

**ILISA**  
**RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE**

▼ Käesoleva ravimi suhtes kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teavitamise kohta vt lõik 4.8.

## 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

SIRTURO 100 mg tabletid

## 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

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

Teadaolevat toimet omav abiaine: üks tablett sisaldab 145 mg laktoosi (monohüdraadina).

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

## 3. RAVIMVORM

Tablett.

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

## 4. KLIINILISED ANDMED

### 4.1 Näidustused

SIRTURO on näidustatud osana multiresistentse kopsutuberkuloosi (MDR-TB, *multidrug-resistant tuberculosis*) sobivast raviskeemist täiskasvanutel, kui teistsuguse efektiivse raviskeemi koostamine ei ole võimalik resistentsuse või talutavuse probleemide tõttu. Vt lõigud 4.2, 4.4 ja 5.1. Antibakteriaalsete ainete kasutamisel tuleb lähtuda kohalikest kehtivatest ravijuhistest.

### 4.2 Annustamine ja manustamisviis

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

SIRTURO't kasutatakse kombinatsioonis vähemalt kolme ravimpreparaadiga, mille suhtes patsiendilt võetud isolaadil on *in vitro* tõestatud tundlikkus. Pärast SIRTURO-ravi lõpetamist jätkub ravi teiste raviskeemi kuuluvate preparaatidega. Kui *in vitro* analüüsitulemused puuduvad, siis võib ravi SIRTURO'ga alustada kombineeritult vähemalt nelja ravimpreparaadiga, mille suhtes patsiendilt võetud isolaat on tõenäoliselt tundlik. Et tutvuda koos SIRTURO'ga kasutatavate ravimite spetsiifiliste annustamissoovitustega, lugege nende preparaate ravimi omaduste kokkuvõtteid.

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

#### Annustamine

Soovitatav annus on:

- 1...2. nädalal: 400 mg (neli 100 mg tabletti) **üks kord ööpäevas**
- 3...24. nädalal: 200 mg (kaks 100 mg tabletti) **kolm korda nädalas** (vähemalt 48-tunniste intervallidega annuste vahel).

SIRTURO ravi kestab kokku 24 nädalat. Andmed pikema kestusega ravi kohta on väga piiratud. Ulatusliku ravimresistentsusega patsientidel, kellel ravitoime saavutamiseks peetakse vajalikuks pikemat kui 24-nädalast SIRTURO-ravi, võib kaaluda pikema kestusega ravi vaid eraldi igal üksikjuhul ja hoolika ohutusjärelvalve all (vt lõigud 4.4 ja 4.8).

#### *Vahelejäänud annused*

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

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

Kui annus on jäänud võtmata kolmandal ravinädalal või hiljem, peab patsient unustatud annuse 200 mg võtma nii kiiresti kui võimalik ning seejärel jätkama ravimi võtmist kolm korda nädalas vastavalt raviskeemile.

#### *Eakad ( $\geq 65$ -aastased)*

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

#### *Maksakahjustus*

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

#### *Neerukahjustus*

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

#### *Lapsed*

SIRTURO ohutus ja efektiivsus lastel vanuses  $< 18$  aastat ei ole veel tõestatud. Andmed puuduvad.

#### Manustamisviis

SIRTURO't võetakse suukaudselt koos toiduga, sest koos toiduga manustades suureneb ravimi suukaudne biosaadavus ligikaudu kaks korda (vt lõik 5.2). SIRTURO tabletid neelatakse tervelt koos veega.

### **4.3 Vastunäidustused**

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetes suhtes.

### **4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel**

Andmed puuduvad kauem kui 24 nädalat kestnud SIRTURO-ravi kohta kliinilistes uuringutes C208 ja C209 (vt lõik 5.1).

Kliinilised andmed puuduvad SIRTURO kasutamise kohta järgmiste haiguste raviks:

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

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

### Suremus

120-nädalases C208 uuringus manustati SIRTURO't 24 nädala jooksul kombineeritult baasraviga. SIRTURO ravirühmas esines surmajuhte rohkem kui platseeborühmas (vt lõik 4.8). Surmade tasakaalu muutusele ei ole leitud selgitust; ei ole leitud tõendeid põhjuslikust seosest SIRTURO raviga. Lisateavet surmade kohta uuringus C209 vt lõik 4.8.

### Kardiovaskulaarne ohutus

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

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

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

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

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

SIRTURO-ravi tuleb lõpetada, kui patsiendil areneb:

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

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

### Toimed maksale

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

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

### Koostoimed teiste ravimpreparaatidega

#### CYP3A4 indutseerijad

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

#### CYP3A4 inhibiitorid

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

#### Inimese immuunpuudulikkuse viirusega (HIV) infitseeritud patsiendid

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

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

#### Laktoositalumatus ja laktaasipuudulikkus

SIRTURO sisaldab laktoosi. Harvaesineva päriliku galaktoositalumatuse, galaktoseemia või glükoosi-galaktoosi malabsorptsiooniga patsiendid ei tohi seda ravimit kasutada.

## **4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed**

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

#### CYP3A4 indutseerijad

Ekspositsioon bedakviliinile võib väheneda ravimi manustamisel koos CYP3A4 indutseerijatega.

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

#### CYP3A4 inhibiitorid

Ekspositsioon bedakviliinile võib suurenedada manustamisel koos CYP3A4 inhibiitoritega.

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

Puuduvad ohutusandmed bedakviliini mitmekordse annuse uuringutest, milles oleks kasutatud näidustatust suuremaid annuseid. Suurenenud süsteemsest ekspositsioonist tingitud võimalike kõrvaltoimete riski tõttu tuleb hoiduda bedakviliini manustamisest koos mõõdukate või tugevate süsteemselt kasutatavate CYP3A4 inhibiitoritega (nt tsiprofloksatsiin, erütromütsiin, flukonasool, klaritromütsiin, ketokonasool, ritonaviir) kauem kui 14 järjestikuse päeva jooksul. Kui samaaegne

manustamine on vajalik, siis on soovitatav sagedasem elektrokardiogrammi ja transaminaaside kontrollimine (vt lõik 4.4).

#### Teised tuberkuloosivastased ravimid

Bedakviliini lühiajalisel manustamisel koos isoniasiid/pürasinaamiidiga tervetele isikutele ei esinenud kliiniliselt olulisi muutusi bedakviliini, isoniasiidi või pürasinaamiidi ekspositsioonis (AUC). Isoniasiidi või pürasinaamiidi manustamisel koos bedakviliiniga ei ole vaja annuseid kohandada. Platseebokontrolliga kliinilistes uuringutes multiresistentse *Mycobacterium tuberculosis*'e infektsiooniga patsientidel ei täheldatud bedakviliini samaaegsel manustamisel märkimisväärset mõju etambutooli, kanamütsiini, pürasinaamiidi, ofloksatsiini või tsükloseriini farmakokineetikale.

#### Retroviirusevastased ravimid

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

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

#### QT intervalli pikendavad ravimid

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

#### QT intervall ja samaaegne klofasimiini kasutamine

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

#### Lapsed

Koostoimete uuringud on läbi viidud ainult täiskasvanutel.

## **4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine**

#### Rasedus

SIRTURO kasutamise kohta rasedatel naistel on vähe andmeid. Loomkatsed ei näita kliiniliselt oluliste ekspositsioonide korral otsest või kaudset kahjulikku toimet reproduktiivsusele (vt lõik 5.3). Ettevaatusena on parem vältida SIRTURO kasutamist raseduse ajal, välja arvatud juhul kui ravist saadav kasu kaalub üles riskid.

### Imetamine

Ei ole teada, kas bedakviliin või selle metaboliidid erituvad inimese rinnapiima.

Rottidel ületas bedakviliini kontsentratsioon piimas 6- kuni 12-kordselt emaslooma plasmas leitud maksimaalseid kontsentratsioone. Suureannuselise ravi rühmades täheldati järglaskonnal laktatsiooniperioodil kehakaalu vähenemist (vt lõik 5.3).

Kuna rinnaga toidetavatel imikutel võib esineda kõrvaltoimeid, tuleb rinnaga toitmise katkestamine või ravi katkestamine/jätkamine SIRTURO'ga otsustada, arvestades imetamise kasu lapsele ja ravi kasu naisele.

### Fertiilsus

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

## **4.7 Toime reaktsioonikiirusele**

Bedakviliin mõjutab kergelt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet. Kõrvaltoimed, nt pearinglus võivad mõjutada autojuhtimise või masinate käsitlemise võimet. Patsientidele tuleb soovitada, et nad ei juhiks sõidukeid ega käsitseks masinaid, kui neil esineb SIRTURO võtmise ajal pearinglust.

## **4.8 Kõrvaltoimed**

### Ohutusprofiili kokkuvõte

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

### Kõrvaltoimete loetelu tabelis

Kõrvaltoimed, millest teatati SIRTURO kasutamisel kontrollitud uuringutes 102 SIRTURO-ravi saanud patsiendil, on esitatud allolevas tabelis.

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

<b>Organsüsteemi klass</b>	<b>Esinemissageduse kategooria</b>	<b>Kõrvaltoimed</b>
<b>Närvisüsteemi häired</b>	Väga sage	Peavalu, pearinglus
<b>Südame häired</b>	Sage	QT intervalli pikenemine elektrokardiogrammil
<b>Seedetrakti häired</b>	Väga sage	Iiveldus, oksendamine
	Sage	Kõhulahtisus
<b>Maksa ja sapiteede häired</b>	Sage	Transaminaaside aktiivsuse tõus*
<b>Lihaskoelet ja sidekoe kahjustused</b>	Väga sage	Artralgia
	Sage	Müalgia

\* Termin „transaminaaside aktiivsuse tõus“ tähistas ASAT tõusu, ALAT tõusu, maksaensüümide aktiivsuse tõusu, maksafunktsiooni kõrvalekaldeid ja transaminaaside aktiivsuse tõusu (vt lõik allpool).

## Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

### *Surmajuhud*

Ib faasi randomiseeritud uuringus (C208, 2. osa) täheldati SIRTURO ravirühmas (12,7%; 10/79 patsiendist) suremuse tõusu võrreldes platseeborühmaga (3,7%; 3/81 patsiendist). Pärast 120. nädalat teatati ühest surmast SIRTURO ravirühmas ja ühest surmast platseeborühmas. SIRTURO rühmas esinesid kõik viis tuberkuloosist tingitud surmajuhtumit patsientidel, kellel viimasel visiidil oli rögakultuuri staatus „konverteerumata“. Ülejäänud SIRTURO rühma surmajuhtude põhjusteks olid alkoholimürgistus, hepatiit/maksatsirroos, septiline šokk/peritoniit, tserebrovaskulaarne sündmus ning liiklusõnnetus. Kümnest surmajuhust SIRTURO rühmas üks (alkoholmürgistuse tagajärjel) toimus 24-nädalase raviperioodi jooksul. Ülejäänud üheksa surma SIRTURO ravirühmas leidsid aset pärast selle toimeainega ravikuuri lõpetamist (86...911 päeva pärast SIRTURO-ravi; mediaan 344 päeva). Täheldatud ebaproportsionaalsus kahe rühma surmades on väljaselgitamata. Lisaks ei esinenud määravat seost surmade ja rögakultuuri konversiooni, retsidiivide, tundlikkuse või teiste tuberkuloosi raviks kasutatud ravimite, inimese immuunpuudulikkuse viiruse staatuse või haiguse raskusastme vahel. Uuringu jooksul ei esinenud tõendeid varasema olulise QT intervalli pikenedamise või kliiniliselt olulise südame rütmihäire esinemise kohta patsientidel, kes surid.

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

## Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

### *Kardiovaskulaarsed toimed*

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

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

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

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

### *Transaminaaside aktiivsuse tõus*

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

## Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest riikliku teavitamissüsteemi, mis on loetletud [V lisas](#), kaudu.

## 4.9 Üleannustamine

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

Puudub SIRTURO akuutse üleannustamise ravikogemus. Tahtmatul või juhuslikul üleannustamisel tuleb rakendada üldiseid ravivõtteid eluliste funktsioonide toetamiseks, sh eluliste funktsioonide jälgimine ja elektrokardiogrammi (QT intervalli) monitoorimine. Imendumata bedakviliini organismist eemaldamiseks võib manustada aktiivsütt. Bedakviliin seondub ulatuslikult valkudega, seetõttu ei ole bedakviliini ilmselt võimalik dialüüsi abil plasmast olulisel määral eemaldada. Tuleb kaaluda kliinilist jälgimist.

## 5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

### 5.1 Farmakodünaamilised omadused

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

#### Toimemehhanism

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

#### Farmakodünaamilised toimed

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

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

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

#### Farmakokineetika/farmakodünaamika suhe

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

#### Resistentsuse mehhanismid

Omandatud resistentsuse mehhanismideks, mis mõjutavad bedakviliini MIK väärtusi, on mutatsioonid *atpE* geenis, mis kodeerib ATP süntetaasi sihtmärki ning *Rv0678* geenis, mis reguleerib ekspressiooni MmpS5-MmpL5 väljavoolupumbas. Prekliinilistes uuringutes loodud sihtmärgipõhised mutatsioonid viisid bedakviliini MIK väärtuste 8- kuni 133-kordse suurenemiseni, mille tulemuseks olid MIK väärtused vahemikus 0,25 kuni 4,0 mg/l. Väljavoolupõhiseid mutatsioone täheldati nii prekliinilistel kui ka kliinilistel isolaatidel. Need põhjustasid bedakviliini MIK-ide 2- kuni 8-kordse suurenemise,

mille tulemuseks olid bedakviliini MIK väärtused vahemikus 0,25 kuni 0,50 mg/l. Väljavoolupõhiste mutatsioonidega isolaatidel on vähenenud ka tundlikkus klofasimiini suhtes.

II faasi uuringutes, kus bedakviliini manustati 24 nädala jooksul ning seejärel jätkati ravi põhiskeemiga, ei täheldatud siiski selget seost bedakviliini ravieelse taseme suhtes suurenenud MIK väärtuste ja mikrobioloogiliste tulemuste vahel.

#### Tundlikkuse piirid tundlikkuse testimisel

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

#### Tundlikkuse piirid

Minimaalse inhibeeriva kontsentratsiooni (MIK) tundlikkuse piirid on järgmised:

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

#### ***Tavapäraselt tundlikud liigid***

*Mycobacterium tuberculosis*

#### ***Loomupäraselt resistentsed organismid***

*Mycobacterium xenopi*

*Mycobacterium novocastrense*

*Mycobacterium shimoides*

Mittemükobakteriaalsed liigid

#### Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Kasutatud resistentsuse kategooriad on defineeritud järgnevalt:

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

IIb faasi platseebokontrolliga topeltpimedas randomiseeritud uuringus (C208) hinnati SIRTURO antibakteriaalset toimet, ohutust ja talutavust äsja diagnoositud patsientidel, kelle rögas oli leitud mikroskoopilisel uuringul positiivne MDR<sub>H&R</sub>- ja pre-XDR-TB. Patsiendid said kas SIRTURO't (n = 79) või platseebot (n = 81) 24 nädala jooksul, mõlemat kombineeritult koos 5 ravimit sisaldava baasraviga (BR), milleks olid etonamiid, kanamütsiin, pürasinamiid, ofloksatsiin ja tsükloseriin/terisidoon. 24-nädalase uuringuperioodi lõppemisel jätkati baasraviga 18 kuni 24 kuud, et teostada täielik multiresistentse *Mycobacterium tuberculosis*'e ravikuur. Lõplik hindamine toimus 120. nädalal. Peamised demograafilised näitajad olid järgmised: 63,1% oli meessoost, vanuse mediaan oli 34 aastat, 35% olid mustanahalised ja 15% patsientidest olid HIV-positiivsed. Kaverne esines ühes kopsus 58% ja mõlemas kopsus 16% patsientidest. Täieliku resistentsuse kriteeriumitele vastavatest patsientidest 76% (84/111) olid infitseerunud MDR<sub>H&R</sub>-TB tüvega ja 24% (27/111) pre-XDR-TB tüvega.

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

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

SIRTURO rühmas ei täheldatud või täheldati minimaalseid erinevusi kultuuri konversiooni määrades ja ajas kultuuri konversioonini patsientide vahel, kellel oli kas pre-XDR-TB või MDR<sub>H&R</sub>-TB.

Ravivastuse määrad 24. nädalal ja 120. nädalal (st ligikaudu 6 kuud pärast kogu ravi lõpetamist) on esitatud tabelis 1.

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

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

<sup>†</sup> Retsidiivina defineeriti uuringus positiivne rögakultuur pärast ravi või ravi ajal pärast eelnevat rögakultuuri konversiooni.

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

<sup>§</sup> Pärast 24. nädala vahekokkuvõtet saadi kesklabori ravimtundlikkuse uuringutulemused veel ühe platseeborühma uuritava kohta.

Avatud uuring C209 hindas SIRTURO-ravi ohutust, talutavust ja efektiivsust osana individualiseeritud raviskeemist 233 patsiendil, kelle röga mikroskoopiline uuring osutus positiivseks 6 kuu jooksul enne skriinimist. Selles uuringus osalesid patsiendid, kes esindasid kõiki kolme resistentsuse kategooriat (MDR<sub>H&R</sub>-, pre-XDR- ja XDR-TB).

Esmaseks efektiivsuse tulemusnäitajaks oli rögakultuuri konversioon SIRTURO-ravi ajal (mediaan 57 päeva, 205 patsiendi kohta, kellelt on saadud piisavad andmed). 24. nädalal esines rögakultuuri konversioon 163 patsiendil 205st (79,5%). 24. nädalal olid konversiooni määrad suurimad (87,1%;

81/93) MDR<sub>H&R</sub>-TB patsientidel, 77,3% (34/44) pre-XDR-TB patsientidel ja kõige väiksemad (54,1%; 20/37) XDR-TB patsientidel. Resistentsuse aste, mis põhineb kesklabori ravim tundlikkuse testimistulemustel, puudus 32 uuritava ITT populatsioonist. Need uuritavad eemaldati alarühma analüüsist, mille aluseks on resistentsuse aste *Mycobacterium tuberculosis* tüve suhtes.

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

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

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

### Lapsed

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

Ravimpreparaat on saanud müügiloa tingimusliku heakskiidu alusel.

See tähendab, et selle ravimpreparaadi omaduste kohta oodatakse lisatõendeid.

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

## **5.2 Farmakokineetilised omadused**

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

### Imendumine

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

### Jaotumine

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

### Biotransformatsioon

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

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

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

### Eritumine

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

### Patsientide erirühmad

#### *Maksakahjustus*

SIRTURO ühekordse annuse uuring 8 mõõduka maksakahjustusega isikul (Child-Pugh B) näitas, et bedakviliini ja M2 ekspositsioonid ( $AUC_{672h}$ ) olid 19% väiksemad võrreldes tervete uuritavatega. Kerge kuni mõõduka maksakahjustusega patsientide puhul ei peeta annuse kohandamist vajalikuks. Bedakviliini ei ole uuritud raske maksakahjustusega patsientidel (vt lõik 4.2).

#### *Neerukahjustus*

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

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

#### *Lapsed*

Lapspatsientidel ei ole SIRTURO farmakokineetikat hinnatud.

#### *Eakad patsiendid*

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

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

#### *Rass*

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

## *Sugu*

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

### **5.3 Prekliinilised ohutusandmed**

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

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

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

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

#### Keskkonnamisriski hindamine

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

## **6. FARMATSEUTILISED ANDMED**

### **6.1 Abiainete loetelu**

Laktoosmonohüdraat

Maisitärklis

Hüpromelloos

Polüsorbaat 20

Mikrokristalliline tselluloos

Naatriumkroskarmelloos  
Kolloidne veevaba ränidioksiid  
Magneesiumstearaat

## **6.2 Sobimatus**

Ei kohaldata.

## **6.3 Kõlblikkusaeg**

Tabletid järgmistes pakendites:

- alumiinium/alumiinium fooliumblistrid: 3 aastat
- valgest kõrgtihedast polüetüleenist (HDPE) pudelid: 3 aastat

## **6.4 Säilitamise eritingimused**

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel temperatuuri eritingimusi.

Hoida originaalpakendis, valguse eest kaitstult.

## **6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu**

188 tabletti valges HDPE pudelis, millel on alumiiniumist tihendiga lastekindel polüpropüleenist (PP) kork.

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

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

## **6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks**

See ravim võib kujutada ohtu keskkonnale.

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

## **7. MÜÜGILOA HOIDJA**

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

## **8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/13/901/001

EU/1/13/901/002

## **9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV**

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 5. märts 2014

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 23. detsember 2016

## 10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

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

## **II LISA**

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

## **A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA**

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

Janssen Pharmaceutica NV  
Turnhoutseweg 30  
B-2340 Beerse  
Belgia

## **B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**

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

## **C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**

- **Perioodilised ohutusaruanded**

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

## **D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

- **Riskijuhtimiskava**

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

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

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

## **E. ERIKOHUSTUSED TINGIMUSLIKU MÜÜGILOA JÄRGSETE MEETMETE TÄITMISEKS**

Tingimusliku müügiloaga ja vastavalt EÜ määruse nr 726/2004 artiklile 14 (7) rakendab müügiloa hoidja ettenähtud aja jooksul järgmisi meetmeid:

<b>Kirjeldus</b>	<b>Kuupäev</b>
<p>Müügiloa hoidja hindab täiendavaid andmeid bedakviliini efektiivsuse ja ohutuse kohta erinevates raviskeemides võrreldes režiimiga, mis ei sisalda bedakviliini (kinnitav III faasi uuring) vastavalt heakskiidetud protokollile.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Iga-aastased uuringu käigu ülevaated, mis esitatakse iga-aastase müügiloa uuendamise raames</li> <li>• IDMC vaheanalüüs, kui pooled patsientidest on jõudnud 76. nädalani: 2Q 2018</li> <li>• 76. nädala esialgne analüüs - kliinilise uuringu raport 4Q 2020</li> <li>• 132. nädala lõplik analüüs - kliinilise uuringu raport november 2021</li> </ul>

**III LISA**  
**PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT**

## **A. PAKENDI MÄRGISTUS**

**VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED****VÄLINE KARP****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

SIRTURO 100 mg tabletid  
Bedaquilinum

**2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS**

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

**3. ABIAINED**

Sisaldab laktoosi.  
Lisainfot vt pakendi infolehest.

**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

188 tabletti

**5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)**

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.  
Suukaudne.

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

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

**7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)****8. KÕLBLIKUSAEG**

Kõlblik kuni

**9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**

Hoida originaalpakendis, valguse eest kaitstult.

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

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

**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

Janssen Cilag International NV  
Turnhoutseweg 30  
B-2340 Beerse  
Belgia

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/13/901/001

**13. PARTII NUMBER**

Partii nr

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**

**15. KASUTUSJUHEND**

**16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

sirturo 100 mg

**17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-VÖÖTKOOD**

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit

**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

PC:  
SN:  
NN:

**SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**

**PUDELI SILT**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

SIRTURO 100 mg tabletid  
Bedaquilinum

**2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS**

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

**3. ABIAINED**

Sisaldab laktoosi.

**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

188 tabletti

**5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)**

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.  
Suukaudne.

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

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

**7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**

**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

**9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**

Hoida originaalpakendis, valguse eest kaitstult.

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

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

**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

Janssen Cilag International NV  
Turnhoutseweg 30  
B-2340 Beerse  
Belgia

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/13/901/001

**13. PARTII NUMBER**

Lot

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**

**15. KASUTUSJUHEND**

**16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

**VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED****VÄLINE KARP****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

SIRTURO 100 mg tabletid  
Bedaquilinum

**2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS**

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

**3. ABIAINED**

Sisaldab laktoosi.  
Lisainfot vt pakendi infolehest.

**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

24 tabletti

**5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)**

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.  
Suukaudne.

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

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

**7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)****8. KÕLBLIKUSAEG**

Kõlblik kuni

**9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**

Hoida originaalpakendis, valguse eest kaitstult.

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

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

**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

Janssen Cilag International NV  
Turnhoutseweg 30  
B-2340 Beerse  
Belgia

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/13/901/002

**13. PARTII NUMBER**

Partii nr

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**

**15. KASUTUSJUHEND**

**16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

sirturo 100 mg

**17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-VÖÖTKOOD**

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit

**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

PC:  
SN:  
NN:

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

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

SIRTURO 100 mg tabletid  
Bedaquilinum

**2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI**

Janssen-Cilag International NV

**3. KÕLBLIKUSAEG**

EXP

**4. PARTII NUMBER**

Lot

**5. MUU**

## **B. PAKENDI INFOLEHT**

## **Pakendi infoleht: teave patsiendile**

### **SIRTURO, 100 mg tabletid** Bedakviliin

▼ Käesoleva ravimi suhtes kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Te saate sellele kaasa aidata, teavitades ravimi kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teavitamise kohta vt lõik 4.

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

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

#### **Infolehe sisukord**

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

### **1. Mis ravim on SIRTURO ja milleks seda kasutatakse**

SIRTURO sisaldab toimeainena bedakviliini.

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

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

SIRTURO't võetakse alati koos teiste tuberkuloosi ravimitega.

Seda kasutatakse täiskasvanutel, kes on 18-aastased või vanemad.

### **2. Mida on vaja teada enne SIRTURO võtmist**

#### **Ärge võtke SIRTURO't:**

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

#### **Hoiatused ja ettevaatusabinõud**

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

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

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

### Lapsed ja noorukid

Ärge andke seda ravimit lastele ja noorukitele (alla 18-aastastele), sest seda ravimit ei ole selles vanuserühmas uuritud.

### Muud ravimid ja SIRTURO

Teised ravimid võivad mõjutada SIRTURO toimet. Teatage oma arstile või apteekrile, kui te võtate, olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid. Siia kuuluvad ka ilma retseptita ostetud ja taimsed ravimid.

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

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

### SIRTURO koos alkoholiga

SIRTURO võtmise ajal ärge tarvitage alkoholi.

### Rasedus ja imetamine

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

### Autojuhtimine ja masinatega töötamine

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

### SIRTURO sisaldab laktoosmonohüdraati

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

## 3. Kuidas SIRTURO't võtta

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

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

### Kui palju ravimit võtta

Te võtate SIRTURO't 24-nädalase ravikuurina.

#### Esimesed 2 nädalat:

- Võtke 400 mg (neli 100 mg tabletti) üks kord ööpäevas.

### **Alates 3. nädalast kuni 24. nädalani:**

- Võtke 200 mg (kaks 100 mg tabletti) üks kord ööpäevas, **iga nädal** ainult **kolmel päeval**.
- SIRTURO manustamiskordade vahele peab alati jääma vähemalt 48 tundi. Näiteks võite alates 3. nädalast võtta SIRTURO't iga nädala esmaspäeval, kolmapäeval ja reedel.

Võimalik, et te peate jätkama teiste tuberkuloosi ravimite võtmist kauem kui 6 kuud. SIRTURO kasutamise kohta kauem kui 6 kuud ei ole kliinilisi uuringuid tehtud. Pidage nõu oma arsti või apteekriga.

### **Kuidas seda ravimit võtta**

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

### **Kui te võtate SIRTURO't rohkem kui ette nähtud**

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

### **Kui te unustate SIRTURO't võtta**

#### **Esimese kahe nädala jooksul**

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

### **Alates kolmandast nädalast**

- Võtke vahelejäädud annus 200 mg niipea kui võimalik.
- Jätkake kolm korda nädalas vastavalt raviskeemile.

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

### **Kui te lõpetate SIRTURO võtmise**

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

Annuste vahele jätmine või täieliku ravikuuri mitteläbimine võivad

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

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

## **4. Võimalikud kõrvaltoimed**

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

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

- peavalu
- liigesevalu
- pearinglustunne
- iiveldus või oksendamine.

**Sage** (võib esineda kuni 1 inimesel 10st):

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

### **Kõrvaltoimetest teavitamine**

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teavitada riikliku teavitussüsteemi, mis on loetletud [V lisas](#), kaudu. Teavitades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

### **5. Kuidas SIRTURO't säilitada**

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

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

Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Hoidke SIRTURO't originaalpakendis, valguse eest kaitstult.

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

### **6. Pakendi sisu ja muu teave**

#### **Mida SIRTURO sisaldab**

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

#### **Kuidas SIRTURO välja näeb ja pakendi sisu**

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

Plastpudelis on 188 tabletti.

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

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

#### **Müügiloa hoidja**

Janssen-Cilag International NV

Turnhoutseweg 30

B-2340 Beerse

Belgia

#### **Tootja**

Janssen Pharmaceutica NV

Turnhoutseweg 30

B-2340 Beerse

Belgia

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

**België/Belgique/Belgien**

Janssen-Cilag NV  
Antwerpseweg 15-17  
B-2340 Beerse  
Tel/Tél: +32 14 64 94 11

**България**

„Джонсън & Джонсън България” ЕООД  
ж.к. Младост 4  
Бизнес Парк София, сграда 4  
София 1766  
Тел.: +359 2 489 94 00

**Česká republika**

Janssen-Cilag s.r.o.  
Karla Engliše 3201/06  
CZ-150 00 Praha 5 - Smíchov  
Tel: +420 227 012 227

**Danmark**

Janssen-Cilag A/S  
Bregnerødvej 133  
DK-3460 Birkerød  
Tlf: +45 45 94 82 82

**Deutschland**

Janssen-Cilag GmbH  
Johnson & Johnson Platz 1  
D-41470 Neuss  
Tel: +49 2137 955-955

**Eesti**

UAB "JOHNSON & JOHNSON" Eesti filiaal  
Lõdtsa 2  
EE-11415 Tallinn  
Tel: +372 617 7410

**Ελλάδα**

Janssen-Cilag Φαρμακευτική Α.Ε.Β.Ε.  
Λεωφόρος Ειρήνης 56  
GR-151 21 Πεύκη, Αθήνα  
Τηλ: +30 210 80 90 000

**España**

Janssen-Cilag, S.A.  
Paseo de las Doce Estrellas, 5-7  
E-28042 Madrid  
Tel: +34 91 722 81 00

**France**

Janssen-Cilag  
1, rue Camille Desmoulins, TSA 91003  
F-92787 Issy Les Moulineaux, Cedex 9  
Tél: 0 800 25 50 75 / +33 1 55 00 40 03

**Lietuva**

UAB "JOHNSON & JOHNSON"  
Geležinio Vilko g. 18A  
LT-08104 Vilnius  
Tel: +370 5 278 68 88

**Luxembourg/Luxemburg**

Janssen-Cilag NV  
Antwerpseweg 15-17  
B-2340 Beerse  
Belgique/Belgien  
Tél/Tel: +32 14 64 94 11

**Magyarország**

Janssen-Cilag Kft.  
Nagyenyed u. 8-14  
H-Budapest, 1123  
Tel.: +36 1 884 2858

**Malta**

AM MANGION LTD.  
Mangion Building, Triq Ġdida fi Triq Valletta  
MT-Hal-Luqa LQA 6000  
Tel: +356 2397 6000

**Nederland**

Janssen-Cilag B.V.  
Dr. Paul Janssenweg 150  
NL-5026 RH Tilburg  
Tel: +31 13 583 73 73

**Norge**

Janssen-Cilag AS  
Postboks 144  
NO-1325-Lysaker  
Tlf: +47 24 12 65 00

**Österreich**

Janssen-Cilag Pharma GmbH  
Vorgartenstraße 206B  
A-1020 Wien  
Tel: +43 1 610 300

**Polska**

Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.  
ul. Hżdecka 24  
PL-02-135 Warszawa  
Tel.: +48 22 237 60 00

**Portugal**

Janssen-Cilag Farmacêutica, Lda.  
Estrada Consiglieri Pedroso, 69 A  
Queluz de Baixo  
PT-2734-503 Barcarena  
Tel: +351 21 43 68 835

**Hrvatska**

Johnson & Johnson S.E. d.o.o.  
Oreškovićeve 6h  
10010 Zagreb  
Tel: +385 1 6610 700

**Ireland**

Janssen-Cilag Ltd.  
50-100 Holmers Farm Way  
High Wycombe  
Buckinghamshire HP12 4EG  
United Kingdom  
Tel: +44 1 494 567 444

**Ísland**

Janssen-Cilag AB  
c/o Vistor hf.  
Hörgatúni 2  
IS-210 Garðabær  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

Janssen-Cilag SpA  
Via M.Buonarroti, 23  
I-20093 Cologno Monzese MI  
Tel: +39 02 2510 1

**Κύπρος**

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Λτδ,  
Λεωφόρος Γιάννου Κρασιδιώτη 226  
Λατσιά  
CY-2234 Λευκωσία  
Τηλ: +357 22 207 700

**Latvija**

UAB "JOHNSON & JOHNSON" filiāle Latvijā  
Mūkusalas iela 101  
Rīga, LV-1004  
Tel: +371 678 93561

**România**

Johnson & Johnson România SRL  
Str. Tipografilor nr. 11-15  
Clădirea S-Park, Corp B3-B4, Etaj 3  
013714 București, ROMÂNIA  
Tel: +40 21 207 1800

**Slovenija**

Johnson & Johnson d.o.o.  
Šmartinska cesta 53  
SI-1000 Ljubljana  
Tel: +386 1 401 18 30

**Slovenská republika**

Johnson & Johnson s.r.o.  
CBC III, Karadžičova 12  
SK-821 08 Bratislava  
Tel: +421 232 408 400

**Suomi/Finland**

Janssen-Cilag Oy  
Vaisalantie/Vaisalavägen 2  
FI-02130 Espoo/Esbo  
Puh/Tel: +358 207 531 300

**Sverige**

Janssen-Cilag AB  
Box 4042  
SE-16904 Solna  
Tel: +46 8 626 50 00

**United Kingdom**

Janssen-Cilag Ltd.  
50-100 Holmers Farm Way  
High Wycombe  
Buckinghamshire HP12 4EG - UK  
Tel: +44 1 494 567 444

**Infoleht on viimati uuendatud**

Ravim on saanud tingimusliku heakskiidu.

See tähendab, et selle ravimi omaduste kohta oodatakse lisatõendeid.

Euroopa Ravimiamet vaatab vähemalt igal aastal läbi ravimi kohta saadud uue teabe ja vajaduse korral ajakohastatakse seda infolehte.

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

#### **IV LISA**

### **TEADUSLIKUD JÄRELDUSED JA MÜÜGILUBADE TINGIMUSTE MUUTMISE ALUSED**

## **Teaduslikud järeldused**

Võttes arvesse ravimiohutuse riskihindamise komitee hindamisaruannet bedakviliini perioodilise ohutusaruande (perioodiliste ohutusaruannete) kohta, on inimravimite komitee teaduslikud järeldused järgmised:

Pandie *et al* poolt avaldatud artikli tulemustest nähtub, et bedakviliini 48 tunni ekspositsioon (kontsentratsioonikõvera alune pindala, AUC) suurenes 2 korda isikutel, kes said ravi bedakviliiniga ravimresistentse tuberkuloosi vastase raviskeemi koosseisus koos lopinaviiri/ritonaviiri-põhise retroviirusevastase raviga.

Selles perioodilises ohutusaruandes esitatud andmete alusel on ravimiohutuse riskihindamise komitee seisukohal, et muudatuste tegemine Sirturo ravimiteabes on õigustatud. Ohutusaruande põhjal on ravimiohutuse riskihindamise komitee arvamusel, et on hädavajalik uuendada ravimiteavet, lisades ravimi omaduste kokkuvõtte lõiku 4.5 informatsiooni bedakviliini 48 tunni ekspositsiooni kohta isikutel, kes saavad ravi bedakviliiniga ravimresistentse tuberkuloosi vastase raviskeemi koosseisus koos lopinaviiri/ritonaviiri-põhise retroviirusevastase raviga.

Inimravimite komitee nõustub ravimiohutuse riskihindamise komitee teaduslike järeldustega.

## **Müügiloa (müügilubade) tingimuste muutmise alused**

Bedakviliini kohta tehtud teaduslike järelduste põhjal on inimravimite komitee arvamusel, et bedakviliini sisaldava(te) ravimpreparaadi (ravimpreparaatide) kasulikkuse ja riski suhe jääb samaks, kui ravimiteabes tehakse soovitatud muudatused.

Inimravimite komitee soovib muuta müügiloa (müügilubade) tingimusi.