

**I PIELIKUMS**  
**ZĀĻU APRAKSTS**

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādām iespējamām nevēlamām blakusparādībām. Skatīt 4.8. apakšpunktu par to, kā ziņot par nevēlamām blakusparādībām.

## 1. ZĀĻU NOSAUKUMS

SIRTURO 20 mg tabletes  
SIRTURO 100 mg tabletes

## 2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

### SIRTURO 20 mg tabletes

Katra tablete satur bedahilīna fumarātu, kas atbilst 20 mg bedahilīna (*bedaquilinum*).

### SIRTURO 100 mg tabletes

Katra tablete satur bedahilīna fumarātu, kas atbilst 100 mg bedahilīna (*bedaquilinum*).

### Palīgviela ar zināmu iedarbību

Katra tablete satur 145 mg laktozes (monohidrāta veidā).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

## 3. ZĀĻU FORMA

### SIRTURO 20 mg tabletes

Tablete.

Neapvalkota, balta vai gandrīz balta, iegarena, 12,0 mm gara un 5,7 mm plata tablete ar dalījuma līniju abās pusēs, iespaidumiem “2” un “0” vienā pusē un gludu otru pusi.

Tableti var sadalīt vienādās daļās.

### SIRTURO 100 mg tabletes

Tablete.

Neapvalkota, balta vai gandrīz balta, apaļa, abpusēji izliekta tablete ar diametru 11 mm un iespaidumu "T" virs "207" vienā pusē un "100" otrā pusē.

## 4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

### 4.1. Terapeitiskās indikācijas

SIRTURO indicēts lietošanai kā atbilstošas kombinētās terapijas sastāvdaļa multirezistentas plaušu tuberkulozes (*multidrug-resistant tuberculosis*; MDR-TB) ārstēšanai pieaugušiem un pediatrikiem (no 5 gadu līdz 18 gadu vecumam un ar ķermeņa masu vismaz 15 kg) pacientiem, ja rezistences vai panesamības dēļ citādi nav iespējams izveidot efektīvu terapijas shēmu (skatīt 4.2., 4.4. un 5.1. apakšpunktu). Jāņem vērā oficiālie norādījumi par atbilstošu antibakteriālo līdzekļu lietošanu.

### 4.2. Devas un lietošanas veids

Ārstēšana ar SIRTURO jāsāk un jāuzrauga ārstam, kuram ir pieredze multirezistentas *Mycobacterium tuberculosis* izraisītas infekcijas ārstēšanā.

Izvēloties piemērotu kombinētu shēmu, jāņem vērā PVO vadlīnijas.

SIRTURO jālieto tikai kombinācijā ar citām zālēm, kurām *in vitro* ir pierādīta pacienta MDR-TB izolāta jutība vai tāda varētu būt iespējama. Informāciju par specifiskiem ieteikumiem par devām skatīt attiecīgos kombinācijā ar SIRTURO lietoto zāļu aprakstos.

SIRTURO ieteicams lietot tieši uzraudzītas terapijas veidā (*directly observed therapy – DOT*).

## Devas

### Pieaugušie pacienti

Pieaugušajiem pacientiem (no 18 gadu vecuma) ieteicamās SIRTURO devas ir parādītas 1. tabulā.

**1. tabula. Pieaugušiem pacientiem ieteicamās SIRTURO devas**

Populācija	Ieteicamās devas	
	1.–2. nedēļa	3.–24. nedēļa <sup>a</sup>
Pieaugušajiem no 18 gadu vecuma	400 mg perorāli <b>vienreiz dienā</b>	200 mg perorāli <b>trīsreiz nedēļā</b>

<sup>a</sup> Starp devām nepieciešams vismaz 48 stundu intervāls

Kopējais SIRTURO terapijas ilgums ir 24 nedēļas. SIRTURO jālieto kopā ar uzturu.

### Pediātriskie pacienti

Pediātriskajiem pacientiem (vecumā no 5 līdz 18 gadiem) ieteicamā SIRTURO deva ir atkarīga no ķermeņa masas un parādīta 2. tabulā.

**2. tabula. 5-18 gadus veciem pediātriskiem pacientiem ieteicamās SIRTURO devas**

Ķermeņa masa	Ieteicamās devas	
	1.–2. nedēļa	3.–24. nedēļa <sup>a</sup>
≥ 15 līdz < 20 kg	160 mg perorāli <b>vienreiz dienā</b>	80 mg perorāli <b>trīsreiz nedēļā</b>
≥ 20 līdz < 30 kg	200 mg perorāli <b>vienreiz dienā</b>	100 mg perorāli <b>trīsreiz nedēļā</b>
≥ 30 kg	400 mg perorāli <b>vienreiz dienā</b>	200 mg perorāli <b>trīsreiz nedēļā</b>

<sup>a</sup> Starp devām nepieciešams vismaz 48 stundu intervāls

Kopējais SIRTURO terapijas ilgums ir 24 nedēļas. SIRTURO jālieto kopā ar uzturu.

### Ārstēšanas ilgums

Kopējais ārstēšanas ilgums ar SIRTURO ir 24 nedēļas. Datu par ilgāku ārstēšanu ir ļoti maz. Ja uzskata, ka slimības izārstēšanai SIRTURO jālieto ilgāk nekā 24 nedēļas, ilgāku terapiju drīkst apsvērt, stingri uzraugot drošumu (skatīt 4.8. apakšpunktu).

### Izlaistas devas

Pacientiem jānorāda, ka SIRTURO jālieto tieši tā, kā norādīts, un ka jāveic viss terapijas kurss.

Ja deva ir izlaista pirmajās divās ārstēšanas nedēļās, pacientiem nav jākompensē izlaistā deva, bet jāturpina lietot zāles pēc ierastās shēmas.

Ja deva ir izlaista, sākot ar trešo nedēļu, pacientiem izlaistā deva jālieto, cik ātri vien iespējams, un tad jāatsāk lietošana trīs reizes nedēļā. Septiņās dienās saņemtā SIRTURO kopējā deva nedrīkst būt lielāka par ieteicamo nedēļas devu, un starp visām devām jābūt vismaz 24 stundas ilgiem starplaikiem.

*Gados vecāki cilvēki (≥ 65 gadus veci)*

Klīniskie dati (n = 2) par SIRTURO lietošanu gados vecākiem pacientiem ir ierobežoti.

*Aknu darbības traucējumi*

Pacientiem ar viegliem vai vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem SIRTURO deva nav jāpielāgo (skatīt 5.2. apakšpunktu). Pacientiem ar vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem SIRTURO jālieto piesardzīgi (skatīt 5.2. apakšpunktu). SIRTURO nav pētīts pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem un nav ieteicams šai populācijai.

*Nieru darbības traucējumi*

Pacientiem ar viegliem vai vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem devas pielāgošana nav nepieciešama. Pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss < 30 ml/min) vai nieru slimību terminālā stadijā, kad nepieciešama hemodialīze vai peritoneālā dialīze, SIRTURO jālieto piesardzīgi (skatīt 5.2. apakšpunktu).

*Pediātriskā populācija*

SIRTURO drošums un efektivitāte, lietojot bērniem vecumā līdz 5 gadiem vai ar ķermeņa masu mazāku par 15 kg, līdz šim nav pierādīta.

Dati nav pieejami.

SIRTURO var iekļaut terapijas shēmā, lai ārstētu vismaz 5 gadus vecus bērnus ar ķermeņa masu vismaz 15 kg un ar apstiprinātu vai iespējamu MDR-TB slimību, kas ir diagnosticēta, pamatojoties uz plaušu MDR-TB klīniskajiem simptomiem, atbilstošu epidemioloģisko kontekstu un saskaņā ar starptautiskajām/vietējām vadlīnijām (skatīt 4.1. apakšpunktu).

### Lietošanas veids

SIRTURO jālieto iekšķīgi kopā ar uzturu, jo lietošana kopā ar uzturu palielina perorālo biopieejamību aptuveni divas reizes (skatīt 5.2. apakšpunktu). Ir viens SIRTURO 100 mg tablešu lietošanas veids un četri dažādi SIRTURO 20 mg tablešu lietošanas veidi. Neatkarīgi no lietošanas veida SIRTURO jālieto kopā ar uzturu.

*SIRTURO 20 mg tabletes*

*20 mg tablešu lietošana pacientiem, kuri **spēj** norīt nesadalītas tabletes*

SIRTURO 20 mg tabletes, uzdzerot ūdeni un kopā ar uzturu, jālieto veselās vai pa daļējuma līniju sadalītas divās vienādās daļās.

*20 mg tablešu lietošana pacientiem, kuri **nespēj** norīt nesadalītas tabletes*

**Disperģēšana ūdenī un lietošana kopā ar dzērienu vai mīkstu uzturu**

Pacienti, kuriem ir grūti norīt nesadalītas tabletes, SIRTURO 20 mg tabletes var disperģēt ūdenī un norīt kopā ar to. Lai atvieglotu lietošanu, ūdenī disperģētajam maisījumam var pievienot arī kādu dzērienu (piemēram, ūdeni, piena produktu, ābolu, apelsīnu vai dzērveņu sulu vai gāzētu dzērienu) vai mīkstu ēdienu (piemēram, jogurtu, ābolu mērci, saspaidītus banānus vai biezputru). Tas jādara šādi:

- dzēriena tasē ar ūdeni jāiemaisa tabletes (ne vairāk kā piecas tabletes 5 ml ūdens);
- tases saturs labi jāsamaisa, līdz tabletes ir pilnībā disperģētas, un tūlīt pēc tam viss tases saturs jāizdzer kopā ar ēdienu. Lai atvieglotu lietošanu, ūdenī disperģēto maisījumu var samaisīt ar vismaz 5 ml dzēriena vai 1 tējkaroti mīksta ēdiena. Pēc tam tases saturs nekavējoties jāizdzer vai jāapēd.

- Ja kopējās devas saņemšanai ir nepieciešamas vairāk nekā 5 tabletes, atkārtojiet iepriekš aprakstīto sagatavošanu ar atbilstošu skaitu papildu tablešu, līdz ir sasniegta nepieciešamā deva.
- Jānodrošina, lai tasē nepaliktu tablešu pārpalikumi. Tase jāizskalo ar dzērienu vai tajā jāieliek vairāk mīkstā ēdiena, un tās saturs nekavējoties jāizdzer vai jāapēd.

#### **Sasmalcinātas un mīkstā ēdienā iemaisītas tabletes**

SIRTURO 20 mg tabletes var tieši pirms lietošanas sasmalcināt un samaisīt ar mīkstu ēdienu (piemēram, jogurtu, ābolu mērci, saspaidītiem banāniem vai biežputru). Maisījums tūlīt jāapēd. Jānodrošina, lai traukā nepaliktu tablešu pārpalikumi. Tajā jāieliek vairāk mīkstā ēdiena, un tā saturs nekavējoties jāapēd.

Informāciju par ievadīšanu pa barošanas zondi skatīt 6.6 apakšpunktā.

#### *SIRTURO 100 mg tabletes*

SIRTURO 100 mg tabletes jānorij veselas, uzdzerot ūdeni.

### **4.3. Kontrindikācijas**

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

### **4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā**

Nav klīnisku datu par SIRTURO lietošanu:

- ārpusplaušu (piemēram, centrālas nervu sistēmas, kaulu) turberkulozes ārstēšanā;
- citu, ne *Mycobacterium tuberculosis*, mikobaktēriju izraisītu infekciju ārstēšanā;
- slēptas (latentas) *Mycobacterium tuberculosis* infekcijas ārstēšanā.

Klīnisku datu par SIRTURO lietošanu kombinētas terapijas ietvaros pret zālēm jutīgas *Mycobacterium tuberculosis* infekcijas ārstēšanai nav.

#### Rezistence pret bedahilīnu

MDR-TB ārstēšanai bedahilīns ir lietojams tikai piemērotas kombinētas shēmas sastāvā, kā ieteikts oficiālajās, piemēram, PVO vadlīnijās, lai novērstu rezistences veidošanos pret bedahilīnu.

#### Mirstība

120 nedēļas ilgā C208 pētījumā ar pieaugušajiem, kurā SIRTURO 24 nedēļas lietoja kombinācijā ar pamata shēmu, SIRTURO terapijas grupā nāves gadījumu skaits bija lielāks nekā placebo grupā (skatīt 5.1. apakšpunktu). Nāves gadījumu atšķirība nav izskaidrojama; nav iegūti pierādījumi par cēlonisku saistību ar SIRTURO lietošanu. Sīkāku informāciju par pētījumā C209 novērotajiem nāves gadījumiem skatīt 5.1. apakšpunktā.

#### Kardiovaskulārais drošums

Bedahilīns pagarina QTc intervālu. Pirms terapijas sākšanas un vismaz reizi mēnesī pēc bedahilīna lietošanas sākšanas pacientam jāpieraksta elektrokardiogramma. Terapijas sākumā jānosaka kālija, kalcija un magnija līmenis serumā un noviržu gadījumā jāveic koriģējoša terapija. Ja tiek atklāta QT intervāla pagarināšanās, kontrolei jānosaka elektrolītu līmenis (skatīt 4.5. un 4.8. apakšpunktu).

Bedahilīnu lietojot vienlaicīgi ar citām QTc intervālu pagarinošām zālēm (tai skaitā delamanīdu un levofloksacīnu), nevar izslēgt aditīvu vai sinerģisku ietekmi uz QT pagarināšanos (skatīt 4.5. apakšpunktu). Ja bedahilīns tiek nozīmēts vienlaicīgi ar zālēm, kurām ir zināms QT pagarinājuma risks, jāievēro piesardzība. Ja šādu zāļu lietošana vienlaicīgi ar bedahilīnu ir nepieciešama, ieteicama klīniska kontrole, tai skaitā ar biežu elektrokardiogrammas izvērtēšanu.

Ja nepieciešama klofazimīna lietošana vienlaicīgi ar bedahilīnu, ieteicama klīniskā kontrole, tai skaitā ar biežu elektrokardiogrammas izvērtēšanu (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Ārstēšanu ar SIRTURO nav ieteicams uzsākt pacientiem ar sekojošiem traucējumiem, ja vien bedahilīna lietošanas sniegtais ieguvums nepārsniedz iespējamo risku:

- sirds mazspēja;
- pēc *Fridericia* metodes koriģētais QT intervāls (QTcF) ir > 450 ms (kas apstiprināts atkārtotā elektrokardiogrammā);
- personīgajā vai ģimenes anamnēzē ir iedzimta QT pagarināšanās;
- anamnēzē vai pašlaik ir hipotireoze;
- anamnēzē vai pašlaik ir bradiaritmija;
- anamnēzē ir *torsade de pointes*;
- vienlaicīgi tiek lietotas fluorhinolonu grupas antibiotikas, kas var izraisīt nozīmīgu QT pagarināšanos (t.i., gatifloksacīns, moksifloksacīns un sparfloksacīns);
- hipokaliēmija.

Ārstēšana ar SIRTURO jāpārtrauc, ja pacientam:

- rodas klīniski nozīmīga kambaru aritmija;
- QTcF intervāls ir > 500 ms (kas apstiprināts atkārtotā elektrokardiogrammā).

Ja rodas ģībonis, jāveic elektrokardiogramma, lai atklātu jebkādu QT pagarinājumu.

### Aknu drošums

Klīniskajos pētījumos ar pieaugušiem un pediatrikiem pacientiem, lietojot SIRTURO un pamata shēmu, konstatēja transamināžu līmeņa paaugstināšanos vai aminotransferāzes līmeņa paaugstināšanos kopā ar kopējā bilirubīna līmeņa paaugstināšanos  $\geq 2 \times$  ANR (skatīt 4.8. apakšpunktu). Visā ārstēšanas laikā pacienti ir jāuzrauga, jo aknu enzīmu līmeņa paaugstinājums radās lēni un 24 nedēļu laikā pakāpeniski pastiprinājās. Simptomu un laboratorisko izmeklējumu (ALAT, ASAT, sārmainās fosfatāzes un bilirubīna līmeņa) kontrole jāveic terapijas sākumā, reizi mēnesī terapijas laikā un pēc vajadzības. Ja ASAT vai ALAT augšējo normas robežu pārsniedz piecas reizes, shēma ir jāpārskata un jāpārtrauc SIRTURO un/vai hepatotoksisko pamata zāļu lietošana.

SIRTURO lietošanas laikā, īpaši pacientiem ar samazinātām aknu rezervēm, jāizvairās no citu hepatotoksisku zāļu un alkohola lietošanas.

### Pediatrikskie pacienti

Paredzams, ka to pusaudžu organismā, kuru ķermeņa masa ir 30–40 kg, šo zāļu iedarbības vidējā intensitāte būs lielāka nekā pieaugušu pacientu organismā (skatīt 5.2. apakšpunktu). Tas var būt saistīts ar lielāku QT intervāla pagarināšanās vai hepatotoksicitātes risku.

### Mijiedarbība ar citām zālēm

#### *CYP3A4 induktori*

Bedahilīnu metabolizē CYP3A4. Bedahilīna lietošana vienlaicīgi ar zālēm, kas inducē CYP3A4, var pazemināt bedahilīna koncentrāciju plazmā un mazināt tā terapeitisko ietekmi. Tādēļ jāizvairās no bedahilīna lietošanas vienlaicīgi ar vidēji spēcīgiem vai spēcīgiem sistēmiski lietotiem CYP3A4 induktoriem (skatīt 4.5. apakšpunktu).

#### *CYP3A4 inhibitori*

Bedahilīna lietošana vienlaicīgi ar vidēji spēcīgiem vai spēcīgiem CYP3A4 inhibitoriem var palielināt bedahilīna sistēmisko iedarbību, kas var palielināt nevēlamo blakusparādību risku (skatīt 4.5. apakšpunktu). Tādēļ jāizvairās no bedahilīna lietošanas kombinācijā ar sistēmiski lietotiem vidēji spēcīgiem vai spēcīgiem CYP3A4 inhibitoriem ilgāk par 14 dienām. Ja vienlaicīga lietošana ir nepieciešama, ieteicams biežāk kontrolēt elektrokardiogrammu un transamināžu līmeni.

## Pacienti, kuriem ir cilvēka imūndeficīta vīrusa (HIV) infekcija

Klīniskie dati par bedahilīna drošumu un efektivitāti, to lietojot vienlaicīgi ar pretretrovīrusu zālēm, nav pieejami.

Klīniskie dati par bedahilīna efektivitāti ar HIV inficētiem pieaugušiem pacientiem, kas nelieto antiretrovirālo (ARV) terapiju, ir ierobežoti. Visiem pētītajiem pacientiem CD4+ šūnu skaits pārsniedza  $250 \times 10^6$  šūnas/l (N = 22; skatīt 4.5. apakšpunktu).

## Laktozes nepanesība un laktāzes deficīts

### *SIRTURO 100 mg tabletes*

SIRTURO 100 mg tabletes satur laktozi. SIRTURO 100 mg tabletes nevajadzētu lietot pacientiem ar retu iedzimtu galaktozes nepanesību, pilnīgu laktāzes deficītu vai glikozes-galaktozes malabsorbciju.

## **4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi**

Bedahilīna izvadīšana *in vivo* nav raksturota pilnīgi. CYP3A4 ir galvenais bedahilīna *in vitro* metabolismā un *N*-monodemetilmetabolīta (M2) veidošanā iesaistītais CYP izoenzīms. Ar urīnu izdalās ļoti maz bedahilīna. Bedahilīns un M2 nav P-glikoproteīna substrāti vai inhibitori.

### CYP3A4 induktori

Bedahilīna iedarbība var samazināties, lietojot vienlaicīgi ar CYP3A4 induktoriem.

Mijiedarbības pētījumā, lietojot vienreizēju bedahilīna devu un rifampicīnu (spēcīgs induktors) vienreiz dienā veselām pieaugušām pētāmām personām, bedahilīna iedarbība (AUC) samazinājās par 52 % [90 % TI (-57; -46)]. Tā kā sistēmiskās iedarbības samazināšanās dēļ var samazināties bedahilīna terapeitiskais efekts, jāizvairās no bedahilīna un vidēji spēcīgu vai spēcīgu sistēmiski lietotu CYP3A4 induktoru (piemēram, efavirenza, etravirīna, rifamicīnu, tai skaitā rifampicīna, rifapentīna un rifabutīna, karbamazepīna, fenitoīna, divšķautņu asinszāles (*Hypericum perforatum*)) vienlaicīgas lietošanas.

### CYP3A4 inhibitori

Bedahilīna iedarbība var pastiprināties, lietojot vienlaicīgi ar CYP3A4 inhibitoriem.

Īslaicīga bedahilīna un ketokonazola (stiprs CYP3A4 inhibitors) vienlaicīga lietošana veselām pieaugušām pētāmām personām palielināja bedahilīna iedarbību (AUC) par 22 % [90 % TI (12; 32)]. Izteiktāku ietekmi uz bedahilīnu var novērot ilgstošas ketokonazola un citu CYP3A4 inhibitoru vienlaicīgas lietošanas gadījumā.

Drošuma dati no bedahilīna vairāku devu pētījumiem, kuros lietota lielāka deva par ieteikto, nav pieejami. Tā kā pastiprinātas sistēmiskās iedarbības dēļ var rasties nevēlamās blakusparādības, jāizvairās no bedahilīna un vidēji spēcīgu vai spēcīgu sistēmiski lietotu CYP3A4 inhibitoru (piemēram, ciprofloksacīna, eritromicīna, flukonazola, klaritromicīna, ketokonazola, ritonavīra) vienlaicīgas lietošanas ilgāk par 14 dienām pēc kārtas. Ja vienlaicīga lietošana ir nepieciešama, ieteicams biežāk kontrolēt elektrokardiogrammu un transamināžu līmeni (skatīt 4.4. apakšpunktu).

### Citas prettuberkulozes zāles

Īslaicīga bedahilīna un izoniazīda/pirazinamīda vienlaicīga lietošana veselām pieaugušām pētāmām personām neizraisīja klīniski nozīmīgas bedahilīna, izoniazīda vai pirazinamīda iedarbības (AUC) pārmaiņas. Lietojot vienlaicīgi ar bedahilīnu, izoniazīda vai pirazinamīda deva nav jāpielāgo. Placebo kontrolētā klīniskajā pētījumā pacientiem ar multirezistentu *Mycobacterium tuberculosis* infekciju, lietojot vienlaicīgi ar bedahilīnu, nozīmīgu ietekmi uz etambutola, kanamicīna, pirazinamīda, ofloksacīna vai cikloserīna farmakokinētiku nekonstatēja.

## Preterovirusu zāles

Mijiedarbības pētījumā, lietojot vienreizēju bedahilīna devu un vairākas lopinavīra/ritonavīra devas pieaugušajiem, bedahilīna iedarbība (AUC) palielinājās par 22 % [90 % TI (11; 34)]. Izteiktāku ietekmi uz bedahilīna kopējo iedarbību plazmā var novērot, lietojot ilgstoši vienlaicīgi ar lopinavīru/ritonavīru. Publicētie dati par pieaugušiem pacientiem, kuri ārstēti ar bedahilīnu zāļu rezistentas TB terapijas ietvaros, kā arī ar lopinavīru/ritonavīru saturošu ARV terapiju, liecina, ka bedahilīna kopējā iedarbība (AUC) 48 stundu laikā palielinājās aptuveni 2 reizes. Šo kopējās iedarbības palielināšanos, domājams, izraisa ritonavīrs. Ja ieguvums atsver risku, SIRTURO var piesardzīgi lietot vienlaicīgi ar lopinavīru/ritonavīru. Bedahilīna kopējās iedarbības palielināšanās plazmā ir sagaidāma, to lietojot vienlaicīgi ar citām ritonavīra un HIV proteāzes inhibitoru kombinācijām. Veicot ārstēšanu vienlaicīgi ar lopinavīru/ritonavīru vai citiem ar ritonavīru pastiprinātiem HIV proteāzes inhibitoriem, bedahilīna devu nav ieteicams mainīt. Datu, kas atbalstītu samazinātas bedahilīna devas lietošanu šajos gadījumos, nav.

Lietoju vienlaicīgi vienreizēju bedahilīna devu un vairākas nevirapīna devas pieaugušajiem, klīniski nozīmīgas bedahilīna iedarbības pārmaiņas neradās. Klīniskie dati par bedahilīna un preterovirusu līdzekļu lietošanu pieaugušiem pacientiem, kuriem vienlaicīgi ir cilvēka imūndeficīta vīrusa un multirezistentas *Mycobacterium tuberculosis* infekcija, nav pieejami (skatīt 4.4. apakšpunktu). Efavirens ir vidēji spēcīgs CYP3A4 aktivitātes inducētājs, un tā lietošana vienlaicīgi ar bedahilīnu var samazināt bedahilīna kopējo iedarbību un izraisīt aktivitātes zudumu, tādēļ šāda kombinācija nav ieteicama.

## QT intervālu pagarināšanas zāles

Informācija par iespējamu farmakodinamisko mijiedarbību starp bedahilīnu un zālēm, kas pagarina QT intervālu, ir ierobežota. Bedahilīna un ketokonazola mijiedarbības pētījumā pieaugušajiem pēc atkārtotas bedahilīna un ketokonazola kombinācijas lietošanas novēroja lielāku ietekmi uz QTc nekā pēc atsevišķu zāļu atkārtotas lietošanas. Lietojot bedahilīnu vienlaicīgi ar citām zālēm, kas pagarina QT intervālu, nevar izslēgt papildinošu vai sinerģisku ietekmi uz bedahilīna izraisīto QT pagarināšanos, tādēļ ieteicama bieža kontrole (skatīt 4.4. apakšpunktu).

## QT intervāls un klofazimīna vienlaicīga lietošana

Atklātā 2b. fāzes pētījumā 17 pieaugušām pētāmām personām, kuras 24. nedēļā vienlaicīgi lietoja klofazimīnu (vidējā pārmaiņa, salīdzinot ar atsauces vērtību, 31,9 ms), vidējais QTcF pieaugums bija lielāks nekā pētāmām personām, kuras 24. nedēļā klofazimīnu vienlaicīgi nelietoja (vidējā pārmaiņa, salīdzinot ar atsauces vērtību, 12,3 ms) (skatīt 4.4. apakšpunktu).

## Pediātriskā populācija

Mijiedarbības pētījumi veikti tikai pieaugušajiem.

## **4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti**

### Grūtniecība

Dati par SIRTURO lietošanu grūtniecības laikā ir ierobežoti. Pētījumi ar dzīvniekiem neuzrāda tiešu vai netiešu kaitīgu ietekmi saistītu ar reproduktīvo toksicitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu). Piesardzības nolūkos atturieties no SIRTURO lietošanas grūtniecības laikā, izņemot gadījumus, kad uzskata, ka terapijas ieguvums attaisno risku.

### Barošana ar krūti

Bedahilīns izdalās mātes pienā. Dažos literatūrā publicētajos ziņojumos ir minēts, ka bedahilīna koncentrācija mātes pienā ir lielāka par to, kas atklāta viņas plazmā. Viena ar mātes pienu barota



zīdaiņa plazmā nejausīnāti vienu reizi noteiktā bedahilīna koncentrācija bija līdzīga šīs vielas koncentrācijai viņa mātes plazmā. Mātes pienā bija liela bedahilīna koncentrācija, un tās attiecība pret koncentrāciju plazmā bija 14:1. Tas atbilst datiem, kas iegūti pētījumos ar dzīvniekiem (skatīt 5.3. apakšpunktu). Pieejamā informācija liecina, ka šo zāļu sistēmiskā iedarbība ar krūti barotu zīdaiņu organismā var sasniegt tādu, kāda novērota ar bedahilīnu ārstēto un ar krūti barojošo sieviešu organismā. Šādas iedarbības klīniskā nozīme nav zināma. Sievietes, kuras tiek ārstētas ar bedahilīnu, nedrīkst barot ar krūti.

#### Fertilitāte

Informācija par bedahilīna ietekmi uz cilvēka fertilitāti nav pieejama. Veicot ārstēšanu ar bedahilīnu, žurku mātītēm nekonstatēja ietekmi uz pārošanos vai fertilitāti, taču žurku tēviņiem novēroja zināmu ietekmi (skatīt 5.3. apakšpunktu).

#### **4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus**

Bedahilīns nenozīmīgi ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Ir ziņots par reiboni dažiem pacientiem, kuri lietoja bedahilīnu, un tas ir jāņem vērā, vērtējot pacienta spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus (skatīt 4.8. apakšpunktu).

#### **4.8. Nevēlamās blakusparādības**

##### Drošuma profila kopsavilkums

SIRTURO nevēlamās blakusparādības noteica pēc apvienotiem 2b. fāzes (gan kontrolētu, gan nekontrolētu, C208 un C209) klīnisko pētījumu datiem. Šajos pētījumos piedalījušies 335 pieauguši pacienti, kuri saņēmuši SIRTURO kombinācijā ar prettuberkulozes zāļu pamata shēmu. Nevēlamo blakusparādību un SIRTURO cēlonisko saistību noteica ne tikai pēc šiem klīniskiem pētījumiem, bet arī pārskatot apvienotos 1. un 2a. fāzes drošuma datus pieaugušajiem. Biežākās nevēlamās blakusparādības (> 10,0 % pacientu) ārstēšanas laikā ar SIRTURO kontrolētos pētījumos bija slikta dūša (35,3 % SIRTURO grupā, salīdzinot ar 25,7 % placebo grupā), artralģija (29,4 %, salīdzinot ar 20,0 %), galvassāpes (23,5 %, salīdzinot ar 11,4 %), vemšana (20,6 %, salīdzinot ar 22,9 %) un reibonis (12,7 %, salīdzinot ar 11,4 %). Informāciju par attiecīgām blakusparādībām skatīt attiecīgos kombinācijā ar SIRTURO lietoto zāļu aprakstos.

##### Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

Turpmāk tabulā norādītas SIRTURO nevēlamās blakusparādības, par kurām kontrolētos pētījumos ziņots 102 ar SIRTURO ārstētiem pieaugušiem pacientiem.

Nevēlamās blakusparādības ir uzskaitītas atbilstoši orgānu sistēmu grupai (OSG) un biežumam. Biežuma iedalījums ir šāds: ļoti bieži ( $\geq 1/10$ ), bieži ( $\geq 1/100$  līdz  $< 1/10$ ) un retāk ( $\geq 1/1000$  līdz  $< 1/100$ ).

<b>Orgānu sistēmu grupa (OSG)</b>	<b>Biežuma grupa</b>	<b>NBP</b>
<b>Nervu sistēmas traucējumi</b>	Ļoti bieži	Galvassāpes, reibonis
<b>Sirds funkcijas traucējumi</b>	Bieži	QT pagarināšanās elektrokardiogrammā
<b>Kuņģa-zarnu trakta traucējumi</b>	Ļoti bieži	Slikta dūša, vemšana
	Bieži	Caureja
<b>Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi</b>	Bieži	Paaugstināts transamināžu līmenis*
<b>Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi</b>	Ļoti bieži	Artralģija
	Bieži	Mialģija

\* Termins "paaugstināts transamināžu līmenis" ietver paaugstinātu ASAT līmeni, paaugstinātu ALAT līmeni, paaugstinātu aknu enzīmu līmeni, patoloģisku aknu darbību un paaugstinātu transamināžu līmeni (skatīt apakšpunktu turpmāk).

## Atsevišķu nevēlamu blakusparādību apraksts

### *Kardiovaskulāras nevēlamās blakusparādības*

Kontrolētā 2b. fāzes pētījumā (C208) vidēju QTcF palielināšanos, salīdzinot ar pētījuma sākumu, novēroja, sākot ar pirmo novērtējumu, saņemot ārstēšanu (9,9 ms 1. nedēļā, lietojot SIRTURO, un 3,5 ms, lietojot placebo). Lielākais vidējais QTcF pieaugums, salīdzinot ar pētījuma sākumu, 24 nedēļu laikā, veicot ārstēšanu ar SIRTURO, bija 15,7 ms (18. nedēļā). Pēc ārstēšanas ar SIRTURO pabeigšanas (t.i., pēc 24 nedēļām) QTcF pieaugums SIRTURO grupā pakāpeniski mazinājās. Lielākais vidējais QTcF pieaugums, salīdzinot ar pētījuma sākumu, placebo grupā pirmajās 24 nedēļās bija 6,2 ms (arī 18. nedēļā) (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Ib fāzes atklātā pētījumā (C209), kurā pacienti bez terapijas izvēles iespējas lietoja citas QT intervālu pagarināšanas prettuberkulozes zāles, tai skaitā klofazimīnu, lietošana vienlaicīgi ar SIRTURO izraisīja aditīvu QT pagarinājumu, kas bija proporcionāls QT pagarinājošo zāļu skaitam terapijas shēmā. Pacientiem, kuri lietoja tikai SIRTURO un nelietoja citas QT pagarinājošas zāles, maksimālais vidējais QTcF palielinājums, salīdzinot ar pētījuma sākumu, bija 23,7 ms un QT ilgums nepārsniedza 480 ms, savukārt pacientiem, kuri lietoja vismaz divas citas QT pagarinājošas zāles, maksimālais vidējais QTcF pagarinājums, salīdzinot ar pētījuma sākumu, bija 30,7 ms un vienam pacientam QTcF ilgums pārsniedza 500 ms.

Drošuma datubāzē nav dokumentētu *torsade de pointes* gadījumu (skatīt 4.4. apakšpunktu). Sīkāku informāciju par pacientiem, kuri vienlaicīgi lieto klofazimīnu, skatīt 4.5. apakšpunktā "QT intervāls un klofazimīna vienlaicīga lietošana".

### *Paaugstināts transamināžu līmenis*

C208 pētījumā (1. un 2. stadijā) aminotransferāžu līmeņa pieaugums, vismaz trīs reizes pārsniedzot ANR, SIRTURO terapijas grupā radās biežāk (11/102 [10,8 %], salīdzinot ar 6/105 [5,7 %]) nekā placebo terapijas grupā. SIRTURO terapijas grupā lielākā daļā gadījumu šī palielināšanās notika 24 nedēļu ilgās ārstēšanas laikā un bija atgriezeniska. C208 pētījuma 2. stadijas izpētes fāzē par aminotransferāžu līmeņa paaugstināšanos tika ziņots 7/79 (8,9%) pacientu SIRTURO terapijas grupā, salīdzinot ar 1/81 (1,2%) pacientu placebo grupā.

## Pediātriskā populācija

Bedahilīna drošuma vērtējums ir balstīts uz datiem par 30 pediātriskiem pacientiem vismaz 5 gadu vecumā ar apstiprinātu vai iespējamu MDR-TB infekciju (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Kopumā drošuma profils 14–18 gadus vecajiem pusaudžiem (N=15) neatšķirās no tā, kas tika novērots pieaugušo populācijā.

5–11 gadus veciem pediātriskiem pacientiem (N=15) visbiežākās zāļu izraisītās nevēlamās blakusparādības bija saistītas ar aknu enzīmu līmeņa paaugstināšanos (5/15, 33 %), par kuru ziņots kā par paaugstinātu ALAT/AsAT līmeni un hepatotoksicitāti. Trijiem pacientiem hepatotoksicitātes dēļ SIRTURO lietošana bija jāpārtrauc. Pēc SIRTURO lietošanas un fona terapijas pārtraukšanas aknu enzīmu līmeņa paaugstināšanās bija atgriezeniska. Šiem 15 pediātriskajiem pacientiem SIRTURO lietošanas laikā nāves gadījumi netika novēroti.

## Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot **V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju**.

## 4.9. Pārdozēšana

Klīniskajos pētījumos tīšas vai nejaušas akūtas bedahilīna pārdozēšanas gadījumi nav konstatēti. Pētījumā ar 44 veselām pieaugušām pētāmām personām, kuras saņēma vienreizēju SIRTURO 800 mg devu, nevēlamās blakusparādības bija tādas pašas, kā novērots klīniskajos pētījumos, lietojot ieteicamo devu (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Pieredzes par akūtas SIRTURO pārdozēšanas ārstēšanu nav. Tīšas vai nejaušas pārdozēšanas gadījumā jāveic vispārēji pasākumi organisma galveno funkciju atbalstam, kas ietver organisma stāvokļa galveno rādītāju un elektrokardiogrammas (QT intervāla) uzraudzību. Turpmākā ārstēšana jāveic atbilstoši klīniskajām indikācijām vai nacionālā toksikoloģijas centra rekomendācijām, ja tādas ir pieejamas. Tā kā bedahilīns izteikti saistās ar olbaltumvielām, ar dialīzi no plazmas nav iespējams izvadīt nozīmīgu bedahilīna daudzumu. Jāapsver klīniska uzraudzība.

## 5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

### 5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: pretmikobaktēriju līdzekļi, citas zāles tuberkulozes ārstēšanai, ATĶ kods: J04AK05

#### Darbības mehānisms

Bedahilīns ir diarilhinolīns. Bedahilīns specifiski nomāc mikobaktēriju ATF (adenozīna 5'-trifosfāta) sintāzi, kas ir nozīmīgs enzīms *Mycobacterium tuberculosis* enerģijas veidošanas procesā. ATF sintāzes inhibīcija izraisa baktericīdu ietekmi gan uz tiem tuberkulozes bacīļiem, kas aktīvi vairojas, gan uz tiem, kas nevairojas.

#### Farmakodinamiskā iedarbība

Bedahilīns darbojas pret *Mycobacterium tuberculosis*, un tā minimālā inhibējošā koncentrācija (*minimal inhibitory concentration - MIC*) pret celmiem, kas ir jutīgi pret zālēm, kā arī pret celmiem, kas ir rezistenti pret zālēm (multirezistenti celmi, to vidū pre-ekstensīvi rezistenti celmi, ekstensīvi rezistenti celmi), ir diapazonā no  $\leq 0,008$  līdz 0,12 mg/l. Neuzskata, ka *N*-monodemetilmetabolīts (M2) nozīmīgi veicina klīnisko efektivitāti, jo tam cilvēka organismā ir mazāka vidējā iedarbība (23 – 31 %) un mazāka pretmikobaktēriju aktivitāte (3 – 6 reizes mazāka) nekā pamatsavienojumam.

Bedahilīna intracelulārā baktericīdā aktivitāte primāros peritoneālos makrofāgos un makrofāgiem līdzīgā šūnu līnijā bija lielāka nekā tā ekstracelulārā aktivitāte. Bedahilīns darbojas baktericīdi arī pret snaudošiem tuberkulozes bacīļiem, kuri nevairojas. Tuberkulozes infekcijas peļu modeli bedahilīnam ir pierādīta baktericīda un sterilizējoša iedarbība.

Bedahilīnam ir bakteriostatiska ietekme pret daudzām, netuberkulozes mikobaktērijām. Uzskata, ka *Mycobacterium xenopi*, *Mycobacterium novocastrense*, *Mycobacterium shimoidei* un ne-mikobaktērijas ir dabiski rezistentas pret bedahilīnu.

#### Farmakokinētiskā/farmakodinamiskā attiecība

Koncentrācijas diapazonā, kāds tiek sasniegts, lietojot terapeitisko devu, farmakokinētisku/farmakodinamisku attiecību pacientiem nenovēroja.

#### Rezistences mehānisms

Iegūtās rezistences mehānismi, kas ietekmē bedahilīna MIC, ietver mutācijas *atpE* gēnā, kurš kodē ATF sintāzes mērķi, un *Rv0678* gēnā, kurš regulē *MmpS5-MmpL5* izvadīšanas sūkņa ekspresiju. Preklīniskajos pētījumos radušās uz mērķi balstītās mutācijas izraisīja bedahilīna MIC palielināšanos

no 8 līdz 133 reizēm, kā rezultātā MIC robežojās no 0,25 līdz 4 mg/l. Ar izvadīšanu saistītas mutācijas novērotas preklīniskos un klīniskos izolātos. Tās izraisīja bedahilīna MIC palielināšanos no 2 līdz 8 reizēm, kā rezultātā MIC robežojās no 0,25 līdz 0,5 mg/l. Lielākā daļa izolātu, kas ir fenotipiski rezistenti pret bedahilīnu, ir krustoti rezistenti pret klofazimīnu. Pret klofazimīnu rezistentie izolāti joprojām var būt jutīgi pret bedahilīnu.

Augsto bedahilīna sākotnējo MIC, *Rv0678* gēna mutācijas terapijas sākumā un/vai pēc pētījuma sākšanas novērotās paaugstinātās bedahilīna MIC radītā ietekme uz mikrobioloģiskiem iznākumiem nav noskaidrota, jo 2. fāzes pētījumos ir bijusi maza šādu gadījumu sastopamība.

### Jutības pārbaužu robežvērtības

Ja iespējams, klīniski mikrobioloģiskai laboratorijai, aprakstot nozokomiālo un sadzīvē iegūto patogēnu jutību, periodisku ziņojumu veidā jāsniedz ārstam *in vitro* jutības pārbaužu rezultāti antibakteriāliem līdzekļiem, kurus izmanto vietējās slimnīcās. Šiem ziņojumiem jāpalīdz ārstam izvēlēties ārstēšanai piemērotu antibakteriālo līdzekļu kombināciju.

### Robežvērtības

Minimālās inhibējošās koncentrācijas (MIC) robežvērtības ir šādas:

Epidemioloģiskā robežvērtība (*epidemiological cut-off* – ECOFF) 0,25 mg/l

Klīniskās robežvērtības

$J \leq 0,25 \text{ mg/l}; R > 0,25 \text{ mg/l}$

J = jutīgs

R = rezistents

### ***Parasti jutīgas sugas***

*Mycobacterium tuberculosis*

### ***Iedzimti rezistenti mikroorganismi***

*Mycobacterium xenopi*

*Mycobacterium novocastrense*

*Mycobacterium shimoidei*

Ne-mikobaktērijas

### Klīniskā efektivitāte un drošums

Izmantoto rezistences kategoriju definīcijas:

multirezistenta *Mycobacterium tuberculosis* (MDR<sub>H&R</sub>-TB): izolāts ir rezistents vismaz pret izoniazīdu un rifampicīnu, bet jutīgs pret fluorhinoloniem un otrās izvēles injicējamiem līdzekļiem;

pre-ekstensīvi rezistenta tuberkuloze (pre-XDR-TB): izolāts ir rezistents pret izoniazīdu, rifampicīnu un *vai nu* jebkuru fluorhinolonu, *vai* vismaz vienu otrās izvēles injicējamo līdzekli (bet ne pret fluorhinolonu un otrās izvēles injicējamo līdzekli);

ekstensīvi rezistenta tuberkuloze (XDR-TB): izolāts ir rezistents pret izoniazīdu, rifampicīnu, jebkuru fluorhinolonu un vismaz vienu otrās izvēles injicējamo līdzekli.

2b. fāzes placebo kontrolētā dubultmaskētā randomizētā pētījumā (C208) vērtēja SIRTURO antibakteriālo aktivitāti, drošumu un panesību pieaugušiem pacientiem, kuriem tikko noteikta diagnoze un kuriem krēpu iztriepe ir pozitīva attiecībā uz MDR<sub>H&R</sub>- un pre-XDR-TB. Pacienti 24 nedēļas saņēma SIRTURO (n = 79) vai placebo (n = 81), abos gadījumos kombinācijā ar ieteicamo piecu zāļu pamata shēmu (PS), kas ietver etionamīdu, kanamicīnu, pirazinamīdu, ofloksacīnu un cikloserīnu/terizidonu. Pēc 24 nedēļas ilgā pētnieciskā perioda pamata shēmas lietošanu turpināja, lai pabeigtu 18 – 24 mēnešus ilgu visu multirezistentās *Mycobacterium tuberculosis* infekcijas ārstēšanas kursu. Noslēguma novērtēšanu veica 120. nedēļā. Galvenie demogrāfiskie raksturlielumi bija šādi: 63,1 % bija vīrieši, vecuma mediāna bija 34 gadi, 35 % bija melnādainie un 15 % bija HIV inficēti. Kavitate vienā plaušā bija 58 % un abās plaušās 16 % pacientu. No pacientiem ar pilnīgu rezistences

statusa raksturojumu 76 % (84/111) bija inficēti ar MDR<sub>H&R</sub>-TB celmu un 24 % (27/111) bija inficēti ar pre-XDR-TB celmu.

SIRTURO lietoja pa 400 mg vienreiz dienā pirmās divas nedēļas un pa 200 mg trīsreiz nedēļā nākamās 22 nedēļas.

Primārais iznākuma parametrs bija laiks līdz krēpu uzsējuma konversijai (t.i., starplaiks starp pirmo SIRTURO lietošanu un pirmo no diviem secīgiem negatīviem šķidriem krēpu uzsējumiem, kas ņemti ar vismaz 25 dienu starplaiku) ārstēšanas laikā ar SIRTURO vai placebo (mediānas laiks līdz konversijai bija 83 dienas SIRTURO grupā, 125 dienas placebo grupā (risika attiecība, 95% TI: 2,44 [1,57; 3,80]),  $p < 0,0001$ ).

SIRTURO grupā starp pacientiem ar pre-XDR-TB un pacientiem ar MDR<sub>H&R</sub>-TB atšķirību attiecībā uz laiku līdz uzsējuma konversijai un uzsējuma konversijas biežumu nebija vai tas bija nelielas.

Atbildes reakcijas biežums 24. nedēļā un 120. nedēļā (t. i., aptuveni 6 mēnešus pēc jebkādas ārstēšanas pārtraukšanas) parādīts 3. tabulā.

<b>3. tabula. Uzsējuma konversijas statuss</b>				
Uzsējuma konversijas statuss, n (%)	mITT populācija			
	N	SIRTURO/PS	N	Placebo/PS
Kopējais pacientu skaits ar atbildes reakciju 24. nedēļā	66	52 (78,8 %)	66	38 (57,6 %)
Pacienti ar MDR <sub>H&amp;R</sub> -TB	39	32 (82,1 %)	45	28 (62,2 %)
Pacienti, kas inficēti ar pre-XDR-TB	15	11 (73,3 %)	12	4 (33,3 %)
Kopējais pacientu skaits bez atbildes reakcijas* 24. nedēļā	66	14 (21,2 %)	66	28 (42,4 %)
Kopējais pacientu skaits ar atbildes reakciju 120. nedēļā	66	41 (62,1 %)	66	29 (43,9 %)
Pacienti ar MDR <sub>H&amp;R</sub> -TB	39 <sup>#</sup>	27 (69,2 %)	46 <sup># §</sup>	20 (43,5 %)
Pacienti, kas inficēti ar pre-XDR-TB	15 <sup>#</sup>	9 (60,0 %)	12 <sup>#</sup>	5 (41,7 %)
Kopējais pacientu skaits bez atbildes reakcijas* 120. nedēļā	66	25 (37,9 %)	66	37 (56,1 %)
<i>Konversija nav notikusi</i>	66	8 (12,1 %)	66	15 (22,7 %)
<i>Recidīvs<sup>†</sup></i>	66	6 (9,1 %)	66	10 (15,2 %)
<i>Izstājušies no pētījuma, bet konversija ir notikusi</i>	66	11 (16,7 %)	66	12 (18,2 %)

\* Pacientus, kuri nomira pētījuma laikā vai izstājās no pētījuma, uzskatīja par pacientiem bez atbildes reakcijas.

<sup>†</sup> Recidīvs pētījumā bija definēts kā pozitīvs krēpu uzsējums pēc ārstēšanas vai ārstēšanas laikā pēc iepriekš bijušas krēpu uzsējuma konversijas.

<sup>#</sup> Rezistences pakāpe, saskaņā ar centrālās laboratorijas zāļu jutības pārbažu rezultātiem, nebija pieejama 20 pētāmām personām mITT grupā (12 SIRTURO grupā un 8 placebo grupā). Šīs pētāmās personas netika iekļautas apakšgrupas analizē pēc *M. tuberculosis* celma rezistences pakāpes.

<sup>§</sup> Centrālās laboratorijas zāļu jutības pārbažu rezultāti kļuva pieejami vēl vienai pētāmāi personai placebo grupā pēc 24. nedēļas starpanalīzes.

Pētījumā C209 vērtēja 24 nedēļas ilgas atklātas ārstēšanas ar SIRTURO individualizētas ārstēšanas shēmas ietvaros drošumu, panesību un efektivitāti 233 pieaugušiem pacientiem, kuriem bija pozitīva krēpu iztriepe sešu mēnešu laikā pirms atlases. Šajā pētījumā iekļauti pacienti no visām trijām rezistences kategorijām (MDR<sub>H&R</sub>-, pre-XDR- un XDR-TB).

Primārais efektivitātes mērķa kritērijs bija laiks līdz krēpu uzsējuma konversijai ārstēšanas laikā ar SIRTURO (mediāni 57 dienas 205 pacientiem ar pietiekamiem datiem). 24. nedēļā krēpu iztriepes konversiju konstatēja 163/205 (79,5 %) pacientiem. Konversijas rādītāji 24. nedēļā vislielākie (87,1 %; 81/93) bija pacientiem ar MDR<sub>H&R</sub>-TB, 77,3 % (34/44) pacientu ar pre-XDR-TB un vismazākie (54,1 %; 20/37) pacientiem ar XDR-TB. Rezistences pakāpe, saskaņā ar centrālās laboratorijas zāļu jutības pārbažu rezultātiem, nebija pieejama 32 pētāmām personām mITT populācijā. Šīs pētāmās personas netika iekļautas apakšgrupas analizē pēc *Mycobacterium tuberculosis* celma rezistences pakāpes.

120. nedēļā krēpu uzsējumu konversija tika novērota 148 no 205 pacientiem (72,2 %). 120. nedēļā vislielākā konversijas sastopamība (73,1 % jeb 68 no 93) bija pacientiem ar MDR<sub>H&R</sub>-TB, 70,5 % jeb 31 no 44 pacientiem ar pre-XDR-TB un vismazākā (62,2 % jeb 23 no 37) pacientiem ar XDR-TB.

Gan 24., gan 120. nedēļā lielāka atbildreakcijas sastopamība (*in vitro*) bija pacientiem, kuri fona terapijā saņēma vismaz trīs aktīvās vielas.

No 163 pacientiem, kuri uz terapiju bija reaģējuši 24. nedēļā, 139 pacienti (85,3 %) turpināja reaģēt uz terapiju arī 120. nedēļā. 24 no šiem 24. nedēļā reaģējušajiem pacientiem (14,7 %) 120. nedēļā tika uzskatīti par nereaģējošiem, un 19 no šiem pacientiem priekšlaikus pārtrauca piedalīties pētījumā, lai gan bija notikusi uzsējumu konversija, un pieciem pacientiem bija recidīvs. No 42 pacientiem, kuri 24. nedēļā nebija reaģējuši uz terapiju, deviņiem pacientiem (21,4 %) pēc 24. nedēļas (t. i., pēc tam, kad bija pārtraukta bedahilīna lietošana, bet turpināta fona terapijas shēmas izmantošana) tika apstiprināta uzsējumu konversija, kas bija saglabājusies arī 120. nedēļā.

### Mirstība

Nejaušinātā IIb fāzes pētījumā (C208, 2. stadija) SIRTURO terapijas grupā novēroja lielāku nāves gadījumu biežumu (12,7%; 10 no 79 pacientiem), nekā placebo grupā (3,7%; 3 no 81 pacienta). 120. nedēļu laikā SIRTURO grupā un placebo grupā konstatēja pa vienam nāves gadījumam. SIRTURO grupā visi pieci tuberkulozes izraisītie nāves gadījumi radās pacientiem, kuriem krēpu uzsējuma statuss pēdējā apmeklējumā bija "bez konversijas". Pārējo SIRTURO grupas pacientu nāves cēlonis bija alkohola intoksikācija, hepatīts/aknu ciroze, septiskais šoks/peritonīts, cerebrovaskulārs notikums un ceļu satiksmes nelaiimes gadījums. Viens no desmit nāves gadījumiem SIRTURO grupā (alkohola intoksikācijas izraisītais gadījums) radās 24 nedēļas ilgā terapijas perioda laikā. Pārējie deviņi ar SIRTURO ārstēto pētāmo personu nāves gadījumi radās pēc ārstēšanas beigšanas ar šo līdzekli (intervāls 86-911 dienas pēc SIRTURO lietošanas beigām; mediāna – 344 dienas). Novērotā nāves gadījumu biežuma atšķirība starp abām terapijas grupām nav izskaidrota. Būtisku saistību starp nāvi un krēpu uzsējumu konversiju, recidīvu, jutību pret citām tuberkulozes ārstēšanai izmantotām zālēm, cilvēka imūndeficīta vīrusa statusu vai slimības smaguma pakāpi nebija iespējams konstatēt. Klīniskā pētījuma laikā nebija pierādījumu par iepriekš bijušu nozīmīgu QT pagarināšanos vai klīniski nozīmīgiem sirds ritma traucējumiem kādam no mirušajiem pacientiem.

Nemaskētā IIb fāzes pētījumā (C209) mira 6,9 % (16 no 233) pacientu. Visbiežākais pētnieka aprakstītais nāves cēlonis bija tuberkuloze (deviņiem pacientiem). Visiem pacientiem (izņemot vienu), kuri bija miruši no tuberkulozes, nebija notikusi konversija vai bija slimības recidīvs. Pārējo pacientu nāves iemesli bija dažādi.

## Pediatriskā populācija

SIRTURO un fona terapijas kombinācijas farmakokinētika, drošums un panesamība ir vērtēta nemaskētā vienas grupas 2. fāzes pētījumā C211 ar vairākām kohortām 30 pacientiem, kuriem bija apstiprināta vai iespējama MDR-TB infekcija.

### *Pediatrikie pacienti (vecumā no 12 līdz 18 gadiem)*

Piecpadsmit pacientu vecuma mediāna bija 16 gadi. Viņi bija 14–17 gadus veci, ar ķermeņa masu 38–75 kg, un 80% pacientu bija meitenes, 53,3% pacientu bija melnādaini, un 13,3% pacientu bija aziāti. Pacientiem bija jāpabeidz vismaz 24 nedēļas ilgs ārstēšanas kurss ar SIRTURO, lietojot pa 400 mg vienreiz dienā pirmās divas nedēļas un pa 200 mg trīsreiz nedēļā turpmākās 22 nedēļas. Ārstēšanai tika izmantotas 100 mg tabletes.

Apakšgrupā, kurā ietilpa pacienti ar pozitīviem plaušu MDR-TB uzsējumiem pētījuma sākumā, bedahilīnu ietverošas terapijas rezultātā 24. nedēļā uzsējums bija negatīvs 75,0 % (6/8) mikrobioloģiski izvērtējamo pacientu.

### *Pediatrikie pacienti (vecumā no 5 līdz 12 gadiem)*

Piecpadsmit pacientu vecuma mediāna bija 7 gadi (viņi bija 5–10 gadus veci), ķermeņa masa 14–36 kg, 60 % pacientu bija meitenes, 60 % pacientu bija melnādaini, 33 % pacientu bija baltādaini, un 7 % pacientu bija aziāti. Pacientiem bija jāpabeidz vismaz 24 nedēļas ilgs SIRTURO terapijas kurss, pirmajās divās nedēļās vienreiz dienā lietojot pa 200 mg, un nākamajās 22 nedēļās trīsreiz nedēļā lietojot pa 100 mg. Ārstēšanai tika izmantotas 20 mg tabletes.

Apakšgrupā, kurā ietilpa pacienti ar pozitīviem plaušu MDR-TB uzsējumiem pētījuma sākumā, bedahilīnu ietverošas terapijas rezultātā 24. nedēļā uzsējums bija negatīvs 100 % (3/3) mikrobioloģiski izvērtējamo pacientu.

Eiropas Zāļu aģentūra atliek pienākumu iesniegt pētījumu rezultātus SIRTURO vienā vai vairākās pediatrikās populācijas apakšgrupās multirezistentas *Mycobacterium tuberculosis* infekcijas ārstēšanā (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā).

Šīs zāles ir reģistrētas “ar nosacījumiem”.

Tas nozīmē, ka ir sagaidāmi papildu dati par šīm zālēm.

Eiropas Zāļu aģentūra vismaz ik gadu pārbaudīs jauniegūto informāciju par šīm zālēm un vajadzības gadījumā atjauninās šo zāļu aprakstu.

## **5.2. Farmakokinētiskās īpašības**

Bedahilīna farmakokinētiskās īpašības ir pētītas pieaugušām veselām pētāmām personām un pacientiem no 5 gadu vecuma, kas inficēti ar multirezistentu tuberkulozi. Ar multirezistentu tuberkulozi inficētiem pacientiem bedahilīna iedarbība bija mazāka nekā veselām pētāmām personām.

### Uzsūkšanās

Maksimālā koncentrācija plazmā ( $C_{max}$ ) parasti tiek sasniegta aptuveni 5 stundu laikā pēc devas lietošanas.  $C_{max}$  un laukums zem plazmas koncentrācijas-laika līknes (AUC) palielinājās proporcionāli līdz pat lielākajām pētītajām devām (700 mg vienreizēja deva un vairākas 400 mg devas vienreiz dienā). Bedahilīna lietošana kopā ar uzturu palielināja relatīvo biopieejamību aptuveni divas reizes, salīdzinot ar lietošanu tukšā dūšā. Tādēļ, lai uzlabotu perorālo biopieejamību, bedahilīns jālieto kopā ar uzturu.

### Izkliede

Ar plazmas olbaltumvielām saistās > 99,9 % bedahilīna visām pārbaudītajām sugām, arī cilvēkiem. Cilvēka organismā ar plazmas olbaltumvielām saistās vismaz 99,8 % *N*-monodemetilmetabolīta (M2).

Dzīvnieku organismā bedahilīns un tā aktīvais *N*-monodemetilmetabolīts (M2) plaši izkļiedējas lielākajā daļā audu, taču saistīšanās galvas smadzenēs ir neliela.

### Biotransformācija

CYP3A4 bija galvenais CYP izoenzīms, kas *in vitro* bija iesaistīts bedahilīna metabolismā un *N*-monodemetilmetabolīta (M2) veidošanā.

*In vitro* bedahilīns nozīmīgi nenomāc neviena pārbaudītā CYP450 enzīma (CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8/9/10, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4, CYP3A4/5 un CYP4A) aktivitāti un neinducē CYP1A2, CYP2C9 vai CYP2C19.

Bedahilīns un M2 nebija P-gp substrāti *in vitro*. Bedahilīns bija vājš OCT1, OATP1B1 un OATP1B3 substrāts *in vitro*, bet M2 nebija. Bedahilīns nebija MRP2 un BCRP substrāts *in vitro*. Bedahilīns un M2 klīniski nozīmīgā koncentrācijā *in vitro* neinhibēja P-gp, OATP1B1, OATP1B3, BCRP, OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, MATE1 un MATE2 transportproteīnus. *In vitro* pētījumā konstatēts, ka bedahilīns, iespējams, var inhibēt BCRP koncentrācijā, kas tiek sasniegta zarnās pēc iekšķīgas lietošanas. Klīniskā nozīme nav zināma.

### Eliminācija

Pamatojoties uz preklīniskajiem pētījumiem, lielākā daļa lietotās devas izdalās izkārnījumos. Ar urīnu nemainītā veidā izdalās < 0,001 % no klīniskajos pētījumos lietotās bedahilīna devas, kas liecina, ka nemainītas aktīvās vielas renālais klīrenss ir nenozīmīgs. Pēc  $C_{max}$  sasniegšanas bedahilīna koncentrācija mazinās trieksponenciālā veidā. Bedahilīna un aktīvā *N*-monodemetilmetabolīta (M2) vidējais terminālais eliminācijas pusperiods ir aptuveni 5 mēneši (2–8 mēneši). Šī ilgā terminālās eliminācijas fāze atspoguļo bedahilīna un M2 lēno izdalīšanos no perifēriem audiem.

### Īpašas pacientu grupas

#### *Aknu darbības traucējumi*

SIRTURO vienas devas pētījumā, kurā piedalījās 8 pētījuma dalībnieki ar vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem (B grupa pēc *Child-Pugh* klasifikācijas), pierādīja, ka bedahilīna un M2 ( $AUC_{672h}$ ) iedarbība bija par 19 % mazāka nekā veselām pētāmām personām. Pacientiem ar viegliem vai vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem deva nav jāpielāgo. Bedahilīns nav pētīts pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem (skatīt 4.2. apakšpunktu).

#### *Nieru darbības traucējumi*

SIRTURO galvenokārt ir pētīts pacientiem ar normālu nieru darbību. Neizmainīta bedahilīna izdalīšanās caur nierēm ir nenozīmīga (< 0,001 %).

Populācijas farmakokinētikas analīzē ar 200 mg SIRTURO trīsreiz nedēļā ārstētiem tuberkulozes slimniekiem nekonstatēja, ka kreatinīna klīrenss (diapazonā no 40 līdz 227 ml/min) ietekmētu bedahilīna farmakokinētiku. Tādēļ nav sagaidāms, ka viegli vai vidēji smagi nieru darbības traucējumi radīs klīniski nozīmīgu ietekmi uz bedahilīna iedarbību. Tomēr pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss < 30 ml/min) vai nieru slimību terminālā stadijā, kad nepieciešama hemodialīze vai peritoneālā dialīze, bedahilīna koncentrācija var būt paaugstināta izmainītas aktīvās vielas uzsūkšanās, izkļiedes un nieru disfunkcijas noteiktā metabolisma dēļ. Tā kā bedahilīns izteikti saistās ar plazmas olbaltumvielām, maz ticams, ka to nozīmīgā daudzumā no plazmas varēs izvadīt ar hemodialīzi vai peritoneālo dialīzi.

#### *Pediatrikie pacienti*

Prognozējams, ka 5–18 gadus veciem pacientiem ar ķermeņa masu no 15 kg līdz <30 kg bedahilīna vidējā koncentrācija plazmā ( $AUC_{168h}$ ) 24. nedēļā būs 152  $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$  (90 % prognostiskajā intervālā 54,3–313  $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ ), ja ārstēšanai tiks izmantota ieteiktā ar ķermeņa masu pamatotā zāļu lietošanas shēma. Pediatrikiem pacientiem ar ķermeņa masu 30–40 kg prognozētā vidējā bedahilīna koncentrācija plazmā ( $AUC_{168h}$ ) 24. nedēļā bija lielāka (vidēji 229  $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ , 90% prognostiskajā



intervālā 68,0-4844  $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ ) nekā pieaugušajiem pacientiem. 5–18 gadus veciem pediatrikiem pacientiem ar ķermeņa masu virs 40 kg bedahilīna vidējā koncentrācija plazmā ( $\text{AUC}_{168\text{h}}$ ) 24. nedēļā būs 165  $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$  (90 % prognostiskajā intervālā: 51,2-350  $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ ), ja ārstēšanai tiks izmantota ieteiktā ar ķermeņa masu pamatotā zāļu lietošanas shēma. Pieaugušajiem prognozētā vidējā bedahilīna koncentrācija plazmā ( $\text{AUC}_{168\text{h}}$ ) 24. nedēļā bija 127  $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$  (90% prognostiskajā intervālā 39,7–249  $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ ).

SIRTURO farmakokinētika pediatrikiem pacientiem, kas jaunāki par 5 gadiem un kuru ķermeņa masa ir mazāka par 15 kg, nav noteikta.

#### *Gados vecāki pacienti*

Klīniskie dati ( $n = 2$ ) par SIRTURO lietošanu tuberkulozes slimniekiem no 65 gadu vecuma ir ierobežoti.

Populācijas farmakokinētikas analīzē ar SIRTURO ārstētiem tuberkulozes slimniekiem (vecumā no 18 līdz 68 gadiem) nekonstatēja, ka vecums ietekmētu bedahilīna farmakokinētiku.

#### *Rase*

Ar SIRTURO ārstēto tuberkulozes slimnieku populācijas farmakokinētikas analīzē konstatēja, ka bedahilīna iedarbība melnādainiem pacientiem ir mazāka nekā citu rasu pacientiem. Šo mazo iedarbību neuzskatīja par klīniski nozīmīgu, jo klīniskajos pētījumos nav konstatēta skaidra saistība starp bedahilīna iedarbību un atbildes reakciju. Turklāt atbildes reakcijas rādītāji pacientiem, kuri pabeidza ārstēšanas periodu ar bedahilīnu, dažādu rasu pārstāvjiem klīniskajos pētījumos bija līdzīgi.

#### *Dzimums*

Ar SIRTURO ārstēto tuberkulozes slimnieku populācijas farmakokinētikas analīzē klīniski nozīmīgas iedarbības atšķirības starp vīriešiem un sievietēm nenovēroja.

### **5.3. Preklīniskie dati par drošumu**

Dzīvnieku toksikoloģijas pētījumi ir veikti, lietojot bedahilīnu līdz trīs mēnešiem ilgi pelēm, līdz sešiem mēnešiem ilgi žurkām un līdz deviņiem mēnešiem ilgi suņiem. Bedahilīna iedarbība plazmā (AUC) žurkām un suņiem bija līdzīga tai, kāda novērota cilvēkiem. Bedahilīns bija saistīts ar ietekmi uz mērķa orgāniem, kas ietvēra monocītisko fagocītisko sistēmu (MFS), skeleta muskuļus, aknas, kuņģi, aizkuņģa dziedzeri un sirds muskuli. Visas šīs toksicitātes izpausmes, izņemot ietekmi uz MFS, uzraudzīja klīniski. Visu sugu MFS dažādos audos konstatēja arī ar pigmentu pildītus un/vai putainus makrofāgus, kas atbilst fosfolipidozei. Fosfolipidozes nozīme cilvēkam nav zināma. Lielākā daļa novēroto pārmaiņu radās pēc ilgstošas lietošanas katru dienu un turpmākas aktīvās vielas koncentrācijas paaugstināšanās plazmā un audos. Pēc ārstēšanas pārtraukšanas visas toksicitātes izpausmes liecināja par vismaz daļēju vai labu atveseļošanos.

Kancerogenitātes pētījumā žurkām bedahilīns, lietojot lielās devās - 20 mg/kg dienā tēviņiem un 10 mg/kg dienā mātītēm, nepalielināja ar ārstēšanu saistītu audzēju rašanās biežumu. Salīdzinot ar iedarbību (AUC), kas novērota slimniekiem ar MDR-TB bedahilīna II fāzes pētījumos, bedahilīna iedarbība (AUC) žurkām, lietojot lielas devas, bija līdzīga vīriešiem novērotai un 2 reizes lielāka nekā sievietēm novērotā, M2 iedarbība bija 3 reizes lielāka nekā vīriešiem un 2 reizes lielāka nekā sievietēm novērotā.

*In vitro* un *in vivo* genotoksicitātes testi liecināja, ka bedahilīnam nepiemīt mutagēniska vai klastogēniska ietekme.

Vērtējot žurku mātītēm, bedahilīns neietekmēja auglību. Fertilitātes pētījumā trīs no 24 ar lielām bedahilīna devām ārstētiem žurku tēviņiem nespēja radīt pēcnācējus. Šiem dzīvniekiem konstatēja normālu spermatogēnēzi un normālu spermatozoīdu skaitu sēklinieku piedēkļos. Pēc līdz pat sešus mēnešus ilgas ārstēšanas ar bedahilīnu strukturētas sēklinieku un sēklinieku piedēkļu patoloģijas nekonstatēja. Žurkām un trušiem nekonstatēja nozīmīgu ar bedahilīnu saistītu ietekmi uz attīstības toksicitātes parametriem. Atbilstošā iedarbība plazmā (AUC) žurkām bija divreiz lielāka nekā

cilvēkiem. Žurkām pre- un postnatālās attīstības pētījumā, kad iedarbība mātītes plazmā (AUC) bija līdzīga kā cilvēkam un iedarbība pēcnācējiem trīs reizes lielāka nekā pieaugušiem cilvēkiem, nevēlamu ietekmi nekonstatēja. Mātītes ārstēšana ar bedahilīnu jebkādā devā neietekmēja F1 paaudzes dzīvnieku seksuālo nobriešanu, uzvedības attīstību, pārošanās uzvedību, fertilitāti vai reproduktīvās spējas. Lielu devu grupās konstatēja mazuļu ķermeņa masas samazināšanos laktācijas periodā pēc bedahilīna iedarbības caur pienu, bet ne kā sekas iedarbībai *in utero*. Bedahilīna koncentrācija pienā bija 6 - 12 reizes augstāka nekā maksimālā koncentrācija mātītes plazmā.

Toksicitātes pētījumā ar juvenilām žurkām deva, kas neizraisa nevēlamas blakusparādības jeb NOAEL, vērtējot pēc novērotā difūzā iekaisuma un (vai) deģenerācijas skeleta muskuļos (atgriezeniska), barības vadā (atgriezeniska), mēlē (atgriezeniska), aknu hipertrofijas (atgriezeniska) un nieru kortikomedulāras mineralizācijas (daļēji atgriezeniska tēviņiem un nepārejoša mātītēm 8 nedēļu laikā pēc iedarbības beigām), bija 15 mg/kg dienā (maksimālā deva bija 45 mg/kg dienā). Šāda NOAEL atbilst bedahilīna plazmas AUC<sub>24h</sub> 13,1 un 35,6 μg\*h/ml (~ 0,7 x klīniskā deva) un bedahilīna N-monodemetilmetabolīta (M2) plazmas AUC<sub>24h</sub> 10,5 un 16,3 μg\*h/ml (~ 1,8 x klīniskā deva) attiecīgi tēviņiem un mātītēm.

#### Vides riska novērtējums (VRN)

Vides riska novērtējuma pētījumos pierādīts, ka bedahilīns var būt persistējošs, bioakumulatīvs un toksisks apkārtējai videi (skatīt 6.6. apakšpunktu).

## **6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA**

### **6.1. Palīgvielu saraksts**

#### SIRTURO 20 mg tablete

Mikrokristāliskā celuloze  
Krospovidons  
Koloidāls bezūdens silīcija dioksīds  
Hipromeloze  
Polisorbāts 20  
Nātrija stearilfumarāts

#### SIRTURO 100 mg tablete

Laktozes monohidrāts  
Kukurūzas ciete  
Hipromeloze  
Polisorbāts 20  
Mikrokristāliskā celuloze  
Kroskarmelozes nātrija sāls  
Koloidāls bezūdens silīcija dioksīds  
Magnija stearāts

### **6.2. Nesaderība**

Nav piemērojama.

### **6.3. Uzglabāšanas laiks**

#### SIRTURO 20 mg tabletes

- 3 gadi

#### SIRTURO 100 mg tabletes

- 3 gadi

#### **6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi**

Zālēm nav nepieciešama īpaša uzglabāšanas temperatūra.

**SIRTURO 20 mg tabletes**

Uzglabāt cieši noslēgtā oriģinālajā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas un mitruma. Neizņemt desikantu.

**SIRTURO 100 mg tabletes**

Uzglabāt oriģinālajā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

#### **6.5. Iepakojuma veids un saturs**

SIRTURO 20 mg tabletes

Balta necaurspīdīga augsta blīvuma polietilēna (ABPE) pudele ar bērniem neatveramu polipropilēna (PP) aizdari un alumīnija noslēdzošu ieliktni. Pudelē ir 60 tablešu un silikagela desikants.

SIRTURO 100 mg tabletes

Balta ABPE pudele ar bērniem neatveramu PP aizdari un alumīnija noslēdzošu ieliktni; pudelē ir 188 tabletes.

Kartona kastīte, kurā ir 4 pārspiežamu blisteru plāksnītes (vienā plāksnītē ir 6 tabletes). Tabletes ir iepakotas alumīnija/alumīnija folijas blisteros.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

#### **6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos**

Šīs zāles var radīt risku apkārtējai videi (skatīt 5.3. apakšpunktu).

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām (skatīt 5.3. apakšpunktu).

SIRTURO 20 mg tabletes var ievadīt arī pa barošanas zondi (diametrs 8 Fr vai lielāks), kā aprakstīts tālāk.

- Ne vairāk kā 5 tabletes disperģēt 50 ml negāzēta ūdens un labi samaisīt. Maisījuma jābūt baltam vai gandrīz baltam un, paredzams, ar redzamām daļiņām.
- Nekavējoties ievadīt pa barošanas zondi.
- Atkārtot ar papildu tabletēm, līdz ir sasniegta vajadzīgā deva.
- Apskalot trauku un izskalot zondi, izmantojot vēl 25 ml ūdens, lai nodrošinātu, ka sagatavošanas materiālos vai barošanas zondē nav palikušas tablešu atliekas.

### **7. REGISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS**

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

### **8. REGISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

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

## **9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS**

Reģistrācijas datums: 2014. gada 5. marts

Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2022. gada 20. decembris

## **10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS**

DD/MM/GGGG

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē  
<http://www.ema.europa.eu>.

## **II PIELIKUMS**

- A. RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**
- E. ĪPAŠAS SAISTĪBAS, LAI VEIKTU PĒCREĢISTRĀCIJAS PASĀKUMUS ZĀLĒM, KAS REĢISTRĒTAS AR NOSACĪJUMIEM**

## A. RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Ražotāja(-u), kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

Janssen Pharmaceutica NV  
Turnhoutseweg 30  
B-2340 Beerse  
Beļģija

## B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (skatīt I pielikumu: zāļu apraksts, 4.2. apakšpunkts).

## C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

### • Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums (PSUR)

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsaucē datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

## D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

### • Riska pārvaldības plāns (RPP)

Reģistrācijas apliecības īpašniekam (RAĪ) jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjauninātajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

## E. ĪPAŠAS SAISTĪBAS, LAI VEIKTU PĒCREĢISTRĀCIJAS PASĀKUMUS ZĀLĒM, KAS REĢISTRĒTAS AR NOSACĪJUMIEM

Tā kā šī ir reģistrācija ar nosacījumiem un saskaņā ar EK Regulas Nr. 726/2004 14.a panta 4. punktu, RAĪ noteiktajā laika posmā jāpabeidz šādi pasākumi:

Apraksts	Izpildes termiņš
Reģistrācijas apliecības īpašnieks saskaņā ar apstiprinātu protokolu novērtēs papildu iedarbīguma un drošuma datus, lietojot bedahilīnu dažādās terapijas shēmās, salīdzinājumā ar shēmu, kas nesatur bedahilīnu (apstiprinošs 3. fāzes pētījums).	<ul style="list-style-type: none"><li>• Jaunākā informācija par pētījuma norisi reizi gadā ikgadējo pārreģistrācijas iesniegumu ietveros.</li><li>• Galīgā analīze – Klīniskā pētījuma ziņojums 2023. gada 4. ceturksnī</li></ul>

### **III PIELIKUMS**

#### **MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA**

## **A. MARĶĒJUMA TEKSTS**



## **INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**

### **ĀRĒJĀ KASTĪTE**

#### **1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

SIRTURO 20 mg tabletes  
bedaquilinum

#### **2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS (-I) UN DAUDZUMS(-I)**

Katra tablete satur bedahilīna fumarātu, kas atbilst 20 mg bedahilīna.

#### **3. PALĪGVIELU SARAKSTS**

Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

#### **4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

60 tablešu

#### **5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)**

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.  
Iekšķīgai lietošanai.

#### **6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ**

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

#### **7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**

#### **8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

Der. līdz

#### **9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**

Uzglabāt cieši noslēgtā oriģinālajā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas un mitruma. Neizņemt desikantu.

**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**

Šīs zāles var radīt risku apkārtējai videi. Neizlietotās zāles jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

**12. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(-I)**

EU/1/13/901/003

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Sēr.

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**

**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**

**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

sirturo 20 mg

**17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS**

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

**18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

PC  
SN  
NN

## **INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ TIEŠĀ IEPAKOJUMA**

### **PUDELES ETIĶETE**

#### **1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

SIRTURO 20 mg tabletes  
bedaquilinum

#### **2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS (-I) UN DAUDZUMS(-I)**

Katra tablete satur bedahilīna fumarātu, kas atbilst 20 mg bedahilīna.

#### **3. PALĪGVIELU SARAKSTS**

#### **4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

60 tablešu

#### **5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)**

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.  
Iekšķīgai lietošanai.

#### **6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ**

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

#### **7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**

#### **8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

#### **9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**

Uzglabāt cieši noslēgtā oriģinālajā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas un mitruma. **Neizņemt desikantu.**

**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**

Šīs zāles var radīt risku apkārtējai videi. Neizlietotās zāles jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

**12. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(-I)**

EU/1/13/901/003

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**

**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**

**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

## **INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**

### **ĀRĒJĀ KASTĪTE**

#### **1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

SIRTURO 100 mg tabletes  
bedaquilinum

#### **2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)**

Katra tablete satur bedahilīna fumarātu, kas atbilst 100 mg bedahilīna.

#### **3. PALĪGVIELU SARAKSTS**

Satur laktozi.  
Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

#### **4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

188 tabletes

#### **5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)**

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.  
Iekšķīgai lietošanai.

#### **6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ**

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

#### **7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**

#### **8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

Der. līdz

#### **9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**

Uzglabāt oriģinālajā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**

Šīs zāles var radīt risku apkārtējai videi. Neizlietotās zāles jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

**12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

EU/1/13/901/001

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Sēr.

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**

**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**

**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

sirturo 100 mg

**17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS**

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

**18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

PC  
SN  
NN

## **INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ TIEŠĀ IEPAKOJUMA**

### **PUDELES ETIĶETE**

#### **1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

SIRTURO 100 mg tabletes  
bedaquilinum

#### **2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)**

Katra tablete satur bedahilīna fumarātu, kas atbilst 100 mg bedahilīna.

#### **3. PALĪGVIELU SARAKSTS**

Satur laktozi.

#### **4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

188 tabletes

#### **5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)**

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.  
Iekšķīgai lietošanai.

#### **6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ**

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

#### **7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**

#### **8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

#### **9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**

Uzglabāt oriģinālajā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**

Šīs zāles var radīt risku apkārtējai videi. Neizlietotās zāles jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

**12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

EU/1/13/901/001

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**

**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**

**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**



## **INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**

### **ĀRĒJĀ KASTĪTE**

#### **1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

SIRTURO 100 mg tabletes  
bedaquilinum

#### **2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)**

Katra tablete satur bedahilīna fumarātu, kas atbilst 100 mg bedahilīna.

#### **3. PALĪGVIELU SARAKSTS**

Satur laktozi.  
Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

#### **4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

24 tabletes

#### **5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)**

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.  
Iekšķīgai lietošanai.

#### **6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ**

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

#### **7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**

#### **8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

Der. līdz

#### **9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**

Uzglabāt oriģinālajā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**

Šīs zāles var radīt risku apkārtējai videi. Neizlietotās zāles jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

**12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

EU/1/13/901/002

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Sēr.

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**

**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**

**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

sirturo 100 mg

**17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS**

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

**18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

PC  
SN  
NN

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES**

**BLISTERIS**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

SIRTURO 100 mg tabletes  
bedaquilinum

**2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS**

Janssen-Cilag International NV

**3. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

**4. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**5. CITA**

## **B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA**

## Lietošanas instrukcija: informācija pacientam

### SIRTURO 20 mg tabletes

*bedaquilinum*

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Jūs varat palīdzēt, ziņojot par jebkādam novērotajām blakusparādībām. Par to, kā ziņot par blakusparādībām, skatīt 4. punkta beigās.

#### **Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.**

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

#### **Šajā instrukcijā varat uzzināt:**

1. Kas ir SIRTURO un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms SIRTURO lietošanas
3. Kā lietot SIRTURO
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt SIRTURO
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

#### **1. Kas ir SIRTURO un kādam nolūkam to lieto**

SIRTURO satur aktīvo vielu bedahilīnu.

SIRTURO ir antibiotika. Antibiotikas ir zāles, kas nonāvē slimību izraisošas baktērijas.

SIRTURO lieto plaušu tuberkulozes ārstēšanai, kad slimība kļuvusi rezistentā pret citām antibiotikām.

To dēvē par multirezistentu plaušu tuberkulozi.

SIRTURO vienmēr jālieto kopā ar citiem tuberkulozes ārstēšanas līdzekļiem.

To lieto pieaugušajiem un bērniem (no 5 gadu vecuma un ar ķermeņa masu vismaz 15 kg).

#### **2. Kas Jums jāzina pirms SIRTURO lietošanas**

##### **Nelietojiet SIRTURO šādos gadījumos:**

- ja Jums ir alerģija pret bedahilīnu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu. Nelietojiet SIRTURO, ja tas attiecas uz Jums. Ja neesat pārliecināts, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu pirms SIRTURO lietošanas.

##### **Brīdinājumi un piesardzība lietošanā**

Pirms SIRTURO lietošanas konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu:

- ja Jums ir bijis patoloģisks sirdsdarbības pieraksts (EKG) vai sirds mazspēja;
- ja Jūsu vai ģimenes anamnēzē ir sirdsdarbības traucējums, ko dēvē par "iedzimtu gara QT intervāla sindromu";
- ja Jums ir pavājināta vairogdziedzera darbība. To iespējams noskaidrot, veicot asins analīzes;
- ja Jums ir aknu slimība vai Jūs regulāri lietojat alkoholu;
- ja Jums ir cilvēka imūndeficīta vīrusa (HIV) infekcija.

Ja kaut kas no iepriekš minētā attiecas uz Jums (vai ja neesat pārliecināts), konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu pirms SIRTURO lietošanas.

### **Bērni un pusaudži**

Pusaudžiem ar ķermeņa masu 30–40 kg prognozētais SIRTURO līmenis asinīs bija augstāks nekā pieaugušajiem. Tas var būt saistīts ar lielāku risku, ka tiks iegūti patoloģiski elektrokardiogrammas pieraksti (QT intervāla pagarināšanās), vai paaugstināsies aknu enzīmu līmenis (nosaka asinsanalīzēs). Pirms SIRTURO lietošanas konsultējieties ar savu ārstu, farmaceitu vai medmāsu.

Nedodiet šīs zāles bērniem līdz 5 gadu vecumam vai ar ķermeņa masu, kas mazāka par 15 kg, jo šīs zāles nav pētītas šajā vecuma grupā.

### **Citas zāles un SIRTURO**

Citas zāles var ietekmēt SIRTURO. Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot.

Turpmāk minētas zāles, kuras varētu lietot pacienti ar multirezistentu tuberkulozi un kas, iespējams, var mijiedarboties ar SIRTURO:

<b>Zāles (aktīvās vielas nosaukums)</b>	<b>Zāļu lietošanas nolūks</b>
rifampicīns, rifapentīns, rifabutīns	dažu infekciju, piemēram, tuberkulozes, ārstēšana (līdzekļi pret mikobaktērijām)
ketokonazols, flukonazols	sēnīšinfekciju ārstēšana (pretsēnīšu līdzekļi)
efavirenzs, etravirīns, lopinavīrs/ritonavīrs	HIV infekcijas ārstēšana (pretretrovīrusu nenukleozīdu reversās transkriptāzes inhibitori, pretretrovīrusu proteāzes inhibitori)
klofazimīns	dažu infekciju, piemēram, lepras, ārstēšana (līdzeklis pret mikobaktērijām)
karbamazepīns, fenitoīns	epilepsijas lēkmju ārstēšana (pretkrampju līdzekļi)
divšķautņu asinszāle ( <i>Hypericum perforatum</i> )	augu valsts līdzeklis trauksmes mazināšanai
ciprofloksacīns, eritromicīns, klaritromicīns	baktēriju izraisītu infekciju ārstēšana (antibakteriāli līdzekļi)

### **SIRTURO kopā ar alkoholu**

Jūs nedrīkstat lietot alkoholu SIRTURO lietošanas laikā.

### **Grūtniecība un barošana ar krūti**

Ja Jūs esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

### **Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana**

Pēc SIRTURO lietošanas Jums var būt reibonis. Ja tas rodas, nevadiet transportlīdzekli un neapkalpojiet mehānismus.

## **3. Kā lietot SIRTURO**

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts vai farmaceits Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicājiet ārstam vai farmaceitam.

SIRTURO vienmēr jālieto kopā ar citiem tuberkulozes ārstēšanas līdzekļiem. Ārsts izlems, kādas citas zāles Jums jālieto kopā ar SIRTURO.

## Lietošana bērniem (no 5 gadu vecuma un ķermeņa masu 15–20 kg)

### Cik daudz zāļu jālieto

SIRTURO jālieto 24 nedēļas ilga kursa veidā.

#### Pirmās divas nedēļas:

- lietojiet 160 mg **vienreiz dienā**.

#### No 3. līdz 24. nedēļai:

- lietojiet 80 mg vienu reizi dienā **katru nedēļu** tikai **trīs dienas**.
- Starp SIRTURO lietošanas reizēm vienmēr jābūt vismaz 48 stundas ilgam starplaikam. Piemēram, Jūs varat lietot SIRTURO pirmdien, trešdien un piektdien katru nedēļu, sākot ar 3. nedēļu.

## Lietošana bērniem (no 5 gadu vecuma un ar ķermeņa masu 20–30 kg)

### Cik daudz zāļu jālieto

SIRTURO Jums jālieto 24 nedēļas ilga kursa veidā.

#### Pirmās divas nedēļas:

- lietojiet 200 mg **vienreiz dienā**.

#### No 3. līdz 24. nedēļai:

- lietojiet 100 mg vienu reizi dienā **katru nedēļu** tikai **trīs dienas**.
- Starp SIRTURO lietošanas reizēm vienmēr jābūt vismaz 48 stundas ilgam starplaikam. Piemēram, Jūs varat lietot SIRTURO pirmdien, trešdien un piektdien katru nedēļu, sākot ar 3. nedēļu.

Jums var būt jāturpina citu prettuberkulozes līdzekļu lietošana ilgāk par 6 mēnešiem. Konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

## Lietošana pieaugušajiem un bērniem (no 5 gadu vecuma un ar ķermeņa masu vismaz 30 kg).

### Cik daudz zāļu jālieto

SIRTURO jālieto 24 nedēļas ilga kursa veidā.

#### Pirmās divas nedēļas:

- lietojiet 400 mg **vienreiz dienā**.

#### No 3. līdz 24. nedēļai:

- lietojiet 200 mg vienu reizi dienā **katru nedēļu** tikai **trīs dienas**.
- Starp SIRTURO lietošanas reizēm jābūt vismaz 48 stundas ilgam starplaikam. Piemēram, Jūs varat lietot SIRTURO pirmdien, trešdien un piektdien katru nedēļu, sākot ar 3. nedēļu.

### Šo zāļu lietošana

- Vienmēr lietojiet SIRTURO kopā ar uzturu. Uzturs ir nozīmīgs, lai sasniegtu pareizu zāļu līmeni Jūsu organismā.

### Ja spējat norīt tabletes

- Norijiet tabletes, uzdzerot ūdeni – tabletes var lietot veselas vai pēc sadalīšanas uz pusēm.

### Ja nespējat norīt tabletes

- Ja nespējat norīt SIRTURO tabletes, Jūs varat darīt tālākminēto.
  - **Samaisīt ar ūdeni:** ne vairāk kā 5 tabletes iespējams pilnībā iemaisīt vienā tējkarotē ūdens.
    - Maisījums tūlīt jānorij **vai**
    - lai atvieglotu SIRTURO norīšanu, Jūs varat tam pievienot vēl vismaz vienu tējkaroti ūdens (vai cita dzēriena) vai mīksta ēdiena un to samaisīt.
    - Iemaisīšanai varat izmantot tādus dzērienus kā ūdeni, piena produktus, ābolu, apelsīnu vai dzērveņu sulu vai gāzētos dzērienus. Iemaisīšanai varat izmantot tādus mīkstos ēdienus kā jogurtu, ābolu mērci, saspaidītus banānus vai biežputru.

- Maisījums tūlīt jāizlieto.
- Atkārtojiet visu ar pārējām tabletēm, līdz esat saņēmis visu devu.
- Pārliedzieties par to, ka traukā nav palicis neviens tablešu gabaliņš – apskalojiet trauku ar dzērienu vai mīkstā ēdiena papildu daudzumu un maisījumu tūlīt norijiet.
- **Sasmalciniet tabletes un iemaisiet tās mīkstā ēdienā:** varat izmantot tādas mīkstos ēdienus kā jogurtu, ābolu mērci, saspaidītus banānus vai biežputru. Maisījums tūlīt jāapēd. Pārliedzieties par to, ka traukā nav palicis neviens tablešu gabaliņš – pievienojiet vairāk mīkstā ēdiena un maisījumu tūlīt apēdiet.
- **Barošanas zonde:** SIRTURO 20 mg tablešu ievadīšanai ir izmantojamas arī noteiktas barošanas zondes. Palūdziet savu veselības aprūpes nodrošinātāju, lai viņš sniedz specifiskus norādījumus par to, kā pareizi ievadīt tabletes pa barošanas zondi.

### **Ja esat lietojis SIRTURO vairāk nekā noteikts**

Ja esat lietojis SIRTURO vairāk nekā noteikts, nekavējoties konsultējieties ar ārstu. Paņemiet līdzi zāļu iepakojumu.

### **Ja esat aizmirsis lietot SIRTURO**

#### **Pirmo divu nedēļu laikā**

- Izlaidiet aizmirsto devu un lietojiet nākamo devu, kā ierasts.
- Nelietojiet dubultu devu, lai aizvietotu aizmirsto devu.

#### **Sākot ar 3. nedēļu**

- Lietojiet izlaisto devu pēc iespējas ātrāk.
- Atsāciet zāļu lietošanu trīs reizes nedēļā.
- Starp izlaistās devas lietošanu un nākamās plānotās devas lietošanu noteikti jābūt vismaz 24 stundu starplaikam.
- Septiņu dienu periodā nelietojiet vairāk par nozīmēto nedēļas devu.

Ja esat izlaidis devu un neesat pārliedzies, kā rīkoties, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

### **Ja pārtraucat lietot SIRTURO**

Nepārtrauciet SIRTURO lietošanu, ja neesat pirms tam konsultējies ar ārstu.

Ja izlaižat devas vai nepabeidzat visu terapijas kursu:

- ārstēšana var būt neefektīva un tuberkuloze var pastiprināties un
- var palielināties iespēja, ka baktērijas kļūst rezistentas pret zālēm. Tas nozīmē, ka Jūsu slimību turpmāk nevarēs ārstēt ar SIRTURO vai citām zālēm.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai.

## **4. Iespējamās blakusparādības**

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

**Ļoti bieži** (var skart vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem):

- galvassāpes;
- locītavu sāpes;
- reibonis;
- slikta dūša vai vemšana.

**Bieži** (var rasties līdz 1 no 10 cilvēkiem):

- caureja;
- paaugstināts aknu enzīmu līmenis (konstatējams asins analīzēs);
- muskuļu sāpīgums vai jutīgums, ko neizraisa fiziska slodze;



- patoloģiskas pārmaiņas elektrokardiogrammā, ko dēvē par “QT pagarināšanos”. Ja Jums ir bijis ģībonis, nekavējoties pastāstiet to ārstam.

### **Papildu blakusparādības bērniem**

**Ļoti bieži** (var skart vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem):

- paaugstināts aknu enzīmu līmenis (konstatējams asins analīzēs).

### **Ziņošana par blakusparādībām**

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot **V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju**. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

## **5. Kā uzglabāt SIRTURO**

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes pēc "Der. līdz". Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Uzglabāt cieši noslēgtā oriģinālajā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas un mitruma. Neizņemiet desikantu (paciņu ar sausinātāju).

Šīs zāles var radīt risku apkārtējai videi. Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

## **6. Iepakojuma saturs un cita informācija**

### **Ko SIRTURO satur**

- Aktīvā viela ir bedahilīns. Katra tablete satur bedahilīna fumarātu, kas atbilst 20 mg bedahilīna.
- Citas sastāvdaļas ir mikrokristāliskā celuloze, krospovidons, koloidāls bezūdens silīcija dioksīds, hipromeloze, polisorbāts 20 un nātrija stearilfumarāts.

### **SIRTURO ārējais izskats un iepakojums**

Neapvalkota, balta vai gandrīz balta iegarena tablete ar dalījuma līniju abās pusēs, ar iespaidumu “2” un “0” vienā pusē un gludu otru pusi.

Plastmasas pudele ar 60 tabletēm.

### **Reģistrācijas apliecības īpašnieks**

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

### **Ražotājs**

Janssen Pharmaceutica NV  
Turnhoutseweg 30  
B-2340 Beerse  
Beļģija

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvēniecību:

**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

**Slovenská republika**

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

**Italia**

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

**Suomi/Finland**

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

**Κύπρος**

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Ατδ  
Τηλ: +357 22 207 700

**Sverige**

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

**Latvija**

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

**United Kingdom (Northern Ireland)**

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

**Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta**

Šīs zāles ir reģistrētas „ar nosacījumiem”. Tas nozīmē, ka ir sagaidāmi papildu dati par šīm zālēm. Eiropas Zāļu aģentūra vismaz reizi gadā pārbaudīs visu jauniegūto informāciju par šīm zālēm un vajadzības gadījumā atjauninās šo lietošanas instrukciju.

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē <http://www.ema.europa.eu>.

## Lietošanas instrukcija: informācija pacientam

### SIRTURO 100 mg tabletes *bedaquilinum*

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Jūs varat palīdzēt, ziņojot par jebkādam novērotajām blakusparādībām. Par to, kā ziņot par blakusparādībām, skatīt 4. punkta beigās.

#### **Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.**

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

#### **Šajā instrukcijā varat uzzināt:**

1. Kas ir SIRTURO un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms SIRTURO lietošanas
3. Kā lietot SIRTURO
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt SIRTURO
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

#### **1. Kas ir SIRTURO un kādam nolūkam to lieto**

SIRTURO satur aktīvo vielu bedahilīnu.

SIRTURO ir antibiotika. Antibiotikas ir zāles, kas nonāvē slimību izraisošas baktērijas.

SIRTURO lieto plaušu tuberkulozes ārstēšanai, kad slimība kļuvusi rezidenta pret citām antibiotikām.

To dēvē par multirezistentu plaušu tuberkulozi.

SIRTURO vienmēr jālieto kopā ar citiem tuberkulozes ārstēšanas līdzekļiem.

To lieto pieaugušajiem un bērniem (no 5 gadu vecuma un ar ķermeņa masu vismaz 15 kg).

#### **2. Kas Jums jāzina pirms SIRTURO lietošanas**

##### **Nelietojiet SIRTURO šādos gadījumos:**

- ja Jums ir alerģija pret bedahilīnu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu. Nelietojiet SIRTURO, ja tas attiecas uz Jums. Ja neesat pārliecināts, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu pirms SIRTURO lietošanas.

##### **Brīdinājumi un piesardzība lietošanā**

Pirms SIRTURO lietošanas konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu:

- ja Jums ir bijis patoloģisks sirdsdarbības pieraksts (EKG) vai sirds mazspēja;
- ja Jūsu vai ģimenes anamnēzē ir sirdsdarbības traucējums, ko dēvē par "iedzimtu gara QT intervāla sindromu";
- ja Jums ir pavājināta vairogdziedzera darbība. To iespējams noskaidrot, veicot asins analīzes;
- ja Jums ir aknu slimība vai Jūs regulāri lietojat alkoholu;
- ja Jums ir cilvēka imūndeficīta vīrusa (HIV) infekcija.

Ja kaut kas no iepriekš minētā attiecas uz Jums (vai ja neesat pārliecināts), konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu pirms SIRTURO lietošanas.

### **Bērni un pusaudži**

Pusaudžiem ar ķermeņa masu 30–40 kg prognozētais SIRTURO līmenis asinīs bija augstāks nekā pieaugušajiem. Tas var būt saistīts ar lielāku risku, ka tiks iegūti patoloģiski elektrokardiogrammas pieraksti (QT intervāla pagarināšanās), vai paaugstināsies aknu enzīmu līmenis (nosaka asinsanalīzēs). Pirms SIRTURO lietošanas konsultējieties ar savu ārstu, farmaceitu vai medmāsu.

Nedodiet šīs zāles bērniem līdz 5 gadu vecumam vai ar ķermeņa masu, kas mazāka par 15 kg, jo šīs zāles nav pētītas šajā vecuma grupā.

### **Citas zāles un SIRTURO**

Citas zāles var ietekmēt SIRTURO. Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot.

Turpmāk minētas zāles, kuras varētu lietot pacienti ar multirezistentu tuberkulozi un kas, iespējams, var mijiedarboties ar SIRTURO:

<b>Zāles (aktīvās vielas nosaukums)</b>	<b>Zāļu lietošanas nolūks</b>
rifampicīns, rifapentīns, rifabutīns	dažu infekciju, piemēram, tuberkulozes, ārstēšana (līdzekļi pret mikobaktērijām)
ketokonazols, flukonazols	sēnīšinfekciju ārstēšana (pretsēnīšu līdzekļi)
efavirenzs, etravirīns, lopinavīrs/ritonavīrs	HIV infekcijas ārstēšana (pretretrovīrusu nenukležozīdu reversās transkriptāzes inhibitori, pretretrovīrusu proteāzes inhibitori)
klofazimīns	dažu infekciju, piemēram, lepras, ārstēšana (līdzeklis pret mikobaktērijām)
karbamazepīns, fenitoīns	epilepsijas lēkmju ārstēšana (pretkrampju līdzekļi)
divšķautņu asinszāle ( <i>Hypericum perforatum</i> )	augu valsts līdzeklis trauksmes mazināšanai
ciprofloksacīns, eritromicīns, klaritromicīns	baktēriju izraisītu infekciju ārstēšana (antibakteriāli līdzekļi)

### **SIRTURO kopā ar alkoholu**

Jūs nedrīkstat lietot alkoholu SIRTURO lietošanas laikā.

### **Grūtniecība un barošana ar krūti**

Ja Jūs esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

### **Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana**

Pēc SIRTURO lietošanas Jums var būt reibonis. Ja tas rodas, nevadiet transportlīdzekli un neapkalpojiet mehānismus.

### **SIRTURO satur laktozi**

SIRTURO satur laktozi (cukura veids). Ja Jums ir kāda cukura nepanesība vai tā gremošanas traucējumi, pirms lietojat šīs zāles, konsultējieties ar ārstu.

## **3. Kā lietot SIRTURO**

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts vai farmaceits Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicājiet ārstam vai farmaceitam.

SIRTURO vienmēr jālieto kopā ar citiem tuberkulozes ārstēšanas līdzekļiem. Ārsts izlems, kādas citas zāles Jums jālieto kopā ar SIRTURO.

## **Lietošana bērniem (no 5 gadu vecuma un ar ķermeņa masu 15–20 kg)**

### **Cik daudz zāļu jālieto**

SIRTURO jālieto 24 nedēļas ilga kursa veidā.

#### **Pirmās divas nedēļas:**

- lietojiet 160 mg **vienreiz dienā**.

#### **No 3. līdz 24. nedēļai:**

- lietojiet 80 mg vienu reizi dienā **katru nedēļu** tikai **trīs dienas**.
- Starp SIRTURO lietošanas reizēm vienmēr jābūt vismaz 48 stundas ilgam starplaikam. Piemēram, Jūs varat lietot SIRTURO pirmdien, trešdien un piektdien katru nedēļu, sākot ar 3. nedēļu.

## **Lietošana bērniem (no 5 gadu vecuma un ar ķermeņa masu 20–30 kg)**

### **Cik daudz zāļu jālieto**

SIRTURO Jums jālieto 24 nedēļas ilga kursa veidā.

#### **Pirmās divas nedēļas:**

- lietojiet 200 mg **vienreiz dienā**.

#### **No 3. līdz 24. nedēļai:**

- lietojiet 100 mg vienu reizi dienā **katru nedēļu** tikai **trīs dienas**.
- Starp SIRTURO lietošanas reizēm vienmēr jābūt vismaz 48 stundas ilgam starplaikam. Piemēram, Jūs varat lietot SIRTURO pirmdien, trešdien un piektdien katru nedēļu, sākot ar 3. nedēļu.

## **Lietošana pieaugušajiem un bērniem (vecumā no 5 gadiem un ar ķermeņa masu vismaz 30 kg).**

### **Cik daudz zāļu jālieto**

SIRTURO jālieto 24 nedēļas ilga kursa veidā.

#### **Pirmās divas nedēļas:**

- lietojiet 400 mg **vienreiz dienā**.

#### **No 3. līdz 24. nedēļai:**

- lietojiet 200 mg vienu reizi dienā **katru nedēļu** tikai **trīs dienas**.
- Starp SIRTURO lietošanas reizēm jābūt vismaz 48 stundas ilgam starplaikam. Piemēram, Jūs varat lietot SIRTURO pirmdien, trešdien un piektdien katru nedēļu, sākot ar 3. nedēļu.

Jums var būt jāturpina citu prettuberkulozes līdzekļu lietošana ilgāk par sešiem mēnešiem.

Konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

### **Šo zāļu lietošana**

- Lietojiet SIRTURO kopā ar uzturu. Uzturs ir nozīmīgs, lai sasniegtu pareizu zāļu līmeni Jūsu organismā.
- Norijiet tabletes veselas, uzdzerot ūdeni.

### **Ja esat lietojis SIRTURO vairāk nekā noteikts**

Ja esat lietojis SIRTURO vairāk nekā noteikts, nekavējoties konsultējieties ar ārstu. Paņemiet līdzī zāļu iepakojumu.

### **Ja esat aizmirsis lietot SIRTURO**

#### **Pirmo divu nedēļu laikā**

- Izlaidiet aizmirsto devu un lietojiet nākamo devu, kā ierasts.
- Nelietojiet dubultu devu, lai aizvietotu aizmirsto devu.

#### **Sākot ar 3. nedēļu**

- Lietojiet izlaisto devu pēc iespējas ātrāk.

- Atsāciet zāļu lietošanu trīs reizes nedēļā.
- Starp izlaistās devas lietošanu un nākamās plānotās devas lietošanu noteikti jābūt vismaz 24 stundu starplaikam.
- Septiņu dienu periodā nelietojiet vairāk par nozīmēto nedēļas devu.

Ja esat izlaidis devu un neesat pārliecināts, kā rīkoties, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

### **Ja pārtraucat lietot SIRTURO**

Nepārtrauciet SIRTURO lietošanu, ja neesat pirms tam konsultējies ar ārstu.

Ja izlaižat devas vai nepabeidzat visu terapijas kursu:

- ārstēšana var būt neefektīva un tuberkuloze var pastiprināties un
- var palielināties iespēja, ka baktērijas kļūst rezistentas pret zālēm. Tas nozīmē, ka Jūsu slimību turpmāk nevarēs ārstēt ar SIRTURO vai citām zālēm.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai.

## **4. Iespējamās blakusparādības**

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

**Ļoti bieži** (var skart vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem):

- galvassāpes;
- locītavu sāpes;
- reibonis;
- slikta dūša vai vemšana.

**Bieži** (var rasties līdz 1 no 10 cilvēkiem):

- caureja;
- paaugstināts aknu enzīmu līmenis (konstatējams asins analīzēs);
- muskuļu sāpīgums vai jutīgums, ko neizraisa fiziska slodze;
- patoloģiskas pārmaiņas elektrokardiogrammā, ko dēvē par "QT pagarināšanos". Ja Jums ir bijis ģībonis, nekavējoties pastāstiet to ārstam.

### **Papildu blakusparādības bērniem**

**Ļoti bieži** (var skart vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem):

- paaugstināts aknu enzīmu līmenis (konstatējams asins analīzēs).

### **Ziņošana par blakusparādībām**

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju](#). Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

## **5. Kā uzglabāt SIRTURO**

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes pēc "Der. līdz". Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Uzglabāt SIRTURO oriģinālajā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

Šīs zāles var radīt risku apkārtējai videi. Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

## 6. Iepakojuma saturs un cita informācija

### Ko SIRTURO satur

- Aktīvā viela ir bedahilīns. Katra tablete satur bedahilīna fumarātu, kas atbilst 100 mg bedahilīna.
- Citas sastāvdaļas ir: koloidāls bezūdens silīcija dioksīds, kroskarmelozes nātrijs sāls, hipromeloze, laktozes monohidrāts, magnija stearāts, kukurūzas ciete, mikrokristāliska celuloze, polisorbāts 20.

### SIRTURO ārējais izskats un iepakojums

Neapvalkota, balta vai gandrīz balta, apaļa, abpusēji izliekta tablete ar diametru 11 mm un iespaidumu "T" virs "207" vienā pusē un "100" otrā pusē.

Plastmasas pudele ar 188 tabletēm.

Kartona kastīte ar 4 pārspiežamu blisteru plāksnītēm (vienā plāksnītē ir 6 tabletes).

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

### Reģistrācijas apliecības īpašnieks

Janssen-Cilag International NV

Turnhoutseweg 30

B-2340 Beerse

Beļģija

### Ražotājs

Janssen Pharmaceutica NV

Turnhoutseweg 30

B-2340 Beerse

Beļģija

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

#### 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

**Deutschland**

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

**Eesti**

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

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

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

**Italia**

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

**Κύπρος**

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Λτδ  
Τηλ: +357 22 207 700

**Malta**

AM MANGION LTD  
Tel: +356 2397 6000

**Nederland**

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

**Norge**

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

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**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

**Latvija**

UAB "JOHNSON &amp; JOHNSON" filiāle Latvijā

Tel: +371 678 93561

lv@its.jnj.com

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Janssen Sciences Ireland UC

Tel: +44 1 494 567 444

medinfo@its.jnj.com

**Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta**

Šīs zāles ir reģistrētas „ar nosacījumiem”. Tas nozīmē, ka ir sagaidāmi papildu dati par šīm zālēm. Eiropas Zāļu aģentūra vismaz reizi gadā pārbaudīs visu jauniegūto informāciju par šīm zālēm un vajadzības gadījumā atjauninās šo lietošanas instrukciju.

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē <http://www.ema.europa.eu>.