

**BILAGA I**  
**PRODUKTRESUMÉ**

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning. Se avsnitt 4.8 om hur man rapporterar biverkningar.

## 1. LÄKEMEDLETS NAMN

SIRTURO 20 mg tabletter  
SIRTURO 100 mg tabletter

## 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

### SIRTURO 20 mg tabletter

Varje tablett innehåller bedakilinfumarat motsvarande 20 mg bedakilin.

### SIRTURO 100 mg tabletter

Varje tablett innehåller bedakilinfumarat motsvarande 100 mg bedakilin.

### Hjälpämne med känd effekt

Varje tablett innehåller 145 mg laktos (som monohydrat).

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

## 3. LÄKEMEDELFORM

### SIRTURO 20 mg tabletter

Tablett.

Odragerad, vit till nästan vit, avlång tablett (12,0 mm lång x 5,7 mm bred) med en brytskåra på båda sidorna, präglad med ”2” och ”0” på den ena sidan och slät på den andra sidan.

Tabletten kan delas i två lika stora doser.

### SIRTURO 100 mg tabletter

Tablett.

Odragerad, vit till nästan vit, rund, bikonvex tablett, 11 mm i diameter, präglad ”T” ovanför ”207” på ena sidan och ”100” på den andra sidan.

## 4. KLINISKA UPPGIFTER

### 4.1 Terapeutiska indikationer

SIRTURO är avsett att användas som en del i en kombinationsregim för multiresistent lungtuberkulos (MDR-TB) hos vuxna och pediatrika patienter (från 5 år upp till 18 år och med en vikt på minst 15 kg) när en effektiv regim annars inte är möjlig av resistens- eller tolerabilitetsskäl (se avsnitt 4.2, 4.4 och 5.1.). Hänsyn bör tas till officiella riktlinjer för lämplig användning av antibakteriella medel.

### 4.2 Dosering och administreringsätt

Behandling med SIRTURO bör påbörjas och övervakas av läkare med erfarenhet av multiresistent *Mycobacterium tuberculosis*.

Hänsyn bör tas till WHO:s riktlinjer vid val av lämplig kombinationsregim.

Använd endast SIRTURO i kombination med andra läkemedel där MDR-TB-isolatets känslighet har bekräftats *in vitro* eller då det förväntas vara känsligt. Se produktresuméerna för de läkemedel som används i kombination med SIRTURO för deras specifika doseringsrekommendationer.

Det rekommenderas att SIRTURO administreras med direkt observerad terapi (DOT).

## Dosering

### Vuxna patienter

Rekommenderad dos av SIRTURO till vuxna (18 år och äldre) patienter anges i tabell 1.

**Tabell 1: Rekommenderad dos av SIRTURO till vuxna patienter**

Population	Doseringsrekommendation	
	Vecka 1 till 2	Vecka 3 till 24 <sup>a</sup>
Vuxna (18 år och äldre)	400 mg oralt <b>en gång dagligen</b>	200 mg oralt <b>tre gånger per vecka</b>

<sup>a</sup> Minst 48 timmar mellan doserna

Total behandlingstid med SIRTURO är 24 veckor. SIRTURO ska tas med mat.

### Pediatrika patienter

Rekommenderad dos av SIRTURO till pediatrika patienter (5 år upp till 18 år) är baserad på kroppsvikt och anges i tabell 2.

**Tabell 2: Rekommenderad dos av SIRTURO till pediatrika patienter (5 år upp till 18 år)**

Kroppsvikt	Doseringsrekommendation	
	Vecka 1 till 2	Vecka 3 till 24 <sup>a</sup>
Minst 15 kg till under 20 kg	160 mg oralt <b>en gång dagligen</b>	80 mg oralt <b>tre gånger per vecka</b>
Minst 20 kg till under 30 kg	200 mg oralt <b>en gång dagligen</b>	100 mg oralt <b>tre gånger per vecka</b>
Minst 30 kg	400 mg oralt <b>en gång dagligen</b>	200 mg oralt <b>tre gånger per vecka</b>

<sup>a</sup> Minst 48 timmar mellan doserna

Total behandlingstid med SIRTURO är 24 veckor. SIRTURO ska tas med mat.

### Behandlingstid

Den totala behandlingstiden med SIRTURO är 24 veckor. Det finns mycket begränsade data avseende längre behandlingstider. När behandling med SIRTURO bedöms nödvändig under längre tid än 24 veckor för att uppnå kurativ behandling, ska förlängd behandlingstid övervägas under noggrann säkerhetsövervakning (se avsnitt 4.8).

### Glömd dos

Patienten bör informeras att SIRTURO ska tas exakt enligt ordination och att hela behandlingsperioden ska fullföljas.

Om en dos glöms under de första två veckorna ska patienten inte ersätta den glömda dosen, utan fortsätta med det ordinarie doseringsschemat.

Om en dos glöms från vecka tre och framåt ska patienten ta den glömda dosen så snart som möjligt, varefter regimen med dosering tre gånger per vecka återupptas. Den totala dosen SIRTURO under en 7-dagarsperiod ska inte överstiga den rekommenderade veckodosen (med minst 24 timmar mellan varje intag).

### *Äldre (≥ 65 år)*

Det finns begränsade data (N = 2) från användning av SIRTURO hos äldre patienter.

### *Nedsatt leverfunktion*

Ingen dosjustering krävs för SIRTURO hos patienter med lätt till måttligt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 5.2). SIRTURO ska användas med försiktighet hos patienter med måttligt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 5.2). SIRTURO har inte studerats hos patienter med gravt nedsatt leverfunktion och rekommenderas inte för denna population.

### *Nedsatt njurfunktion*

Ingen dosjustering krävs vid lätt till måttligt nedsatt njurfunktion. Hos patienter med kraftigt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance < 30 ml/min) eller hos dialyskrävande patienter med terminal njursvikt bör SIRTURO användas med försiktighet (se avsnitt 5.2).

### *Pediatrisk population*

Säkerhet och effekt för SIRTURO för barn i åldern < 5 år eller med en vikt under 15 kg har ännu inte fastställts.

Inga data finns tillgängliga.

SIRTURO kan inkluderas i behandlingsregimen för barn som är 5 år eller äldre och med en vikt på minst 15 kg som har bekräftad eller sannolik MDR-TB-sjukdom som har diagnostiserats baserat på kliniska tecken och symtom på MDR-TB i lungorna, lämplig epidemiologisk kontext och i enlighet med internationella/lokala riktlinjer (se avsnitt 4.1).

### Administreringssätt

SIRTURO bör tas oralt tillsammans med mat, då administrering med föda ökar den orala biotillgängligheten tvåfaldigt (se avsnitt 5.2). Det finns ett administreringssätt för SIRTURO 100 mg tablett och fyra olika alternativ för administrering av SIRTURO 20 mg tablett. Varje administreringssätt kräver att SIRTURO tas med mat.

### *SIRTURO 20 mg tabletter*

#### Administrering av 20 mg tablett till patienter som **kan** svälja hela tabletter:

SIRTURO 20 mg tablett ska sväljas hel, eller i två lika stora delar delade längs brytskåran, med vatten och mat.

#### Administrering av 20 mg tabletter till patienter som **inte kan** svälja hela tabletter:

#### **Upplöst i vatten och administrerat med dryck eller mjuk mat**

För patienter som har svårt att svälja hela tabletter kan SIRTURO 20 mg tablett upplösas i vatten och administreras. Som hjälp vid administreringen kan blandningen i vatten ytterligare blandas med dryck (t.ex. vatten, mjölkprodukt, äppeljuice, apelsinjuice, tranbärsjuice eller kolsyrad dryck) eller mjuk mat (t.ex. yoghurt, äppelmos, mosad banan eller gröt) enligt följande:

- Lös upp tablettorna i vatten (maximalt 5 tabletter i 5 ml vatten) i en kopp.
- Blanda innehållet i koppen noga tills tablettorna är helt upplösta och administrera därefter omedelbart innehållet oralt med mat. Som hjälp vid administreringen kan den upplösta blandningen i vatten ytterligare blandas med minst 5 ml dryck eller 1 tesked mjuk mat och därefter ska innehållet i koppen omedelbart administreras oralt.
- Om den totala dosen kräver mer än 5 tabletter, upprepa beredningsstegen ovan med lämpligt antal ytterligare tabletter tills önskad dos nås.
- Säkerställ att det inte finns några tablettrester i koppen, skölj med dryck eller tillsatt ytterligare mjuk mat och administrera omedelbart innehållet i koppen oralt.

### **Krossad och blandad med mjuk mat**

SIRTURO 20 mg tablett kan krossas och blandas med mjuk mat (t.ex. yoghurt, äppelmos, mosad banan eller gröt) omedelbart före användning och administreras oralt. Säkerställ att inga tablettrester blir kvar i behållaren, tillsätt ytterligare mjuk mat och administrera innehållet omedelbart.

Information om administrering via en matningssond finns i avsnitt 6.6.

#### *SIRTURO 100 mg tabletter*

SIRTURO 100 mg tabletter ska sväljas hela med vatten.

### **4.3 Kontraindikationer**

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

### **4.4 Varningar och försiktighet**

Det saknas kliniska data avseende användning av SIRTURO för behandling av:

- extrapulmonell tuberkulos (t.ex. centrala nervsystemet, skelettet)
- infektioner orsakade av andra mykobakteriestammar än *Mycobacterium tuberculosis*
- latent infektion med *Mycobacterium tuberculosis*.

Det saknas kliniska data avseende användning av SIRTURO för behandling av icke-resistent *Mycobacterium tuberculosis*.

#### Resistens mot bedakilin

Bedakilin får endast användas i en lämplig kombinationsregim för MRD-TB-behandling enligt vad som rekommenderas i officiella riktlinjer, t.ex. från WHO, för att förhindra utveckling av resistens mot bedakilin.

#### Dödlighet

I 120-veckorsstudien C208 på vuxna, där SIRTURO administrerades i 24 veckor i kombination med en bakgrundsbehandling, inträffade fler dödsfall i behandlingsgruppen med SIRTURO än i placebogruppen (se avsnitt 5.1). Orsaken till imbalance av dödsfall är oklar. Inga belägg har hittats för ett orsakssamband med SIRTURO. Ytterligare information om dödsfall i C209-studien finns i avsnitt 5.1.

#### Kardiovaskulär säkerhet

Bedakilin förlänger QTc-intervallet. Ett elektrokardiogram (EKG) bör kontrolleras innan behandling påbörjas och minst varje månad efter behandlingsstart. Utgångsvärden för kalium, kalcium och magnesium i serum bör erhållas och vid behov korrigeras. Uppföljande kontroll av elektrolyter bör ske om QT-förlängning ses (se avsnitt 4.5 och 4.8).

Vid samtidig behandling med läkemedel som förlänger QTc-intervallet (inklusive delamanid och levofloxacin), kan en additiv eller synergistisk effekt på QT-förlängning inte uteslutas (se avsnitt 4.5). Försiktighet rekommenderas vid förskrivning av bedakilin tillsammans med läkemedel med känd risk för QT-förlängning. Om det är nödvändigt att administrera sådana läkemedel tillsammans med bedakilin rekommenderas ökad observans, inklusive frekvent kontroll med EKG.

Vid behov av samtidig behandling med klofazimin rekommenderas ökad observans, inklusive frekvent utvärdering med EKG (se avsnitt 4.5).

Insättning av SIRTURO rekommenderas inte hos patienter med följande tillstånd, om inte fördelarna med bedakilin anses uppväga de potentiella riskerna:

- hjärtsvikt

- QT-intervall justerat med Fridericiametoden (QTcF) > 450 ms (bekräftat med upprepat EKG)
- egen eller familjär historia av medfödd QT-förlängning
- tidigare eller pågående hypotyreos
- tidigare eller pågående bradyarytmi
- anamnes av Torsade de Pointes
- samtidig administrering av fluorokinoloner med potential för betydande QT-förlängning (dvs. gatifloxacin, moxifloxacin och sparfloxacin)
- hypokalemi.

Behandling med SIRTURO ska avbrytas om patienten utvecklar:

- kliniskt signifikant ventrikulär arytm
- QTcF-intervall på > 500 ms (bekräftat med upprepat EKG).

Om synkope inträffar, ska EKG kontrolleras för att upptäcka eventuell QT-förlängning.

### Hepatisk säkerhet

I kliniska prövningar med vuxna och pediatrika patienter sågs förhöjda transaminaser eller ökning av aminotransferaser åtföljt av bilirubin  $\geq 2xULN$  vid behandling med SIRTURO i kombination med bakgrundsbehandling (se avsnitt 4.8). Kontroll av leverenzymerna ska ske under hela behandlingen, eftersom förhöjda leverenzymerna inträdde långsamt och ökade successivt under de 24 veckornas behandling med SIRTURO. Symtom och laborietester (ALAT, ASAT, alkaliskt fosfat och bilirubin) ska kontrolleras före behandling, varje månad under behandling och ytterligare vid behov. Om ASAT eller ALAT överstiger 5 gånger den övre gränsen för normalvärdet bör regimen ses över och behandling med SIRTURO och/eller annat hepatotoxiskt läkemedel avbrytas.

Samtidig behandling med andra hepatotoxiska läkemedel och intag av alkohol bör undvikas, särskilt hos patienter med försämrad lever.

### Pediatrik population

Hos ungdomar som väger mellan 30 och 40 kg förväntas den genomsnittliga exponeringen vara högre än hos vuxna patienter (se avsnitt 5.2). Det kan vara förknippat med en ökad risk för QT-förlängning eller hepatotoxicitet.

### Interaktioner med andra läkemedel

#### *CYP3A4-inducerare*

Bedakilin metaboliseras av CYP3A4. Samtidig administrering av bedakilin och läkemedel som inducerar CYP3A4 kan minska plasmakoncentrationen av bedakilin och den terapeutiska effekten. Samtidig behandling med bedakilin och måttliga eller starka CYP3A4-inducerare bör därför undvikas (se avsnitt 4.5).

#### *CYP3A4-hämmare*

Samtidig administrering av bedakilin och måttliga eller starka CYP3A4-hämmare kan öka systemexponeringen för bedakilin, vilket potentiellt kan öka risken för biverkningar (se avsnitt 4.5). Därför bör samtidig behandling med bedakilin och måttliga eller starka CYP3A4-hämmare under > 14 dagar i följd undvikas. Om samtidig administrering anses nödvändig rekommenderas tätare kontroll av EKG och transaminaser.

### Patienter infekterade med humant immunbristvirus (hiv)

Det finns inga kliniska data avseende säkerhet och effekt med bedakilin givet samtidigt med antiretrovirala medel.

Det finns endast begränsade data avseende säkerhet med bedakilin hos hiv-infekterade vuxna patienter utan antiretroviral terapi. Alla de studerade patienterna hade CD4+ cellantal > 250 x 10<sup>6</sup>/l (N = 22; se avsnitt 4.5).

### Laktosintolerans och laktasbrist

#### *SIRTURO 100 mg tabletter*

SIRTURO 100 mg tablett innehåller laktos. Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda SIRTURO 100 mg tablett: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

## **4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner**

Elimineringen av bedakilin är inte fullständigt karakteriserad *in vivo*. CYP3A4 är det huvudsakliga CYP-isoenzymet som *in vitro* är involverat i metabolismen av bedakilin och bildandet av *N*-monodesmetylm metaboliten (M2). Utsöndring av bedakilin via urinen är försumbar. Bedakilin och M2 är inte substrat eller hämmare av P-glykoprotein.

### CYP3A4-inducerare

Exponeringen för bedakilin kan minska vid samtidig behandling med CYP3A4-inducerare.

I en interaktionsstudie avseende engångsdos bedakilin och rifampicin (stark inducerare) givet en gång dagligen till friska vuxna försökspersoner minskade bedakilinoxponeringen (AUC) med 52 % [90 % KI (-57; -46)]. Då en minskad systemexponering potentiellt medför en sänkt terapeutisk effekt bör samtidig behandling med måttliga eller starka CYP3A4-inducerare som används systemiskt undvikas (t.ex. efavirenz, etravirin, rifamyciner inklusive rifampicin, rifapentin och rifabutin, karbamazepin, fenytoin, johannesört (*Hypericum perforatum*)).

### CYP3A4-hämmare

Exponeringen för bedakilin kan öka vid samtidig behandling med CYP3A4-hämmare.

Kortvarig samtidig behandling med bedakilin och ketokonazol (en potent CYP3A4-hämmare) till friska vuxna individer ökade bedakilinoxponeringen (AUC) med 22 % [90 % KI (12; 32)]. Långvarig samtidig behandling med potenta CYP3A4-hämmare som används systemiskt kan medföra en mer uttalad effekt på bedakilinoxponeringen.

Det finns inga säkerhetsdata från flerdosstudier med bedakilin där en högre dos än den rekommenderade användes. På grund av den möjliga risken för biverkningar som följd av ökad systemexponering bör samtidig behandling med måttliga eller starka CYP3A4-hämmare undvikas under mer än 14 dagar i följd (t.ex. ciprofloxacin, erytromycin, flukonazol, klaritromycin, ketokonazol, ritonavir). Om samtidig administrering krävs, rekommenderas tätare kontroll av EKG och transaminaser (se avsnitt 4.4).

### Andra läkemedel mot tuberkulos

Kortvarig samtidig administrering av bedakilin och isoniazid/pyrazinamid till friska vuxna försökspersoner resulterade inte i kliniskt relevanta förändringar i exponeringen (AUC) för bedakilin, isoniazid eller pyrazinamid. Ingen dosjustering av isoniazid eller pyrazinamid krävs vid samtidig administrering med bedakilin.

Ingen betydande påverkan av farmakokinetiken hos etambutol, kanamycin, pyrazinamid, ofloxacin eller cykloserin vid samtidig administrering av bedakilin observerades i en klinisk placebo-kontrollerad studie.

## Antiretrovirala läkemedel

I en interaktionsstudie med engångsdos bedakilin och upprepad dosering lopinavir/ritonavir hos vuxna ökade bedakilinexponeringen (AUC) med 22 % [90 % KI (11; 34)]. Långvarig samtidig behandling med lopinavir/ritonavir kan medföra en mer uttalad effekt på bedakilinexponeringen. Publicerade data på vuxna patienter som får bedakilin som en del av behandlingen mot läkemedelsresistent TB tillsammans med lopinavir/ritonavir-baserad ART har visat att bedakilinexponeringen (AUC) under 48 timmar ökade ungefär 2-faldigt. Ökningen beror sannolikt på ritonavir. Om nyttan överväger risken kan SIRTURO användas med försiktighet vid samtidig administrering med lopinavir/ritonavir. Vid samtidig behandling med andra bostrade proteashämmare är därför en ökad bedakilinexponering att förvänta. Det bör noteras att ingen ändring rekommenderas avseende bedakilindoseringen vid samtidig behandling med lopinavir/ritonavir eller andra ritonavir-bostrade hiv-proteashämmare. Det finns inga data som stöder en sänkt dos av bedakilin under dessa förhållanden.

Samtidig administrering av engångsdos bedakilin och flerdos nevirapin hos vuxna resulterade inte i kliniskt relevanta förändringar i bedakilinexponeringen. Kliniska data saknas avseende samtidig behandling med antiretrovirala medel hos vuxna (se avsnitt 4.4). Efavirenz är en måttlig inducerare av CYP3A4-aktivitet. Samtidig administrering med bedakilin rekommenderas därför inte, eftersom bedakilinexponeringen kan minska med risk för minskad terapeutisk effekt.

## Läkemedel som förlänger QT-intervallet

Det finns begränsad information om en potentiell farmakodynamisk interaktion mellan bedakilin och läkemedel som förlänger QT-intervallet. I en interaktionsstudie med bedakilin och ketokonazol hos vuxna sågs en större effekt på QTc efter upprepad dosering med bedakilin och ketokonazol i kombination, än efter upprepad dosering med de enskilda läkemedlen. En additiv eller synergistisk effekt på QT-förlängning orsakad av bedakilin vid samtidig behandling med andra läkemedel som förlänger QT-intervallet kan inte uteslutas och täta kontroller rekommenderas (se avsnitt 4.4).

## QT-intervall och samtidig användning av klofazimin

I en öppen fas 2b-studie var den genomsnittliga ökningen av QTcF vid vecka 24 större hos de 17 vuxna patienter som fick klofazimin som del i bakgrundsbehandlingen än hos patienter som inte erhöll klofazimin (genomsnittlig förändring från referens med 31,9 ms jämfört med 12,3 ms) (se avsnitt 4.4).

## Pediatrisk population

Interaktionsstudier har endast utförts på vuxna.

## **4.6 Fertilitet, graviditet och amning**

### Graviditet

Det finns begränsad mängd data från användning av SIRTURO hos gravida kvinnor. Djurstudier visar inga direkta eller indirekta skadliga reproduktionstoxikologiska effekter (se 5.3).

Som en försiktighetsåtgärd ska användning av SIRTURO undvikas under graviditet om inte fördelen med behandlingen bedöms överväga riskerna.

### Amning

Bedakilin utsöndras i bröstmjölk. Begränsad publicerad litteratur rapporterar högre bedakilinkoncentrationer i bröstmjölk än i maternell plasma. Hos ett ammat spädbarn var en enskild, slumpmässig bedakilinkoncentration i plasma likartad med koncentrationen i maternell plasma; modern hade en hög koncentration av bedakilin i bröstmjölken, med en mjölk/plasmakvot på 14:1. Detta överensstämmer med data från djurstudier (se avsnitt 5.3). Tillgänglig information indikerar att systemisk exponering hos ammade spädbarn kan nå nivåer som liknar de som observerats hos



ammade mödrar behandlade med bedakilin. Den kliniska konsekvensen av denna exponering är okänd. Kvinnor som behandlas med bedakilin ska inte amma.

## Fertilitet

Det finns inga data tillgängliga när det gäller bedakilins effekt på fertiliteten hos människa. Hos honråttor sågs ingen effekt på parning eller fertilitet vid bedakilinbehandling. Vissa effekter observerades emellertid hos hanråttor (se avsnitt 5.3).

### **4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner**

Bedakilin kan ha en mindre effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Yrsel har rapporterats hos vissa patienter som tar bedakilin och bör tas med i bedömningen av en patients förmåga att framföra eller använda maskiner (se avsnitt 4.8).

### **4.8 Biverkningar**

#### Summering av säkerhetsprofilen

Biverkningar för SIRTURO baseras på data från kliniska fas IIb-studier (både kontrollerade och okontrollerade, C208 och C209) med sammanlagt 335 vuxna patienter som behandlades med SIRTURO i kombination med en bakgrundsbehandling. Till grunden för bedömningen av orsakssamband mellan läkemedelsbiverkningar och SIRTURO ligger också en översyn av sammanslagna fas I och fas IIa säkerhetsdata för vuxna. De vanligaste biverkningarna (> 10,0 % av patienterna) under behandling med SIRTURO i de kontrollerade studierna var illamående (35,3 % i SIRTURO-gruppen mot 25,7 % i placebogruppen), artralgi (29,4 % mot 20,0 %), huvudvärk (23,5 % mot 11,4 %), kräkning (20,6 % mot 22,9 %) och yrsel (12,7 % mot 11,4 %). Se produktresuméerna för de läkemedel som används i kombination med SIRTURO för information om deras respektive biverkningar.

#### Lista över biverkningar i tabellform

Biverkningar av SIRTURO rapporterade från kontrollerade studier, där 102 vuxna patienter behandlades med SIRTURO, presenteras i nedanstående tabell. Biverkningarna listas enligt organsystem och frekvenskategori. Frekvenskategorierna definieras enligt följande: mycket vanliga ( $\geq 1/10$ ), vanliga ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ) och mindre vanliga ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ).

<b>Organsystem</b>	<b>Frekvenskategori</b>	<b>Biverkning</b>
<b>Centrala och perifera nervsystemet</b>	Mycket vanliga	Huvudvärk, yrsel
<b>Hjärtat</b>	Vanliga	QT-förlängning på EKG
<b>Magtarmkanalen</b>	Mycket vanliga	Illamående, kräkningar
	Vanliga	Diarré
<b>Lever och gallvägar</b>	Vanliga	Förhöjda transaminaser*
<b>Muskuloskeletala systemet och bindväv</b>	Mycket vanliga	Artralgi
	Vanliga	Myalgi

\* Termen "förhöjda transaminaser" inkluderade förhöjt ASAT, förhöjt ALAT, förhöjda leverenzymmer, onormal leverfunktion och förhöjda transaminaser (se avsnitt nedan).

#### Beskrivning av utvalda biverkningar

##### *Hjärtat*

I den kontrollerade fas IIb-studien (C208) observerades genomsnittliga ökningarna från utgångsvärdena av QTcF vid den första bedömningen av behandling och framåt (vid vecka 1 en ökning med 9,9 ms med SIRTURO och 3,5 ms med placebo). Den största genomsnittliga ökningen under de 24 veckorna av SIRTURO-behandling var 15,7 ms (vid vecka 18). Efter avslutad SIRTURO-behandling (dvs. efter vecka 24), var QTcF-ökningar i SIRTURO-gruppen successivt mindre uttalade. Den största

genomsnittliga ökningen från utgångsvärdena av QTcF i placebogrupper under de första 24 veckorna var 6,2 ms (också vid vecka 18) (se avsnitt 4.4).

I en öppen 1-armad fas IIb-studie (C209) erhöll patienter utan behandlingsalternativ även andra QT-förlängande tuberkulosläkemedel inklusive klofazimin, som del av bakgrundsbehandlingen. De QT-förlängningar som sågs var proportionella mot antalet QT-förlängande läkemedel i den totala behandlingsregimen.

Patienter som fick enbart SIRTURO utan annat QT-förlängande läkemedel utvecklade en maximal genomsnittlig QTcF-ökning över utgångsvärdet på 23,7 ms, utan någon patient med QT-duration på > 480 ms, medan patienter med minst två andra QT-förlängande läkemedel utvecklade en maximal genomsnittlig QTcF-förlängning på 30,7 ms över utgångsvärdet, vilket resulterade i en QT-duration på > 500 ms hos 1 patient.

Det förekom inga dokumenterade fall av Torsade de Pointes i säkerhetsdatabasen (se avsnitt 4.4). Se avsnitt 4.5 (QT-intervall och samtidig användning av klofazimin) för ytterligare information avseende samtidig behandling med klofazimin.

#### *Förhöjda transaminaser*

I studie C208 (etapp 1 och 2) utvecklades aminotransferasförhöjningar med minst 3xULN oftare i behandlingsgruppen med SIRTURO (11/102 [10,8 %] jämfört med 6/105 [5,7 %]) i placebogrupper. I behandlingsgruppen med SIRTURO inträffade de flesta av dessa ökning under de 24 behandlingsveckorna och var reversibla. Under perioden som inkluderade bedakilin i etapp 2 av studie C208 (dvs. t.o.m. vecka 24) rapporterades förhöjda aminotransferaser hos 7/79 (8,9 %) patienter i gruppen med SIRTURO-behandling jämfört med 1/81 (1,2 %) placebogrupper.

#### Pediatrisk population

Säkerhetsbedömningen av bedakilin baseras på data från 30 pediatriska patienter som var 5 år eller äldre med bekräftad eller sannolik MDR-TB-infektion (se avsnitt 5.1).

Totalt fanns ingen indikation på några skillnader i säkerhetsprofilen hos ungdomar i åldern 14 år upp till 18 år (N = 15) jämfört med den som observerats hos den vuxna populationen.

Hos pediatriska patienter i åldern 5 år upp till 11 år (N = 15) var de vanligaste läkemedelsbiverkningarna relaterade till förhöjda leverenzym (5/15, 33 %), rapporterades som förhöjt ALAT/ASAT och hepatotoxicitet. Hepatotoxicitet ledde till utsättning av SIRTURO hos tre patienter. Förhöjda leverenzym var reversibla vid utsättning av SIRTURO och bakgrundsbehandlingen. Bland dessa 15 pediatriska patienter inträffade inga dödsfall under behandling med SIRTURO.

#### Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V.

## **4.9 Överdoser**

Fall av avsiktlig eller oavsiktlig akut överdos med bedakilin har inte rapporterats i kliniska studier. I en studie på 44 friska vuxna individer som fick en singeldos av 800 mg av SIRTURO var biverkningarna överensstämmande med de som observerats i kliniska studier med rekommenderad dos (se avsnitt 4.8).

Det saknas erfarenhet från behandling vid akut överdosering av SIRTURO. Generella åtgärder för att stödja grundläggande vitala funktioner, inklusive övervakning av vitala funktioner och EKG (QT-intervall), bör vidtas. Vidare behandling bör ske som kliniskt indicerat eller enligt Giftinformationscentralens rekommendationer, om sådana finns. Eftersom bedakilin är höggradigt

proteinbundet är det inte troligt att dialys avsevärt avlägsnar bedakilin från plasma. Klinisk övervakning bör övervägas.

## 5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Medel mot mykobakterier, medel för behandling av tuberkulos, ATC-kod: J04AK05

#### Verkningsmekanism

Bedakilin, en diarylkinolin, är en specifik hämmare av mykobakteriellt adenosintrifosfat (ATP) -syntas, ett essentiellt enzym för energiproduktion hos *Mycobacterium tuberculosis*. Hämmningen av ATP-syntas leder till baktericida effekter hos både replikerande och icke-replikerande tuberkelbakterier.

#### Farmakodynamisk effekt

Bedakilin har aktivitet mot *Mycobacterium tuberculosis* med en minsta hämmande koncentration (MIC) för såväl läkemedelskänsliga som läkemedelsresistenta stammar (inkluderande pre-XDR- respektive XDR-TB isolat) i intervallet  $\leq 0,008$ - $0,12$  mg/l. *N*-monodesmetylmetylmetaboliten (M2) anses inte avsevärt bidra till klinisk effekt med tanke på dess lägre genomsnittliga exponering (23 % till 31 %) och lägre antimykobakteriell aktivitet (3 till 6 gånger lägre) jämfört med modersubstansen.

Den intracellulära baktericida aktiviteten hos bedakilin i primära peritoneala makrofager och i en makrofagliknande cellinje var större än dess extracellulära aktivitet. Bedakilin är också baktericid mot vilande (icke-replikerande) tuberkelbakterier. I musmodellen för TB-infektion uppvisade bedakilin både baktericid och steriliserande aktivitet.

Bedakilin är bakteriostatiskt för många icke-tuberkulösa mykobakteriestammar. *Mycobacterium xenopi*, *Mycobacterium novocastrense*, *Mycobacterium shimoidei* och icke-mykobakteriestammar anses vara naturligt resistenta mot bedakilin.

#### Farmakokinetiskt/farmakodynamiskt förhållande

Inget tydligt samband mellan exponering för bedakilin, givet i rekommenderad dosering, och behandlingssvar har observerats i kliniska prövningar

#### Resistensmekanismer

Förvärvade resistensmekanismer som påverkar MICs för bedakilin innefattar mutationer i *atpE*-genen, som kodar för ATP-syntas och i *Rv0678* *genen*, som reglerar uttrycket av MmpS5-MmpL5 effluxpump. ATP-syntas relaterade mutationer genererade i prekliniska studier ledde till 8- till 133-faldiga ökning av MICs för bedakilin, vilka resulterade i MICs mellan 0,25 till 4 mg/l. Effluxbaserade mutationer har setts i prekliniska och kliniska isolat. Dessa ledde till 2- till 8-faldiga ökning av MICs för bedakilin, vilka resulterade i MICs för bedakilin mellan 0,25 och 0,5 mg/l. Majoriteten av isolat som är fenotypiskt resistenta mot bedakilin är korsresistenta mot klofazimin. Isolat som är resistenta mot klofazimin kan fortfarande vara känsliga för bedakilin.

Den inverkan höga MICs för bedakilin vid behandlingsstart, förekomst av *Rv0678*-baserade mutationer vid behandlingsstart och/eller ökning av MICs för bedakilin efter behandlingsstart har på det mikrobiologiska utfallet är oklart på grund av den låga incidensen av sådana fall i fas II-studierna.

## Gränsvärden för känslighet

När det finns tillgängligt bör det mikrobiologiska laboratoriet förse läkaren med lokala/regionala resultat från periodiska rapporter avseende *in vitro*-känslighetstester för antimikrobiella läkemedel, som stöd för beslut avseende lämplig behandlingskombination.

## Gränsvärden

Minimal hämmande koncentration (MIC) gränsvärden<sup>a</sup> är enligt följande:

Epidemiologisk brytpunkt (ECOFF)	0,25 mg/l
Kliniska brytpunkter	S ≤ 0,25 mg/l; R > 0,25 mg/l
S = känslig	
R = resistent	

### ***Vanligtvis känsliga stammar***

*Mycobacterium tuberculosis*

### ***Naturligt resistent organismer***

*Mycobacterium xenopi*

*Mycobacterium novocastrense*

*Mycobacterium shimoidei*

Bakterier andra än mykobakterier

## Klinisk effekt och säkerhet

Följande definitioner gäller avseende resistens kategorier:

MDR<sub>H&R</sub>-TB (multidrug resistant tuberculosis): isolatet är resistent mot åtminstone isoniazid och rifampicin, men känsligt för fluorokinoloner och andrahands injektionsläkemedel.

Pre-XDR-TB (pre-extensively drug resistant tuberculosis): isolatet är resistent mot isoniazid, rifampicin och *antingen* någon fluorokinolon *eller* minst ett andrahandsläkemedel för injektion (men inte både en fluorokinolon och ett andrahandsläkemedel för injektion).

XDR-TB (extensively drug resistant tuberculosis): isolatet resistent mot isoniazid, rifampicin, någon fluorokinolon och minst ett andrahandsläkemedel för injektion.

En fas IIb, placebokontrollerad, dubbelblind, randomiserad studie (C208) utvärderade den antibakteriella aktiviteten, säkerhet och tolerabilitet av SIRTURO i nyligen diagnostiserade vuxna patienter med sputummikroskopi-positiv pulmonell MDR<sub>H&R</sub>- och pre-XDR-TB. Patienterna fick SIRTURO (N = 79) eller placebo (N = 81) under 24 veckor, båda i kombination med en förbestämmd bakgrundsbehandling med 5 läkemedel (BR) bestående av etionamid, kanamycin, pyrazinamid, ofloxacin och cykloserin/terizidon. Efter studieperioden på 24 veckor fortsatte bakgrundsbehandlingen för att slutföra 18 till 24 månaders total behandlingsduration. En slutlig utvärdering genomfördes vid vecka 120. Huvudsaklig demografi: 63,1 % var män, medianålder 34 år, 35 % var svarta och 15 % var hiv-positiva. Kavernbildning i en lunga sågs hos 58 % av patienterna; och i båda lungorna hos 16 %. För patienterna med komplett karakterisering av resistensstatus var 76 % (84/111) infekterade med en MDR<sub>H&R</sub>-TB-stam och 24 % (27/111) med en pre-XDR-TB-stam.

SIRTURO administrerades som 400 mg en gång dagligen under de första 2 veckorna och som 200 mg 3 gånger/vecka under de följande 22 veckorna.

Den primära resultatparametern var tid till konvertering av sputumodling (definierat som intervallet mellan det första SIRTURO-intaget och den första av två på varandra följande negativa sputumodlingar på flytande medium insamlat med minst 25 dagars mellanrum) under behandling med SIRTURO eller placebo (mediantid till konvertering var 83 dagar för SIRTURO-gruppen, 125 dagar för placebogruppern (hazard-ratio 95 % CI: 2,44 [1,57; 3,80]), p < 0,0001).

I SIRTURO-gruppen observerades inga eller endast mindre skillnader i tid till respektive frekvens av sputumkonvertering mellan patienter med MDR<sub>H&R</sub>-TB och patienter med pre-XDR-TB.

Svarsfrekvens vid vecka 24 och vecka 120 (dvs. ca 6 månader efter avslutad behandling) presenteras i tabell 3.

**Tabell 3: Sputumkonvertering**

Sputumkonverteringsstatus, n (%)	mITT-population			
	n	SIRTURO/BR	N	Placebo/BR
Respons vecka 24	66	52 (78,8 %)	66	38 (57,6 %)
Patienter med MDR <sub>H&amp;R</sub> -TB	39	32 (82,1 %)	45	28 (62,2 %)
Patienter med pre-XDR-TB	15	11 (73,3 %)	12	4 (33,3 %)
Non-respons* vecka 24	66	14 (21,2 %)	66	28 (42,4 %)
Respons vecka 120	66	41 (62,1 %)	66	29 (43,9 %)
Patienter med MDR <sub>H&amp;R</sub> -TB	39 <sup>#</sup>	27 (69,2 %)	46 <sup># §</sup>	20 (43,5 %)
Patienter med pre-XDR-TB	15 <sup>#</sup>	9 (60,0 %)	12 <sup>#</sup>	5 (41,7 %)
Non-respons* vecka 120	66	25 (37,9 %)	66	37 (56,1 %)
<i>Aldrig konverterat</i>	66	8 (12,1 %)	66	15 (22,7 %)
<i>Relaps<sup>†</sup></i>	66	6 (9,1 %)	66	10 (15,2 %)
<i>Avbröt – men konverterade</i>	66	11 (16,7 %)	66	12 (18,2 %)

\* Patienter som avled under studien eller avbröt studien betraktades som non-responders.

<sup>†</sup> Relaps definierades i studien som att ha en positiv sputumodling efter eller under behandling efter tidigare sputumodlingskonvertering.

<sup>#</sup> Grad av resistens baserat på test av läkemedelskänslighet i ett centrallaboratorium fanns inte tillgängligt för 20 individer i mITT-populationen (12 i SIRTURO-gruppen och 8 i placebogruppen). Dessa individer exkluderades från subgruppsanalysen avseende grad av resistens mot *M tuberculosis*-stam.

<sup>§</sup> Testresultat för läkemedelskänslighet från ett centrallaboratorium blev tillgängligt för ytterligare en individ i placebogruppen efter 24-veckors interimanalysen.

Studie C209 utvärderade säkerhet, tolerans och effekt av 24 veckors öppen behandling med SIRTURO som en del av en individualiserad behandlingsregim till 233 vuxna patienter som var sputummikroskopi positiva inom de sista 6 månaderna före screening. Studien inkluderade patienter från alla tre resistenskategorierna (MDR<sub>H&R</sub>-, pre-XDR- och XDR-TB).

Det primära effektmåttet var tid till sputumkonvertering under behandling med SIRTURO (median 57 dagar för 205 patienter med tillräckliga data). Vid vecka 24 sågs sputumkonvertering hos 163/205 (79,5 %) av patienterna. Andelen som konverterat vid vecka 24 var högst (87,1 %, 81/93) hos patienter med MDR<sub>H&R</sub>-TB, 77,3 % (34/44) hos patienter med pre-XDR-TB och lägst (54,1 %, 20/37) hos patienter med XDR-TB. Grad av utgångsresistens baserat på testresultat vid centrallaboratorium saknades för 32 patienter i mITT-populationen. Dessa individer exkluderades från subgruppsanalysen baserat på grad av resistens hos *Mycobacterium tuberculosis*-isolatet.

Vid vecka 120 sågs sputumodlingskonvertering hos 148/205 (72,2 %) patienter. Andelen som konverterat vid vecka 120 var högst (73,1 %; 68/93) hos patienter med MDR<sub>H&R</sub>-TB, 70,5 % (31/44) hos patienter med pre-XDR-TB och lägst (62,2 %; 23/37) hos patienter med XDR-TB.

Vid både vecka 24 och vecka 120 var andelen responders högre hos patienter med 3 eller flera aktiva substanser (*in vitro*) i sin bakgrundsbehandling.

Av 163 patienter som var responders i vecka 24, var 139 patienter (85,3 %) fortfarande responders vid vecka 120. Tjugofyra av de patienter som var responders vid vecka 24 (14,7 %) var non-responders vid vecka 120, av vilka 19 patienter som odlingskonverterat hade avbrutit studien i förtid och 5 patienter hade drabbats av återfall (relaps). Av de 42 patienter som var non-responders vid vecka 24 inträffade verifierad odlingskonversion efter vecka 24 (dvs. efter att doseringen av bedakilin avslutats men bakgrundsbehandlingen fortsatte) hos 9 patienter (21,4 %), och kvarstod till vecka 120.

### Dödlighet

I den randomiserade fas IIb-studien (C208, etapp 2) observerades högre dödlighet i gruppen med SIRTURO-behandling (12,7 %; 10/79 patienter) jämfört med gruppen med placebo-behandling (3,7 %; 3/81 patienter). Ett dödsfall i SIRTURO-gruppen och ett dödsfall i placebo-gruppen rapporterades efter fönstret vecka 120. I SIRTURO-gruppen inträffade fem dödsfall som följde av "försämrad tuberkulos", där alla fem hade positiv sputumodling vid senaste besöket. Dödsorsakerna hos de återstående patienterna som behandlats med SIRTURO var alkoholförgiftning, hepatit/levercirros, septisk chock/peritonit, cerebrovaskulär händelse och trafikolycka. Ett av de tio dödsfallen i SIRTURO-gruppen inträffade under den 24 veckor långa behandlingsperioden med SIRTURO + bakgrundsbehandling (dödsorsak: alkoholförgiftning). De andra nio dödsfallen inträffade efter avslutad behandling med SIRTURO (86-911 dagar efter sista intag av SIRTURO, mediantid 344 dagar). Den observerade obalansen i dödsfall mellan behandlingsgrupperna har inte kunnat förklaras. Inget mönster mellan död och sputumodlingskonvertering, relaps, känslighet för andra tuberkulosläkemedel, hiv-status eller sjukdomens allvarlighetsgrad kunde ses. Under studien fanns det inga tecken på tidigare signifikant QT-förlängning eller kliniskt signifikanta rytmrubbningar hos någon av de patienter som avled.

I den öppna fas IIb-studien (C209) dog 6,9 % (16/233) patienter. Den vanligaste dödsorsaken rapporterad av prövaren var tuberkulos (9 patienter). Alla utom en patient som dog av tuberkulos hade inte konverterat eller hade fått återfall. Dödsorsaken hos de återstående patienterna varierade.

### Pediatrik population

Farmakokinetik, säkerhet och tolerabilitet för SIRTURO i kombination med en bakgrundsbehandling har utvärderats i studien C211, en öppen, multikohort fas 2-studie med 30 patienter med bekräftad eller trolig MDR-TB-infektion.

#### *Pediatrika patienter (12 år upp till 18 år)*

Femton patienter med en medianålder på 16 år (14–17 år), vägde 38 till 75 kg och där 80 % var av kvinnligt kön, 53,3 % svarta och 13,3 % asiater. Patienterna fullföljde minst 24 veckors behandling med SIRTURO administrerat som 400 mg en gång dagligen under de första 2 veckorna och 200 mg 3 gånger per vecka de efterföljande 22 veckorna vid användning av 100 mg tabletter.

I gruppen patienter med odlingspositiv MDR-TB i lungorna vid baseline ledde behandling med en regim som inkluderade bedakilin till en konvertering till ett negativt odlingsprov hos 75,0 % (6/8 av patienterna som kunde bedömas mikrobiologiskt) i vecka 24.

#### *Pediatrika patienter (5 år upp till 12 år)*

Femton patienter med en medianålder på 7 år (5-10 år), vägde 14 till 36 kg och där 60 % var av kvinnligt kön, 60 % svarta, 33 % vita och 7 % asiater. Patienterna fullföljde minst 24 veckors behandling med SIRTURO administrerat som 200 mg en gång dagligen under de första 2 veckorna och 100 mg 3 gånger/vecka de efterföljande 22 veckorna vid användning av 20 mg tabletter.

I gruppen patienter med odlingspositiv MDR-TB i lungorna vid baseline ledde behandling med en regim som inkluderade bedakilin till en konvertering till ett negativt odlingsprov hos 100 % (3/3 av patienterna som kunde bedömas mikrobiologiskt) i vecka 24.

Europeiska läkemedelsmyndigheten har senarelagt kravet att skicka in studieresultat för SIRTURO för en eller flera grupper av den pediatrika populationen för behandling av multiresistent *Mycobacterium tuberculosis* (se avsnitt 4.2 för information om pediatrik användning).

Detta läkemedel har godkänts enligt reglerna om ”villkorat godkännande för försäljning”. Detta innebär att det ska inkomma ytterligare evidens för detta läkemedel.

Europeiska läkemedelsmyndigheten går igenom ny information om detta läkemedel minst varje år och uppdaterar denna produktresumé när så behövs.

## 5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Bedakilins farmakokinetiska egenskaper har utvärderats hos vuxna friska försökspersoner och patienter infekterade med multiresistent tuberkulos som är 5 år eller äldre. Exponeringen för bedakilin var lägre hos patienter infekterade med multiresistent tuberkulos än hos friska individer.

### Absorption

Maximal plasmakoncentration ( $C_{max}$ ) uppnås vanligen ca 5 timmar efter dosering.  $C_{max}$  och arean under-plasmakoncentrationskurvan (AUC) ökade proportionellt upp till de högsta studerade doserna (700 mg engångsdos och 400 mg en gång dagligen som flera doser). Administrering av bedakilin med föda ökade den relativa biotillgängligheten cirka 2 gånger jämfört med administrering vid fasta. Bedakilin bör därför tas med föda för att öka dess orala biotillgänglighet.

### Distribution

Plasmaproteinbindningen av bedakilin är > 99,9 % hos alla studerade arter, inklusive människa. Plasmaproteinbindningen av dess aktiva metabolit, *N*-monodesmetylm metaboliten (M2), är minst 99,8 %. I djur distribueras bedakilin och M2 i stor utsträckning till de flesta vävnader, men upptaget i hjärnan är lågt.

### Metabolism

*In vitro* var CYP3A4 det huvudsakliga CYP-isoenzymet involverat i metabolismen av bedakilin och bildandet av *N*-monodesmetylm metaboliten (M2).

Bedakilin hämmar inte signifikant aktiviteten hos något av de testade CYP450-enzymerna *in vitro* (CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8/9/10, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4, CYP3A4/5 och CYP4A) och inducerar inte aktiviteten hos CYP1A2, CYP2C9 eller CYP2C19.

Bedakilin och M2 var inte P-gp-substrat *in vitro*. Bedakilin, men inte M2, var ett svagt OCT1, OATP1B1 och OATP1B3-substrat *in vitro*. Bedakilin var inte ett MRP2- och BCRP-substrat *in vitro*. Bedakilin och M2 hämmade inte transportörerna P-gp, OATP1B1, OATP1B3, BCRP, OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, MATE1 och MATE2 vid kliniskt relevanta koncentrationer *in vitro*. En *in vitro*-studie indikerade att bedakilin skulle kunna hämma BCRP vid de koncentrationer som uppnås i tarmen efter oral administrering. Den kliniska relevansen är okänd.

### Eliminering

Baserat på prekliniska studier elimineras majoriteten av den administrerade dosen i faeces. Urinutsöndringen av oförändrat bedakilin var < 0,001 % av dosen i kliniska studier, vilket indikerar att renal utsöndring av oförändrad aktiv substans är obetydlig. Efter att ha nått  $C_{max}$  minskar bedakilinkoncentrationerna tri-exponentiellt. Den genomsnittliga terminala halveringstiden för både bedakilin och den aktiva *N*-monodesmetylm metaboliten (M2) är cirka 5 månader (från 2 till 8 månader). Den långa terminala eliminationsfasen återspeglar sannolikt långsam frisättning av bedakilin och M2 från perifera vävnader.

## Speciella populationer

### *Nedsatt leverfunktion*

En studie med endosadministration av SIRTURO hos 8 försökspersoner med måttligt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh B) visade att exponeringen för bedakilin och M2 ( $AUC_{672h}$ ) var 19 % lägre jämfört med friska individer. Ingen dosjustering behövs hos patienter med lätt till måttligt nedsatt leverfunktion. Bedakilin har inte studerats hos patienter med gravt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.2).

### *Nedsatt njurfunktion*

SIRTURO har huvudsakligen studerats på patienter med normal njurfunktion. Renal utsöndring av oförändrat bedakilin är obetydlig ( $< 0,001$  %).

I en populationsfarmakokinetisk analys av tuberkulospatienter som behandlats med SIRTURO 200 mg tre gånger i veckan visades inte kreatininclearance (intervall: 40 till 227 ml/min) påverka de farmakokinetiska parametrarna hos bedakilin. Mild eller måttligt nedsatt njurfunktion förväntas därför inte ha någon kliniskt relevant effekt på exponeringen för bedakilin. Hos patienter med kraftigt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance  $< 30$  ml/min) eller terminal njursjukdom som kräver hemodialys eller peritonealdialys kan bedakilinkoncentrationerna öka på grund av absorptionsförändring av aktiv substans, distribution och metabolism, sekundärt till nedsatt njurfunktion. Eftersom bedakilin är högggradigt bundet till plasmaproteiner är det osannolikt att det nämnvärt kommer att elimineras från plasma genom hemodialys eller peritonealdialys.

### *Pediatrika patienter*

Hos pediatrika patienter i åldern 5 år upp till 18 år som väger 15 kg upp till  $< 30$  kg förväntas den genomsnittliga plasmaexponeringen av bedakilin ( $AUC_{168h}$ ) i vecka 24 vara 152 mikrog\*h/ml (90 % prediktionsintervall: 54,3-313 mikrog\*h/ml) vid behandling med den rekommenderade viktbaserade doseringsregimen. Hos pediatrika patienter med en vikt på mellan 30 och 40 kg förväntas den genomsnittliga plasmaexponeringen av bedakilin ( $AUC_{168h}$ ) i vecka 24 vara högre (genomsnitt: 229 mikrog\*h/ml, 90 % prediktionsintervall: 68,0-484 mikrog\*h/ml) jämfört med hos vuxna patienter. Hos pediatrika patienter i åldern 5 år upp till 18 år som väger mer än 40 kg, förväntas den genomsnittliga plasmaexponeringen av bedakilin ( $AUC_{168h}$ ) i vecka 24 vara 165 mikrog\*h/ml (90 % prediktionsintervall: 51,2-350 mikrog\*h/ml) vid behandling med den rekommenderade viktbaserade doseringsregimen. Den genomsnittliga plasmaexponeringen av bedakilin ( $AUC_{168h}$ ) i vecka 24 hos vuxna förväntades vara 127 mikrog\*h/ml (90 % prediktionsintervall: 39,7-249 mikrog\*h/ml).

Farmakokinetiken hos SIRTURO har inte fastställts hos barn yngre än 5 år eller som väger mindre än 15 kg.

### *Äldre patienter*

Det finns begränsade data ( $N = 2$ ) för SIRTURO hos tuberkulospatienter 65 år och äldre.

I en populationsfarmakokinetisk analys av tuberkulospatienter (ålder 18-68 år) behandlade med SIRTURO befanns åldern inte påverka bedakilins farmakokinetik.

### *Ras*

I en populationsfarmakokinetisk analys av tuberkulospatienter behandlade med SIRTURO var exponeringen för bedakilin lägre hos svarta patienter än hos patienter av annan ras. Sänkningen anses inte kliniskt relevant, eftersom inget tydligt samband mellan exponering för bedakilin och behandlingssvar har observerats i kliniska prövningar. Svarsfrekvensen hos patienter som fullföljde behandlingsperioden med bedakilin var dessutom jämförbar mellan olika raskategorier i de kliniska studierna.

### *Kön*

I en populationsfarmakokinetisk analys av tuberkulospatienter behandlade med SIRTURO sågs inga kliniskt relevanta skillnader mellan män och kvinnor.



### 5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Toxikologiska studier på djur har utförts med administrering av bedakilin i upp till 3 månader i mus, upp till 6 månader i råtta och upp till 9 månader i hund. Exponering av bedakilin i plasma (AUC) i råtta och hund var likartad den som observerats hos människa. Bedakilin var förknippat med effekter i målorgan som inkluderade mononukleära fagocytsystemet (MPS), skelettmuskler, lever, magsäck, bukspottkörtel och hjärtmuskel. Samtliga av ovanstående effekter, förutom effekter på MPS, monitorerades i de kliniska studierna. I MPS sågs hos alla arter makrofager med pigment och/eller av skumcellstyp också i olika vävnader, överensstämmande med fosfolipidos. Betydelsen av fosfolipidos hos människa är okänd. De flesta av de observerade förändringarna inträffade efter daglig dosering under längre tid och därav följande ökning av plasma- och vävnadskoncentrationer av den aktiva substansen. Alla tecken på toxicitet visade partiell till full reversion efter avslutad behandling.

I en karcinogenicitetsstudie på råtta inducerade bedakilin inte några behandlingsrelaterade öningar i tumörincidensen hos råttor vid de höga doserna 20 mg/kg/dag hos hanar och 10 mg/kg/dag hos honor. Jämfört med exponeringen (AUC) som setts hos individer med MDR-TB i fas II-studierna med bedakilin var exponeringen (AUC) hos råttor vid höga doser jämförbar hos hanar och dubbelt så hög hos honor för bedakilin, och tre gånger så hög hos hanar och dubbelt så hög hos honor för M2.

Mutagena eller klastogena effekter sågs varken *in vitro* eller *in vivo* i genotoxiska tester.

Bedakilin hade inga effekter på fertiliteten vid utvärdering i honråttor. Tre av 24 hanråttor som behandlats med höga doser bedakilin misslyckades att producera avkomma. Normal spermatogenes och en normal mängd spermier i bitestiklarna noterades i dessa djur. Inga strukturella avvikelser i testiklar och bitestiklar sågs efter upp till 6 månaders behandling med bedakilin. Inga relevanta bedakilinrelaterade effekter på utvecklingstoxicitetsparametrar observerades hos råtta och kanin. Motsvarande plasma exponering (AUC) var två gånger högre hos råtta jämfört med människa. Hos råtta observerades inga biverkningar i en pre- och postnatal utvecklingsstudie vid exponering i moderns plasma (AUC) jämförbar med den som uppnås hos människa, och en exponering hos avkomman som var tre gånger högre än hos vuxna människor. Ingen effekt av behandling med bedakilin sågs hos modern vid någon dosnivå på könsmognad, beteendemässig utveckling, parning, fertilitet eller reproduktionsförmåga hos djuren i F1-generationen. Minskad kroppsvikt hos avkomman noterades i högdosgrupperna under amningsperioden efter exponering för bedakilin via mjölk, och var inte en följd av exponering i uterus. Halterna av bedakilin i mjölk var 6 till 12 gånger högre än den högsta koncentrationen som observerats i moderns plasma.

I toxicitetsstudie på unga råttor var NOAEL (*no observed adverse effect level*) 15 mg/kg/dag (maximal dos 45 mg/kg/dag) för observationer av diffus inflammation och/eller degeneration av skelettmuskulatur (reversibel), esofagus (reversibel) och tunga (reversibel), leverhypertrofi (reversibel) och kortikomedullär njurmineralisering (delvis återhämtning hos hanar och ingen återhämtning hos honor inom 8 veckor efter avslutad exponering). NOAEL motsvarar plasma AUC<sub>24h</sub> på 13,1 och 35,6 mikrog\*h/ml av bedakilin (~0,7 gånger klinisk dos) och 10,5 och 16,3 mikrog\*h/ml för *N*-monodesmetylmetylmetaboliten av bedakilin (M2) hos hanar respektive honor (~1,8 gånger klinisk dos).

#### Miljöriskbedömning

Studier för bedömning av miljörisker har visat att bedakilin är potentiellt långlivad, bioackumulerande och toxisk för miljön (se avsnitt 6.6).

## 6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

### 6.1 Förteckning över hjälpämnen

SIRTURO 20 mg tablett  
Mikrokristallin cellulosa  
Krosprovidon

Kiseldioxid, kolloidal, vattenfri  
Hypromellos  
Polysorbat 20  
Natriumstearylfumarat

#### SIRTURO 100 mg tablett

Laktosmonohydrat  
Majsstärkelse  
Hypromellos  
Polysorbat 20  
Mikrokristallin cellulosa  
Kroskarmellosnatrium  
Kiseldioxid, kolloidal, vattenfri  
Magnesiumstearat

### **6.2 Inkompatibiliteter**

Ej relevant.

### **6.3 Hållbarhet**

#### SIRTURO 20 mg tabletter

- 3 år

#### SIRTURO 100 mg tabletter

- 3 år

### **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Inga särskilda temperaturanvisningar.

#### SIRTURO 20 mg tabletter

Förvaras i originalförpackningen. Tillslut förpackningen väl. Ljuskänsligt. Fuktkänsligt. Ta inte ut torkmedlet.

#### SIRTURO 100 mg tabletter

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

### **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

#### SIRTURO 20 mg tabletter

Vit, opak burk av högdensitetspolyeten (HDPE) med barnsäkert lock av polypropylen (PP) med aluminiumförslutning. Varje burk innehåller 60 tabletter och torkmedel av kiselgel.

#### SIRTURO 100 mg tabletter

Vit burk av HDPE med barnsäkert lock av PP med aluminiumförslutning innehållande 188 tabletter.

Kartong innehållande 4 blisterstrips som tryckförpackning (innehållande 6 tabletter per strip).

Tabletterna är förpackade i aluminium/aluminiumfolieblister.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

### **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering**

Detta läkemedel kan utgöra en miljörisk (se avsnitt 5.3).

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar (se avsnitt 5.3).

SIRTURO 20 mg tablett kan också administreras via en matningssond (8 French eller större) enligt följande:

- Lös upp 5 tabletter eller färre i 50 ml vatten utan kolsyra och blanda ordentligt. Blandningen ska vara vit till nästan vit med förväntade synliga partiklar.
- Administrera omedelbart genom matningssonden.
- Upprepa med ytterligare tabletter tills önskad dos nås.
- Skölj och spola med ytterligare 25 ml vatten för att säkerställa att inga tablettrester finns kvar i det material som använts för beredning eller i matningssonden.

## **7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

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

## **8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

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

## **9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

Datum för det första godkännandet: 5 mars 2014  
Datum för den senaste förnyelsen: 20 december 2022

## **10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

DD/MM/ÅÅÅÅ

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>.

## **BILAGA II**

- A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**
- E. SÄRSKILD SKYLDIGHET ATT VIDTA ÅTGÄRDER EFTER GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING FÖR VILLKORAT GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

**A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsatts

Janssen Pharmaceutica NV  
Turnhoutseweg 30  
B-2340 Beerse  
Belgien

**B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**

Läkemedel som med begränsningar lämnas ut mot recept (se bilaga I: Produktresumén, avsnitt 4.2).

**C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**

- **Periodiska säkerhetsrapporter**

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar som finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats.

**D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

- **Riskhanteringsplan**

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2. i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

**E. SÄRSKILDA VILLKOR SOM SKA KOMPLETTERA ÅTAGANDEN EFTER GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING FÖR DET VILLKORADE GODKÄNNANDET**

Då detta är ett ”villkorat godkännande för försäljning” enligt artikel 14-a i förordning (EG) nr 726/2004, ska innehavaren av godkännandet för försäljning, inom den fastställda tidsfristen, fullgöra följande åtgärder:

<b>Beskrivning</b>	<b>Förfalldatum</b>
<p>Innehavaren av godkännandet för försäljning (MAH) ska utvärdera ytterligare effekt- och säkerhetsdata i olika behandlingsregimer i jämförelse med en behandlingsregim som inte inkluderar bedakilin (bekräftande fas III-studie) enligt ett överenskommet protokoll.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Årliga uppdateringar gällande studiens fortskridande i årliga förnyelseansökningar</li> <li>• Slutlig analys – Studierapport 4Q 2023</li> </ul>

**BILAGA III**  
**MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL**

## **A. MÄRKNING**



**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**

**YTTERKARTONG**

**1. LÄKEMEDLETS NAMN**

SIRTURO 20 mg tabletter  
bedakilin

**2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)**

Varje tablett innehåller bedakilinfumarat motsvarande 20 mg bedakilin.

**3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**

Se bipacksedeln för ytterligare information.

**4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

60 tabletter

**5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Läs bipacksedeln före användning.  
Oral användning.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-  
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

**7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**

**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

Förvaras i originalförpackningen. Tillslut förpackningen väl. Ljuskänsligt. Fuktkänsligt. Ta inte ut torkmedlet.

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

Detta läkemedel kan utgöra en miljörisk. Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/13/901/003

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

sirturo 20 mg

**17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD**

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

**18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**

PC  
SN  
NN

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ INNERFÖRPACKNINGEN**

**BURKETIKETT**

**1. LÄKEMEDLETS NAMN**

SIRTURO 20 mg tabletter  
bedakilin

**2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)**

Varje tablett innehåller bedakilinfumarat motsvarande 20 mg bedakilin.

**3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**

**4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

60 tabletter

**5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Läs bipacksedeln före användning.  
Oral användning.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-  
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

**7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**

**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

Förvaras i originalförpackningen. Tillslut förpackningen väl. Ljuskänsligt. Fuktkänsligt. Ta inte ut torkmedlet.

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

Detta läkemedel kan utgöra en miljörisk. Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/13/901/003

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**

**YTTERKARTONG**

**1. LÄKEMEDELTS NAMN**

SIRTURO 100 mg tabletter  
bedakilin

**2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)**

Varje tablett innehåller bedakilinfumarat motsvarande 100 mg bedakilin.

**3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**

Innehåller laktos.  
Se bipacksedeln för ytterligare information.

**4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

188 tabletter

**5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Läs bipacksedeln före användning.  
Oral användning.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-  
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

**7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**

**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

Detta läkemedel kan utgöra en miljörisk. Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/13/901/001

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

sirturo 100 mg

**17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD**

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

**18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**

PC  
SN  
NN

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ INNERFÖRPACKNINGEN**

**BURKETIKETT**

**1. LÄKEMEDLETS NAMN**

SIRTURO 100 mg tabletter  
bedakilin

**2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)**

Varje tablett innehåller bedakilinfumarat motsvarande 100 mg bedakilin.

**3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**

Innehåller laktos.

**4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

188 tabletter

**5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Läs bipacksedeln före användning.  
Oral användning.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-  
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

**7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**

**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

Detta läkemedel kan utgöra en miljörisk. Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/13/901/001

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**



**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**

**YTTERKARTONG**

**1. LÄKEMEDELTS NAMN**

SIRTURO 100 mg tabletter  
bedakilin

**2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)**

Varje tablett innehåller bedakilinfumarat motsvarande 100 mg bedakilin.

**3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**

Innehåller laktos.  
Se bipacksedeln för ytterligare information.

**4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

24 tabletter

**5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Läs bipacksedeln före användning.  
Oral användning.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-  
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

**7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**

**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

Detta läkemedel kan utgöra en miljörisk. Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/13/901/002

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

sirturo 100 mg

**17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD**

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

**18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**

PC  
SN  
NN

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS**

**BLISTER**

**1. LÄKEMEDLETS NAMN**

SIRTURO 100 mg tablett  
bedakilin

**2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

Janssen-Cilag International NV

**3. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**5. ÖVRIGT**

## **B. BIPACKSEDEL**

## Bipacksedel: Information till patienten

### SIRTURO 20 mg tabletter bedakilin

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Du kan hjälpa till genom att rapportera de biverkningar du eventuellt får. Information om hur du rapporterar biverkningar finns i slutet av avsnitt 4.

#### **Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar ta detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.**

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

#### **I denna bipacksedel finns information om följande:**

1. Vad SIRTURO är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du tar SIRTURO
3. Hur du tar SIRTURO
4. Eventuella biverkningar
5. Hur SIRTURO ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

#### **1. Vad SIRTURO är och vad det används för**

SIRTURO innehåller den aktiva substansen bedakilin.

SIRTURO är en typ av antibiotika. Antibiotika används för att behandla infektioner som orsakas av bakterier.

SIRTURO används för att behandla lungtuberkulos när bakterierna har blivit resistenta mot ett eller flera andra sorters antibiotika. Detta kallas multiresistent lungtuberkulos.

SIRTURO ska alltid tas tillsammans med andra läkemedel för behandling av lungtuberkulos.

SIRTURO används för vuxna och barn (från 5 års ålder som väger minst 15 kg).

#### **2. Vad du behöver veta innan du tar SIRTURO**

##### **Ta inte SIRTURO:**

- om du är allergisk mot bedakilin eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6). Ta inte SIRTURO om detta gäller dig. Om du är osäker, tala med din läkare eller apotekspersonal innan du tar SIRTURO.

##### **Varningar och försiktighet**

Tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska innan du tar SIRTURO om:

- du har haft onormalt hjärt-EKG eller hjärtsvikt
- du har, eller någon i familjen har haft, hjärtproblem, så kallat ”medfött förlängt QT-syndrom”
- du har minskad sköldkörtelfunktion (visas i blodprov)
- du har en leversjukdom eller om du regelbundet dricker alkohol
- du har humant immunbristvirusinfektion (hiv).

Om något av ovan gäller dig (eller om du är osäker), tala med din läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska innan du tar SIRTURO.

### Barn och ungdomar

Hos ungdomar som väger 30 till 40 kg förväntades SIRTURO-nivåerna i blodet vara högre än hos vuxna. Detta kan vara förknippat med en ökad risk för onormala elektrokardiogram (EKG)-fynd (QT-förlängning) eller ökade leverenzym (visas i blodprov). Tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska innan du tar SIRTURO.

Ge inte detta läkemedel till barn under 5 år eller med en vikt under 15 kg eftersom det inte har studerats hos dessa patienter.

### Andra läkemedel och SIRTURO

Andra läkemedel kan påverka SIRTURO. Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel.

Följande är exempel på läkemedel som eventuellt kan påverka eller påverkas av SIRTURO:

Läkemedel (namn på den aktiva substansen)	Läkemedlet används för
rifampicin, rifapentin, rifabutin	att behandla vissa infektioner såsom tuberkulos (medel mot mykobakterier)
ketokonazol, flukonazol	att behandla svampinfektioner (medel mot svamp)
efavirenz, etravirin, lopinavir/ritonavir	att behandla hiv-infektion (antiretrovirala icke - nukleosid omvänt transkriptashämmare, antiretrovirala proteashämmare)
klofazimin	att behandla vissa infektioner såsom lepra (medel mot mykobakterier)
karbamazepin, fenytoin	att behandla epileptiska anfall (kramplösande medel)
johannesört ( <i>Hypericum perforatum</i> )	att lindra lätt nedstämdhet och lindrig oro (ett växtbaserat läkemedel)
ciprofloxacin, erytromycin, klaritromycin	att behandla bakterieinfektioner (antibakteriella medel)

### SIRTURO med alkohol

Du bör undvika att dricka alkohol när du behandlas med SIRTURO.

### Graviditet och amning

Om du är gravid eller ammar, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare eller apotekspersonal innan du använder detta läkemedel.

### Körförmåga och användning av maskiner

Du kan känna dig yr efter att ha tagit SIRTURO. Om detta händer, kör inte och använd inte maskiner.

## 3. Hur du tar SIRTURO

Ta alltid detta läkemedel enligt läkarens eller apotekspersonalens anvisningar. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

SIRTURO ska alltid användas i kombination med andra läkemedel avsedda för behandling av tuberkulos. Din läkare bestämmer vilka läkemedel du ska ta tillsammans med SIRTURO.

### Användning hos barn (5 år och äldre och med en vikt mellan 15 och 20 kg)

#### Hur mycket du ska ta

Du ska ta SIRTURO som en 24 veckors behandling.

##### De första 2 veckorna:

- Ta 160 mg en gång dagligen.

### Från vecka 3 till vecka 24:

- Ta 80 mg en gång per dag fördelat på **3 dagar per vecka**.
- Det måste gå minst 48 timmar mellan varje gång du tar SIRTURO. Till exempel kan du ta SIRTURO på måndagar, onsdagar och fredagar från vecka 3 och framåt.

### Användning hos barn (5 år och äldre och med en vikt mellan 20 kg och 30 kg)

#### Hur mycket du ska ta

Du ska ta SIRTURO som en 24 veckors behandling.

#### De första 2 veckorna:

- Ta 200 mg **en gång dagligen**.

#### Från vecka 3 till vecka 24:

- Ta 100 mg en gång per dag fördelat på **3 dagar per vecka**.
- Det måste gå minst 48 timmar mellan varje gång du tar SIRTURO. Till exempel kan du ta SIRTURO på måndagar, onsdagar och fredagar från vecka 3 och framåt.

Du kan behöva fortsätta behandlingen med andra läkemedel mot tuberkulos i mer än 6 månader. Om du har frågor, kontrollera med din läkare.

### Användning hos vuxna och barn (5 år och äldre och med en vikt på minst 30 kg)

#### Hur mycket du ska ta

Du ska ta SIRTURO som en 24 veckors behandling.

#### De första 2 veckorna:

- Ta 400 mg **en gång dagligen**.

#### Från vecka 3 till vecka 24:

- Ta 200 mg en gång per dag fördelat på **3 dagar per vecka**.
- Det måste gå minst 48 timmar mellan varje gång du tar SIRTURO. Till exempel kan du ta SIRTURO på måndagar, onsdagar och fredagar från vecka 3 och framåt.

#### Intag av detta läkemedel

- Ta alltid SIRTURO med mat. Maten är viktig för att få rätt mängd läkemedel i kroppen.

#### Om du kan svälja tabletter

- Svälj tabletterna med vatten – tabletterna kan tas hela eller delas i halvor.

#### Om du inte kan svälja tabletter

- Om du inte kan svälja SIRTURO tabletter kan du:
  - **Blanda med vatten:** Blanda upp till 5 tabletter per tesked vatten tills de är helt blandade.
    - Svälj blandningen omedelbart **eller**
    - För att hjälpa dig ta SIRTURO kan du lägga till minst en extra tesked vatten (eller annan dryck) eller mjuk mat och blanda.
    - Du kan blanda med följande drycker: vatten, mjölkprodukt, äppeljuice, apelsinjuice, transbärsjuice eller kolsyrade drycker. Du kan använda följande mjuk mat för blandning: yoghurt, äppelmos, mosad banan eller gröt.
    - Svälj blandningen omedelbart.
    - Upprepa med fler tabletter tills du har tagit hela dosen.
    - Se till att inga bitar av tabletterna är kvar i kärlet – skölj med mer dryck eller mjuk mat och svälj blandningen omedelbart.
  - **Krossa tabletterna och blanda med mjuk mat:** Du kan använda mjuk mat som yoghurt, äppelmos, mosad banan eller gröt. Svälj blandningen omedelbart. Se till att inga bitar av tabletterna är kvar i kärlet – tillsätt med mer mjuk mat och svälj blandningen omedelbart.
  - **Matningssond:** SIRTURO 20 mg tabletter kan också ges via vissa matningssonder. Be hälso- och sjukvårdspersonal om specifika instruktioner på hur man tar tabletterna på rätt sätt via en matningssond.

### **Om du har tagit för stor mängd av SIRTURO**

Om du har tagit för stor mängd av SIRTURO, ta genast kontakt med läkare eller sjukvård. Ta med dig läkemedelsförpackningen.

### **Om du har glömt att ta SIRTURO**

#### **Under de 2 första veckorna**

- Hoppa över den glömda dosen och ta nästa dos som vanligt.
- Ta inte dubbel dos för att kompensera för glömd dos.

#### **Från vecka 3 och framåt**

- Ta den glömda dosen så snart som möjligt.
- Återuppta därefter behandling enligt schemat, tre gånger per vecka.
- Se till att det går minst 24 timmar mellan den glömda dosen och nästa planerade dos.
- Ta inte mer än den ordinerade veckodosen under en 7-dagarsperiod.

Om du har glömt en dos och du är osäker på vad du ska göra, tala med din läkare eller apotekspersonal.

### **Om du slutar att ta SIRTURO**

Sluta inte ta SIRTURO utan att först ha pratat med din läkare.

Att hoppa över doser eller att inte slutföra hela behandlingsperioden kan:

- göra din behandling ineffektiv och att din tuberkulos kan bli sämre
- öka risken för att bakterierna blir resistenta mot läkemedlet. Det innebär att din sjukdom i framtiden kanske inte går att behandla med SIRTURO eller andra läkemedel.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.

## **4. Eventuella biverkningar**

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

**Mycket vanliga** (kan förekomma hos fler än 1 av 10 personer):

- huvudvärk
- ledvärk
- yrsel
- illamående eller kräkningar.

**Vanliga** (kan förekomma hos upp till 1 av 10 personer):

- diarré
- förhöjda leverenzymmer (visas i blodprover)
- värkande eller ömma muskler (inte orsakat av träning)
- onormalt EKG kallat "QT-förlängning" (kan orsaka svimning). Tala genast med din läkare om du svimmar.

### **Ytterligare biverkningar hos barn**

**Mycket vanliga** (kan förekomma hos fler än 1 av 10 personer)

- förhöjda leverenzymmer (visas i blodprover).

### **Rapportering av biverkningar**

Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar



direkt via **det nationella rapporteringssystemet listat i Appendix V**. Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

## 5. Hur SIRTURO ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på kartongen efter EXP. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Förvaras i originalförpackningen. Tillslut förpackningen väl. Ljuskänsligt. Fuktkänsligt. Avlägsna inte torkmedlet (påse innehållande torkmedel).

Detta läkemedel kan utgöra en miljörisk. Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

## 6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

### Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är bedakilin. Varje tablett innehåller bedakilinfumarat motsvarande 20 mg bedakilin.
- Övriga innehållsämnen är: mikrokristallin cellulosa, krospovidon, kolloidal vattenfri kiseldioxid, hypromellos, polysorbat 20, natriumstearylfumarat.

### Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Odragerad, vit till nästan vit, avlång tablett med en brytskåra på båda sidor, präglad med ”2” och ”0” på den ena sidan och slät på den andra sidan.

Plastburk innehållande 60 tabletter.

### Innehavare av godkännande för försäljning

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

### Tillverkare

Janssen Pharmaceutica NV  
Turnhoutseweg 30  
B-2340 Beerse  
Belgien

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

#### België/Belgique/Belgien

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

#### Lietuva

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

**България**

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

**Česká republika**

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

**Danmark**

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

**Deutschland**

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

**Eesti**

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

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

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

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Magyarország**

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

**Malta**

AM MANGION LTD  
Tel: +356 2397 6000

**Nederland**

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

**Norge**

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

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Italia**

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

**Κύπρος**

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Λτδ  
Τηλ: +357 22 207 700

**Latvija**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom (Northern Ireland)**

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

**Denna bipacksedel ändrades senast**

Detta läkemedel har godkänts enligt reglerna om ”villkorat godkännande för försäljning”. Detta innebär att det väntas komma fler uppgifter om läkemedlet.

Europeiska läkemedelsmyndigheten går igenom ny information om detta läkemedel minst varje år och uppdaterar denna bipacksedel när så behövs.

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>.

## Bipacksedel: Information till patienten

### SIRTURO 100 mg tabletter bedakilin

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Du kan hjälpa till genom att rapportera de biverkningar du eventuellt får. Information om hur du rapporterar biverkningar finns i slutet av avsnitt 4.

#### **Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar ta detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.**

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

#### **I denna bipacksedel finns information om följande:**

1. Vad SIRTURO är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du tar SIRTURO
3. Hur du tar SIRTURO
4. Eventuella biverkningar
5. Hur SIRTURO ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

#### **1. Vad SIRTURO är och vad det används för**

SIRTURO innehåller den aktiva substansen bedakilin.

SIRTURO är en typ av antibiotika. Antibiotika används för att behandla infektioner som orsakas av bakterier.

SIRTURO används för att behandla lungtuberkulos när bakterierna har blivit resistenta mot ett eller flera andra sorters antibiotika. Detta kallas multiresistent lungtuberkulos.

SIRTURO ska alltid tas tillsammans med andra läkemedel för behandling av lungtuberkulos.

SIRTURO används för vuxna och barn (från 5 års ålder som väger minst 15 kg).

#### **2. Vad du behöver veta innan du tar SIRTURO**

##### **Ta inte SIRTURO:**

- om du är allergisk mot bedakilin eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6). Ta inte SIRTURO om detta gäller dig. Om du är osäker, tala med din läkare eller apotekspersonal innan du tar SIRTURO.

##### **Varningar och försiktighet**

Tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska innan du tar SIRTURO om:

- du har haft onormalt hjärt-EKG eller hjärtsvikt
- du har, eller någon i familjen har haft, hjärtproblem, så kallat ”medfött förlängt QT-syndrom”
- du har minskad sköldkörtelfunktion (visas i blodprov)
- du har en leversjukdom eller om du regelbundet dricker alkohol
- du har humant immunbristvirusinfektion (hiv)

Om något av ovan gäller dig (eller om du är osäker), tala med din läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska innan du tar SIRTURO.

### **Barn och ungdomar**

Hos ungdomar som väger 30 till 40 kg förväntades SIRTURO-nivåerna i blodet vara högre än hos vuxna. Detta kan vara förknippat med en ökad risk för onormala elektrokardiogram (EKG)-fynd (QT-förlängning) eller ökade leverenzymmer (visas i blodprov). Tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska innan du tar SIRTURO.

Ge inte detta läkemedel till barn under 5 år eller med en vikt under 15 kg eftersom det inte har studerats hos dessa patienter.

### **Andra läkemedel och SIRTURO**

Andra läkemedel kan påverka SIRTURO. Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel.

Följande är exempel på läkemedel som eventuellt kan påverka eller påverkas av SIRTURO:

<b>Läkemedel (namn på den aktiva substansen)</b>	<b>Läkemedlet används för:</b>
rifampicin, rifapentin, rifabutin	att behandla vissa infektioner såsom tuberkulos (medel mot mykobakterier)
ketokonazol, flukonazol	att behandla svampinfektioner (medel mot svamp)
efavirenz, etravirin, lopinavir/ritonavir	att behandla hiv-infektion (antiretrovirala icke - nukleosid omvänt transkriptashämmare, antiretrovirala proteashämmare)
klofazimin	att behandla vissa infektioner såsom lepra (medel mot mykobakterier)
karbamazepin, fenytoin	att behandla epileptiska anfall (kramplösande medel)
johannesört ( <i>Hypericum perforatum</i> )	att lindra lätt nedstämdhet och lindrig oro (ett växtbaserat läkemedel)
ciprofloxacin, erytromycin, klaritromycin	att behandla bakterieinfektioner (antibakteriella medel)

### **SIRTURO med alkohol**

Du bör undvika att dricka alkohol när du behandlas med SIRTURO.

### **Graviditet och amning**

Om du är gravid eller ammar, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare eller apotekspersonal innan du använder detta läkemedel.

### **Körförmåga och användning av maskiner**

Du kan känna dig yr efter att ha tagit SIRTURO. Om detta händer, kör inte och använd inte maskiner.

### **SIRTURO innehåller laktos**

SIRTURO innehåller ”laktos” (en typ av socker). Om du inte tål eller kan bryta ner vissa sockerarter, tala med din läkare innan du tar detta läkemedel.

## **3. Hur du tar SIRTURO**

Ta alltid detta läkemedel enligt läkarens eller apotekspersonalens anvisningar. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

SIRTURO ska alltid användas i kombination med andra läkemedel avsedda för behandling av tuberkulos. Din läkare bestämmer vilka läkemedel du ska ta tillsammans med SIRTURO.

## **Användning hos barn (5 år och äldre och med en vikt mellan 15 och 20 kg)**

### **Hur mycket du ska ta**

Du ska ta SIRTURO som en 24 veckors behandling.

#### **De första 2 veckorna:**

- Ta 160 mg **en gång dagligen**.

#### **Från vecka 3 till vecka 24:**

- Ta 80 mg en gång per dag fördelat på **3 dagar per vecka**.
- Det måste gå minst 48 timmar mellan varje gång du tar SIRTURO. Till exempel kan du ta SIRTURO på måndagar, onsdagar och fredagar från vecka 3 och framåt.

## **Användning hos barn (5 år och äldre och med en vikt mellan 20 kg och 30 kg)**

### **Hur mycket du ska ta**

Du ska ta SIRTURO som en 24 veckors behandling.

#### **De första 2 veckorna:**

- Ta 200 mg **en gång dagligen**.

#### **Från vecka 3 till vecka 24:**

- Ta 100 mg en gång per dag fördelat på **3 dagar per vecka**.
- Det måste gå minst 48 timmar mellan varje gång du tar SIRTURO. Till exempel kan du ta SIRTURO på måndagar, onsdagar och fredagar från vecka 3 och framåt.

## **Användning hos vuxna och barn (5 år eller äldre och med en vikt på minst 30 kg)**

### **Hur mycket du ska ta**

Du ska ta SIRTURO som en 24 veckors behandling.

#### **De första 2 veckorna:**

- Ta 400 mg **en gång dagligen**.

#### **Från vecka 3 till vecka 24:**

- Ta 200 mg en gång per dag fördelat på **3 dagar per vecka**.
- Det måste gå minst 48 timmar mellan varje gång du tar SIRTURO. Till exempel kan du ta SIRTURO på måndagar, onsdagar och fredagar från vecka 3 och framåt.

Du kan behöva fortsätta behandlingen med andra läkemedel mot tuberkulos i mer än 6 månader. Om du har frågor, kontrollera med din läkare.

### **Intag av detta läkemedel**

- Ta SIRTURO med mat. Maten är viktig för att få rätt mängd läkemedel i kroppen.
- Svälj tabletterna hela med vatten.

### **Om du har tagit för stor mängd av SIRTURO**

Om du har tagit för stor mängd av SIRTURO, ta genast kontakt med läkare eller sjukvård. Ta med dig läkemedelsförpackningen.

### **Om du har glömt att ta SIRTURO**

#### **Under de 2 första veckorna**

- Hoppa över den glömda dosen och ta nästa dos som vanligt.
- Ta inte dubbel dos för att kompensera för glömd dos.

#### **Från vecka 3 och framåt**

- Ta den glömda dosen så snart som möjligt.
- Återuppta därefter behandling enligt schemat, tre gånger per vecka.
- Se till att det går minst 24 timmar mellan den glömda dosen och nästa planerade dos.
- Ta inte mer än den ordinerade veckodosen under en 7-dagarsperiod.

Om du har glömt en dos och du är osäker på vad du ska göra, tala med din läkare eller apotekspersonal.

### **Om du slutar att ta SIRTURO**

Sluta inte ta SIRTURO utan att först ha pratat med din läkare.

Att hoppa över doser eller att inte slutföra hela behandlingsperioden kan:

- göra din behandling ineffektiv och att din tuberkulos kan bli sämre
- öka risken för att bakterierna blir resistenta mot läkemedlet. Det innebär att din sjukdom i framtiden kanske inte går att behandla med SIRTURO eller andra läkemedel.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.

## **4. Eventuella biverkningar**

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

**Mycket vanliga** (kan förekomma hos fler än 1 av 10 personer):

- huvudvärk
- ledvärk
- yrsel
- illamående eller kräkningar

**Vanliga** (kan förekomma hos upp till 1 av 10 personer):

- diarré
- förhöjda leverenzymmer (visas i blodprover)
- värkande eller ömma muskler (inte orsakat av träning)
- onormalt EKG kallat "QT-förlängning" (kan orsaka svimning). Tala genast med din läkare om du svimmar.

### **Ytterligare biverkningar hos barn**

**Mycket vanliga** (kan förekomma hos fler än 1 av 10 personer)

- förhöjda leverenzymmer (visas i blodprover)

### **Rapportering av biverkningar**

Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via det nationella rapporteringssystemet listat i [Appendix V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

## **5. Hur SIRTURO ska förvaras**

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på kartongen efter EXP. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

Detta läkemedel kan utgöra en miljörisk. Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

## 6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

### Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är bedakilin. Varje tablett innehåller bedakilinfumarat motsvarande 100 mg bedakilin.
- Övriga innehållsämnen är: kolloidal vattenfri kiseldioxid, kroskarmellosnatrium, hypromellos, laktosmonohydrat, magnesiumstearat, majsstärkelse, mikrokristallin cellulosa, polysorbat 20.

### Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Odragerad, vit till nästan vit, rund bikonvex tablett, 11 mm i diameter, präglad "T" ovanför "207" på ena sidan och "100" på den andra sidan.

Plastburk innehållande 188 tabletter.

En kartong innehållande 4 blisterstrips som tryckförpackning (innehållande 6 tabletter per strip).

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

### Innehavare av godkännande för försäljning

Janssen-Cilag International NV

Turnhoutseweg 30

B-2340 Beerse

Belgien

### Tillverkare

Janssen Pharmaceutica NV

Turnhoutseweg 30

B-2340 Beerse

Belgien

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

#### **België/Belgique/Belgien**

Janssen-Cilag NV

Tel/Tél: +32 14 64 94 11

[janssen@jacbe.jnj.com](mailto:janssen@jacbe.jnj.com)

#### **Lietuva**

UAB "JOHNSON & JOHNSON"

Tel: +370 5 278 68 88

[lt@its.jnj.com](mailto:lt@its.jnj.com)

#### **България**

„Джонсън & Джонсън България“ ЕООД

Тел.: +359 2 489 94 00

[jjsafety@its.jnj.com](mailto:jjsafety@its.jnj.com)

#### **Luxembourg/Luxemburg**

Janssen-Cilag NV

Tél/Tel: +32 14 64 94 11

[janssen@jacbe.jnj.com](mailto: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](mailto:janssenhu@its.jnj.com)

#### **Danmark**

Janssen-Cilag A/S

Tlf: +45 4594 8282

[jacdk@its.jnj.com](mailto: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

**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

**Nederland**

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

**Norge**

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

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**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

### **Denna bipacksedel ändrades senast**

Detta läkemedel har godkänts enligt reglerna om ”villkorat godkännande för försäljning”. Detta innebär att det väntas komma fler uppgifter om läkemedlet.

Europeiska läkemedelsmyndigheten går igenom ny information om detta läkemedel minst varje år och uppdaterar denna bipacksedel när så behövs.

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>.