане нелечимо със SIRTURO или други лекарства в бъдеще.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.

#### 4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

**Много чести** (може да засегнат повече от 1 на 10 души):

- главоболие
- ставна болка
- замаяност
- гадене или повръщане.

**Чести** (може да засегнат до 1 на 10 души):

- диария
- повишени стойности на чернодробните ензими (според резултатите от кръвните изследвания)
- болка или чувствителност на мускулите, които не са в резултат на физическо натоварване
- отклонение от нормата в електрокардиограмата, наречено „удължаване на QT-интервала“. Незабавно кажете на Вашия лекар, ако сте получили припадък.

#### Допълнителни нежелани реакции при деца

**Много чести** (може да засегнат повече от 1 на 10 души):

- повишени стойности на чернодробните ензими (според резултатите от кръвните изследвания)

#### Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез националната система за съобщаване в:

Изпълнителна агенция по лекарствата

ул. „Дамян Груев“ № 8

1303 София

Тел.: +359 2 8903417

уебсайт: [www.bda.bg](http://www.bda.bg)

Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

#### 5. Как да съхранявате SIRTURO

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка след ”Годен до:”. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Съхранявайте в оригиналната опаковка, като я държите плътно затворена, за да се предпази от светлина и влага. Да не изваждате сушителя (торбичката съдържа средство, което поглъща влагата).

Това лекарство може да представлява риск за околната среда. Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

## 6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

### Какво съдържа SIRTURO

- Активното вещество е бедахилин. Всяка таблетка съдържа бедахилин фумарат, еквивалентно на 20 mg бедахилин.
- Другите съставки са: микрокристална целулоза, кросповидон, колоиден безводен силициев диоксид, хипромелоза, полисорбат 20, натриев стеарил фумарат.

### Как изглежда SIRTURO и какво съдържа опаковката

Необвита, бяла до почти бяла, продълговата таблетка с делителна черта от двете страни, с вдлъбнато релефно обозначение „2“ и „0“ от едната страна и гладка от другата страна. Пластмасова бутилка, съдържаща 60 таблетки.

### Притежател на разрешението за употреба

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

### Производител

Janssen Pharmaceutica NV  
Turnhoutseweg 30  
B-2340 Beerse  
Белгия

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

#### **België/Belgique/Belgien**

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

#### **Lietuva**

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

#### **България**

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

#### **Luxembourg/Luxemburg**

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

#### **Česká republika**

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

#### **Magyarország**

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

#### **Danmark**

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

#### **Malta**

AM MANGION LTD  
Tel: +356 2397 6000

#### **Deutschland**

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

#### **Nederland**

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

**Eesti**

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

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

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

**Italia**

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

**Κύπρος**

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Λτδ  
Τηλ: +357 22 207 700

**Latvija**

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

**Norge**

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

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

Johnson & Johnson d.o.o.  
Tel: +386 1 401 18 00  
Janssen\_safety\_slo@its.jnj.com

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom (Northern Ireland)**

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

**Дата на последно преразглеждане на листовката 02/2023**

Това лекарство е разрешено за употреба по т.нар. схема „разрешаване под условие“. Това означава, че за лекарството се очакват допълнителни данни. Европейската агенция по лекарствата ще извършва преглед на новата информация за лекарството поне веднъж годишно и тази листовка съответно ще се актуализира.

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата: <http://www.ema.europa.eu>.

## Листовка: информация за пациента

### SIRTURO 100 mg таблетки бедахилин (bedaquiline)

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. Можете да дадете своя принос като съобщите всяка нежелана реакция, която сте получили. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте края на точка 4.

**Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.**

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

#### Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява SIRTURO и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да приемете SIRTURO
3. Как да приемате SIRTURO
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате SIRTURO
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

#### 1. Какво представлява SIRTURO и за какво се използва

SIRTURO съдържа активното вещество бедахилин.

SIRTURO е вид антибиотик. Антибиотиците са лекарства, които убиват бактериите-причинители на болестта.

SIRTURO се използва за лечение на туберкулоза, засягаща белите дробове, когато заболяването е спряло да се повлиява от други антибиотици. Това се нарича мултирезистентна белодробна туберкулоза.

SIRTURO трябва винаги да се приема заедно с други лекарства за лечение на туберкулоза.

Прилага се при възрастни и деца (на възраст 5 и повече години и с тегло не по-малко от 15 kg).

#### 2. Какво трябва да знаете, преди да приемете SIRTURO

##### Не приемайте SIRTURO:

- ако сте алергични към бедахилин или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6). Ако това се отнася за Вас, не приемайте SIRTURO. Ако не сте сигурни, говорете с Вашия лекар или фармацевт, преди да приемете SIRTURO.

##### Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, преди да приемете SIRTURO, ако:

- сте имали абнормна електрокардиограма (ЕКГ) на сърцето или сърдечна недостатъчност;

- имате лична или фамилна анамнеза за сърдечно нарушение, наречено „синдром на вроден удължен QT-интервал“;
- имате намалена функция на щитовидната жлеза. Това може да се види при изследване на кръвта;
- имате чернодробно заболяване или редовно консумирате алкохол;
- имате инфекция с човешки имунодефицитен вирус (ХИВ).

Ако някое от горните се отнася за Вас (или ако не сте сигурни), говорете с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, преди да приемете SIRTURO.

### Деца и юноши

Очаква се нивата на SIRTURO в кръвта при юноши, с тегло от 30 до 40 kg, да бъдат по-високи от тези при възрастни. Това може да бъде свързано с повишен риск от отклонения, отчетени в електрокардиограмата (удължаване на QT) или повишени чернодробни ензими (отчетени при изследване на кръвта). Говорете с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, преди да приемете SIRTURO.

Не давайте това лекарство на деца (под 5 години или с тегло под 15 kg). Причината за това е, че не е проучено при тези пациенти.

### Други лекарства и SIRTURO

Действието на SIRTURO може да се повлияе от други лекарства. Информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемете други лекарства.

Следните са примери на лекарства, които могат да се приемат от пациенти, резистентни към много лекарства за туберкулоза и които могат потенциално да взаимодействат със SIRTURO:

Лекарствен продукт (име на активната съставка)	За какво се използва
рифампицин, рифапентин, рифабутин	за лечение на някои инфекции като туберкулоза (антимикобактериални)
кетоконазол, флуконазол	за лечение на гъбични инфекции (противогъбични)
ефавиренц, етравирин, лопинавир/ритонавир	за лечение на ХИВ инфекция (антиретровирусни нуклеозидни инхибитори на обратната транскриптаза, антиретровирусни протеазни инхибитори)
клофазимин	за лечение на някои инфекции като проказа (антимикобактериални)
карбамазепин, фенитоин	за лечение на епилептични припадъци (антиконвулсанти)
Жълт кантарион ( <i>Hypericum perforatum</i> )	билков продукт за облекчаване на тревожност
ципрофлоксацин, еритромицин, кларитромицин	за лечение на бактериални инфекции (антибактериални)

### SIRTURO с алкохол

Не трябва да употребявате алкохол, докато приемате SIRTURO.

### Бременност и кърмене

Ако сте бременна или кърмите, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт преди употребата на това лекарство.

### Шофиране и работа с машини

Може да почувствате замаяност след приема на SIRTURO. Ако това се случи, не шофирайте и не работете с машини.



### **SIRTURO съдържа лактоза**

SIRTURO съдържа „лактоза” (вид захар). Ако имате непоносимост към някои захари или не можете да ги усвоявате, говорете с Вашия лекар преди да приемете това лекарство.

### **3. Как да приемате SIRTURO**

Винаги приемайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар или фармацевт. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

SIRTURO трябва винаги да се приема заедно с други лекарства за лечение на туберкулоза. Вашият лекар ще реши кои други лекарства трябва да приемате със SIRTURO.

#### **Употреба при деца (на 5 и повече години и с тегло между 15 kg и 20 kg)**

##### **Какво количество да приемате**

Приемайте SIRTURO за 24-седмичен курс.

##### **Първите 2 седмици:**

- приемайте 160 mg **веднъж дневно.**

##### **От седмица 3 до седмица 24:**

- приемайте 80 mg веднъж дневно **само 3 дни от всяка седмица.**
- между всеки прием на SIRTURO трябва да има интервал от минимум 48 часа. Например, може да приемате SIRTURO всеки понеделник, сряда и петък от седмица 3 нататък.

#### **Употреба при деца (на 5 и повече години и с тегло между 20 kg и 30 kg)**

##### **Какво количество да приемате**

Приемайте SIRTURO за 24-седмичен курс.

##### **Първите 2 седмици:**

- приемайте 200 mg **веднъж дневно.**

##### **От седмица 3 до седмица 24:**

- приемайте 100 mg веднъж дневно **само 3 дни от всяка седмица.**
- между всеки прием на SIRTURO трябва да има интервал от минимум 48 часа. Например, може да приемате SIRTURO всеки понеделник, сряда и петък от седмица 3 нататък.

#### **Употреба при възрастни и деца (на 5 и повече години и с тегло не по-малко от 30 kg)**

##### **Какво количество да приемате**

Приемайте SIRTURO за 24 седмичен курс.

##### **Първите 2 седмици:**

- приемайте 400 mg (4 таблетки от по 100 mg) **веднъж дневно.**

##### **От седмица 3 до седмица 24:**

- приемайте 200 mg (2 таблетки от по 100 mg) веднъж дневно **само 3 дни от всяка седмица.**
- между всеки прием на SIRTURO трябва да има интервал от минимум 48 часа. Например, може да приемате SIRTURO всеки понеделник, сряда и петък от седмица 3 нататък.

Може да Ви се наложи да продължите приема на останалите лекарства за туберкулоза по-дълго от 6 месеца. Попитайте Вашия лекар или фармацевт.

##### **Прием на лекарството**

- Приемайте SIRTURO с храна. Приемът на храна е важен за постигане на необходимите нива на лекарството във Вашия организъм.

- Гълтайте таблетките цели с вода.

### **Ако сте приели повече от необходимата доза SIRTURO**

Ак сте приели повече от необходимата доза SIRTURO, незабавно посетете лекар. Носете с Вас опаковката от лекарството.

### **Ако сте пропуснали да приемете SIRTURO**

#### **През първите 2 седмици**

- Прескочете пропуснатата доза и вземете следващата доза съгласно обичайната схема.
- Не вземайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата доза.

#### **От седмица 3 нататък**

- Вземете пропуснатата доза възможно най-скоро.
- Възобновете приема на три пъти в седмицата.
- Уверете се, че са изминали най-малко 24 часа между приема на пропуснатата доза и следващата планирана доза.
- Не вземайте повече от предписаната седмична доза в 7-дневния период.

Ако сте пропуснали да приемете необходимата доза и не сте сигурни какво да правите, говорете с Вашия лекар или фармацевт.

### **Ако сте спрели приема на SIRTURO**

Не спирайте приема на SIRTURO, без първо да обсъдите това с Вашия лекар.

Пропускането на дози или незавършването на пълния курс на терапията може:

- да направи лечението Ви неефективно и туберкулозата може да се влоши, и;
- да увеличи шанса бактериите да станат резистентни към лекарството. Това означава, че Вашето заболяване може да стане нелечимо със SIRTURO или други лекарства в бъдеще.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.

## **4. Възможни нежелани реакции**

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

**Много чести** (може да засегнат повече от 1 на 10 души):

- главоболие
- ставна болка
- замаяност
- гадене или повръщане.

**Чести** (може да засегнат до 1 на 10 души):

- диария
- повишени стойности на чернодробните ензими (според резултатите от кръвните изследвания)
- болка или напрежение в мускулите, които не са в резултат на физическо натоварване
- отклонение от нормата в електрокардиограмата, наречено „удължаване на QT-интервала“. Незабавно кажете на Вашия лекар, ако сте получили припадък.

## Допълнителни нежелани реакции при деца

**Много чести** (може да засегнат повече от 1 на 10 души):

- повишени стойности на чернодробните ензими (според резултатите от кръвните изследвания)

### Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез националната система за съобщаване в:

Изпълнителна агенция по лекарствата

ул. „Дамян Груев” № 8

1303 София

Тел.: +359 2 8903417

уебсайт: [www.bda.bg](http://www.bda.bg)

Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

## 5. Как да съхранявате SIRTURO

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка след ”Годен до:”. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

SIRTURO да се съхранява в оригиналната опаковка или кутия, за да се предпази от светлина.

Този лекарствен продукт може да представлява риск за околната среда. Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

## 6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

### Какво съдържа SIRTURO

- Активното вещество е: бедахилин. Всяка таблетка съдържа бедахилин фумарат, еквивалентно на 100 mg бедахилин.
- Другите съставки са: колоиден безводен силиций, кроскармелоза натрий, хипромелоза, лактоза монохидрат, магнезиев стеарат, царевично нишесте, микрокристална целулоза, полисорбат 20.

### Как изглежда SIRTURO и какво съдържа опаковката

Необвита, бяла до почти бяла, кръгла, двойноизпъкнала таблетка с диаметър 11 mm и вдлъбнати релефни означения „Т” над „207” от едната страна и „100” от другата.

Пластмасова бутилка, съдържаща 188 таблетки.

Картонена опаковка, съдържаща 4 избутващи се блистерни ленти (съдържащи 6 таблетки за лента).

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

### Притежател на разрешението за употреба

Janssen-Cilag International NV

Turnhoutseweg 30

B-2340 Beerse

Белгия

**Производител**

Janssen Pharmaceutica NV  
Turnhoutseweg 30  
B-2340 Beerse  
Белгия

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

**België/Belgique/Belgien**

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

**България**

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

**Česká republika**

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

**Danmark**

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

**Deutschland**

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

**Eesti**

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

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

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

**Lietuva**

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

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Magyarország**

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

**Malta**

AM MANGION LTD  
Tel: +356 2397 6000

**Nederland**

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

**Norge**

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

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

Janssen Sciences Ireland UC  
Tel: +353 1 800 709 122  
medinfo@its.jnj.com

**Ísland**

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

**Italia**

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

**Κύπρος**

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Λτδ  
Τηλ: +357 22 207 700

**Latvija**

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

**România**

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

**Slovenija**

Johnson & Johnson d.o.o.  
Tel: +386 1 401 18 00  
Janssen\_safety\_slo@its.jnj.com

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom (Northern Ireland)**

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

**Дата на последно преразглеждане на листовката 02/2023**

Това лекарство е разрешено за употреба по т.нар. схема „разрешаване под условие“. Това означава, че за лекарството се очакват допълнителни данни.

Европейската агенция по лекарствата ще извършва преглед на новата информация за лекарството поне веднъж годишно и тази листовка съответно ще се актуализира.

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата: <http://www.ema.europa.eu>.