

ILISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Tervishoiutöötajatel palutakse teatada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.8.

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

SIRTURO 20 mg tabletid
SIRTURO 100 mg tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

SIRTURO 20 mg tabletid

Üks tablett sisaldab bedakviliinfumaraati koguses, mis vastab 20 mg bedakviliinile (*bedaquilinum*).

SIRTURO 100 mg tabletid

Üks tablett sisaldab bedakviliinfumaraati koguses, mis vastab 100 mg bedakviliinile (*bedaquilinum*).

Teadaolevat toimet omav abiaine

Üks tablett sisaldab 145 mg laktoosi (monohüdraadina).

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

SIRTURO 20 mg tabletid

Tablett.

Valge kuni peaaegu valge piklik katmata tablett (pikkus 12,0 mm x laius 5,7 mm), mille mõlemal küljel on poolitusjoon, ühel küljel on pimetrükk „2“ ja „0“ ja teine külg on sile.

Tableti saab jagada võrdseteks annusteks.

SIRTURO 100 mg tabletid

Tablett.

Katmata, valge kuni peaaegu valge ümmargune kaksikkumer tablett läbimõõduga 11 mm, mille ühel küljel on pimetrükk „T“ ja selle all „207“ ning teisel küljel on „100“.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

SIRTURO on näidustatud ühe osana multiresistentse kopsutuberkuloosi (MDR-TB, *multidrug-resistant tuberculosis*) sobivast kombinatsioonravi skeemist täiskasvanutel ja lastel (5-aastased kuni alla 18-aastased, kehakaaluga vähemalt 15 kg), kui teistsuguse efektiivse raviskeemi koostamine ei ole võimalik resistentsuse või taluvuse probleemide tõttu (vt lõigud 4.2, 4.4 ja 5.1). Antibakteriaalsete ainete kasutamisel tuleb lähtuda kohalikest kehtivatest ravijuhenditest.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi SIRTURO'ga alustab ja jälgib arst, kes on spetsialiseerunud multiresistentse *Mycobacterium tuberculosis*'e infektsioonide ravile.

Sobiva kombinatsioonravi skeemi valikul tuleb arvesse võtta WHO ravijuhendeid.

SIRTURO't kasutada üksnes kombinatsioonis teiste ravimpreparaatidega, mille suhtes patsiendilt võetud MDR-TB isolaadil on *in vitro* tõestatud tundlikkus või kui tundlikkus on tõenäoline. Et tutvuda koos SIRTURO'ga kasutatavate ravimite spetsiifiliste annustamissoovitustega, lugege nende ravimpreparaatide ravimi omaduste kokkuvõtteid.

SIRTURO't on soovitatav manustada otseselt kontrollitava ravina (DOT, *directly observed treatment*).

Annustamine

Täiskasvanud patsiendid

SIRTURO soovitatav annus täiskasvanud patsientidel (18-aastased ja vanemad) on näidatud tabelis 1.

Tabel 1: SIRTURO soovitatav annus täiskasvanud patsientidel

Vanuserühm	Annustamissoovitused	
	1. kuni 2. nädal	3. kuni 24. nädal ^a
Täiskasvanud (18-aastased ja vanemad)	400 mg suukaudselt üks kord ööpäevas	200 mg suukaudselt kolm korda nädalas

^a annuste vahele jääb vähemalt 48 tundi

Ravi SIRTURO'ga kestab kokku 24 nädalat. SIRTURO't võetakse koos toiduga.

Lapsed

SIRTURO soovitatav annus lastel (5-aastased kuni alla 18-aastased) põhineb kehakaalul ja on näidatud tabelis 2.

Tabel 2: SIRTURO soovitatav annus lastel (5-aastased kuni alla 18-aastased)

Kehakaal	Annustamissoovitused	
	1. kuni 2. nädal	3. kuni 24. nädal ^a
15 kg või rohkem kuni vähem kui 20 kg	160 mg suukaudselt üks kord ööpäevas	80 mg suukaudselt kolm korda nädalas
20 kg või rohkem kuni vähem kui 30 kg	200 mg suukaudselt üks kord ööpäevas	100 mg suukaudselt kolm korda nädalas
30 kg või rohkem	400 mg suukaudselt üks kord ööpäevas	200 mg suukaudselt kolm korda nädalas

^a annuste vahele jääb vähemalt 48 tundi

Ravi SIRTURO'ga kestab kokku 24 nädalat. SIRTURO't võetakse koos toiduga.

Ravi kestus

Ravi SIRTURO'ga kestab kokku 24 nädalat. Andmed pikema kestusega ravi kohta on väga piiratud. Kui ravitoime saavutamiseks peetakse vajalikuks pikemat kui 24-nädalast ravi SIRTURO'ga, võib kaaluda pikema kestusega ravi hoolika ohutusjärelvalve all (vt lõik 4.8).

Vahelejäänud annused

Patsientidele tuleb soovitada, et nad võtaksid SIRTURO't täpselt nii nagu on neile välja kirjutatud, et läbida täielik ravikuur.

Kui annus jääb võtmata esimese kahe ravinädala jooksul, ei pea patsient vahele jäänud annust kompenseerima, vaid tuleb jätkata ravi tavalise skeemi alusel.

Kui annus on jäänud võtmata kolmandal ravinädalal või hiljem, peab patsient unustatud annuse võtma nii kiiresti kui võimalik ning seejärel jätkama ravimi võtmist kolm korda nädalas vastavalt raviskeemile. SIRTURO koguanus 7-päevase perioodi jooksul ei tohi ületada soovitatavat nädalast annust (vähemalt 24-tunniste vahedega võtmiskordade vahel).

Eakad (≥ 65 -aastased)

SIRTURO kasutamise kohta eakatel patsientidel on vähe kliinilisi andmeid ($n = 2$).

Maksakahjustus

Kerge või mõõduka maksakahjustusega patsientidel ei ole SIRTURO annust vaja kohandada (vt lõik 5.2). Mõõduka maksakahjustusega patsientidel tuleb SIRTURO't kasutada ettevaatusega (vt lõik 5.2). SIRTURO't ei ole uuritud raske maksakahjustusega patsientidel ja selles patsiendirühmas ei ole ravimit soovitatav kasutada.

Neerukahjustus

Kerge või mõõduka neerukahjustusega patsientidel ei ole nõutav kohandada SIRTURO annust. Raske neerukahjustusega (kreatiniini kliirens < 30 ml/min) või lõppstaadiumis neeruhaigusega, hemodialüüsi või peritoneaaldialüüsi vajavatel patsientidel tuleb SIRTURO't kasutada ettevaatusega (vt lõik 5.2).

Lapsed

SIRTURO ohutus ja efektiivsus lastel vanuses < 5 aastat või kehakaaluga vähem kui 15 kg ei ole veel tõestatud.

Andmed puuduvad.

SIRTURO võib lisada raviskeemi lastele vanuses 5 ja enam aastat, kehakaaluga vähemalt 15 kg, kellel on kinnitatud või tõenäoline MDR-TB haigus, mis on diagnoositud kopsu MDR-TB kliiniliste nähtude ja sümptomite alusel, sobiva epidemioloogilise taustaga ja vastavuses rahvusvaheliste/kohalike juhenditega (vt lõik 4.1).

Manustamisviis

SIRTURO't võetakse suukaudselt koos toiduga, sest koos toiduga manustades suureneb ravimi suukaudne biosaadavus ligikaudu kaks korda (vt lõik 5.2). SIRTURO 100 mg tableti manustamiseks on üks meetod ja SIRTURO 20 mg tableti manustamiseks on neli erinevat võimalust. Kõigi manustamismeetodite puhul tuleb SIRTURO't võtta koos toiduga.

SIRTURO 20 mg tabletid

20 mg tablettide manustamine patsientidele, kes **on** võimelised neelama terveid tablette:

SIRTURO 20 mg tableti saab neelata tervena või jagatuna kaheks võrdseks pooleks piki funktsionaalset poolitusjoont. Tablett võetakse vee ja toiduga.

20 mg tablettide manustamine patsientidele, kes **ei ole** võimelised neelama terveid tablette:

Dispergeeritult vees ja manustatult koos joogi või pehme toiduga

Patsientide jaoks, kellel on raskusi tervete tablettide neelamisel, saab SIRTURO 20 mg tableti dispergeerida vees ja seejärel manustada. Et ravimit oleks lihtsam võtta, võib vees dispergeeritud segu segada veel mõne joogiga (nt vesi, piimatoode, õunamahl, apelsinimahl, jõhvikamahl või karboniseeritud jook) või pehme toiduga (nt jogurt, õunakaste, purustatud banaan või puder) järgmisel viisil:

- Dispergeerida tabletid vees (maksimaalselt 5 tabletti 5 ml vees) joogitassi sees.
- Segada tassi sisu hoolikalt, kuni tabletid on täielikult lagunened, seejärel manustada tassi sisu kohe suukaudselt koos toiduga. Et ravimit oleks lihtsam võtta, võib vees dispergeeritud segu segada veel vähemalt 5 ml joogiga või 1 teelusikatäie pehme toiduga ja seejärel manustada kohe suukaudselt tassi sisu.
- Kui koguanus on rohkem kui 5 tabletti, korrata eespool kirjeldatud ettevalmistavaid samme vastava arvu lisatablettidega, kuni soovitud annus on saavutatud.

- Veenduda, et tassi külge ei jää tabletijääke, loputada tassi joogiga või lisada rohkem pehmet toitu ja manustada kohe suukaudselt tassi sisu.

Purustatult ja segatult pehme toiduga

SIRTURO 20 mg tableti saab purustada ja segada pehme toiduga (nt jogurt, õunakaste, purustatud banaan või puder) vahetult enne kasutamist ning manustada suukaudselt. Veendumaks, et toidunõu külge ei jää tabletijääke, lisada veel pehmet toitu ja manustada kohe toidunõu sisu.

Toitmissondi kaudu manustamise kohta vt lõik 6.6.

SIRTURO 100 mg tabletid

SIRTURO 100 mg tabletid neelatakse tervelt koos veega.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Kliinilised andmed puuduvad SIRTURO kasutamise kohta järgmiste haiguste raviks:

- ekstra-pulmonaarne tuberkuloos (nt kesknärvisüsteemi-, luutuberkuloos);
- infektsioonid, mille tekitajaks on muud mükobakteri liigid kui *Mycobacterium tuberculosis*;
- latentne *Mycobacterium tuberculosis*'e infektsioon.

Kliinilised andmed puuduvad SIRTURO kasutamise kohta osana kombineeritud raviskeemist ravim tundliku *Mycobacterium tuberculosis*'e ravis.

Resistentsus bedakviliini suhtes

Bedakviliini tohib kasutada üksnes sobiva kombinatsioonravi skeemi koosseisus MDR-TB raviks vastavalt ametlike ravijuhendite soovitudele (nt WHO-lt), et hoida ära resistentsuse teket bedakviliini suhtes.

Suremus

120-nädalases C208 uuringus täiskasvanutel manustati SIRTURO't 24 nädala jooksul kombineeritult baasraviga. SIRTURO ravirühmas esines surmajuhte rohkem kui platseeborühmas (vt lõik 5.1). Surmade tasakaalu muutusele ei ole leitud selgitust; ei ole leitud tõendeid põhjuslikust seosest SIRTURO raviga. Lisateavet surmade kohta uuringus C209 vt lõik 5.1.

Kardiovaskulaarne ohutus

Bedakviliin pikendab QTc-intervalli. Elektrokardiogramm tuleb teha enne ravi alustamist ja vähemalt üks kord kuus pärast bedakviliiniga ravi alustamist. Ravieelselt määratakse kaaliumi, kaltsiumi ja magneesiumi sisaldused seerumis ning kui esineb kõrvalekaldeid, siis tuleb need korrigeerida. Kui avastatakse QT-intervalli pikenedamine, tuleb jätkata elektrolüütide monitoorimist (vt lõigud 4.5 ja 4.8).

Bedakviliini manustamisel koos teiste QTc-intervalli pikendavate ravimitega (sealhulgas delamaniid ja levofloksatsiin) ei saa välistada aditiivset või sünergistlikku toimet QT-intervalli pikenedamisele (vt lõik 4.5). Bedakviliini määramisel samaaegselt ravimitega, mis teadaolevalt võivad põhjustada QT-intervalli pikenedamist, on soovitatav ettevaatus. Kui selliste ravimite manustamine koos bedakviliiniga on hädavajalik, siis soovatakse patsiendi kliinilist jälgimist koos sageda elektrokardiogrammi hindamisega.

Juhul kui koos bedakviliiniga on vajalik manustada klofasimiini, on soovitatav patsiendi kliiniline jälgimine, sh sagedad elektrokardiogrammid (vt lõik 4.5).

SIRTURO'ga ei ole soovitatav alustada ravi patsientidel, kellel on mõni järgmistest seisunditest, välja arvatud juhul, kui bedakviliinist saadav kasu kaalub üles potentsiaalsed riskid:

- südamepuudulikkus;
- Fridericia meetodil korrigeeritud QT-intervall (QTcF-intervall) > 450 millisekundit (kinnitatud korduva elektrokardiogrammiga);
- kongenitaalne QT-intervalli pikenemine isiklikus või perekondlikus anamneesis;
- hüpötüreos praegu või anamneesis;
- bradüarütmia praegu või anamneesis;
- *torsade de pointes* anamneesis;
- samaaegselt manustatakse fluorokinoloonantibiootikume, mille kasutamisel on võimalik oluline QT-intervalli pikenemine (st gatifloksatsiin, moksifloksatsiin ja sparfloksatsiin);
- hüpokaleemia.

Ravi SIRTURO'ga tuleb lõpetada, kui patsiendil areneb:

- kliiniliselt oluline ventrikulaarne arütmia;
- QTcF-intervall > 500 millisekundit (kinnitatud korduva elektrokardiogrammiga).

Kui patsient minestab, tuleb teha elektrokardiogramm, et kontrollida võimalikku QT-intervalli pikenemist.

Toimed maksale

Kliinilistes uuringutes täiskasvanutel ja lastel on SIRTURO manustamise ajal koos baasraviskeemiga täheldatud transaminaaside aktiivsuse suurenemist või aminotransferaaside aktiivsuse suurenemist, millega kaasnes üldbilirubiini sisalduse suurenemine enam kui kaks korda üle normi ülemise piiri (vt lõik 4.8). Patsientide seisundit tuleb jälgida kogu ravi kestel, sest maksaensüümide aktiivsuse suurenemine algab hiilivalt ning suureneb 24 nädala jooksul järk-järgult. Sümptomeid ja laboriuuringuid (ALAT, ASAT, alkaalne fosfataas ja bilirubiin) kontrollitakse ravieelselt, ravi ajal üks kord kuus ning vastavalt vajadusele. Kui ASAT või ALAT väärtus ületab viis korda normi ülempiiri, tuleb raviskeem ümber hinnata ning SIRTURO ja/või teised hepatotoksilised baasraviskeemi kuuluvad ravimid tuleb ära jätta.

SIRTURO kasutamise ajal tuleb hoiduda teiste hepatotoksiliste ravimite ja alkoholi kasutamisest, seda eriti vähenenud hepaatilise reserviga patsientidel.

Lapsed

Noorukitel kehakaaluga 30 kuni 40 kg on keskmine kontsentratsioon eeldatavasti suurem kui täiskasvanud patsientidel (vt lõik 5.2). See võib kaasa tuua QT-intervalli pikenemise või maksatoksilisuse riski suurenemise.

Koostoimed teiste ravimpreparaatidega

CYP3A4 indutseerijad

Bedakviliin metaboliseerub CYP3A4 vahendusel. Bedakviliini manustamine koos ravimitega, mis indutseerivad CYP3A4, võib vähendada bedakviliini kontsentratsiooni vereplasmas ja ravitoimet. Bedakviliini manustamisest koos süsteemselt kasutatavate mõõdukate või tugevate CYP3A4 indutseerijatega tuleb seega hoiduda (vt lõik 4.5).

CYP3A4 inhibiitorid

Bedakviliini manustamine koos mõõdukate või tugevate CYP3A4 inhibiitoritega võib suurendada süsteemset ekspositsiooni bedakviliinile, mis võib suurendada kõrvaltoimete riski (vt lõik 4.5). Seega tuleb hoiduda bedakviliini ja mõõdukate või tugevate süsteemselt kasutatavate CYP3A4 inhibiitorite kombinatsiooni kasutamisest kauem kui 14 järjestikuse päeva jooksul. Kui kombinatsiooni kasutamine on vajalik, on soovitatav jälgida sagedamini elektrokardiogrammi ja transaminaaside aktiivsust.

Inimese immuunpuudulikkuse viirusega (HIV) infitseeritud patsiendid

Puuduvad kliinilised andmed bedakviliini ohutuse ja efektiivsuse kohta manustamisel koos retroviirusvastaste ainetega.

Bedakviliini efektiivsuse kohta HIV-infektsiooniga täiskasvanud patsientidel, kes ei saa retroviirusvastast (ARV, *antiretroviral*) ravi, on olemas üksnes vähesed kliinilised andmed. Kõigil neil uuritud patsientidel oli CD4+ rakkude hulk üle 250×10^6 raku liitris (N = 22; vt lõik 4.5).

Laktoositalumatus ja laktaasipuudulikkus

SIRTURO 100 mg tabletid

SIRTURO 100 mg tablett sisaldab laktoosi. Harvaesineva päriliku galaktoositalumatusega, täieliku laktaasipuudulikkusega või glükoos-galaktoosi malabsorptsiooniga patsiendid ei tohi SIRTURO 100 mg tablette kasutada.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Bedakviliini eliminatsiooni *in vivo* ei ole täpselt kirjeldatud. CYP3A4 on peamine CYP isoen süüm, mis osaleb *in vitro* bedakviliini metabolismis ja N-monodesmetüülmetaboliidi (M2) formeerumises. Bedakviliini eritumine uriiniga on marginaalne. Bedakviliin ja M2 ei ole P-glükoproteiini substraadid ega inhibiitorid.

CYP3A4 indutseerijad

Ekspositsioon bedakviliinile võib väheneda ravimi manustamisel koos CYP3A4 indutseerijatega.

Koostoime uuringus bedakviliini üksikannuse ja üks kord ööpäevas manustatava rifampitsiiniga (tugev indutseerija) tervetel täiskasvanud isikutel vähenes ekspositsioon (AUC) bedakviliinile 52% võrra [90% CI (-57; -46)]. Bedakviliini ravitoime võimaliku vähenemise tõttu süsteemse ekspositsiooni vähenemise tagajärjel tuleb hoiduda bedakviliini manustamisest mõõdukate või tugevate süsteemselt kasutatavate CYP3A4 indutseerijatega (nt efavirens, etraviriin, rifamütsiinid sh rifampitsiin, rifapentiin ja rifabutiin, karbamasepiin, fenütoin, naistepuna ürt (*Hypericum perforatum*)).

CYP3A4 inhibiitorid

Ekspositsioon bedakviliinile võib suurendada manustamisel koos CYP3A4 inhibiitoritega.

Bedakviliini lühiajalisel manustamisel koos ketokonasooliga (tugev CYP3A4 inhibiitor) tervetele täiskasvanud isikutele suurenes ekspositsioon (AUC) bedakviliinile 22% võrra [90% CI (12; 32)]. Ketokonasooli või teiste CYP3A4 inhibiitorite pikemaajalisel samaaegsel manustamisel võib täheldada bedakviliini toime tugevnemist.

Puuduvad ohutusandmed bedakviliini mitmekordse annuse uuringutest, milles oleks kasutatud näidustatust suuremaid annuseid. Suurenenud süsteemsest ekspositsioonist tingitud võimalike kõrvaltoimete riski tõttu tuleb hoiduda bedakviliini manustamisest koos mõõdukate või tugevate süsteemselt kasutatavate CYP3A4 inhibiitoritega (nt tsiprofloksatsiin, erütromütsiin, flukonasool, klaritromütsiin, ketokonasool, ritonaviir) kauem kui 14 järjestikuse päeva jooksul. Kui samaaegne manustamine on vajalik, siis on soovitatav sagedam elektrokardiogrammi ja transaminaaside kontrollimine (vt lõik 4.4).

Teised tuberkuloosivastased ravimid

Bedakviliini lühiajalisel manustamisel koos isoniasiid/pürasinamiidiga tervetele täiskasvanud isikutele ei esinenud kliiniliselt olulisi muutusi bedakviliini, isoniasiidi või pürasinamiidi ekspositsioonis (AUC). Isoniasiidi või pürasinamiidi manustamisel koos bedakviliiniga ei ole vaja annuseid kohandada.

Platseebok kontrolliga kliinilistes uuringutes multiresistentse *Mycobacterium tuberculosis*'e infektsiooniga patsientidel ei täheldatud bedakviliini samaaegsel manustamisel märkimisväärtset mõju etambutooli, kanamütsiini, pürasinaamiidi, ofloksatsiini või tsükloseriini farmakokineetikale.

Retroviirusvastased ravimid

Koostoimete uuringus bedakviliini üksikannuse ja lopinaviir/ritonaviiri korduvate annustega täiskasvanutel suurenes ekspositsioon (AUC) bedakviliinile 22% võrra [90% CI (11; 34)]. Koos lopinaviir/ritonaviiriga pikemaajalisel samaaegsel manustamisel võib täheldada rohkem väljendunud mõju bedakviliini ekspositsioonile vereplasmas. Ravimresistentse TB raviskeemi koosseisus bedakviliini koos lopinaviiri/ritonaviiri-põhise retroviirusvastase raviga saanud täiskasvanud patsientide kohta avaldatud andmed näitavad, et bedakviliini 48 tunni ekspositsioon (AUC) suurenes ligikaudu 2 korda. See suurenemine on tõenäoliselt tingitud ritonaviirist. Kui kasu kaalub üles riski, võib SIRTURO't ettevaatusega manustada samaaegselt koos lopinaviir/ritonaviiriga. Bedakviliini ekspositsiooni suurenemist vereplasmas võib eeldada ka bedakviliini manustamisel koos teiste ritonaviiriga võimendatud HIV proteaasi inhibiitoritega. Kuid samaaegse ravi korral lopinaviiri/ritonaviiriga või teiste ritonaviiriga võimendatud HIV proteaasi inhibiitoritega ei ole siiski soovitatav muuta bedakviliini annuseid. Puuduvad andmed, mis toetaksid vähendatud bedakviliini annuse kasutamist sellistel asjaoludel.

Bedakviliini üksikannuse ja nevirapiini korduvate annuste samaaegne manustamine täiskasvanutele ei põhjustanud bedakviliini ekspositsiooni kliiniliselt olulisi muutusi. Puuduvad kliinilised andmed bedakviliini ja retroviirusvastaste ainete samaaegse manustamise kohta inimese immuundefitsiidi viiruse ja multiravimresistentse *Mycobacterium tuberculosis*'e koinfektsiooniga täiskasvanud patsientidel (vt lõik 4.4). Efavirens on CYP3A4 aktiivsuse mõõdukas indutseerija. Selle ravimi manustamine koos bedakviliiniga võib põhjustada bedakviliini ekspositsiooni vähenemist ja toime kadumist ning on seetõttu mittesoovitav.

QT-intervalli pikendavad ravimid

On olemas piiratud teave võimalike farmakodünaamiliste koostoimete kohta bedakviliini ja QT-intervalli pikendavate ravimite vahel. Täiskasvanutel läbi viidud koostoimeuuringus bedakviliini ja ketokonasooliga täheldati bedakviliini ja ketokonasooli kombinatsiooni korduva annustamise järel suuremat mõju QTc-intervallile võrreldes kummagi ravimi korduva eraldi annustamisega. Bedakviliini manustamisel koos teiste ravimitega, mis pikendavad QT-intervalli, ei saa välistada aditiivset või sünergistlikku QT-intervalli pikendavat toimet ning soovitatav on sage jälgimine (vt lõik 4.4).

QT-intervall ja samaaegne klofasimiini kasutamine

IIb faasi avatud uuringus leiti, et 17 täiskasvanud isikul, kes 24. nädalal kasutasid samaaegselt klofasimiini, oli QTcF keskmine suurenemine (keskmine muutus võrreldes referentsväärtusega 31,9 millisek) ulatuslikum võrreldes isikutega, kes 24. nädalal ei kasutanud samaaegselt klofasimiini (keskmine muutus võrreldes referentsväärtusega 12,3 millisek) (vt lõik 4.4).

Lapsed

Koostoimete uuringud on läbi viidud ainult täiskasvanutel.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

SIRTURO kasutamise kohta rasedatel naistel on vähe andmeid. Loomkatsed ei näita otsest või kaudset kahjulikku toimet reproduktiivsusele (vt lõik 5.3).

Ettevaatusena peab vältima SIRTURO kasutamist raseduse ajal, välja arvatud juhul kui ravist saadav kasu kaalub üles riskid.

Imetamine

Bedakviliin eritub rinnapiima. Avaldatud piiratud kirjandusandmete alusel on bedakviliini kontsentratsioonid rinnapiimas suuremad kui ema plasmas. Ühel rinnaga toidetud imikul oli ühekordne juhuslik bedakviliini kontsentratsioon plasmas sarnane ema plasmakontsentratsiooniga; ema rinnapiimas oli bedakviliini kontsentratsioon suur, rinnapiima-plasma suhtega 14:1. See on kooskõlas loomkatsetest saadud andmetega (vt lõik 5.3). Olemasolevad andmed viitavad, et rinnaga toidetud lastel võivad süsteemsed ekspositsioonid jõuda sarnase tasemeni kui imetavatel emadel, kes saavad ravi bedakviliiniga. Sellise ekspositsiooni kliinilised tagajärjed on teadmata. Bedakviliiniga ravi saavad naised ei tohi last rinnaga toita.

Fertiilsus

Bedakviliini toime kohta inimese fertiilsusele puuduvad andmed. Emastel rottidel ei mõjutanud ravi bedakviliiniga paaritumist ega fertiilsust, kuid isastel rottidel täheldati siiski teatud toimeid (vt lõik 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Bedakviliin mõjutab kergelt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet. Mõnedel bedakviliini võtvatel patsientidel on teatatud peeringlusest; patsiendi autojuhtimise ja masinate käsitlemise võime hindamisel tuleb sellega arvestada (vt lõik 4.8).

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

SIRTURO kõrvaltoimed on tuvastatud IIb faasi (nii kontrolliga kui ka kontrollrühmata, C208 ja C209) kliiniliste uuringute koondandmete alusel, mis hõlmasid andmeid 335 täiskasvanud patsiendi kohta, kes said SIRTURO't kombineeritult tuberkuloosiravimite baasraviskeemiga. Kõrvaltoime ja SIRTURO vahelise põhjusliku seose hindamisel ei piiratud nende uuringutega, vaid kasutati ka täiskasvanute I ja IIa faasi uuringute ohutuse koondandmete kokkuvõtet. Kõige sagedamad kõrvaltoimed (> 10,0% patsientidest) kontrolliga uuringutes ravi ajal SIRTURO'ga olid iiveldus (35,3% SIRTURO rühmas vs. 25,7% platseebo rühmas), artralgia (29,4% vs. 20,0%), peavalu (23,5% vs. 11,4%), oksendamine (20,6% vs. 22,9%) ja peeringlus (12,7% vs. 11,4%). Et tutvuda koos SIRTURO'ga kasutatavate ravimite kõrvaltoimetega, lugege nende preparaate ravimi omaduste kokkuvõtteid.

Kõrvaltoimete loetelu tabelis

Kõrvaltoimed, millest teatati SIRTURO kasutamisel kontrolliga uuringutes 102 SIRTURO'ga ravi saanud täiskasvanud patsiendil, on esitatud allolevas tabelis.

Kõrvaltoimed on loetletud vastavalt organsüsteemi klassile ja esinemissagedusele. Esinemissagedused on defineeritud järgnevalt: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$) ja aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$).

Organsüsteemi klass	Esinemissageduse kategooria	Kõrvaltoimed
Närvisüsteemi häired	Väga sage	Peavalu, peeringlus
Südame häired	Sage	QT-intervalli pikenemine elektrokardiogrammil
Seedetrakti häired	Väga sage	Iiveldus, oksendamine
	Sage	Kõhulahtisus
Maksa ja sapiteede häired	Sage	Transaminaaside aktiivsuse suurenemine*
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused	Väga sage	Artralgia
	Sage	Müalgia

* Termin „transaminaaside aktiivsuse suurenemine“ tähistas ASAT suurenemist, ALAT suurenemist, maksaensüümide

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Kardiovaskulaarsed toimed

Kontrolliga IIB faasi uuringus (C208) täheldati QTcF-intervalli keskmist suurenemist võrreldes ravieelsega alates esimesest ravieelsest kontrollimisest (1. nädalal oli see 9,9 millisekundit SIRTURO rühmas ja 3,5 millisekundit platseeborühmas). 24-nädalase ravi jooksul SIRTURO'ga oli suurim QTcF-intervalli keskmine suurenemine ravieelsega võrreldes 15,7 millisekundit (18. nädalal). Pärast SIRTURO'ga ravi lõppemist (st pärast 24. nädalat) muutusid QTcF-intervalli pikenedes SIRTURO rühmas järk-järgult vähem väljendunuks. Platseeborühmas oli suurim QTcF-intervalli keskmine suurenemine ravieelsega võrreldes esimese 24 nädala jooksul 6,2 millisekundit (samuti 18. nädalal) (vt lõik 4.4).

IIB faasi avatud uuringus (C209), milles ravivõimaluseta patsiendid said teisi QT-intervalli pikendavaid ravimeid, mida kasutatakse tuberkuloosi raviks (sh klofasimiin), põhjustas SIRTURO samaaegne kasutamine täiendavat QT-intervalli pikenedes, mis oli proportsionaalne raviskeemi kuuluvate QT-intervalli pikendavate ravimite arvuga.

Patsientidel, kes said vaid SIRTURO't, ilma teiste QT-intervalli pikendavate ravimiteta, pikenes QTcF maksimaalne keskmine väärtus ravieelsega võrreldes 23,7 millisekundit ning QT-intervalli pikkus ei ületanud 480 millisekundit. Patsientidel, kes said lisaks vähemalt 2 muud QT-intervalli pikendavat ravimit, pikenes QTcF maksimaalne keskmine väärtus ravieelsega võrreldes 30,7 millisekundit ning ühel patsiendil pikenes QTcF rohkem kui 500 millisekundit.

Ohutuse andmebaasis ei ole dokumenteeritud *torsade de pointes*'i juhtusid (vt lõik 4.4). Lisateave samaaegselt klofasimiini kasutavate patsientide kohta vt lõik 4.5 „QT-intervall ja samaaegne klofasimiini kasutamine“.

Transaminaaside aktiivsuse suurenemine

Uuringus C208 (1. ja 2. osa) arenes aminotransferaaside aktiivsuse suurenemine vähemalt 3 x ULN (*upper limit normal*, normi ülempiir) sagedamini SIRTURO ravirühmas võrreldes platseeborühmaga (11/102 [10,8%] *versus* 6/105 [5,7%]). SIRTURO ravirühmas esines aktiivsuse suurenemine enamasti 24 ravinädala jooksul ning oli pöörduv. Uuringu C208 2. osa uuringufaasis teatati aminotransferaaside aktiivsuse suurenemisest 7/79 (8,9%) patsiendil SIRTURO ravirühmas ja 1/81 (1,2%) platseeborühmas.

Lapsed

Bedakviliini ohutushindamine põhineb andmetel, mis saadi 30 lapselt vanuses 5 või enam aastat, kellel oli kinnitatud või tõenäoline MDR-TB infektsioon (vt lõik 5.1).

Üldiselt ei esinenud erinevusi 14-aastaste kuni alla 18-aastaste noorukite (N=15) ohutusprofiilis võrreldes täiskasvanute vanuserühmas täheldatuga.

5-aastastel kuni alla 11-aastastel lastel (N=15) olid kõige sagedamad kõrvaltoimed seotud maksaensüümide aktiivsuse suurenemisega (5/15; 33%), millest teatati kui ALAT/ASAT aktiivsuse suurenemise ja hepatotoksilisusena; hepatotoksilisuse tõttu lõpetati ravi SIRTURO'ga kolmel patsiendil. Maksaensüümide aktiivsuse suurenemine oli pöörduv pärast SIRTURO ja baasraviskeemi katkestamist. Nende 15 lapse hulgas ei esinenud ravi ajal SIRTURO'ga surmajuhtusid.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt V lisa) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Kliiniliste uuringute jooksul ei teatud tahtlikust ega tahtmatust bedakviliini üleannustamisest. SIRTURO ühekordse annuse 800 mg saanud 44 tervel täiskasvanud isikul läbi viidud uuringus täheldatud kõrvaltoimed olid kooskõlas nendega, mida täheldati kliinilistes uuringutes soovitatud annuste kasutamisel (vt lõik 4.8).

Puudub SIRTURO akuutse üleannustamise ravikogemus. Tahtmatul või juhuslikul üleannustamisel tuleb rakendada üldiseid ravivõtteid eluliste funktsioonide toetamiseks, sh eluliste funktsioonide jälgimine ja elektrokardiogrammi (QT-intervalli) monitoorimine. Edasine ravi toimub vastavalt kliinilisele näidustusele või riikliku mürgistuskeskuse (kui see on olemas) soovitudele. Bedakviliin seondub ulatuslikult valkudega, seetõttu ei ole bedakviliini ilmselt võimalik dialüüsi abil vereplasmast olulisel määral eemaldada. Tuleb kaaluda kliinilist jälgimist.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: mükobakterivastased ained, tuberkuloosi raviks kasutatavad ained, ATC-kood: J04AK05

Toimemehhanism

Bedakviliin on diarüülkinoliin. Bedakviliin inhibeerib spetsiifiliselt mükobakteriaalse ATP (adenosiin 5'-trifosfaadi) süntetaasi, mis on hädavajalik ensüüm energia tootmiseks *Mycobacterium tuberculosis*'ele. ATP süntetaasi inhibeerimise tagajärjeks on bakteritsiidne toime nii replitseeruvate kui ka mittereplitseeruvate tuberkuloosibakterite suhtes.

Farmakodünaamilised toimed

Bedakviliinil on *Mycobacterium tuberculosis*'e vastane toime nii ravimtundlike kui ka resistentsete tüvede puhul (multiresistentsed, sh preekstensiivseltresistentsed, ekstensiivselt resistentset tüved) minimaalse inhibeeriva kontsentratsiooni (MIK) juures vahemikus $\leq 0,008 \dots 0,12$ mg/l. *N*-monodesmüülmetaboliit (M2) arvatavasti ei soodusta olulisel määral kliinilist efektiivsust, sest sellel on eelühendiga võrreldes madalam keskmine ekspositsioon inimesel (23% kuni 31%) ja nõrgem antimükobakteriaalne toime (3 kuni 6 korda nõrgem).

Bedakviliini intratsellulaarne bakteritsiidne toime primaarsetes peritoneaalsetes makrofaagides ja makrofaagilaadsetes rakkudes oli tugevam kui ekstratsellulaarne toime. Bedakviliin on bakteritsiidne ka dormantsete (mittereplitseeruvate) tuberkuloosi bakterite suhtes. Bedakviliini bakteritsiidne ja steriliseeriv toime on tõestatud TB infektsiooni hiiremudelil.

Bedakviliinil on paljudele mittetuberkuloossetele mükobakterite liikidele bakteriostaatiline toime. *Mycobacterium xenopi*, *Mycobacterium novocastrense*, *Mycobacterium shimoidei* ja mittemükobakterite liike peetakse bedakviliini suhtes loomupäraselt resistentseteks.

Farmakokineetika/farmakodünaamika suhe

Raviannuse korral saavutatud kontsentratsioonide vahemikus ei täheldatud patsientidel farmakokineetika/farmakodünaamika vahelist seost.

Resistentsuse mehhanismid

Omandatud resistentsuse mehhanismideks, mis mõjutavad bedakviliini MIK väärtusi, on mutatsioonid *atpE* geenis, mis kodeerib ATP süntetaasi sihtmärki ning *Rv0678* geenis, mis reguleerib ekspressiooni MmpS5-MmpL5 väljavoolupumbas. Prekliinilistes uuringutes loodud sihtmärgipõhised mutatsioonid

viisid bedakviliini MIK väärtuste 8- kuni 133-kordse suurenemiseni, mille tulemuseks olid MIK väärtused vahemikus 0,25 kuni 4 mg/l. Väljavoolupõhiseid mutatsioone täheldati nii prekliinilistel kui ka kliinilistel isolaatidel. Need põhjustasid bedakviliini MIK-ide 2- kuni 8-kordse suurenemise, mille tulemuseks olid bedakviliini MIK väärtused vahemikus 0,25 kuni 0,5 mg/l. Enamikul isolaatidel, mis on fenotüüpselt bedakviliini suhtes resistentsed, on ristuv resistentsus klofasimiini suhtes. Klofasimiini suhtes resistentsed isolaadid võivad siiski olla tundlikud bedakviliini suhtes.

Kõrgete ravieelsete bedakviliini MIK väärtuste, *Rv0678* põhiste mutatsioonide ravieelse esinemise ja/või ravijärgselt suurenenud bedakviliini MIK väärtuste mõju mikrobioloogilistele tulemustele on ebaselge, sest II faasi uuringutes esines selliseid juhte vähe.

Tundlikkuse piirid tundlikkuse testimisel

Võimalusel peab kliinilise mikrobioloogia labor varustama arsti lepingulistes haiglates kasutatavate antimikroobsete ravimite *in vitro* tundlikkuse testide tulemustega perioodiliste teatiste näol, milles kirjeldatakse nosokomiaalsete ja keskkonnatekkeliste patogeenide tundlikkust. Nende teadete alusel saab arst koostada raviks kasutatavad antibakteriaalsete ravimite kombinatsioonid.

Tundlikkuse piirid

Minimaalse inhibeeriva kontsentratsiooni (MIK) tundlikkuse piirid on järgmised:

Epidemioloogiline läviväärtus (ECOFF)	0,25 mg/l
Kliinilised tundlikkuse piirid	T ≤ 0,25 mg/l; R > 0,25 mg/l
T = tundlik	
R = resistentne	

Tavapärased tundlikud liigid

Mycobacterium tuberculosis

Loomupärased resistentsed organismid

Mycobacterium xenopi

Mycobacterium novocastrense

Mycobacterium shimoidei

Mittemükobakteriaalsed liigid

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Kasutatud resistentsuse kategooriad on defineeritud järgnevalt:

Multiresistentne *Mycobacterium tuberculosis* (MDR_{H&R}-TB): isolaat on resistentne vähemalt isoniasiidile ja rifampitsiini suhtes, kuid tundlik fluorokinoloonide ja teise rea süsteravimite suhtes. Preekstensiivselt resistentne tuberkuloos (pre-XDR-TB): isolaat on resistentne isoniasiidile, rifampitsiini ja *kas* kõigi fluorokinoloonide või vähemalt ühe teise rea süsteravimi suhtes (kuid mitte korraga nii fluorokinoloonide kui ka teise rea süsteravimi suhtes). Ekstensiivselt resistentne tuberkuloos (XDR-TB): isolaat on resistentne isoniasiidile, rifampitsiini, kõigi fluorokinoloonide ja vähemalt ühe teise rea süsteravimi suhtes.

IIb faasi platseebokontrolliga topeltpimedas randomiseeritud uuringus (C208) hinnati SIRTURO antibakteriaalset toimet, ohutust ja taluvust äsja diagnoositud täiskasvanud patsientidel, kelle rögas oli leitud mikroskoopilisel uuringul positiivne MDR_{H&R}- ja pre-XDR-TB. Patsiendid said kas SIRTURO't (n = 79) või platseebot (n = 81) 24 nädala jooksul, mõlemat kombineeritult koos 5 ravimit sisaldava baasraviga (BR), milleks olid etionamiid, kanamütsiin, pürasinaamiid, ofloksatsiin ja tsükloseriin/terisidoon. 24-nädalase uuringuperioodi lõppemisel jätkati baasraviga 18 kuni 24 kuud, et teostada täielik multiresistentse *Mycobacterium tuberculosis*'e ravikuur. Lõplik hindamine toimus 120. nädalal. Peamised demograafilised näitajad olid järgmised: 63,1% oli meessoost, vanuse mediaan oli 34 aastat, 35% olid mustanahalised ja 15% patsientidest olid HIV-positiivsed. Kaverne esines ühes kopsus 58% ja mõlemas kopsus 16% patsientidest. Täieliku resistentsuse kriteeriumitele vastavatest

patsientidest 76% (84/111) olid infitseerunud MDR_{H&R}-TB tüvega ja 24% (27/111) pre-XDR-TB tüvega.

SIRTURO't manustati 400 mg üks kord ööpäevas kahe esimese nädala jooksul ja seejärel 200 mg kolm korda nädalas järgmise 22 nädala jooksul.

Esmaseks tulemusnäitajaks oli aeg rögakultuuri konversioonini (st ajavahemik esimese SIRTURO annuse manustamisest kuni hetkeni, mil oli saadud kaks järjestikust negatiivset röga märgkultuuri vastust, mis olid võetud uuringuks vähemalt 25-päevase vahega) ravi ajal SIRTURO'ga või platseeboga (aja mediaan konversioonini oli SIRTURO rühmas 83 päeva, platseebo rühmas 125 päeva (riski suhe, 95% CI: 2,44 [1,57; 3,80]), $p < 0,0001$).

SIRTURO rühmas ei täheldatud või täheldati minimaalseid erinevusi kultuuri konversiooni määrades ja ajas kultuuri konversioonini patsientide vahel, kellel oli kas pre-XDR-TB või MDR_{H&R}-TB.

Ravivastuse määrad 24. nädalal ja 120. nädalal (st ligikaudu 6 kuud pärast kogu ravi lõpetamist) on esitatud tabelis 3.

Tabel 3: Kultuuri konversiooni staatus				
Kultuuri konversiooni staatus, n (%)	mITT populatsioon			
	N	SIRTURO/BR	N	Platseebo/BR
Ravile allunute hulk 24. nädalal	66	52 (78,8%)	66	38 (57,6%)
MDR _{H&R} -TB'ga patsiendid	39	32 (82,1%)	45	28 (62,2%)
pre-XDR-TB'ga infitseerunud patsiendid	15	11 (73,3%)	12	4 (33,3%)
Ravile mitteallunute* hulk 24. nädalal	66	14 (21,2%)	66	28 (42,4%)
Ravile allunute hulk 120. nädalal	66	41 (62,1%)	66	29 (43,9%)
MDR _{H&R} -TB'ga patsiendid	39 [#]	27 (69,2%)	46 ^{# §}	20 (43,5%)
pre-XDR-TB'ga infitseerunud patsiendid	15 [#]	9 (60,0%)	12 [#]	5 (41,7%)
Ravile mitteallunute* hulk 120. nädalal	66	25 (37,9%)	66	37 (56,1%)
<i>Konversiooni ebaõnnestumine</i>	66	8 (12,1%)	66	15 (22,7%)
<i>Retsidiiv</i> [†]	66	6 (9,1%)	66	10 (15,2%)
<i>Ravi katkestatud, kuid konverteerunud</i>	66	11 (16,7%)	66	12 (18,2%)

* Patsiendid, kes surid uuringu ajal või katkestasid uuringu, loeti ravile mitteallunuteks.

[†] Retsidiivina defineeriti uuringus positiivne rögakultuur pärast ravi või ravi ajal pärast eelnevat rögakultuuri konversiooni.

[#] Resistentsuse aste, mis põhineb kesklabori ravim tundlikkuse testimistulemustel, puudus 20 uuritava mITT populatsioonist (12 SIRTURO rühmas ja 8 platseeborühmas). Need uuritavad eemaldati alarühma analüüsist, mille aluseks on resistentsuse aste *Mycobacterium tuberculosis* tüve suhtes.

[§] Pärast 24. nädala vahekokkuvõtet saadi kesklabori ravim tundlikkuse uuringutulemused veel ühe platseeborühma uuritava kohta.

Avatud uuring C209 hindas SIRTURO ravi ohutust, taluvust ja efektiivsust osana individualiseeritud raviskeemist 233 täiskasvanud patsiendil, kelle röga mikroskoopiline uuring osutus positiivseks 6 kuu

jooksul enne skriinimist. Selles uuringus osalesid patsiendid, kes esindasid kõiki kolme resistentsuse kategooriat (MDR_{H&R}-, pre-XDR- ja XDR-TB).

Esmaseks efektiivsuse tulemusnäitajaks oli rögakultuuri konversioon ravi ajal SIRTURO'ga (mediaan 57 päeva, 205 patsiendi kohta, kellelt on saadud piisavad andmed). 24. nädalal esines rögakultuuri konversioon 163 patsiendil 205st (79,5%). 24. nädalal olid konversiooni määrad suurimad (87,1%; 81/93) MDR_{H&R}-TB patsientidel, 77,3% (34/44) pre-XDR-TB patsientidel ja kõige väiksemad (54,1%; 20/37) XDR-TB patsientidel. Resistentsuse aste, mis põhineb kesklabori ravim tundlikkuse testimistulemustel, puudus 32 uuritava ITT populatsioonist. Need uuritavad eemaldati alarühma analüüsist, mille aluseks on resistentsuse aste *Mycobacterium tuberculosis* tüve suhtes.

120. nädalal esines rögakultuuri konversioon 148 patsiendil 205-st (72,2%). 120. nädalal olid konversiooni määrad suurimad (73,1%; 68/93) MDR_{H&R}-TB patsientidel, 70,5% (31/44) pre-XDR-TB patsientidel ja kõige väiksemad (62,2%; 23/37) XDR-TB patsientidel.

Ravivastuse määrad olid nii 24. nädalal kui 120. nädalal kõrgemad patsientidel, kelle baasraviskeemis oli 3 või rohkem *in vitro* potentsiaalselt toimivat toimeainet.

163 patsiendist, kes allusid ravile 24. nädalal, allus 120. nädalal endiselt ravile 139 patsienti (85,3%). Kakskümmend neli neist 24. nädalal ravile allunutest (14,7%) loeti 120. nädalal ravile allumatuteks, kellest 19 patsienti olid uuringu enneaegselt katkestanud kultuuri konversiooni ajal ja 5 patsiendil tekkis retsidiiv. 42 patsiendist, kes olid ravile allumatud 24. nädalal, kinnitati kultuuri konversiooni ilmumine pärast 24. nädalat (s.o pärast bedakviliini annustamise lõpetamist, aga baasraviskeemi jätkamisel) 9 patsiendil (21,4%) ja see püsis 120. nädalal.

Suremus

IIb faasi randomiseeritud uuringus (C208, 2. osa) täheldati SIRTURO ravirühmas (12,7%; 10/79 patsiendist) suremuse tõusu võrreldes platseeborühmaga (3,7%; 3/81 patsiendist). Pärast 120. nädalat teatati ühest surmajuhtumist SIRTURO ravirühmas ja ühest surmajuhtumist platseeborühmas. SIRTURO rühmas esinesid kõik viis tuberkuloosist tingitud surmajuhtumit patsientidel, kellel viimasel visiidil oli rögakultuuri staatus „konverteerumata“. Ülejäänud SIRTURO rühma patsientide surmajuhtude põhjusteks olid alkoholimürgistus, hepatiit/maksatsirroos, septiline šokk/peritoniit, tserebrovaskulaarne sündmus ning liiklusõnnetus. Üks kümnest surmajuhtumist SIRTURO rühmas (alkoholimürgistuse tagajärjel) toimus 24-nädalase raviperioodi jooksul. Ülejäänud üheksa surmajuhtumit SIRTURO ravirühmas leidsid aset pärast selle toimeainega ravikuuri lõpetamist (86...911 päeva pärast ravi SIRTURO'ga; mediaan 344 päeva). Täheldatud kahe rühma surmajuhtumite lahknevuse põhjus ei ole teada. Lisaks ei esinenud surmajuhtumitel nähtavat seost rögakultuuri konversiooniga, retsidiividega, tundlikkusega teiste tuberkuloosi raviks kasutatud ravimite suhtes, inimese immuunpuudulikkuse viiruse staatusega või haiguse raskusastmega. Uuringu jooksul ei esinenud tõendeid varasema olulise QT-intervalli pikenemise või kliiniliselt olulise südame rütmihäire esinemise kohta ühelgi patsiendil nendest, kes surid.

IIb faasi avatud uuringus (C209) suri 6,9% (16/233) patsientidest. Uuriija teadete kohaselt oli kõige sagedamaks surma põhjuseks tuberkuloos (9 patsienti). Kõik tuberkuloosi tõttu surnud patsiendid peale ühe olid konverteerumata või esines retsidiiv. Ülejäänud patsientide surmapõhjused olid erinevad.

Lapsed

SIRTURO farmakokineetikat, ohutust ja taluvust kasutamisel koos baasraviskeemiga hinnati uuringus C211, mis oli üheharuline avatud paljude kohortidega II faasi uuring 30 patsiendil, kellel oli kinnitatud või tõenäoline MDR-TB infektsioon.

Lapsed (12-aastased kuni alla 18-aastased)

Viieteistkümne patsiendi mediaanne vanus oli 16 aastat (vahemik: 14...17 aastat), kehakaal 38...75 kg, uuritavatest 80% olid naissoost, 53,3% mustanahalised ja 13,3% asiaadid. Patsiendid pidid saama ravi

SIRTURO'ga vähemalt 24 nädalat manustatuna 400 mg üks kord ööpäevas esimese kahe nädala jooksul ning 200 mg kolm korda nädalas järgneva 22 nädala jooksul, kasutades 100 mg tablette.

Ravieelselt kopsu MDR-TB külvi positiivse tulemusega patsientide alarühmas saavutati bedakviliini sisaldava raviskeemiga 24. nädalaks külvi muutumine negatiivseks 75,0%-l (6/8 mikrobioloogiliselt hinnatavast patsiendist) patsientidest.

Lapsed (5-aastased kuni alla 12-aastased)

Viieteistkümne patsiendi mediaanne vanus oli 7 aastat (vahemik 5...10 aastat), kehakaal 14...36 kg, uuritavatest oli 60% naissoost, 60% mustanahalised, 33% valged ja 7% asiaadid. Patsiendid pidid saama ravi SIRTURO'ga vähemalt 24 nädalat manustatuna 200 mg üks kord ööpäevas esimese kahe nädala jooksul ning 100 mg kolm korda nädalas järgneva 22 nädala jooksul, kasutades 20 mg tablette.

Ravieelselt kopsu MDR-TB külvi positiivse tulemusega patsientide alarühmas saavutati bedakviliini sisaldava raviskeemiga 24. nädalaks külvi muutumine negatiivseks 100%-l (3/3 mikrobioloogiliselt hinnatavast patsiendist) patsientidest.

Euroopa Ravimiamet on peatanud kohustuse esitada SIRTURO'ga läbi viidud uuringute tulemused laste ühe või mitme alarühma kohta multiresistentse *Mycobacterium tuberculosis*'e ravi korral (teave lastel kasutamise kohta: vt lõik 4.2).

Ravimpreparaat on saanud müügiloa tingimusliku heakskiidu alusel.

See tähendab, et selle ravimpreparaadi omaduste kohta oodatakse lisatõendeid.

Euroopa Ravimiamet vaatab vähemalt igal aastal läbi ravimpreparaadi kohta saadud uue teabe ja vajaduse korral ravimi omaduste kokkuvõtet ajakohastatakse.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Bedakviliini farmakokineetilisi omadusi on hinnatud täiskasvanud tervetel isikutel ning 5-aastastel ja vanematel multiresistentse tuberkuloosi infektsiooniga patsientidel. Multiresistentse tuberkuloosi infektsiooniga patsientidel oli ekspositsioon bedakviliinile madalam kui tervetel isikutel.

Imendumine

Maksimaalsed kontsentratsioonid vereplasmas (C_{max}) saavad tüüpiliselt ligikaudu 5 tundi pärast annustamist. C_{max} ja vereplasma aja-kontsentratsioonikõvera alune pindala (AUC) suurenesid proportsionaalselt kuni suurima uuritud annuseni (700 mg ühekordne annus ja korduvad annused 400 mg üks kord ööpäevas). Bedakviliini manustamine koos toiduga suurendas suhtelist biosaadavust ligikaudu kaks korda võrreldes tühja kõhuga manustamisega. Seega tuleb bedakviliini võtta koos toiduga, et parandada ravimi suukaudset biosaadavust.

Jaotumine

Kõigil testitud liikidel, sh inimestel on bedakviliini seonduvus vereplasma proteiinidega > 99,9%. *N*-monodesmetüülmetaboliidi (M2) seonduvus vereplasma valkudega on inimestel vähemalt 99,8%. Loomadel jaotuvad bedakviliin ja selle aktiivne *N*-monodesmetüülmetaboliit (M2) ulatuslikult enamikku kudedest, kuid ajukoes oli jaotumine siiski vähene.

Biotransformatsioon

CYP3A4 oli peamine CYP isoensüüm, mis osales *in vitro* bedakviliini metabolismis ja *N*-monodesmetüülmetaboliidi (M2) moodustumises.

Bedakviliin ei inhibeerinud *in vitro* olulisel määral ühegi testitud CYP450 ensüümi aktiivsust (CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8/9/10, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4, CYP3A4/5 ja CYP4A) ja ei indutseerinud CYP1A2, CYP2C9 ega CYP2C19 aktiivsust.

Bedakviliin ja M2 ei olnud P-gp substraadid *in vitro*. Bedakviliin oli *in vitro* nõrk OCT1, OATP1B1 ja OATP1B3 substraat, samas kui M2 ei olnud. Bedakviliin ei olnud MRP2 ja BCRP substraat *in vitro*. Bedakviliin ja M2 ei inhibeerinud *in vitro* P-gp transportvalke OATP1B1, OATP1B3, BCRP, OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, MATE1 ja MATE2 kliiniliselt olulistest kontsentratsioonides. Ühes *in vitro* uuringus näidati bedakviliini potentsiaali pärssida BCRP-d kontsentratsioonide juures, mis saavad soolestikus pärast ravimi suukaudset manustamist. Selle leiu kliiniline tähendus on teadmata.

Eritumine

Prekliiniliste uuringute alusel elimineerub põhiline osa manustatud annusest väljaheitega. Kliinilistes uuringutes moodustas muutumatu bedakviliini renaalne eritumine < 0,001% annusest. See näitas, et muutumatu toimeaine renaalne eritumine on vähetähtis. C_{max} saavutamise järel vähenevad bedakviliini kontsentratsioonid trieksponeentsiaalselt. Nii bedakviliini kui aktiivse *N*-monodesmetüülmetaboliidi (M2) keskmine terminaalne eliminatsiooni poolväärtusaeg oli ligikaudu 5 kuud (vahemikus 2 kuni 8 kuud). See pikk terminaalne eliminatsioonifaas peegeldab tõenäoliselt bedakviliini ja M2 aeglast vabanemist perifeersetest kudedest.

Patsientide erirühmad

Maksakahjustus

SIRTURO ühekordse annuse uuring 8 mõõduka maksakahjustusega isikul (Child-Pugh B) näitas, et bedakviliini ja M2 ekspositsioonid (AUC_{67h}) olid 19% väiksemad võrreldes tervete uuritavatega. Kerge kuni mõõduka maksakahjustusega patsientide puhul ei peeta annuse kohandamist vajalikuks. Bedakviliini ei ole uuritud raske maksakahjustusega patsientidel (vt lõik 4.2).

Neerukahjustus

SIRTURO't on uuritud peamiselt normaalse neerufunktsiooniga patsientidel. Muutumatu bedakviliini renaalne eritumine on ebaoluline (< 0,001%).

Populatsiooni farmakokineetika analüüs 200 mg SIRTURO't kolm korda nädalas saanud tuberkuloosipatsientidel näitas, et kreatiniini kliirens (vahemikus 40 kuni 227 ml/min) ei mõjutanud bedakviliini farmakokineetilisi omadusi. Seetõttu võib eeldada, et kerge või mõõdukas neerukahjustus ei oma kliiniliselt olulist mõju bedakviliini ekspositsioonile. Raske neerukahjustusega (kreatiniini kliirens < 30 ml/min) või hemodialüüsi/peritoneaaldialüüsi vajavatel lõppstaadiumis neeruhaigusega patsientidel võivad bedakviliini kontsentratsioonid siiski suurendada tänu muutustele toimeaine imendumises, jaotumises ja metabolismis, mille põhjuseks on neerufunktsiooni kõrvalekalded. Et bedakviliin seondub suurel määral vereplasma valkudele, siis on ebatõenäoline, et see elimineeruks olulisel määral vereplasmast hemodialüüsi või peritoneaaldialüüsi ajal.

Lapsed

Lastel vanuses 5 kuni < 18 aastat ja kehakaaluga 15 kg kuni < 30 kg, kes saavad ravi soovitud kehakaalul põhineva annustamisskeemi alusel, on eeldatav keskmine bedakviliini kontsentratsioon vereplasmas (AUC_{168h}) 24. nädalal 152 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ (90% eeldatav intervall: 54,3...313 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$). Lastel kehakaaluga 30...40 kg on eeldatav keskmine bedakviliini kontsentratsioon vereplasmas (AUC_{168h}) 24. nädalal suurem (keskmine: 229 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$; 90% eeldatav intervall: 68,0...484 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$) kui täiskasvanud patsientidel. Soovitud kehakaalul põhineva annustamisskeemi alusel ravi saavatel lastel vanuses 5 kuni < 18 aastat ja kehakaaluga rohkem kui 40 kg on eeldatav keskmine bedakviliini kontsentratsioon vereplasmas (AUC_{168h}) 24. nädalal 165 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ (90% eeldatav intervall: 51,2...350 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$). Täiskasvanutel oli eeldatav keskmine bedakviliini kontsentratsioon vereplasmas (AUC_{168h}) 24. nädalal 127 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ (90% eeldatav intervall: 39,7...249 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$).

Alla 5-aastastel või vähem kui 15 kg kaaluvatel lastel ei ole SIRTURO farmakokineetikat välja selgitatud.

Eakad patsiendid

SIRTURO kasutamise kohta 65-aastastel ja vanematel tuberkuloosipatsientidel on vähe andmeid ($n = 2$).

Populatsiooni farmakokineetika analüüs SIRTURO'ga ravi saanud tuberkuloosipatsientidel (vanusevahemikus 18 kuni 68 aastat) ei näidanud vanuse mõju bedakviliini farmakokineetikale.

Rass

Populatsiooni farmakokineetika analüüs SIRTURO'ga ravi saanud tuberkuloosipatsientidel näitas, et mustanahalistel patsientidel oli bedakviliini ekspositsioon väiksem kui teistesse rassikategooriatesse kuuluvatel patsientidel. See madalam ekspositsioon ei omanud kliinilist tähtsust, sest kliinilistes uuringutes ei ole leitud selget seost bedakviliini ekspositsiooni ja ravivastuse vahel. Veelgi enam, patsientidel, kes kliinilistes uuringutes lõpetasid ravi bedakviliiniga, olid ravivastuse määrad erinevate rassikategooriate vahel võrreldavad.

Sugu

Populatsiooni farmakokineetika analüüs SIRTURO'ga ravi saanud tuberkuloosipatsientidel ei toonud esile kliiniliselt olulisi erinevusi meeste ja naiste ekspositsioonide vahel.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Bedakviliini toksilisuse uuringud loomadel kestsid hiirtel kuni 3 kuud, rottidel kuni 6 kuud ja koertel kuni 9 kuud. Bedakviliini ekspositsioon (AUC) vereplasmas oli rottide ja koerte puhul samaväärne inimesel täheldatuga. Bedakviliini seostati mõjuga sihtorganitele, mis hõlmas monotsüütilis-fagotsüütilist süsteemi (MPS), skeletilihaseid, maksa, magu, pankreast ja südamelihast. Kliiniliselt jälgiti kõiki neid toksilisi toimeid, välja arvatud toime MPS-le. Kõigil liikidel täheldati MPS puhul pigmendiladestusi ja/või vahutavaid makrofaage mitmetes kudedes, mis on kooskõlas fofolipidoosiga. Fosfolipidoosi tähtsus inimestel on teadmata. Enamus täheldatud muutustest ilmnis pärast pikemaajalist igapäevast annustamist ja selle tagajärjel toimeaine kontsentratsioonide suurenemist vereplasmas ja kudedes. Pärast ravi lõpetamist toimus kõigi toksilisuse märkide puhul vähemalt osaline kuni hea paranemine.

Rottide kartsinogeensuse uuringus ei põhjutanud bedakviliini suured annused (20 mg/kg ööpäevas isas- ja 10 mg/kg ööpäevas emasloomadele) raviga seotud kasvajate esinemissageduse suurenemist. Võrreldes ekspositsioonidega (AUC), mida täheldati bedakviliini II faasi uuringutes MDR-TB-ga (multiresistentse kopsutuberkuloosiga) uuritavatel, olid rottide ekspositsioonid (AUC) suurte annuste korral järgmised: bedakviliini puhul isasloomadel sarnased ja emasloomadel 2 korda kõrgemad ning M2 puhul isasloomadel 3 korda kõrgemad ja emasloomadel 2 korda kõrgemad.

In vitro ja *in vivo* genotoksilisuse testid näitasid, et bedakviliinil ei ole mutageenset ja klastogeenset toimet.

Bedakviliin ei omanud toimet emaste rottide fertiilsusele. Fertiilsuse uuringus 24 isasest rotist, kellele manustati bedakviliini suuri annuseid, ei õnnestunud järglasi saada 3 isendil. Nendel loomadel täheldati normaalset spermatogeneesi ja normaalset spermatoosidide hulka epididüümistes. 6-kuulise ravi järel bedakviliiniga ei leitud struktuurseid kõrvalekaldeid testistes ega epididüümistes. Rottidel ja küülikutel ei leitud bedakviliini kasutamisega seotud toimeid arengutoksilisuse parameetritele. Vastavad ekspositsioonid vereplasmas (AUC) olid rottidel inimestega võrreldes kahekordsed. Pre- ja postnataalse arengu uuringus ei täheldatud rottidel kõrvaltoimeid emaslooma vereplasma ekspositsioonidel (AUC), mis olid sarnased inimeste ekspositsioonile ja järglaskonna ekspositsioonide korral, mis ületasid kolmekordselt ekspositsiooni täiskasvanud inimestel. Emasloomade ravi bedakviliiniga ei mõjutanud ühelgi annusetasemel F1 põlvkonna loomade seksuaalset küpsemist, käitumuslikku arengut, paaritumiskäitumist, fertiilsuse ja reproduktiivsuse määrasid. Suureannuselistes rühmades täheldati järglaskonna väiksemat kehakaalu laktatsiooni perioodil pärast bedakviliiniga kokkupuutumist rinnapiima kaudu, mis ei olnud *in utero* ekspositsiooni tagajärg. Bedakviliini kontsentratsioonid rinnapiimas olid 6 kuni 12 korda kõrgemad maksimaalsest kontsentratsioonist emaslooma vereplasmas.

Juveniilsete rottide toksilisuse uuringus oli täheldatavat kahjulikku toimet mitteavaldav tase (NOAEL, *no observed adverse effect level*) 15 mg/kg ööpäevas (maksimaalne annus 45 mg/kg ööpäevas), võttes

aluseks difuusse põletiku ja/või skeletilihaste (pöörduva), söögitoru (pöörduva) ja keele (pöörduva) degeneratsiooni, maksa (pöörduva) hüpertroofia ja kortikomedullaarse renaalse mineralisatsiooni (osaline taastumine isasloomadel ja taastumise puudumine emasloomadel 8 nädala jooksul pärast ekspositsiooni lõppu) leiud. NOAEL vastab vereplasma AUC_{24h} väärtustele 13,1 ja 35,6 µg.h/ml bedakviliini (~0,7 x kliiniline annus) ning 10,5 ja 16,3 µg.h/ml bedakviliini N-monodesmetüülmetaboliidi (M2) puhul vastavalt isas- ja emasloomadel (~1,8 x kliiniline annus).

Keskkonnariski hindamine

Keskkonnariski hindamise uuringud on näidanud, et bedakviliinil on potentsiaal olla püsiv, bioakumuleeruv ja toksiline keskkonnale (vt lõik 6.6).

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

SIRTURO 20 mg tablett

Mikrokristalliline tselluloos

Kros povidoon

Kolloidne veevaba ränidioksiid

Hüpromelloos

Polüsorbaat 20

Naatriumstearüülfumaraat

SIRTURO 100 mg tablett

Laktoosmonohüdraat

Maisitärklis

Hüpromelloos

Polüsorbaat 20

Mikrokristalliline tselluloos

Naatriumkroskarmelloos

Kolloidne veevaba ränidioksiid

Magneesiumstearaat

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

SIRTURO 20 mg tabletid

- 3 aastat.

SIRTURO 100 mg tabletid

- 3 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel temperatuuri eritingimusi.

SIRTURO 20 mg tabletid

Hoida originaalpakendis, hoida mahuti tihedalt suletult, valguse ja niiskuse eest kaitstult. Ärge eemaldage desikandi pakikest.

SIRTURO 100 mg tabletid

Hoida originaalpakendis, valguse eest kaitstult.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

SIRTURO 20 mg tabletid

Valge läbipaistmatu suure tihedusega polüetüleenist (HDPE) pudel lastekindla polüpropüleenist (PP) korgiga, millel on alumiiniumist induktsioontihend. Iga pudel sisaldab 60 tabletti ja silikageelist desikandi pakikest.

SIRTURO 100 mg tabletid

Valge HDPE pudel, millel on alumiiniumist induktsioontihendiga lastekindel PP kork, sisaldab 188 tabletti.

Karbis on 4 läbisurutavat blisterriba (igas ribapakendis on 6 tabletti). Tabletid on alumiinium/alumiinium fooliumist blistrites.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

See ravim võib kujutada ohtu keskkonnale (vt lõik 5.3).

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele (vt lõik 5.3).

SIRTURO 20 mg tablette saab manustada ka toitmissondi kaudu (8 French või suurema mõõduga) järgmisel viisil:

- Dispergeerida kuni 5 tabletti 50 ml karboniseerimata vees ja segada hoolikalt. Segu peab olema valge või peaaegu valge, selles võib näha osakesi.
- Manustada kohe toitmissondi kaudu.
- Korrata järgmiste tablettidega, kuni soovitud kogus on saavutatud.
- Loputada läbi veel 25 ml veega, veendumaks, et ettevalmistusnõu või toitmissondi külge ei jää tabletijääke.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 5. märts 2014
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 20. detsember 2022

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

PP.KK.AAAA

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel:
<http://www.ema.europa.eu>.

II LISA

- A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**
- E. ERIKOHUSTUSED TINGIMUSLIKU MÜÜGILOA JÄRGSETE MEETMETE TÄITMISEKS**

A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava(te) tootja(te) nimi ja aadress

Janssen Pharmaceutica NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgia

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt I lisa: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

• Perioodilised ohutusaruanded

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

• Riskijuhtimiskava

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Raviameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

E. ERIKOHUSTUSED TINGIMUSLIKU MÜÜGILOA JÄRGSETE MEETMETE TÄITMISEKS

Tingimusliku müügiloaga ja vastavalt EÜ määruse nr 726/2004 artiklile 14a (4) rakendab müügiloa hoidja ettenähtud aja jooksul järgmisi meetmeid:

Kirjeldus	Kuupäev
Müügiloa hoidja hindab täiendavaid andmeid bedakviliini efektiivsuse ja ohutuse kohta erinevates raviskeemides võrreldes režiimiga, mis ei sisalda bedakviliini (kinnitav III faasi uuring) vastavalt heakskiidetud protokollile.	<ul style="list-style-type: none">• Iga-aastased uuringu käigu ülevaated, mis esitatakse iga-aastase müügiloa uuendamise raames• Lõppanalüüs - kliinilise uuringu raport 4Q 2023

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

VÄLISKARP

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

SIRTURO 20 mg tabletid
bedaquilinum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Iga tablett sisaldab bedakviliinfumaraati koguses, mis vastab 20 mg bedakviliinile.

3. ABIAINED

Lisainfot vt pakendi infolehest.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

60 tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida originaalpakendis, hoida mahuti tihedalt suletult, valguse ja niiskuse eest kaitstult. Ärge eemaldage desikandi pakikest.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

See ravim võib kujutada ohtu keskkonnale. Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Janssen Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgia

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/13/901/003

13. PARTII NUMBER

Partii nr

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

sirturo 20 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-VÖÖTKOOD

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

PUDELI SILT

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

SIRTURO 20 mg tabletid
bedaquilinum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Iga tablett sisaldab bedakviliinfumaraati koguses, mis vastab 20 mg bedakviliinile.

3. ABIAINED

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

60 tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida originaalpakendis, hoida mahuti tihedalt suletult, valguse ja niiskuse eest kaitstult. Ärge eemaldage desikandi pakikest.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

See ravim võib kujutada ohtu keskkonnale. Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Janssen Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgia

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/13/901/003

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

VÄLISKARP

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

SIRTURO 100 mg tabletid
bedaquilinum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Iga tablett sisaldab bedakviliinfumaraati koguses, mis vastab 100 mg bedakviliinile.

3. ABIAINED

Sisaldab laktoosi.
Lisainfot vt pakendi infolehest.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

188 tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida originaalpakendis, valguse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

See ravim võib kujutada ohtu keskkonnale. Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Janssen Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgia

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/13/901/001

13. PARTII NUMBER

Partii nr

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

sirturo 100 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-VÖÖTKOOD

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

PUDELI SILT

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

SIRTURO 100 mg tabletid
bedaquilinum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Iga tablett sisaldab bedakviliinfumaraati koguses, mis vastab 100 mg bedakviliinile.

3. ABIAINED

Sisaldab laktoosi.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

188 tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida originaalpakendis, valguse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

See ravim võib kujutada ohtu keskkonnale. Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Janssen Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgia

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/13/901/001

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

VÄLISKARP

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

SIRTURO 100 mg tabletid
bedaquilinum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Iga tablett sisaldab bedakviliinfumaraati koguses, mis vastab 100 mg bedakviliinile.

3. ABIAINED

Sisaldab laktoosi.
Lisainfot vt pakendi infolehest.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

24 tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida originaalpakendis, valguse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

See ravim võib kujutada ohtu keskkonnale. Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Janssen Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgia

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/13/901/002

13. PARTII NUMBER

Partii nr

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

sirturo 100 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-VÖÖTKOOD

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL
BLISTER**

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

SIRTURO 100 mg tabletid
bedaquilinum

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Janssen-Cilag International NV

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave patsiendile

SIRTURO, 20 mg tabletid bedakviliin (*bedaquilinum*)

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Te saate sellele kaasa aidata, teatades ravimi kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.

Enne ravimi võtmist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on SIRTURO ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne SIRTURO võtmist
3. Kuidas SIRTURO't võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas SIRTURO't säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on SIRTURO ja milleks seda kasutatakse

SIRTURO sisaldab toimeainena bedakviliini.

SIRTURO on teatud tüüpi antibiootikum. Antibiootikumid on ravimid, mis tapavad haigust põhjustavaid baktereid.

SIRTURO't kasutatakse kopsutuberkuloosi raviks, kui haigus on muutunud resistentseks teiste antibiootikumide suhtes. Seda nimetatakse multiresistentseks kopsutuberkuloosiks.

SIRTURO't võetakse alati koos teiste tuberkuloosi ravimitega.

Seda kasutatakse täiskasvanutel ja lastel (5-aastased ja vanemad, kehakaaluga vähemalt 15 kg).

2. Mida on vaja teada enne SIRTURO võtmist

SIRTURO't ei tohi võtta

- kui olete bedakviliini või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline. Ärge võtke SIRTURO't, kui see kehtib teie kohta. Kui te ei ole milleski kindel, pidage enne SIRTURO võtmist nõu oma arsti või apteekriga.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne SIRTURO võtmist pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega:

- kui teil on kunagi olnud kõrvalekalded südame elektrokardiogrammil (EKG) või südamepuudulikkus;
- kui teil on isiklikus või perekondlikus anamneesis südamehaigus, mida nimetatakse pikenenud QT-intervalli sündroomiks;
- kui teil on kilpnäärme funktsiooni langus. See on nähtav vereanalüüsis;
- kui teil on maksahaigus või kui te joote regulaarselt alkoholi;
- kui teil on inimese immuunpuudulikkuse viiruse (HIV) infektsioon.

Kui midagi eelnevast kehtib teie kohta (või te ei ole kindel), pidage enne SIRTURO võtmist nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

Lapsed ja noorukid

Noorukitel kehakaaluga 30...40 kg olid SIRTURO eeldatavad kontsentratsioonid veres suuremad kui täiskasvanutel. See võib olla seotud suurenenud riskiga kõrvalekallete tekkeks elektrokardiogrammil (QT-intervalli pikenemine) või maksaensüümide aktiivsuse suurenemiseks (nähtav vereanalüüsides). Enne SIRTURO võtmist pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

Ärge andke seda ravimit alla 5-aastastele või vähem kui 15 kg kaaluvatele lastele, sest seda ravimit ei ole neil patsientidel uuritud.

Muud ravimid ja SIRTURO

Teised ravimid võivad mõjutada SIRTURO toimet. Teatage oma arstile või apteekrile, kui te võtate, olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid.

Järgnevalt näiteid ravimite kohta, mida kasutatakse multiresistentse tuberkuloosiga patsientide raviks ning mis võivad anda koostoimeid SIRTURO'ga:

Ravim (toimeaine nimetus)	Ravimi kasutamise eesmärk
rifampitsiin, rifapentiin, rifabutiin	teatud infektsioonide, nt tuberkuloosi raviks (mükobakterite vastased ained)
ketokonasool, flukonasool	seeninfektsioonide raviks (seentevastased ained)
efavirens, etraviriin, lopinaviir/ritonaviir	HIV infektsiooni raviks (retroviirusvastased mittenukleosiidsed pöördtranskriptaasi inhibiitorid, retroviirusvastased proteaasi inhibiitorid)
klofasimiin	teatud infektsioonide, nt leepa raviks (mükobakterite vastane aine)
karbamasepiin, fenütoiin	epileptiliste krampide raviks (krambiravimid)
naistepuna ürt (<i>Hypericum perforatum</i>)	taimne ravim ärevuse vähendamiseks
tsiprofloksatsiin, erütromütsiin, klaritromütsiin	bakteriaalsete infektsioonide raviks (antibiootikumid)

SIRTURO koos alkoholiga

SIRTURO võtmise ajal ärge tarvitage alkoholi.

Rasedus ja imetamine

Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arsti või apteekriga.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Pärast SIRTURO võtmist võib teil esineda pearinglust. Sel juhul ärge juhtige sõidukeid ega käsitsege masinaid.

3. Kuidas SIRTURO't võtta

Võtke seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst või apteeker on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

SIRTURO't võetakse alati koos teiste tuberkuloosi ravimitega. Teie arst otsustab, milliseid teisi ravimeid te peate võtma koos SIRTURO'ga.

Kasutamine lastel (5-aastased ja vanemad, kehakaaluga 15 kg kuni 20 kg)

Kui palju ravimit võtta

Te võtate SIRTURO't 24-nädalase ravikuurina.

Esimesed 2 nädalat:

- Võtke 160 mg üks kord ööpäevas.

Alates 3. nädalast kuni 24. nädalani:

- Võtke 80 mg üks kord ööpäevas, iga nädal ainult kolmel päeval.
- SIRTURO manustamiskordade vahele peab alati jääma vähemalt 48 tundi. Näiteks võite alates 3. nädalast võtta SIRTURO't iga nädala esmaspäeval, kolmapäeval ja reedel.

Kasutamine lastel (5-aastased ja vanemad, kehakaaluga 20 kg kuni 30 kg)

Kui palju ravimit võtta

Te võtate SIRTURO't 24-nädalase ravikuurina.

Esimesed 2 nädalat:

- Võtke 200 mg üks kord ööpäevas.

Alates 3. nädalast kuni 24. nädalani:

- Võtke 100 mg üks kord ööpäevas, iga nädal ainult kolmel päeval.
- SIRTURO manustamiskordade vahele peab alati jääma vähemalt 48 tundi. Näiteks võite alates 3. nädalast võtta SIRTURO't iga nädala esmaspäeval, kolmapäeval ja reedel.

Võimalik, et te peate jätkama teiste tuberkuloosi ravimite võtmist kauem kui 6 kuud. Pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Kasutamine täiskasvanutel ja lastel (5-aastased ja vanemad, kehakaaluga vähemalt 30 kg)

Kui palju ravimit võtta

Te võtate SIRTURO't 24-nädalase ravikuurina.

Esimesed 2 nädalat:

- Võtke 400 mg üks kord ööpäevas.

Alates 3. nädalast kuni 24. nädalani:

- Võtke 200 mg üks kord ööpäevas, iga nädal ainult kolmel päeval.
- SIRTURO manustamiskordade vahele peab alati jääma vähemalt 48 tundi. Näiteks võite alates 3. nädalast võtta SIRTURO't iga nädala esmaspäeval, kolmapäeval ja reedel.

Kuidas seda ravimit võtta

- Võtke SIRTURO't alati koos toiduga. Toit on oluline, et ravim saavutaks teie kehas piisava taseme.

Kui te olete võimeline tablette neelama

- Neelake tabletid koos veega – tablette saab võtta tervelt või poolitatult.

Kui te ei ole võimeline tablette neelama

- Kui te ei ole võimeline tablette neelama, võite teha järgmist:
 - **Segage veega:** segage kuni 5 tabletti ühe teelusikatäie veega kuni täieliku segunemiseni.
 - Neelake segu kohe alla või
 - Et kergendada SIRTURO võtmist, võite lisada veel vähemalt ühe teelusikatäie vett (või muud jooki) või pehmet toitu ja läbi segada.
 - Segamiseks võib kasutada järgmisi jooke: vesi, piimatooted, õunamahl, apelsinimahl, jõhvikamahl või karboniseeritud joogid. Segamiseks võib kasutada järgmisi pehmeid toite: jogurt, õunakaste, purustatud banaanid või puder.
 - Neelake segu kohe alla.
 - Korrake seda täiendavate tablettidega, kuni olete saanud kogu annuse.
 - Veendumaks, et tabletitükke ei jää toidunõu külge, loputage seda veel joogiga või lisage pehmet toitu ja neelake saadud segu kohe alla.

- **Purustage tabletid ja segage pehme toiduga:** võite kasutada selliseid pehmeid toite, nagu jogurt, õunakaste, purustatud banaanid või puder. Neelake segu kohe alla. Veendumaks, et tabletitükke ei jää toidunõu külge, lisage veel pehmet toitu ja neelake segu kohe alla.
- **Toitmissond:** SIRTURO 20 mg tablette võib manustada ka teatud toitmissondide kaudu. Küsige oma tervishoiutöötajalt täpsemaid juhiseid, kuidas õigesti manustada tablette toitmissondi kaudu.

Kui te võtate SIRTURO't rohkem, kui ette nähtud

Kui te võtsite SIRTURO't rohkem kui oleks pidanud, rääkige sellest kohe arstile. Võtke ravimi pakend endaga kaasa.

Kui te unustate SIRTURO't võtta

Esimese kahe nädala jooksul

- Jätke unustatud annus vahele ja võtke järgmine annus nii nagu tavaliselt.
- Ärge võtke kahekordset annust, kui annus jäi eelmisel korral võtmata.

Alates kolmandast nädalast

- Võtke vahelejäänud annus niipea kui võimalik.
- Jätkake kolm korda nädalas vastavalt raviskeemile.
- Veenduge, et vahelejäänud annuse ja järgmise plaanilise annuse vahele jääb vähemalt 24 tundi.
- Ärge võtke 7-päevase perioodi jooksul rohkem kui annus, mis on teile üheks nädalaks välja kirjutatud.

Kui teil jäi annus võtmata ja te ei tea, mida teha, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Kui te lõpetate SIRTURO võtmise

Ärge lõpetage SIRTURO võtmist, kuni te ei ole sellest kõigepealt oma arstiga rääkinud.

Annuste vahelejätmine või täieliku ravikuuri mitteläbimine võivad

- muuta teie ravi ebaefektiivseks ning teie tuberkuloos võib süveneda ja
- suurendada võimalust, et bakter muutub selle ravimi suhtes resistentseks. See tähendab, et teie haigust ei saa tulevikus enam ravida SIRTURO ega teiste ravimitega.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Väga sage (võib esineda rohkem kui 1 inimesel 10st):

- peavalu;
- liigesevalu;
- pearinglustunne;
- iiveldus või oksendamine.

Sage (võib esineda kuni 1 inimesel 10st):

- kõhulahtisus;
- maksaensüümide aktiivsuse suurenemine (nähtav vereanalüüsides);
- lihaste hellus või valulikkus, mis ei ole põhjustatud füüsilisest koormusest;
- kõrvalekalded elektrokardiogrammil, mida nimetatakse „QT-intervalli pikenemiseks“. Rääkige kohe arstile, kui te olete minestanud.

Täiendavad kõrvaltoimed lastel

Väga sage (võib esineda rohkem kui 1 inimesel 10st):

- maksaensüümide aktiivsuse suurenemine (nähtav vereanalüüsides).

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt V lisa) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas SIRTURO't säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil pärast „Kõlblik kuni“.

Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Hoida originaalpakendis, hoida mahuti tihedalt suletult, valguse ja niiskuse eest kaitstult. Ärge eemaldage desikandi pakikest (kuivatavat ainet sisaldavat padjakest).

See ravim võib kujutada ohtu keskkonnale. Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida SIRTURO sisaldab

- Toimeaine on bedakviliin. Üks tablett sisaldab bedakviliinfumaraati koguses, mis vastab 20 mg bedakviliinile.
- Teised koostisosad on: mikrokristalliline tselluloos, krospovidoon, kolloidne veevaba ränidioksiid, hüpromelloos, polüsorbaat 20, naatriumstearüülfumaraat.

Kuidas SIRTURO välja näeb ja pakendi sisu

Valge või peaaegu valge piklik katmata tablett, mille mõlemal küljel on poolitusjoon, ühel küljel on pimetrükk „2“ ja „0“ ja teine külg on sile.

Plastpudelis on 60 tabletti.

Müügiloa hoidja

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

Tootja

Janssen Pharmaceutica NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgia

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

AM MANGION LTD
Tel: +356 2397 6000

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

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

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

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

Infoleht on viimati uuendatud

Ravim on saanud tingimusliku heakskiidu. See tähendab, et selle ravimi omaduste kohta oodatakse lisatõendeid. Euroopa Ravimiamet vaatab vähemalt igal aastal läbi ravimi kohta saadud uue teabe ja vajaduse korral ajakohastatakse seda infolehte.

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>.

Pakendi infoleht: teave patsiendile

SIRTURO, 100 mg tabletid bedakviliin (*bedaquilinum*)

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Te saate sellele kaasa aidata, teatades ravimi kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.

Enne ravimi võtmist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on SIRTURO ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne SIRTURO võtmist
3. Kuidas SIRTURO't võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas SIRTURO't säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on SIRTURO ja milleks seda kasutatakse

SIRTURO sisaldab toimeainena bedakviliini.

SIRTURO on teatud tüüpi antibiootikum. Antibiootikumid on ravimid, mis tapavad haigust põhjustavaid baktereid.

SIRTURO't kasutatakse kopsutuberkuloosi raviks, kui haigus on muutunud resistentseks teiste antibiootikumide suhtes. Seda nimetatakse multiresistentseks kopsutuberkuloosiks.

SIRTURO't võetakse alati koos teiste tuberkuloosi ravimitega.

Seda kasutatakse täiskasvanutel ja lastel (5-aastased ja vanemad, kehakaaluga vähemalt 15 kg).

2. Mida on vaja teada enne SIRTURO võtmist

SIRTURO't ei tohi võtta

- kui olete bedakviliini või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline. Ärge võtke SIRTURO't, kui see kehtib teie kohta. Kui te ei ole milleski kindel, pidage enne SIRTURO võtmist nõu oma arsti või apteekriga.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne SIRTURO võtmist pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega:

- kui teil on kunagi olnud kõrvalekalded südame elektrokardiogrammil (EKG) või südamepuudulikkus;
- kui teil on isiklikus või perekondlikus anamneesis südamehaigus, mida nimetatakse pikenenud QT-intervalli sündroomiks;
- kui teil on kilpnäärme funktsiooni langus. See on nähtav vereanalüüsis;
- kui teil on maksahaigus või kui te joote regulaarselt alkoholi;
- kui teil on inimese immuunpuudulikkuse viiruse (HIV) infektsioon.

Kui midagi eelnevast kehtib teie kohta (või te ei ole kindel), pidage enne SIRTURO võtmist nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

Lapsed ja noorukid

Noorukitel kehakaaluga 30...40 kg olid SIRTURO eeldatavad kontsentratsioonid veres suuremad kui täiskasvanutel. See võib olla seotud suurenenud riskiga kõrvalekallete tekkeks elektrokardiogrammil (QT-intervalli pikenemine) või maksaensüümide aktiivsuse suurenemiseks (nähtav vereanalüüsid). Enne SIRTURO võtmist pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

Ärge andke seda ravimit alla 5-aastastele või vähem kui 15 kg kaaluvatele lastele, sest seda ravimit ei ole neil patsientidel uuritud.

Muud ravimid ja SIRTURO

Teised ravimid võivad mõjutada SIRTURO toimet. Teatage oma arstile või apteekrile, kui te võtate, olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid.

Järgnevalt näiteid ravimite kohta, mida kasutatakse multiresistentse tuberkuloosiga patsientide raviks ning mis võivad anda koostoimeid SIRTURO'ga:

Ravim (toimeaine nimetus)	Ravimi kasutamise eesmärk
rifampitsiin, rifapentiin, rifabutiin	teatud infektsioonide, nt tuberkuloosi raviks (mükobakterite vastased ained)
ketokonasool, flukonasool	seeninfektsioonide raviks (seentevastased ained)
efavirens, etraviriin, lopinaviir/ritonaviir	HIV infektsiooni raviks (retroviirusvastased mittenuklesiidsed pöördraskriptaasi inhibiitorid, retroviirusvastased proteaasi inhibiitorid)
klofasimiin	teatud infektsioonide, nt leepa raviks (mükobakterite vastane aine)
karbamasepiin, fenütoiin	epileptiliste krampide raviks (krambiravimid)
naistepuna ürt (<i>Hypericum perforatum</i>)	taimne ravim ärevuse vähendamiseks
tsiprofloksatsiin, erütromütsiin, klaritromütsiin	bakteriaalsete infektsioonide raviks (antibiootikumid)

SIRTURO koos alkoholiga

SIRTURO võtmise ajal ärge tarvitage alkoholi.

Rasedus ja imetamine

Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arsti või apteekriga.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Pärast SIRTURO võtmist võib teil esineda pearinglust. Sel juhul ärge juhtige sõidukeid ega käsitsege masinaid.

SIRTURO sisaldab laktoosi

SIRTURO sisaldab laktoosi (teatud tüüpi suhkrut). Kui te ei talu või ei suuda seedida teatud suhkruid, pidage enne selle ravimi võtmist nõu oma arstiga.

3. Kuidas SIRTURO't võtta

Võtke seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst või apteeker on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

SIRTURO't võetakse alati koos teiste tuberkuloosi ravimitega. Teie arst otsustab, milliseid teisi ravimeid te peate võtma koos SIRTURO'ga.

Kasutamine lastel (5-aastased ja vanemad, kehakaaluga 15 kg kuni 20 kg)

Kui palju ravimit võtta

Te võtate SIRTURO't 24-nädalase ravikuurina.

Esimesed 2 nädalat:

- Võtke 160 mg **üks kord ööpäevas**.

Alates 3. nädalast kuni 24. nädalani:

- Võtke 80 mg üks kord ööpäevas, **iga nädal ainult kolmel päeval**.
- SIRTURO manustamiskordade vahele peab alati jääma vähemalt 48 tundi. Näiteks võite alates 3. nädalast võtta SIRTURO't iga nädala esmaspäeval, kolmapäeval ja reedel.

Kasutamine lastel (5-aastased ja vanemad, kehakaaluga 20 kg kuni 30 kg)

Kui palju ravimit võtta

Te võtate SIRTURO't 24-nädalase ravikuurina.

Esimesed 2 nädalat:

- Võtke 200 mg **üks kord ööpäevas**.

Alates 3. nädalast kuni 24. nädalani:

- Võtke 100 mg üks kord ööpäevas, **iga nädal ainult kolmel päeval**.
- SIRTURO manustamiskordade vahele peab alati jääma vähemalt 48 tundi. Näiteks võite alates 3. nädalast võtta SIRTURO't iga nädala esmaspäeval, kolmapäeval ja reedel.

Kasutamine täiskasvanutel ja lastel (5-aastased ja vanemad, kehakaaluga vähemalt 30 kg)

Kui palju ravimit võtta

Te võtate SIRTURO't 24-nädalase ravikuurina.

Esimesed 2 nädalat:

- Võtke 400 mg **üks kord ööpäevas**.

Alates 3. nädalast kuni 24. nädalani:

- Võtke 200 mg üks kord ööpäevas, **iga nädal ainult kolmel päeval**.
- SIRTURO manustamiskordade vahele peab alati jääma vähemalt 48 tundi. Näiteks võite alates 3. nädalast võtta SIRTURO't iga nädala esmaspäeval, kolmapäeval ja reedel.

Võimalik, et te peate jätkama teiste tuberkuloosi ravimite võtmist kauem kui 6 kuud. Pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Kuidas seda ravimit võtta

- Võtke SIRTURO't koos toiduga. Toit on oluline, et ravim saavutaks teie kehas piisava taseme.
- Neelake tabletid tervelt koos veega.

Kui te võtate SIRTURO't rohkem, kui ette nähtud

Kui te võtsite SIRTURO't rohkem kui oleks pidanud, rääkige sellest kohe arstile. Võtke ravimi pakend endaga kaasa.

Kui te unustate SIRTURO't võtta

Esimese kahe nädala jooksul

- Jätke unustatud annus vahele ja võtke järgmine annus nii nagu tavaliselt.
- Ärge võtke kahekordset annust, kui annus jäi eelmisel korral võtmata.

Alates kolmandast nädalast

- Võtke vahelejäänud annus niipea kui võimalik.
- Jätkake kolm korda nädalas vastavalt raviskeemile.
- Veenduge, et vahelejäänud annuse ja järgmise plaanilise annuse vahele jääb vähemalt 24 tundi.
- Ärge võtke 7-päevase perioodi jooksul rohkem kui annus, mis on teile üheks nädalaks välja kirjutatud.

Kui teil jäi annus võtmata ja te ei tea, mida teha, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Kui te lõpetate SIRTURO võtmise

Ärge lõpetage SIRTURO võtmist, kuni te ei ole sellest kõigepealt oma arstiga rääkinud.

Annuste vahelejätmise või täieliku ravikuuri mitteläbimine võivad

- muuta teie ravi ebaefektiivseks ning teie tuberkuloos võib süveneda ja
- suurendada võimalust, et bakter muutub selle ravimi suhtes resistentseks. See tähendab, et teie haigust ei saa tulevikus enam ravida SIRTURO ega teiste ravimitega.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Väga sage (võib esineda rohkem kui 1 inimesel 10st):

- peavalu;
- liigesevalu;
- pearinglustunne;
- iiveldus või oksendamine.

Sage (võib esineda kuni 1 inimesel 10st):

- kõhulahtisus;
- maksaensüümide aktiivsuse suurenemine (nähtav vereanalüüsides);
- lihaste hellus või valulikkus, mis ei ole põhjustatud füüsilisest koormusest;
- kõrvalekalded elektrokardiogrammil, mida nimetatakse „QT-intervalli piknemiseks“. Rääkige kohe arstile, kui te olete minestanud.

Täiendavad kõrvaltoimed lastel

Väga sage (võib esineda rohkem kui 1 inimesel 10st):

- maksaensüümide aktiivsuse suurenemine (nähtav vereanalüüsides).

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt V lisa) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas SIRTURO't säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil pärast „Kõlblik kuni“.

Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Hoidke SIRTURO't originaalpakendis, valguse eest kaitstult.

See ravim võib kujutada ohtu keskkonnale. Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida SIRTURO sisaldab

- Toimeaine on bedakviliin. Üks tablett sisaldab bedakviliinfumaraati koguses, mis vastab 100 mg bedakviliinile.
- Teised koostisosad on: kolloidne veevaba ränidioksiid, naatriumkroskarmelloos, hüpromelloos, laktoosmonohüdraat, magneesiumstearaat, maisitärklis, mikrokristalliline tselluloos, polüsorbaat 20.

Kuidas SIRTURO välja näeb ja pakendi sisu

Katmata, valge kuni peaaegu valge ümmargune kaksikkumer tablett läbimõõduga 11 mm, mille ühel küljel on pimetrükk „T“ ja selle all „207“ ning teisel küljel on „100“.

Plastpudelis on 188 tabletti.

Karbis on 4 läbisurutavat blisterriba (igas ribapakendis on 6 tabletti).

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Müügiloa hoidja

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

Tootja

Janssen Pharmaceutica NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgia

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

AM MANGION LTD
Tel: +356 2397 6000

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Λτδ
Τηλ: +357 22 207 700

Latvija

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Infoleht on viimati uuendatud

Ravim on saanud tingimusliku heakskiidu. See tähendab, et selle ravimi omaduste kohta oodatakse lisatõendeid. Euroopa Ravimiamet vaatab vähemalt igal aastal läbi ravimi kohta saadud uue teabe ja vajaduse korral ajakohastatakse seda infolehte.

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>.