

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 (*bedaquilinum*).

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 pimeümmik „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 ja noorukitel (12-aastased kuni alla 18-aastased, kehakaaluga vähemalt 30 kg), 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. Kui *in vitro* analüüsitulemused puuduvad, siis võib ravi SIRTURO'ga alustada kombineeritult vähemalt nelja ravimpreparaadiga, mille suhtes patsiendilt võetud isolaat on tõenäoliselt tundlik. Sobiva kombinatsioonraviskeemi valikul tuleb arvesse võtta WHO ravijuhendeid. Pärast ravi lõpetamist SIRTURO'ga peab jätkuma ravi teiste raviskeemi kuuluvate preparaatidega. 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

SIRTURO soovitatav annus on näidatud allolevas tabelis:

Tabel 1: SIRTURO soovitatav annus

Vanuserühm	Annustamissoovitused
Täiskasvanud (18-aastased ja vanemad)	<ul style="list-style-type: none">1...2. nädalal: 400 mg (neli 100 mg tabletti) üks kord ööpäevas3...24. nädalal: 200 mg (kaks 100 mg tabletti) kolm korda nädalas (vähemalt 48-tunniste intervallidega annuste vahel).
Noorukid (12-aastased kuni alla 18-aastased, kehakaaluga vähemalt 30 kg)	

Ravi kestus

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

Vahelejäänud annused

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

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

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

Eakad (≥ 65 -aastased)

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

Maksakahjustus

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

Neerukahjustus

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

Lapsed

SIRTURO ohutus ja efektiivsus lastel vanuses < 12 aastat või kehakaaluga vähem kui 30 kg ei ole veel tõestatud.

Andmed puuduvad.

SIRTURO võib lisada raviskeemi noorukitele vanuses 12 ja enam aastat, kehakaaluga vähemalt 30 kg, kellel on kinnitatud või tõenäoline MDR-TB haigus, mis on diagnoositud kopsu MDR-TB kliiniliste nähtude ja sümptomite alusel, sobiva epidemioloogilise taustaga ja vastavuses rahvusvaheliste/kohalike juhenditega (vt lõik 4.1).

Manustamisviis

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

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetete suhtes.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Kliinilised andmed puuduvad SIRTURO kasutamise kohta järgmiste haiguste raviks:

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

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

Resistentsus bedakviliini suhtes

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

Suremus

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

Kardiovaskulaarne ohutus

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

Bedakviliini manustamisel koos teiste QTc intervalli pikendavate ravimitega (sealhulgas delamaniid ja levofloksatsiin) ei saa välistada aditiivset või sünergistlikku toimet QT intervalli pikendamisele (vt lõik 4.5). Bedakviliini määramisel samaaegselt ravimitega, mis teadaolevalt võivad põhjustada QT intervalli pikendamist, 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'ga ei ole soovitatav alustada ravi patsientidel, kellel on mõni järgmistest seisunditest, välja arvatud juhul, kui bedakviliinist saadav kasu kaalub üles potentsiaalsed riskid:

- südamepuudulikkus;
- Fridericia meetodil korrigeeritud QT intervall (QTcF intervall) > 450 millisek (kinnitatud korduva elektrokardiogrammiga);
- kongenitaalne QT intervalli pikenemine isiklikus või perekondlikus anamneesis;
- hüpotüreos praegu või anamneesis;

- bradüarütmiat praegu või anamneesis;
- *torsade de pointes* anamneesis;
- samaaegselt manustatakse fluorokinoloonantibiootikume, mille kasutamisel on võimalik oluline QT intervalli pikenemine (st gatifloksatsiin, moksifloksatsiin ja sparfloksatsiin);
- hüpokaleemia.

Ravi SIRTURO'ga tuleb lõpetada, kui patsiendil areneb:

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

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

Toimed maksale

Kliinilistes uuringutes on SIRTURO manustamise ajal 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 kiiresti ning suureneb 24 nädala jooksul järk-järgult. Sümpotmeid ja laboriuuringuid (ALAT, ASAT, alkaalne fosfataas ja bilirubiin) kontrollitakse raviskeemist, ravi ajal üks kord kuus ning vastavalt vajadusele. Kui ASAT või ALAT väärtus ületab viis korda normi ülempiiri, tuleb raviskeem ümber hinnata ning SIRTURO ja/või teised hepatotoksilised baasraviskeemi kuuluvad ravimid tuleb ära jätta. SIRTURO kasutamise ajal tuleb hoiduda teiste hepatotoksiliste ravimite ja alkoholi kasutamisest, seda eriti vähenenud hepaatilise reserviga patsientidel.

Lapsed

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

Koostoimed teiste ravimpreparaatidega

CYP3A4 indutseerijad

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

Laktoositalumatus ja laktaasipuudulikkus

SIRTURO sisaldab laktoosi. Harvaesineva päriliku galaktoositalumatusega, täieliku laktaasipuudulikkusega või glükoos-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 täiskasvanud isikutel vähenes ekspositsioon (AUC) bedakviliinile 52% võrra [90% CI (-57; -46)]. Bedakviliini ravitoime võimaliku vähenemise tõttu süsteemse ekspositsiooni vähenemise tagajärjel tuleb hoiduda bedakviliini manustamisest mõõdukate või tugevate süsteemselt kasutatavate CYP3A4 indutseerijatega (nt efavirens, etraviriin, rifamütsiinid sh rifampitsiin, rifapentiin ja rifabutiin, karbamasepiin, fenütoiin, naistepuna ürt (*Hypericum perforatum*)).

CYP3A4 inhibiitorid

Ekspositsioon bedakviliinile võib suurenedada manustamisel koos CYP3A4 inhibiitoritega.

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

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

Teised tuberkuloosivastased ravimid

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

Platseebokontrolliga kliinilistes uuringutes multiresistentse *Mycobacterium tuberculosis*'e infektsiooniga patsientidel ei täheldatud bedakviliini samaaegsel manustamisel märkimisväärset mõju etambutooli, kanamütsiini, pürasinamiidi, ofloksatsiini või tsükloseriini farmakokineetikale.

Retroviirusevastased ravimid

Koostoimete uuringus bedakviliini üksikannuse ja lopinaviir/ritonaviiri korduvate annustega täiskasvanutel suurenes ekspositsioon (AUC) bedakviliinile 22% võrra [90% CI (11; 34)]. Koos lopinaviir/ritonaviiriga pikemaajalisel samaaegsel manustamisel võib täheldada rohkem väljendunud mõju bedakviliini ekspositsioonile plasmas. Ravimresistentse TB raviskeemi koosseisus bedakviliini

koos lopinaviiri/ritonaviiri-põhise retroviirusevastase raviga saanud täiskasvanud patsientide kohta avaldatud andmed näitavad, et bedakviliini 48 tunni ekspositsioon (AUC) suurenes ligikaudu 2 korda. See suurenemine on tõenäoliselt tingitud ritonaviirist. Kui kasu kaalub üles riski, võib SIRTURO't ettevaatusega manustada samaaegselt koos lopinaviir/ritonaviiriga. Bedakviliini ekspositsiooni suurenemist 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 täiskasvanutele 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 täiskasvanud patsientidel (vt lõik 4.4). Efavirens on CYP3A4 aktiivsuse mõõdukas indutseerija. Selle ravimi manustamine koos bedakviliiniga võib põhjustada bedakviliini ekspositsiooni vähenemist ja toime kadumist ning on seetõttu mittesoovitav.

QT intervalli pikendavad ravimid

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

QT intervall ja samaaegne klofasimiini kasutamine

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

Lapsed

Koostoimete uuringud on läbi viidud ainult täiskasvanutel.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

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

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

Imetamine

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 toidetaval 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 ravi bedakviliiniga paaritumist ega fertiilsust, kuid isastel rottidel täheldati siiski teatud toimeid (vt lõik 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

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

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

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

Kõrvaltoimete loetelu tabelis

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

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

Organsüsteemi klass	Esinemissageduse kategooria	Kõrvaltoimed
Närvisüsteemi häired	Väga sage	Peavalu, peeringlus
Südame häired	Sage	QT intervalli pikenemine elektrokardiogrammil
Seedetrakti häired	Väga sage	Iiveldus, oksendamine
	Sage	Kõhulahtisus
Maksa ja sapiteede häired	Sage	Transaminaaside aktiivsuse tõus*
Lihaskoelet ja sidekoe kahjustused	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

Kardiovaskulaarsed toimed

Kontrollitud IIb faasi uuringus (C208) täheldati QTcF intervalli keskmist suurenemist võrreldes ravieelsega alates esimesest ravieelsest kontrollimisest (1. nädalal oli see 9,9 millisekundit SIRTURO

rühmas ja 3,5 millisekundit platseeborühmas). 24-nädalase ravi jooksul SIRTURO'ga oli suurim QTcF intervalli keskmine suurenemine ravieelsega võrreldes 15,7 millisek (18. nädalal). Pärast SIRTURO'ga ravi lõppemist (st pärast 24. nädalat) muutusid QTcF intervalli pikened 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).

IIB faasi avatud uuringus (C209), milles ravivõimaluseta patsiendid said teisi QT intervalli pikendavaid ravimeid, mida kasutatakse tuberkuloosi raviks (sh klofasimiin), põhjustas SIRTURO samaaegne kasutamine täiendavat QT intervalli pikened, 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.

Lapsed

Bedakviliini ohutushindamine põhineb andmetel, mis saadi 15-lt noorukilt vanuses 14 või enam aastat, kellel oli kinnitatud või tõenäoline MDR-TB infektsioon (vt lõik 5.1). Üldiselt ei esinenud erinevusi nende noorukite ohutusprofiilis võrreldes täiskasvanute vanuserühmas täheldatuga.

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

Puudub SIRTURO akuutse üleannustamise ravikogemus. Tahtmatul või juhuslikul üleannustamisel tuleb rakendada üldiseid ravivõtteid eluliste funktsioonide toetamiseks, sh eluliste funktsioonide jälgimine ja elektrokardiogrammi (QT intervalli) monitoorimine. Edasine ravi toimub vastavalt kliinilisele näidustusele või riikliku mürgistuskeskuse (kui see on olemas) soovitudele. Bedakviliin seondub ulatuslikult valkudega, seetõttu ei ole bedakviliini ilmselt võimalik dialüüsi abil 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 ravim tundlike kui ka resistentsete tüvede puhul (multiresistentsed, sh preekstensiivselt resistentsete, ekstensiivselt resistentsete tüved) minimaalse inhibeeriva kontsentratsiooni (MIK) juures vahemikus $\leq 0,008 \dots 0,12$ mg/l. N-monodesmüülmetaboliit (M2) arvatavasti ei soodusta olulisel määral kliinilist efektiivsust, sest sellel on eelühendiga võrreldes madalam keskmine ekspositsioon inimesel (23% kuni 31%) ja nõrgem antimükobakteriaalne toime (3 kuni 6 korda nõrgem).

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

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

Farmakokineetika/farmakodünaamika suhe

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

Resistentsuse mehhanismid

Omandatud resistentsuse mehhanismideks, mis mõjutavad bedakviliini MIK väärtusi, on mutatsioonid *atpE* geenis, mis kodeerib ATP süntetaasi sihtmärki ning *Rv0678* geenis, mis reguleerib ekspressiooni MmpS5-MmpL5 väljavoolupumbas. Prekliinilistes uuringutes loodud sihtmärgipõhised mutatsioonid viisid bedakviliini MIK väärtuste 8- kuni 133-kordse suurenemiseni, mille tulemuseks olid MIK väärtused vahemikus 0,25 kuni 4 mg/l. Väljavoolupõhiseid mutatsioone täheldati nii prekliinilistel kui ka kliinilistel isolaatidel. Need põhjustasid bedakviliini MIK-ide 2- kuni 8-kordse suurenemise, mille tulemuseks olid bedakviliini MIK väärtused vahemikus 0,25 kuni 0,5 mg/l. Enamikul isolaatidel, mis on fenotüüpselt bedakviliini suhtes resistentsete, on ristuv resistentsus klofasimiini suhtes. Klofasimiini suhtes resistentsete isolaadid võivad siiski olla tundlikud bedakviliini suhtes.

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

Tundlikkuse piirid tundlikkuse testimisel

Võimalusel peab kliinilise mikrobioloogia labor varustama arsti lepingulistes haiglates kasutatavate antimikroobsete ravimite *in vitro* tundlikkuse testide tulemustega perioodiliste teatiste näol, milles

kirjeldatakse nosokomiaalsete ja keskkonnatekkeliste patogeenide tundlikkust. Nende teadete alusel saab arst koostada raviks kasutatavad antibakteriaalsete ravimite kombinatsioonid.

Tundlikkuse piirid

Minimaalse inhibeeriva kontsentratsiooni (MIK) tundlikkuse piirid on järgmised:

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

Tavapäraselt tundlikud liigid

Mycobacterium tuberculosis

Loomupäraselt resistentsed organismid

Mycobacterium xenopi

Mycobacterium novocastrense

Mycobacterium shimoidei

Mittemükobakteriaalsed liigid

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Kasutatud resistentsuse kategooriad on defineeritud järgnevalt:

Multiresistentne *Mycobacterium tuberculosis* (MDR_{H&R}-TB): isolaat on resistentne vähemalt isoniasiidile ja rifampitsiini suhtes, kuid tundlik 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 täiskasvanud patsientidel, kelle rögas oli leitud mikroskoopilisel uuringul positiivne MDR_{H&R}- ja pre-XDR-TB. Patsiendid said kas SIRTURO't (n = 79) või platseebot (n = 81) 24 nädala jooksul, mõlemat kombineeritult koos 5 ravimit sisaldava baasraviga (BR), milleks olid etionamiid, kanamütsiin, pürasinaamiid, ofloksatsiin ja tsükloseriin/terisidoon. 24-nädalase uuringuperioodi lõppemisel jätkati baasraviga 18 kuni 24 kuud, et teostada täielik multiresistentse *Mycobacterium tuberculosis*'e ravikuur. Lõplik hindamine toimus 120. nädalal. Peamised demograafilised näitajad olid järgmised: 63,1% oli meessoost, vanuse mediaan oli 34 aastat, 35% olid mustanahalised ja 15% patsientidest olid HIV-positiivsed. Kaverne esines ühes kopsus 58% ja mõlemas kopsus 16% patsientidest. Täieliku resistentsuse kriteeriumitele vastavatest patsientidest 76% (84/111) olid infitseerunud MDR_{H&R}-TB tüvega ja 24% (27/111) pre-XDR-TB tüvega.

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

Esmaseks tulemusnäitajaks oli aeg rögakultuuri konversioonini (st ajavahemik esimese SIRTURO annuse manustamisest kuni hetkeni, mil oli saadud kaks järjestikust negatiivset röga märgkultuuri vastust, mis olid võetud uuringuks vähemalt 25-päevase vahega) 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_{H&R}-TB.

Ravivastuse määrad 24. nädalal ja 120. nädalal (st ligikaudu 6 kuud pärast kogu ravi lõpetamist) on esitatud tabelis 2.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Suremus

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

II b faasi avatud uuringus (C209) suri 6,9% (16/233) patsientidest. Uuriija 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.

Lapsed

SIRTURO farmakokineetikat, ohutust ja talutavust kasutamisel koos baasraviskeemiga hinnati uuringus C211, mis oli üheharuline avatud II faasi uuring 15 patsiendil, kelle mediaanvanus oli 16 aastat (vahemik: 14...17 aastat), kehakaal 38...75 kg, uuritavatest 80% olid naissoost, 53,3% mustanahalised ja 13,3% asiaadid. Patsientidel oli kinnitatud või tõenäoline MDR-TB infektsioon ja nad pidid saama ravi vähemalt 24 nädalat. SIRTURO't manustati 400 mg üks kord ööpäevas esimese kahe nädala jooksul ning 200 mg kolm korda nädalas järgneva 22 nädala jooksul.

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

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

Ravimpreparaat on saanud müügiloa tingimusliku heakskiidu alusel.

See tähendab, et selle ravimpreparaadi omaduste kohta oodatakse lisatõendeid.

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

5.2 Farmakokineetilised omadused

Bedakviliini farmakokineetilisi omadusi on hinnatud täiskasvanud tervetel isikutel ning 14-aastastel ja vanematel 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 biosaadavust ligikaudu kaks korda võrreldes tühja kõhuga manustamisega. Seega tuleb bedakviliini võtta koos toiduga, et parandada ravimi suukaudset biosaadavust.

Jaotumine

Kõigil testitud liikidel, sh inimestel on bedakviliini seonduvus 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 ajukoes oli jaotumine siiski vähene.

Biotransformatsioon

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

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

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

Eritumine

Prekliiniliste uuringute alusel elimineerub põhiline osa manustatud annusest väljaheitel. 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 suurendada 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

Noorukitel vanuses 12 kuni < 18 aastat ja kehakaaluga vähemalt 30 kg, kes said SIRTURO[®] t täiskasvanute annustamisskeemi alusel (400 mg üks kord ööpäevas esimesel kahel nädalal ja 200 mg 3 korda nädalas järgmisel 22 nädalal), oli eeldatav keskmine bedakviliini kontsentratsioon plasmas (AUC_{168h}) 24. nädalal 178 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ (90% eeldatav intervall: 55,8...383 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$). Noorukitel kehakaaluga 30...40 kg oli eeldatav keskmine bedakviliini kontsentratsioon plasmas (AUC_{168h}) 24. nädalal suurem (keskmine: 224 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$; 90% eeldatav intervall: 77,4...474 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$) kui täiskasvanud patsientidel. Täiskasvanutel oli eeldatav keskmine bedakviliini kontsentratsioon plasmas (AUC_{168h}) 24. nädalal 127 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ (90% eeldatav intervall: 39,7...249 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$).

Alla 14-aastastel või vähem kui 38 kg kaaluvatel lastel ei ole SIRTURO farmakokineetikat hinnatud.

Eakad patsiendid

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

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

Rass

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

Sugu

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

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Bedakviliini toksilisuse uuringud loomadel kestsid hiirtel kuni 3 kuud, rottidel kuni 6 kuud ja koertel kuni 9 kuud. Bedakviliini ekspositsioon (AUC) 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 spermatoosoidide hulka epididüümistes. 6-kuulise ravi järel bedakviliiniga ei leitud struktuurseid kõrvalekaldeid testistes ega epididüümistes. Rottidel ja küülikutel ei leitud bedakviliini kasutamisega seotud toimeid arengutoksilisuse parameetritele. Vastavad ekspositsioonid 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 ravi bedakviliiniga ei mõjutanud ühelgi annusetasemel F1 põlvkonna loomade seksuaalset küpsemist, käitumuslikku arengut, paaritumiskäitumist, fertiilsuse ja reproduktiivsuse määrasid. Suureannuselistes rühmades täheldati järglaskonna väiksemat kehakaalu laktatsiooni perioodil pärast bedakviliiniga kokkupuutumist rinnapiima kaudu, mis ei olnud *in utero* ekspositsiooni tagajärg. Bedakviliini kontsentratsioonid rinnapiimas olid 6 kuni 12 korda kõrgemad maksimaalsest kontsentratsioonist emaslooma plasmas.

Keskkonnariski hindamine

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

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

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

Valge HDPE pudel, millel on alumiiniumist tihendiga lastekindel polüpropüleenist (PP) kork, sisaldab 188 tabletti.

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

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

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

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: 11. jaanuar 2019

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:

Kirjeldus	Kuupäev
Müügiloa hoidja hindab täiendavaid andmeid bedakviliini efektiivsuse ja ohutuse kohta erinevates raviskeemides võrreldes režiimiga, mis ei sisalda bedakviliini (kinnitav III faasi uuring) vastavalt heakskiidetud protokollile.	<ul style="list-style-type: none">• Iga-aastased uuringu käigu ülevaated, mis esitatakse iga-aastase müügiloa uuendamise raames• IDMC vahepealne soovitus, kui pooled patsientidest on jõudnud 76. nädalani: 4Q 2020• Lõppanalüüs - kliinilise uuringu raport 4Q 2023

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. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida originaalpakendis, valguse eest kaitstult.

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

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

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Janssen Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgia

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/13/901/001

13. PARTII NUMBER

Partii nr

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

sirturo 100 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-VÖÖTKOOD

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC:
SN:
NN:

SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

PUDELI SILT

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

SIRTURO 100 mg tabletid
bedaquilinum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

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

3. ABIAINED

Sisaldab laktoosi.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

188 tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne.

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

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida originaalpakendis, valguse eest kaitstult.

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

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

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Janssen Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgia

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/13/901/001

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

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. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave patsiendile

SIRTURO, 100 mg tabletid bedakviliin (*bedaquilinum*)

▼ Käesoleva ravimi suhtes kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Te saate sellele kaasa aidata, teavitades ravimi kõigest 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 ja noorukitel (12-aastased kuni alla 18-aastased, kehakaaluga vähemalt 30 kg).

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

Noorukitel kehakaaluga 30...40 kg olid SIRTURO eeldatavad kontsentratsioonid veres suuremad kui täiskasvanutel. See võib olla seotud suurenenud riskiga kõrvalekallete tekkeks elektrokardiogrammil (QT intervalli pikenemine) või maksaensüümide aktiivsuse suurenemiseks (nähtav vereanalüüsides).

Ärge andke seda ravimit alla 12-aastastele või vähem kui 30 kg kaaluvatele lastele, sest seda ravimit ei ole neil patsientidel uuritud.

Muud ravimid ja SIRTURO

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

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

Ravim (toimeaine nimetus)	Ravimi kasutamise eesmärk
rifampitsiin, rifapentiin, rifabutiin	teatud infektsioonide, nt tuberkuloosi raviks (mükobakterite vastased ained)
ketokonasool, flukonasool	seeninfektsioonide raviks (seentevastased ained)
efavirens, etraviriin, lopinaviir/ritonaviir	HIV infektsiooni raviks (retroviirusevastased mittenukleosiid-pöörtranskriptaasi inhibiitorid, retroviirusevastased proteaasi inhibiitorid)
klofasimiin	teatud infektsioonide, nt lepra 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.

Kasutamine täiskasvanutel ja noorukitel (12-aastased ja vanemad, kehakaaluga vähemalt 30 kg)

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. 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 jätmise 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 vereanalüüsidest)
- lihaste hellus või valulikkus, mis ei ole põhjustatud füüsilisest koormusest
- kõrvalekaldeid elektrokardiogrammil, mida nimetatakse „QT intervalli pikenemiseks“. 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.
Walterovo náměstí 329/1
CZ-158 00 Praha 5 – Jinonice
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"
Konstitucijos pr. 21C
LT-08130 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.
Graaf Engelbertlaan 75
NL-4837 DS Breda
Tel: +31 76 711 1111

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.
Lagoas Park, Edifício 9
2740-262 PORTO SALVO
PORTUGAL
Tel: +351 214 368 600

Hrvatska

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

Ireland

Janssen Sciences Ireland UC
Barnahely
Ringaskiddy
IRL – Co. Cork P43 FA46
Tel: +353 1 800 709 122

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 00

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>.