

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

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

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

SIRTURO 100 mg tabletes

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

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

Palīgviela ar zināmu iedarbību

Katra tablete satur 145 mg laktozes (monohidrāta veidā).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Tablete.

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

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

SIRTURO indicēts lietošanai kā atbilstošas kombinētās terapijas sastāvdaļa multirezistentas plaušu tuberkulozes (*multidrug-resistant tuberculosis*; MDR-TB) ārstēšanai pieaugušiem un pusaudžu vecuma (no 12 gadu līdz 18 gadu vecumam un ar ķermeņa masu vismaz 30 kg) pacientiem, ja rezistences vai panesamības dēļ citādi nav iespējams izveidot efektīvu terapijas shēmu (skatīt 4.2., 4.4. un 5.1. apakšpunktu). Jāņem vērā oficiālie norādījumi par atbilstošu antibakteriālo līdzekļu lietošanu.

4.2. Devas un lietošanas veids

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

SIRTURO jālieto kombinācijā ar vismaz trīs zālēm, pret kurām *in vitro* pierādīta pacienta izolāta jutība. Ja *in vitro* pārbaūžu rezultāti nav pieejami, ārstēšanu var sākt, lietojot SIRTURO kombinācijā ar vismaz četrām citām zālēm, pret kurām pacienta izolāts varētu būt jutīgs. Izvēloties piemērotu kombinētu shēmu, jāņem vērā PVO vadlīnijas. Pēc SIRTURO terapijas pabeigšanas jāturpina ārstēšana ar citām shēmā paredzētajām zālēm. Informāciju par specifiskiem ieteikumiem par devām skatīt attiecīgos kombinācijā ar SIRTURO lietoto zāļu aprakstos.

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

Devas

SIRTURO ieteicamās devas ir norādītas turpmāk tabulā.

1. tabula. Ieteicamā SIRTURO deva

Populācija	Ieteikumi par devām
Pieaugušie (18 gadus veci un vecāki)	<ul style="list-style-type: none">• 1. – 2. nedēļa: 400 mg (4 tabletes pa 100 mg) vienreiz dienā;• 3. – 24. nedēļa: 200 mg (2 tabletes pa 100 mg) trīs reizes nedēļā (ar vismaz 48 stundas ilgu starplaiku starp devām).
Pusaudži (no 12 gadu līdz 18 gadu vecumam ar ķermeņa masu vismaz 30 kg)	

Ārstēšanas ilgums

Kopējais ārstēšanas ilgums ar SIRTURO ir 24 nedēļas. Datu par ilgāku ārstēšanu ir ļoti maz.

Pacientiem ar plašu rezistenci pret zālēm, kad uzskata, ka slimības izārstēšanai SIRTURO jālieto ilgāk nekā 24 nedēļas, ilgāku terapiju drīkst apsvērt vienīgi atsevišķos gadījumos un stingri uzraugot drošumu (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Izlaistas devas

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

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

Ja deva ir izlaista, sākot ar trešo nedēļu, pacientiem izlaistā deva 200 mg jālieto, cik ātri vien iespējams, un tad jāatsāk lietošana trīs reizes nedēļā.

Gados vecāki cilvēki (≥ 65 gadus veci)

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

Aknu darbības traucējumi

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

Nieru darbības traucējumi

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

Pediātriskā populācija

SIRTURO drošums un efektivitāte, lietojot bērniem vecumā līdz 12 gadiem vai ar ķermeņa masu mazāku par 30 kg, līdz šim nav pierādīta.

Dati nav pieejami.

SIRTURO var iekļaut terapijas shēmā, lai ārstētu vismaz 12 gadus vecus pusaudžus ar ķermeņa masu vismaz 30 kg, ar apstiprinātu vai iespējamu MDR-TB slimību, kas ir diagnosticēta, pamatojoties uz plaušu MDR-TB klīniskajiem simptomiem, atbilstošu epidemioloģisko kontekstu un saskaņā ar starptautiskajām/vietējām vadlīnijām (skatīt 4.1. apakšpunktu).

Lietošanas veids

SIRTURO jālieto iekšķīgi kopā ar uzturu, jo lietošana kopā ar uzturu palielina perorālo biopieejamību aptuveni divas reizes (skatīt 5.2. apakšpunktu). SIRTURO tabletes jānorij veselas, uzdzerot ūdeni.

4.3. Kontrindikācijas

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

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Nav klīnisku datu par SIRTURO lietošanu:

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

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

Rezistence pret bedahilīnu

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

Mirstība

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

Kardiovaskulārais drošums

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

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

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

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

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

Ārstēšana ar SIRTURO jāpārtrauc, ja pacientam:

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

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

Aknu drošums

Klīniskajos pētījumos, lietojot SIRTURO un pamata shēmu, konstatēja transamināžu līmeņa paaugstināšanos vai aminotransferāzes līmeņa paaugstināšanos kopā ar kopējā bilirubīna līmeņa paaugstināšanos $\geq 2 \times$ ANR (skatīt 4.8. apakšpunktu). Visā ārstēšanas laikā pacienti ir jāuzrauga, jo aknu enzīmu līmeņa paaugstinājums radās lēni un 24 nedēļu laikā pakāpeniski pastiprinājās. Simptomu un laboratorisko izmeklējumu (ALAT, ASAT, sārmainās fosfatāzes un bilirubīna līmeņa) kontrole jāveic terapijas sākumā, reizi mēnesī terapijas laikā un pēc vajadzības. Ja ASAT vai ALAT augšējo normas robežu pārsniedz piecas reizes, shēma ir jāpārskata un jāpārtrauc SIRTURO un/vai hepatotoksisko pamata zāļu lietošana. SIRTURO lietošanas laikā, īpaši pacientiem ar samazinātām aknu rezervēm, jāizvairās no citu hepatotoksisku zāļu un alkohola lietošanas.

Pediatrikie pacienti

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

Mijiedarbība ar citām zālēm

CYP3A4 induktori

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

CYP3A4 inhibitori

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

Pacienti, kuriem ir cilvēka imūndeficīta vīrusa (HIV) infekcija

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

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

Laktozes nepanesība un laktāzes deficīts

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

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

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

CYP3A4 induktori

Bedahilīna iedarbība var samazināties, lietojot vienlaikus ar CYP3A4 induktoriem.

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

CYP3A4 inhibitori

Bedahilīna iedarbība var pastiprināties, lietojot vienlaikus ar CYP3A4 inhibitoriem.

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

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

Citas prettuberkulozes zāles

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

Pretrretrovirusu zāles

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

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

QT intervālu pagarināšanas zāles

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

QT intervāls un klofazimīna vienlaikus lietošana

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

Pediatriskā populācija

Mijiedarbības pētījumi veikti tikai pieaugušajiem.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Grūtniecība

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

Barošana ar krūti

Nav zināms, vai bedahilīns vai tā metabolīti izdalās cilvēka pienā.

Žurkām bedahilna koncentrācija pienā bija 6 – 12 reizes augstāka nekā maksimālā mātītes plazmā novērotā koncentrācija. Lielu devu grupās laktācijas periodā konstatēja mazuļu ķermeņa masas samazināšanos (skatīt 5.3. apakšpunktu).

Tā kā ar krūti barotiem zīdaiņiem iespējamas nevēlamas blakusparādības, lēmums pārtraukt zīdīšanu vai pārtraukt/atturēties no terapijas ar SIRTURO jāpieņem, izvērtējot krūts barošanas ieguvumu bērnam un ieguvumu no terapijas sievietei.

Fertilitāte

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

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

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

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

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

Nevēlamo blakusparādību uzskaitījums tabulas veidā

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

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

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

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

Atsevišķu nevēlamu reakciju apraksts

Kardiovaskulāras nevēlamās blakusparādības

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

Ib fāzes atklātā pētījumā (C209), kurā pacienti bez terapijas izvēles iespējas lietoja citas QT intervālu pagarināšanas prettuberkulozes zāles, tai skaitā klofazimīnu, lietošana vienlaikus ar SIRTURO izraisīja aditīvu QT pagarinājumu, kas bija proporcionāls QT pagarinājošo zāļu skaitam terapijas shēmā.

Pacientiem, kuri lietoja tikai SIRTURO un nelietoja citas QT pagarināšanas zāles, maksimālais vidējais QTcF palielinājums, salīdzinot ar pētījuma sākumu, bija 23,7 ms un QT ilgums nepārsniedza 480 ms, savukārt pacientiem, kuri lietoja vismaz divas citas QT pagarināšanas zāles, maksimālais vidējais QTcF pagarinājums, salīdzinot ar pētījuma sākumu, bija 30,7 ms un vienam pacientam QTcF ilgums pārsniedza 500 ms.

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

Paaugstināts transamināžu līmenis

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

Pediātriskā populācija

Bedahilīna drošuma vērtējums ir balstīts uz datiem par 15 pusaudžiem vismaz 14 gadu vecumā ar apstiprinātu vai iespējamu MDR-TB infekciju (skatīt 5.1. apakšpunktu). Kopumā drošuma profils šiem pusaudžiem neatšķirās no tā, kas tika novērots pieaugušo populācijā.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

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

4.9. Pārdozēšana

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

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

5. FARMAKOLOGISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

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

Darbības mehānisms

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

Farmakodinamiskā iedarbība

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

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

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

Farmakokinētiskā/farmakodinamiskā attiecība

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

Rezistences mehānisms

Iegūtās rezistences mehānismi, kas ietekmē bedahilīna MIC, ietver mutācijas *atpE* gēnā, kurš kodē ATF sintāzes mērķi, un *Rv0678* gēnā, kurš regulē *MmpS5-MmpL5* izvadīšanas sūkņa ekspresiju. Preklīniskajos pētījumos radušās uz mērķi balstītās mutācijas izraisīja bedahilīna MIC palielināšanos no 8 līdz 133 reizēm, kā rezultātā MIC robežojās no 0,25 līdz 4 mg/l. Ar izvadīšanu saistītas mutācijas novērotas preklīniskos un klīniskos izolātos. Tās izraisīja bedahilīna MIC palielināšanos no 2 līdz 8 reizēm, kā rezultātā MIC robežojās no 0,25 līdz 0,5 mg/l. Lielākā daļa izolātu, kas ir fenotipiski rezistenti pret bedahilīnu, ir krustoti rezistenti pret klofazimīnu. Pret klofazimīnu rezistentie izolāti joprojām var būt jutīgi pret bedahilīnu.

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

Jūtības pārbauzu robežvērtības

Ja iespējams, klīniski mikrobioloģiskai laboratorijai, aprakstot nozokomiālo un sadzīvē iegūto patogēnu jutību, periodisku ziņojumu veidā jāsniedz ārstam *in vitro* jutības pārbauzu rezultāti

antibakteriāliem līdzekļiem, kurus izmanto vietējās slimnīcās. Šiem ziņojumiem jāpalīdz ārstam izvēlēties ārstēšanai piemērotu antibakteriālo līdzekļu kombināciju.

Robežvērtības

Minimālās inhibējošās koncentrācijas (MIC) robežvērtības ir šādas:

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

Klīniskās robežvērtības $J \leq 0,25$ mg/l; $R > 0,25$ mg/l

J = jutīgs

R = rezistents

Parasti jutīgas sugas

Mycobacterium tuberculosis

Iedzimti rezistenti mikroorganismi

Mycobacterium xenopi

Mycobacterium novocastrense

Mycobacterium shimoidei

Ne-mikobaktērijas

Klīniskā efektivitāte un drošums

Izmantoto rezistences kategoriju definīcijas:

multirezistenta *Mycobacterium tuberculosis* (MDR_{H&R}-TB): izolāts ir rezistents vismaz pret izoniazīdu un rifampicīnu, bet jutīgs pret fluorhinolonu un otrās izvēles injicējamajiem līdzekļiem;

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

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

2b. fāzes placebo kontrolētā dubultmaskētā randomizētā pētījumā (C208) vērtēja SIRTURO antibakteriālo aktivitāti, drošumu un panesību pieaugušiem pacientiem, kuriem tikko noteikta diagnoze un kuriem krēpu iztriepe ir pozitīva attiecībā uz MDR_{H&R}- un pre-XDR-TB. Pacienti 24 nedēļas saņēma SIRTURO (n = 79) vai placebo (n = 81), abos gadījumos kombinācijā ar ieteicamo piecu zāļu pamata shēmu (PS), kas ietver etionamīdu, kanamicīnu, pirazinamīdu, ofloksacīnu un cikloserīnu/terizidonu. Pēc 24 nedēļas ilgā pētnieciskā perioda pamata shēmas lietošanu turpināja, lai pabeigtu 18 – 24 mēnešus ilgu visu multirezistentās *Mycobacterium tuberculosis* infekcijas ārstēšanas kursu. Noslēguma novērtēšanu veica 120. nedēļā. Galvenie demogrāfiskie raksturlielumi bija šādi: 63,1 % bija vīrieši, vidējais vecums bija 34 gadi, 35 % bija melnādainie un 15 % bija HIV inficēti. Kavitate vienā plaušā bija 58 % un abās plaušās 16 % pacientu. No pacientiem ar pilnīgu rezistences statusa raksturojumu 76 % (84/111) bija inficēti ar MDR_{H&R}-TB celmu un 24 % (27/111) bija inficēti ar pre-XDR-TB celmu.

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

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

SIRTURO grupā starp pacientiem ar pre-XDR-TB un pacientiem ar MDR_{H&R}-TB atšķirību attiecībā uz laiku līdz uzsējuma konversijai un uzsējuma konversijas biežumu nebija vai tas bija nelielas.

Atbildes reakcijas biežums 24. nedēļā un 120. nedēļā (t. i., aptuveni 6 mēnešus pēc jebkādas ārstēšanas pārtraukšanas) parādīts 2. tabulā.

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

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

[†] Recidīvs pētījumā bija definēts kā pozitīvs krēpu uzsējums pēc ārstēšanas vai ārstēšanas laikā pēc iepriekš bijušas krēpu uzsējuma konversijas.

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

[§] Centrālās laboratorijas zāļu jutības pārbažu rezultāti kļuva pieejami vēl vienai pētāmāi personai placebo grupā pēc 24. nedēļas starpanalīzes.

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

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

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

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

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

Mirstība

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

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

Pediatriiskā populācija

SIRTURO un fona terapijas kombinācijas farmakokinētika, drošums un panesamība ir vērtēta nemaskētā vienas grupas 2. fāzes pētījumā C211, iekļaujot 15 pacientus, kuru vecuma mediāna bija 16 gadi. Viņi bija 14–17 gadus veci, ar ķermeņa masu 38–75 kg, un 80% pacientu bija meitenes, 53,3% pacientu bija melnādaini, un 13,3% pacientu bija aziāti. Pacientiem bija apstiprināta vai iespējama MDR-TB infekcija, un viņi bija pabeiguši vismaz 24 nedēļas ilgu ārstēšanas kursu. SIRTURO lietoja pa 400 mg vienreiz dienā pirmās divas nedēļas un pa 200 mg trīsreiz nedēļā turpmākās 22 nedēļas.

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

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

Šīs zāles ir reģistrētas “ar nosacījumiem”.

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

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

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Bedahilīna farmakokinētiskās īpašības ir pētītas pieaugušām veselām pētāmām personām un pacientiem no 14 gadu vecuma un vecākiem, kas inficēti ar multirezistentu tuberkulozi. Ar multirezistentu tuberkulozi inficētiem pacientiem bedahilīna iedarbība bija mazāka nekā veselām pētāmām personām.

Uzsūkšanās

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

Izkliede

Ar plazmas olbaltumvielām saistās > 99,9 % bedahilīna visām pārbaudītajām sugām, arī cilvēkiem. Cilvēka organismā ar plazmas olbaltumvielām saistās vismaz 99,8 % *N*-monodemetilmetabolīta (M2). Dzīvnieku organismā bedahilīns un tā aktīvais *N*-monodemetilmetabolīts (M2) plaši izklidējās lielākajā daļā audu, taču saistīšanās galvas smadzenēs ir neliela.

Biotransformācija

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

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

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

Eliminācija

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

Īpašas pacientu grupas

Aknu darbības traucējumi

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

Nieru darbības traucējumi

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

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

Pediatrikskie pacienti

Prognozētā vidējā bedahilīna koncentrācija plazmā (AUC_{168h}) 24. nedēļā bija 178 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ (90% prognostiskajā intervālā 55,8–383 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$) 12 līdz 18 gadus veciem pusaudžiem ar ķermeņa masu vismaz 30 kg, kas bija saņēmuši pieaugušajiem paredzēto SIRTURO shēmu (pa 400 mg vienreiz dienā pirmajās divās nedēļās un pa 200 mg trīsreiz nedēļā nākamajās 22 nedēļās). Pusaudžiem ar ķermeņa masu 30–40 kg prognozētā vidējā bedahilīna koncentrācija plazmā (AUC_{168h}) 24. nedēļā bija lielāka (vidēji 224 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$, 90% prognostiskajā intervālā 77,4–474 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$) nekā pieaugušajiem pacientiem. Pieaugušajiem prognozētā vidējā bedahilīna koncentrācija plazmā (AUC_{168h}) 24. nedēļā bija 127 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ (90% prognostiskajā intervālā 39,7–249 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$).

SIRTURO farmakokinētika pediatrikskiem pacientiem, kas jaunāki par 14 gadiem un kuru ķermeņa masa ir mazāka par 38 kg, nav pētīta.

Gados vecāki pacienti

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

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

Rase

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

Dzimums

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

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

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

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

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

Vērtējot žurku mātītēm, bedahilīns neietekmēja auglību. Fertilitātes pētījumā trīs no 24 ar lielām bedahilīna devām ārstētiem žurku tēviņiem nespēja radīt pēcnācējus. Šiem dzīvniekiem konstatēja normālu spermatogēnēzi un normālu spermatozoīdu skaitu sēklinieku piedēkļos. Pēc līdz pat sešus mēnešus ilgas ārstēšanas ar bedahilīnu strukturētas sēklinieku un sēklinieku piedēkļu patoloģijas nekonstatēja. Žurkām un trušiem nekonstatēja nozīmīgu ar bedahilīnu saistītu ietekmi uz attīstības toksicitātes parametriem. Atbilstošā iedarbība plazmā (AUC) žurkām bija divreiz lielāka nekā cilvēkiem. Žurkām pre- un postnatālās attīstības pētījumā, kad iedarbība mātītes plazmā (AUC) bija līdzīga kā cilvēkam un iedarbība pēcnācējiem trīs reizes lielāka nekā pieaugušiem cilvēkiem, nevēlamu ietekmi nekonstatēja. Mātītes ārstēšana ar bedahilīnu jebkādā devā neietekmēja F1 paaudzes dzīvnieku seksuālo nobriešanu, uzvedības attīstību, pārošanās uzvedību, fertilitāti vai reproduktīvās spējas. Lielu devu grupās konstatēja mazuļu ķermeņa masas samazināšanos laktācijas periodā pēc bedahilīna iedarbības caur pienu, bet ne kā sekas iedarbībai *in utero*. Bedahilīna koncentrācija pienā bija 6 - 12 reizes augstāka nekā maksimālā koncentrācija mātītes plazmā.

Vides riska novērtējums (VRN)

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

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

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

6.2. Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3. Uzglabāšanas laiks

Tabletes, kas iepakotas:

- alumīnija/alumīnija folijas blisteros: 3 gadi
- baltās augsta blīvuma polietilēna (ABPE) pudelēs: 3 gadi

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Zālēm nav nepieciešami īpaši temperatūras uzglabāšanas apstākļi.

Uzglabāt oriģinālajā iepakojumā. Sargāt no gaismas.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

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

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

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

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

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

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

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

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2014. gada 5. marts
Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2019. gada 11. janvāris

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

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

II PIELIKUMS

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

A. RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

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

Janssen Pharmaceutica NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Beļģija

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

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

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

- **Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums**

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

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

- **Riska pārvaldības plāns (RPP)**

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

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

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

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

Tā kā šī ir reģistrācija ar nosacījumiem un saskaņā ar EK Regulas Nr. 726/2004 14. panta 7. punktu, RAĪ noteiktajā laika posmā jāpabeidz šādi pasākumi:

Apraksts	Izpildes termiņš
<p>Reģistrācijas apliecības īpašnieks saskaņā ar apstiprinātu protokolu novērtēs papildu iedarbīguma un drošuma datus, lietojot bedahilīnu dažādās terapijas shēmās, salīdzinājumā ar shēmu, kas nesatur bedahilīnu (apstiprinošs 3. fāzes pētījums).</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Jaunākā informācija par pētījuma norisi reizi gadā ikgadējo pārreģistrācijas iesniegumu ietveros. • IDMC starpieteikums, kad puse pacientu sasniegusi 76. nedēļu: 2020. gada 4. ceturksnis • Galīgā analīze – Klīniskā pētījuma ziņojums 2023. gada 4. ceturksnī

III PIELIKUMS

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARĶĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

ĀRĒJĀ KASTĪTE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

SIRTURO 100 mg tabletes
bedaquilinum

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

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

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur laktozi.
Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

188 tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai.

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

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Der. līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt oriģinālajā iepakojumā. Sargāt no gaismas.

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

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

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/13/901/001

13. SĒRIJAS NUMURS

Sēr.

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

sirturo 100 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC:
SN:
NN:

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ TIEŠĀ IEPAKOJUMA

PUDELES ETIĶETE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

SIRTURO 100 mg tabletes
bedaquilinum

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

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

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur laktozi.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

188 tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai.

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

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt oriģinālajā iepakojumā. Sargāt no gaismas.

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

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

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/13/901/001

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

ĀRĒJĀ KASTĪTE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

SIRTURO 100 mg tabletes
bedaquilinum

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

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

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur laktozi.
Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

24 tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai.

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

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Der. līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt oriģinālajā iepakojumā. Sargāt no gaismas.

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

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

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/13/901/002

13. SĒRIJAS NUMURS

Sēr.

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

sirturo 100 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC:
SN:
NN:

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES

BLISTERIS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

SIRTURO 100 mg tabletes
bedaquilinum

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

Janssen-Cilag International NV

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija pacientam

SIRTURO 100 mg tabletes *bedaquilinum*

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

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

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

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

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

1. Kas ir SIRTURO un kādam nolūkam to lieto

SIRTURO satur aktīvo vielu bedahilīnu.

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

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

To dēvē par multirezistentu plaušu tuberkulozi.

SIRTURO vienmēr jālieto kopā ar citiem tuberkulozes ārstēšanas līdzekļiem.

To lieto pieaugušajiem un pusaudžiem (no 12 gadu līdz 18 gadu vecumam un ar ķermeņa masu vismaz 30 kg).

2. Kas Jums jāzina pirms SIRTURO lietošanas

Nelietojiet SIRTURO šādos gadījumos:

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

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms SIRTURO lietošanas konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu:

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

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

Bērni un pusaudži

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

Nedodiet šīs zāles bērniem līdz 12 gadu vecumam vai ar ķermeņa masu, kas mazāka par 30 kg, jo šīs zāles nav pētītas šajā vecuma grupā.

Citas zāles un SIRTURO

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

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

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

SIRTURO kopā ar alkoholu

Jūs nedrīkstat lietot alkoholu SIRTURO lietošanas laikā.

Grūtniecība un barošana ar krūti

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

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

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

SIRTURO satur laktozes monohidrātu

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

3. Kā lietot SIRTURO

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

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

Lietošana pieaugušajiem un pusaudžiem (vecumā no 12 gadiem un vecākiem un ar ķermeņa masu vismaz 30 kg).

Cik daudz zāļu jālieto

SIRTURO jālieto 24 nedēļas ilga kursa veidā.

Pirmās divas nedēļas:

- lietojiet 400 mg (četras tabletes pa 100 mg) **vienreiz dienā**.

No 3. līdz 24. nedēļai:

- lietojiet 200 mg (divas tabletes pa 100 mg) vienu reizi dienā **katru nedēļu tikai trīs dienas**.
- Starp SIRTURO lietošanas reizēm jābūt vismaz 48 stundas ilgam starplaikam. Piemēram, Jūs varat lietot SIRTURO pirmdien, trešdien un piektdien katru nedēļu, sākot ar 3. nedēļu.

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

Šo zāļu lietošana

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

Ja esat lietojis SIRTURO vairāk nekā noteikts

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

Ja esat aizmirsis lietot SIRTURO

Pirmo divu nedēļu laikā

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

Sākot ar 3. nedēļu

- Lietojiet izlaisto devu 200 mg pēc iespējas ātrāk.
- Atsāciet zāļu lietošanu trīs reizes nedēļā.

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

Ja pārtraucat lietot SIRTURO

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

Ja izlaižat devas vai nepabeidzat visu terapijas kursu:

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

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

4. Iespējamās blakusparādības

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

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

- galvassāpes;
- locītavu sāpes;
- reibonis;

- slikta dūša vai vemšana.

Bieži (var rasties līdz 1 no 10 cilvēkiem):

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

Ziņošana par blakusparādībām

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

5. Kā uzglabāt SIRTURO

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

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

Uzglabāt SIRTURO oriģinālajā iepakojumā. Sargāt no gaismas.

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

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko SIRTURO satur

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

SIRTURO ārējais izskats un iepakojums

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

Plastmasas pudele ar 188 tabletēm.

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

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

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

Ražotājs

Janssen Pharmaceutica NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse

Belģija

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

Belgiē/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

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-Ħal-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

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

Hrvatska

Johnson & Johnson S.E. d.o.o.
Oreškovićeva 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 Κρανιδιώτη 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

Portugal

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

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

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

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

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