

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

SIRTURO 20 mg tabletid
SIRTURO 100 mg tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

SIRTURO 20 mg tabletid

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

SIRTURO 100 mg tabletid

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

Teadaolevat toimet omav abiaine

Üks 100 mg tablett sisaldab 145 mg laktoosi (monohüdraadina).

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

SIRTURO 20 mg tabletid

Tablett.

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

Tableti saab jagada võrdseteks annusteks.

SIRTURO 100 mg tabletid

Tablett.

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

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

SIRTURO on näidustatud ühe osana sobivast kombinatsioonravi skeemist vähemalt rifampitsiini ja isoniaasiidi suhtes resistentse *Mycobacterium tuberculosis*'e poolt põhjustatud kopsutuberkuloosiga (TB) täiskasvanutel ja lastel (2-aastased kuni alla 18-aastased, kehakaaluga vähemalt 7 kg). Antibakteriaalsete ainete kasutamisel tuleb lähtuda kohalikest kehtivatest ravijuhenditest.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi SIRTURO'ga alustab ja jälgib arst, kes on spetsialiseerunud vähemalt rifampitsiini ja isoniaasiidi suhtes resistentse *M. tuberculosis*'e poolt põhjustatud TB ravile. Sobiva kombinatsioonravi skeemi valikul tuleb arvesse võtta WHO ravijuhendeid.

SIRTURO't kasutada üksnes kombinatsioonis teiste ravimpreparaatidega, mille suhtes patsiendilt võetud isolaadil on *in vitro* tõestatud tundlikkus või kui tundlikkus on tõenäoline. Et tutvuda koos

SIRTURO'ga kasutatavate ravimite spetsiifiliste annustamissoovitustega, lugege nende ravimpreparaatide ravimi omaduste kokkuvõtteid.

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

Annustamine

Täiskasvanud patsiendid

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

Tabel 1: SIRTURO soovitatav annus täiskasvanud patsientidel

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

^a annuste vahele jääb vähemalt 48 tundi

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

Lapsed

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

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

Kehakaal	Annustamissoovitused	
	1. kuni 2. nädal	3. kuni 24. nädal
7 kg või rohkem kuni vähem kui 10 kg	80 mg suukaudselt üks kord ööpäevas	40 mg suukaudselt kolm korda nädalas ^a
10 kg või rohkem kuni vähem kui 15 kg	120 mg suukaudselt üks kord ööpäevas	60 mg suukaudselt kolm korda nädalas ^a
15 kg või rohkem kuni vähem kui 20 kg	160 mg suukaudselt üks kord ööpäevas	80 mg suukaudselt kolm korda nädalas ^a
20 kg või rohkem kuni vähem kui 30 kg	200 mg suukaudselt üks kord ööpäevas	100 mg suukaudselt kolm korda nädalas ^a
30 kg või rohkem	400 mg suukaudselt üks kord ööpäevas	200 mg suukaudselt kolm korda nädalas ^a

^a annuste vahele jääb vähemalt 48 tundi

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

Ravi kestus

Ravi SIRTURO'ga kestab kokku 24 nädalat. Kui ravitoime saavutamiseks peetakse vajalikuks pikemat kui 24-nädalast ravi SIRTURO'ga, võib ravi jätkata kuni 40 nädala jooksul annusega 200 mg kolm korda nädalas (vt lõigud 4.8 ja 5.1).

Vahelejäänud annused

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

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

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

raviskeemile. SIRTURO koguanus 7-päevase perioodi jooksul ei tohi ületada soovitatavat nädalast annust (vähemalt 24-tunniste vahedega võtmiskordade vahel).

Eakad

SIRTURO kasutamise kohta eakatel patsientidel on vähe kliinilisi andmeid (vt lõik 5.2).

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 alla 2 aasta või kehakaaluga vähem kui 7 kg ei ole veel tõestatud. Andmed puuduvad.

SIRTURO võib lisada raviskeemi lastele vanuses 2 ja enam aastat, kehakaaluga vähemalt 7 kg, kellel on kinnitatud või tõenäoline vähemalt rifampitsiini ja isoniaziidi suhtes resistentse *M. tuberculosis*'e poolt põhjustatud kopsu TB, mis on diagnoositud kopsu TB kliiniliste nähtude ja sümptomite alusel, sobiva epidemioloogilise taustaga ja vastavuses rahvusvaheliste/kohalike juhenditega (vt lõik 4.1).

Manustamisviis

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

SIRTURO 100 mg tabletid

SIRTURO 100 mg tabletid tuleb neelata tervena koos veega ja võetakse koos toiduga.

SIRTURO 20 mg tabletid

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

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

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

Dispergeeritult vees ja manustatult koos joogi või pehme toiduga

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

- Dispergeerida tabletid vees (maksimaalselt 5 tabletti 5 ml vees) joogitassi sees.
- Segada tassi sisu hoolikalt, kuni tabletid on täielikult lagunened, seejärel manustada tassi sisu kohe suukaudselt koos toiduga. Et ravimit oleks lihtsam suu kaudu sisse võtta, võib vees dispergeeritud segu segada veel vähemalt 5 ml joogiga või 1 teelusikataie pehme toiduga ja seejärel manustada kohe suukaudselt tassi sisu.
- Kui koguanus on rohkem kui 5 tabletti, korrata eespool kirjeldatud ettevalmistavaid samme vastava arvu lisatablettidega, kuni soovitud annus on saavutatud.
- Veenduda, et tassi külge ei jää tablettijääke, loputada tassi joogiga või lisada rohkem pehmet toitu ja manustada kohe suukaudselt tassi sisu.

Purustatult ja segatult pehme toiduga

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

Toitmissondi kaudu manustamise kohta vt lõik 6.6.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Kliinilised andmed puuduvad SIRTURO kasutamise kohta järgmiste haiguste raviks:

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

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

Resistentsus bedakviliini suhtes

Bedakviliini tuleb kasutada üksnes sobiva kombinatsioonravi skeemi koosseisus vähemalt rifampitsiini ja isoniaziidi suhtes resistentse *M. tuberculosis*'e poolt põhjustatud TB raviks vastavalt ametlike ravijuhendite soovistele (nt WHO-lt), et hoida ära resistentsuse teket bedakviliini suhtes (vt lõik 4.2).

QT-intervalli pikenemine

SIRTURO võib pikendada QT-intervalli. Elektrokardiogramm tuleb teha enne SIRTURO'ga ravi alustamist ja vähemalt üks kord kuus pärast ravi alustamist, et jälgida QTc-intervalli. Ravi eelselt määratakse kaaliumi, kaltsiumi ja magneesiumi sisaldused 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).

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) > 450 millisekundit (kinnitatud korduva elektrokardiogrammiga);
- kongenitaalne QT-intervalli pikenemine isiklikus või perekondlikus anamneesis;
- hüpoteüreos praegu või anamneesis;
- bradüarütmia praegu või anamneesis;
- *Torsade de pointes* anamneesis;
- hüpokaleemia.

Bedakviliini manustamisel koos teiste QTc-intervalli pikendavate ravimitega (sealhulgas klofasimiin, delamaniid või fluorokinoloonid) on oodata aditiivset toimet QT-intervalli pikenemisele (vt lõik 4.5). Ravi SIRTURO'ga võib kaaluda pärast soodsat kasu-riski hinnangut ja EKG monitooringu all.

Ravi SIRTURO'ga tuleb lõpetada, kui patsiendil areneb:

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

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

Toimed maksale

Kliinilistes uuringutes täiskasvanutel ja lastel on SIRTURO manustamise ajal koos baasraviskeemiga täheldatud transaminaaside aktiivsuse suurenemist, millega kaasnes üldbilirubiini sisalduse suurenemine kaks või enam korda üle normi ülemise piiri (vt lõik 4.8). Patsientide seisundit tuleb jälgida kogu ravi kestel, sest maksaensüümide aktiivsuse suurenemine algab hiilivalt ning suureneb 24 nädala jooksul järk-järgult. 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

Bedakviliin metaboliseerub CYP3A4 vahendusel. SIRTURO manustamine koos mõõdukate või tugevate CYP3A4 indutseerijatega vähendab bedakviliini kontsentratsiooni vereplasmas ja võib vähendada SIRTURO ravitoimet. SIRTURO manustamisest koos süsteemselt kasutatavate mõõdukate või tugevate CYP3A4 indutseerijatega, nagu efavirens ja rifamütsiinid (st rifampitsiin, rifapentiin ja rifabutiin), tuleb seega hoiduda (vt lõik 4.5).

Laktoositalumatus ja laktaasipuudulikkus

SIRTURO 100 mg tabletid

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

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

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

CYP3A4 indutseerijad

Koostoime uuringus bedakviliini üksikannuse ja üks kord ööpäevas manustatava rifampitsiiniga (tugev indutseerija) tervetel täiskasvanutel vähenes bedakviliini ekspositsioon (AUC) 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*]).

III faasi uuringus manustati samaaegse HIV-infektsiooniga patsientidele nõrka CYP3A4 indutseerijat nevirapiini samaaegselt SIRTURO'ga osana kombinatsioonravist kuni 40 nädala jooksul. See põhjustas keskmise bedakviliini ekspositsiooni (AUC) kerget vähenemist võrreldes ilma samaaegse

HIV-infektsioonita patsientide alarühmaga. Selle ekspositsioonide erinevusega ei kaasnenud siiski ravitoime vähenemist. Seetõttu ei ole vaja annust kohandada, kui SIRTURO't manustatakse samaaegselt nõrkade CYP3A4 indutseerijatega.

CYP3A4 inhibiitorid

SIRTURO samaaegne manustamine CYP3A4 inhibiitoritega ei oma kliiniliselt olulist mõju bedakviliini ekspositsioonile. Seetõttu tohib SIRTURO't manustada samaaegselt CYP3A4 inhibiitoritega ja annuse kohandamine ei ole vajalik.

Bedakviliini lühiajaline samaaegne manustamine ketokonasooliga (tugev CYP3A4 inhibiitor) tervetele täiskasvanutele suurendas keskmist bedakviliini ekspositsiooni (AUC) 22% võrra [90% CI (12; 32)]. Teise tugeva CYP3A4 inhibiitori klaritromütsiini manustamine 10 päeva jooksul samaaegselt bedakviliini üksikannusega tervetele täiskasvanutele suurendas keskmist bedakviliini ekspositsiooni (AUC) 14% võrra [90% CI (9; 19)]. CYP3A4 inhibiitorite pikaajalisel samaaegsel manustamisel võib täheldada rohkem väljendunud mõju bedakviliinile.

III faasi uuringus manustati SIRTURO't pikaajaliselt osana kombinatsioonravist samaaegselt lopinaviir/ritonaviiriga samaaegse HIV-infektsiooniga patsientidele. See põhjustas kerget keskmise bedakviliini ekspositsiooni suurenemist 24. nädalal võrreldes ilma samaaegse HIV-infektsioonita patsientide alarühmaga. Annuse kohandamine ei ole vajalik.

Avatud IIB faasi uuringus manustati klofasimiini pikaajaliselt samaaegselt SIRTURO'ga osana kombinatsioonravist kuni 24 nädala jooksul. See ei mõjutanud bedakviliini ekspositsiooni.

Teised tuberkuloosivastased ravimid

SIRTURO lühiajalisel manustamisel koos isoniaiid/pürasiinamiidiga tervetele täiskasvanutele ei esinenud kliiniliselt olulisi muutusi bedakviliini, isoniaiidi või pürasiinamiidi ekspositsioonis (AUC). Isoniaiidi või pürasiinamiidi manustamisel koos SIRTURO'ga ei ole vaja annuseid kohandada.

Platseebokontrolliga kliinilistes uuringutes TB-ga täiskasvanutel ei täheldatud SIRTURO samaaegsel manustamisel märkimisväärset mõju etambutooli, kanamütsiini, pürasiinamiidi, ofloksatsiini või tsükloseriini farmakokineetikale.

QT-intervalli pikendavad ravimid

Täiskasvanute IIB faasi avatud uuringus täheldati QTcF täiendavat pikenemist 17 patsiendil, kes 24. nädalal kasutasid samaaegselt klofasimiini (keskmine muutus QTcF referentsväärtusest 31,9 millisek võrreldes väärtusega 12,3 millisek patsientidel, kes ei kasutanud samaaegselt klofasimiini).

III faasi uuringus täheldati QTcF täiendavat pikenemist klofasimiini ja levofloksatsiini kombineerimisel SIRTURO'ga (vt lõigud 4.4 ja 4.8).

Bedakviliini ja ketokonasooli koostoimeuuringus tervetel täiskasvanutel täheldati suuremat mõju QTcF-le pärast bedakviliini ja ketokonasooli korduvat manustamist kombinatsioonina võrreldes sellega, kui neid ravimeid manustati korduvalt eraldi preparaatenäna (vt lõigud 4.4 ja 4.8).

Lapsed

Koostoimete uuringud on läbi viidud ainult täiskasvanutel.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

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

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

Imetamine

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

Fertiilsus

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

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

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

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

SIRTURO kõrvaltoimed on tuvastatud IIb faasi (nii kontrolliga kui ka kontrollrühmata, C208 ja C209) kliiniliste uuringute andmetest, mis hõlmasid 335 täiskasvanud patsienti, kes said SIRTURO't 8 nädalat või 24 nädalat. III faasi aktiivse kontrolliga uuringus, mis hõlmas 354 patsienti, kes said SIRTURO't 40 nädalat või 28 nädalat, uusi kõrvaltoimeid ei tuvastatud. Neis uuringutes said patsiendid SIRTURO't kombinatsioonis teiste mükobakterivastaste ravimitega.

Kõige sagedamad kõrvaltoimed (> 10,0% patsientidest), millest teatati ravi ajal SIRTURO'ga III faasi avatud uuringus, olid QT-intervalli pikenemine (61% SIRTURO rühmas vs. 56% kontrollrühmas), iiveldus (54% vs. 63%), oksendamine (54% vs. 62%), aralgia (45% vs. 33%), transaminaaside aktiivsuse suurenemine (30% vs. 29%), peeringlus (18% vs. 21%) ja peavalu (17% vs. 18%). Et tutvuda koos SIRTURO'ga kasutatavate ravimite kõrvaltoimetega, lugege nende preparaatide ravimi omaduste kokkuvõtteid.

Kõrvaltoimete loetelu tabelis

SIRTURO kõrvaltoimed, mis põhinevad II faasi ja III faasi uuringutes SIRTURO'ga ravi saanud täiskasvanud patsientidel teatatud ohutusandmetel, 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 ^a	Kõrvaltoimed
Närvisüsteemi häired	Väga sage	Peavalu, pearinglus
Seedetrakti häired	Väga sage	Iiveldus, oksendamine
	Sage	Kõhulahtisus
Maksa ja sapiteede häired	Väga sage	Transaminaaside aktiivsuse suurenemine ^{b,c}
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused	Väga sage	Artralgia
	Sage	Müalgia
Uuringud	Väga sage	QT-intervalli pikenemine elektrokardiogrammil ^d

^a Esinemissagedused on saadud III faasi uuringu STREAM 2. osast, kus patsiendid said 40 nädalat täielikult suukaudset ravi SIRTURO, levofloksatsiini, klofasimiini, etambutooli ja pürasiinamiidiga, millele lisati suurtes annustes isoniaasiid ja protioonamiid esimesel 16 nädalal (intensiivne faas).

^b Termin „transaminaaside aktiivsuse suurenemine“ tähistas ASAT suurenemist, ALAT suurenemist, maksaensüümide aktiivsuse suurenemist, maksafunktsiooni kõrvalekaldeid, hüpertransaminaseemiat ja transaminaaside aktiivsuse suurenemist (vt lõik allpool).

^c Transaminaaside aktiivsuse suurenemise esinemissagedus kontrolliga IIb faasi uuringus oli sage (6,9% SIRTURO rühmas ja 1% platseebo kontrollrühmas).

^d QT-intervalli pikenemise esinemissagedus IIb faasi uuringus oli sage (2,9% SIRTURO rühmas ja 3,8% platseebo kontrollrühmas).

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

QT-intervalli pikenemine

SIRTURO kliinilistes uuringutes täiskasvanud TB-ga patsientidel täheldatakse ravi kestel kokkuvõttes kerget (< 10 millisek) QTcF suurenemist, mille eest vastutab M2, bedakviliini põhimetaboliit. Kombinatsioonis teiste QT-intervalli pikendavate ravimitega (nt klofasimiin, delamaniid või fluorokinoloonid) täheldati QTc-intervalli pikenemist, mis ei ületanud täiendavat pikenemist (vt lõik 4.5).

Kontrolliga IIb faasi uuringus (C208) täheldati QTcF-intervalli keskmist suurenemist võrreldes ravieelsega alates esimesest raviaegsest 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 (18. nädalal) 15,7 millisekundit, võrreldes 6,2 millisekundiga platseeborühmas. QTcF vähenes järk-järgult pärast SIRTURO ravi lõppemist ning 60. uuringunädalal sarnanes keskmine väärtus platseeborühmas täheldatuga (vt lõik 4.4).

IIb faasi avatud uuringus (C209), milles ravivõimaluseta patsiendid said teisi QT-intervalli pikendavaid ravimeid, mida kasutatakse kopsu TB raviks (sh klofasimiin), põhjustas SIRTURO samaaegne kasutamine täiendavat QT-intervalli pikenemist. Nende patsientide hulgas, kes võtsid SIRTURO't ilma teiste QT-intervalli pikendavate ravimiteta, ei olnud ühtegi patsienti, kelle QTcF-intervalli kestus oleks ületanud 480 millisekundit, ning nende patsientide hulgas, kes võtsid vähemalt kahte teist QT-intervalli pikendavat ravimit, ületas ühel patsiendil QTcF-intervall 500 millisekundit.

III faasi kontrolliga uuringus, kus 40-nädalased SIRTURO ja aktiivse kontrolliga ravirühmad said mõlemad klofasimiini ja fluorokinolooni, pikenes keskmine QTcF-intervall järk-järgult algtasemega võrreldes esimese 10 kuni 14 nädala jooksul, saavutades siis platoo, kus täheldati täiendavat QT-intervalli pikenemist. SIRTURO't sisaldava raviskeemiga ravirühmas oli suurim keskmine QTcF-intervalli pikenemine võrreldes algtasemega 34,5 millisekundit ja SIRTURO't mittesisaldava raviskeemiga kontrollrühmas oli see 29,9 millisekundit. Kogu ravi kestel oli QTcF-intervalli keskmine pikenemine SIRTURO't sisaldava raviskeemiga ravirühmas vähem kui 10 millisekundi võrra suurem kui kontrollrühmas. Ravi lõpetamisel vähenes keskmine QTcF püsivalt. QTcF väärtusi ≥ 500 millisekundit täheldati 5,2%-l patsientidest SIRTURO't sisaldava raviskeemiga ravirühmas võrreldes 7,4%-ga SIRTURO't mittesisaldava raviskeemiga kontrollrühmas (vt lõigud 4.4 ja 4.5).

Transaminaaside aktiivsuse suurenemine

Uuringus C208 (1. ja 2. osa) arenes transaminaaside aktiivsuse suurenemine vähemalt 3 x ULN (*upper limit normal*, normi ülempiir) sagedamini SIRTURO ravirühmas võrreldes platseeborühmaga (11/101 [10,9%] *versus* 6/104 [5,8%]). SIRTURO ravirühmas esines aktiivsuse suurenemine enamasti 24 ravinädala jooksul ning oli pöörduv. Uuringu C208 2. osa uuringuravi faasis teatati transaminaaside aktiivsuse suurenemisest 7/78 (9,0%) patsiendil SIRTURO ravirühmas ja 1/80 (1,3%) platseeborühmas.

Uuringu STREAM 2. osas teatati transaminaaside aktiivsuse suurenemisest 63/211 (29,9%) patsiendil 40-nädalases SIRTURO ravirühmas võrreldes 59/202 (29,2%) patsiendiga 40-nädalases aktiivse kontrolliga rühmas.

Lapsed

Bedakviliini ohutushindamine põhineb 12-aastaste kuni alla 18-aastaste ning 5-aastaste kuni alla 12-aastaste patsientide 120. nädala analüüsil ning 2-aastaste kuni alla 5-aastaste patsientide 24. nädala analüüsil, mis hõlmasid 45 last vanuses 2 või enam aastat, kellel oli kinnitatud või tõenäoline vähemalt rifampitsiini suhtes resistentse *M. tuberculosis*'e poolt põhjustatud kopsu TB käimasolevas üheharulises avatud paljude kohortidega uuringus (vt lõik 5.1).

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

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

2-aastastel kuni alla 5-aastastel lastel (N=15) oli kõige sagedam kõrvaltoime oksendamine, mida esines 3 patsiendil 15-st (20%). Nii QT-intervalli pikenedesest kui artralgiast teatati kummastki ühel patsiendil. Nende 15 lapse seas ei teatatud ravi ajal SIRTURO'ga surmajuhtudest (24. nädala analüüs).

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

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

4.9 Üleannustamine

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

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

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

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

Toimemehhanism

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

Farmakodünaamilised toimed

Bedakviliinil on *M. tuberculosis*'e komplekstüvede vastane toime minimaalse inhibeeriva kontsentratsiooni (MIK) juures vahemikus $\leq 0,008$ kuni $0,25$ 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 hiiremodelis.

Bedakviliinil on paljudele mittetuberkuloossetele mükobakterite liikidele bakteriostaatiline toime. *Mycobacterium xenopi*, *Mycobacterium novocastrense*, *Mycobacterium shimoidei*, *Mycobacterium flavescens* 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 süntaasi sihtmärki ning *Rv0678* geenis, mis reguleerib ekspressiooni MmpS5-MmpL5 väljavoolupumbas. Prekliinilistes uuringutes loodud sihtmärgipõhised mutatsioonid viisid bedakviliini MIK väärtuste 8- kuni 133-kordse suurenemiseni, mille tulemuseks olid MIK väärtused vahemikus $0,25$ kuni 4 mg/l. Väljavoolupõhiseid mutatsioone täheldati nii prekliinilistel kui ka kliinilistel isolaatidel. Need põhjustasid bedakviliini MIK-ide 2- kuni 8-kordse suurenemise, mille tulemuseks olid bedakviliini MIK väärtused vahemikus $0,25$ kuni $0,5$ mg/l. Enamikul isolaatidel, mis on fenotüüpselt bedakviliini suhtes resistentsed, on ristuv resistentsus klofasimiini suhtes. Klofasimiini suhtes resistentsed isolaadid võivad siiski olla tundlikud bedakviliini suhtes.

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

Tundlikkuse piirid tundlikkuse testimisel

Antimikroobse tundlikkuse Euroopa analüüsikomitee (*European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing*, EUCAST) on kehtestanud bedakviliinile minimaalse inhibeeriva kontsentratsiooni (MIK) tõlgenduskriteeriumid tundlikkuse testimisel, mis on loetletud siin:

Tavapäraselt tundlikud liigid

Mycobacterium tuberculosis

Loomupäraselt resistentsed organismid

Mycobacterium xenopi

Mycobacterium novocastrense

Mycobacterium shimoidei

Mycobacterium flavescens

Mitterükobakteriaalsed liigid

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

IIB faasi platseebokontrolliga topeltpimedas randomiseeritud uuringus (C208) hinnati SIRTURO antibakteriaalset toimet, ohutust ja taluvust äsja diagnoositud täiskasvanud patsientidel, kelle rögas oli leitud mikroskoopilisel uuringul positiivse leiuga vähemalt rifampitsiini ja isoniasiidide suhtes resistentsed *M. tuberculosis*'e poolt põhjustatud kopsu TB (sh patsiendid, kes olid resistentsed teise rea süsteravimite või fluorokinolonide suhtes). 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, pürasiinamiid, ofloksatsiin ja tsükloseriin/terisidoon. SIRTURO't manustati 400 mg üks kord ööpäevas kahe esimese nädala jooksul ja seejärel 200 mg kolm korda nädalas järgmise 22 nädala jooksul. 24-nädalase uuringuperioodi lõppemisel jätkati baasraviga 18 kuni 24 kuud, et teostada täielik ravikuur. Lõplik hindamine toimus 120. nädalal. ITT populatsioonis olid peamised demograafilised näitajad 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. mITT populatsiooni täieliku resistentsuse kriteeriumitele vastavatest patsientidest 76% (85/112) olid infitseerunud rifampitsiini ja isoniasiidide suhtes resistentsed *M. tuberculosis*'e tüvega ja 24% (27/112) *M. tuberculosis*'e tüvi, mis oli resistentne ka teise rea süsteravimite või fluorokinolonide suhtes.

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

SIRTURO rühmas ei täheldatud või täheldati minimaalseid erinevusi kultuuri konversiooni määraades ja ajas kultuuri konversioonini patsientide vahel, kellel oli kas rifampitsiini ja isoniasiidide suhtes resistentne *M. tuberculosis*'e tüvi või *M. tuberculosis*'e tüvi, mis oli resistentne ka teise rea süsteravimite või fluorokinolonide suhtes.

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

Tabel 3: Kultuuri konversiooni staatus uuringus C208				
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%)
Rifampitsiini ja isoniasiidide suhtes resistentsed <i>M. tuberculosis</i> 'e tüvega patsiendid	39	32 (82,1%)	45	28 (62,2%)

Rifampitsiini ja isoniasiidi ning ka teise rea süsteravimite või fluorokinoloonide suhtes resistentse <i>M. tuberculosis</i> 'e tüvega patsiendid	15	11 (73,3%)	12	4 (33,3%)
Ravile mitteallunute ^a hulk 24. nädalal	66	14 (21,2%)	66	28 (42,4%)
Ravile allunute hulk 120. nädalal	66	41 (62,1%)	66	29 (43,9%)
Rifampitsiini ja isoniasiidi suhtes resistentse <i>M. tuberculosis</i> 'e tüvega patsiendid	39 ^b	27 (69,2%)	46 ^{b,c}	20 (43,5%)
Rifampitsiini ja isoniasiidi ning ka teise rea süsteravimite või fluorokinoloonide suhtes resistentse <i>M. tuberculosis</i> 'e tüvega patsiendid	15 ^b	9 (60,0%)	12 ^b	5 (41,7%)
Ravile mitteallunute ^a koguhulk 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> ^d	66	6 (9,1%)	66	10 (15,2%)
<i>Ravi katkestatud, kuid konverteerunud</i>	66	11 (16,7%)	66	12 (18,2%)

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

^b Resistentse aste, mis põhineb kesklabori ravim tundlikkuse testimistulemustel, puudus 20 patsiendil MITT populatsioonist (12 SIRTURO rühmas ja 8 platseeborühmas). Need patsiendid eemaldati alarühma analüüsist, mille aluseks on resistentse aste *M. tuberculosis*'e tüve suhtes.

^c Pärast 24. nädala vahetuskuvõtet saadi kesklabori ravim tundlikkuse uuringutulemused veel ühe platseeborühma patsiendi kohta.

^d Retsidiivina defineeriti uuringus positiivne rögakultuur pärast ravi või ravi ajal pärast eelnevat rögakultuuri konversiooni.

Uuringu jooksul suri 12,7% (10/79) patsientidest SIRTURO ravirühmas (N = 79), võrreldes 3,7%-ga (3/81) patsientidest platseeborühmas (N = 81). Üks surm esines SIRTURO manustamise jooksul. Ülejäänud üheksa patsiendi puhul oli aja mediaan surmani 344 päeva pärast viimase SIRTURO annuse võtmist. SIRTURO ravirühmas oli kõige sagedam surmapõhjus uurija teatel TB (5 patsienti). Ülejäänud SIRTURO'ga ravitud patsientide surmapõhjused olid mitmesugused. Uuringu jooksul ei leitud tõendeid eelneva olulise QTcF-intervalli pikenemise ega kliiniliselt olulise rütmihäire kohta ühelgi surnud patsiendil.

Avatud uuring C209 hindas SIRTURO ravi ohutust, taluvust ja efektiivsust osana individualiseeritud raviskeemist 233 täiskasvanud patsiendil, kelle röga mikroskoopiline uuring osutus positiivseks 6 kuu jooksul enne skriinimist. Selles uuringus osalesid *M. tuberculosis*'e tüvega patsiendid, kes esindasid kõiki kolme resistentse kategooriat (resistentsed rifampitsiini ja isoniasiidi suhtes, samuti resistentse teise rea süsteravimite või fluorokinoloonide suhtes ning samuti resistentse nii teise rea süsteravimite kui ka fluorokinoloonide suhtes).

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) ainult rifampitsiini ja isoniasiidisuhetes resistentsete *M. tuberculosis*'e isolaatidega patsientidel; 77,3% (34/44) rifampitsiini, isoniasiidisuhetes teise rea süsteravimite või fluorokinoloonide suhtes resistentsete *M. tuberculosis*'e poolt põhjustatud kopsu TB-ga patsientidel ja kõige väiksemad (54,1%; 20/37) rifampitsiini, isoniasiidisuhetes teise rea süsteravimite ja fluorokinoloonide suhtes resistentsete *M. tuberculosis*'e isolaatidega patsientidel. Resistentuse aste, mis põhineb kesklabori ravim tundlikkuse testimistulemustel, puudus 31 patsiendil mITT populatsioonist. Need patsiendid eemaldati alarühma analüüsist, mille aluseks on resistentuse aste *M. tuberculosis*'e tüve suhtes.

120. nädalal esines rögakultuuri konversioon 148 patsiendil 205-st (72,2%). 120. nädalal olid konversiooni määrad suurimad (73,1%; 68/93) ainult rifampitsiini ja isoniasiidisuhetes resistentsete *M. tuberculosis*'e isolaatidega patsientidel; 70,5% (31/44) rifampitsiini, isoniasiidisuhetes teise rea süsteravimite või fluorokinoloonide suhtes resistentse *M. tuberculosis*'e poolt põhjustatud kopsu TB-ga patsientidel ja kõige väiksemad (62,2%; 23/37) rifampitsiini, isoniasiidisuhetes teise rea süsteravimite ja fluorokinoloonide suhtes resistentsete *M. tuberculosis*'e isolaatidega patsientidel.

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

Avatud uuringus C209 suri 6,9% (16/233) patsientidest. Kõige sagedam surmapõhjus uurija teatel oli TB (9 patsienti). Kaheksal patsiendil üheksast, kes surid TB tagajärjel, ei olnud esinenud konversiooni ega retsidiivi. Ülejäänud patsientide surmapõhjused olid mitmesugused.

Uuringu STREAM 2. osa oli III faasi avatud mitmekeskuseline aktiivse kontrolliga randomiseeritud uuring, mis viidi läbi SIRTURO efektiivsuse ja ohutuse hindamiseks samaaegsel manustamisel koos teiste suukaudsete TB-vastaste ravimitega 40 nädala jooksul patsientidele, kelle röga mikroskoopiline uuring andis positiivse leiu kopsu TB-le, mille põhjustanud *M. tuberculosis* oli resistentne vähemalt rifampitsiini suhtes ning lisaks oli või ei olnud resistentne isoniasiidisuhetes ja/või teise rea süstitavate ravimite või fluorokinoloonide (kuid mitte mõlema) suhtes.

Patsiendid randomiseeriti ühte neljast ravirühmast:

- Rühm A (N = 32), paiksest kasutatav ravi vastavalt WHO 2011. aasta ravijuhendile soovitatava kestusega 20 kuud
- Rühm B (N = 202), 40-nädalane kontrollrühma ravi moksifloksatsiini või levofloksatsiini, klofasimiini, etambutooli, pürasiinamiidiga, lisaks süstitava kanamütsiini, suures annuses isoniasiidisuhetes ja protioonamiidiga esimesel 16 nädalal (intensiivne faas)
- Rühm C (N = 211), 40-nädalane täielikult suukaudne ravi SIRTURO, levofloksatsiini, klofasimiini, etambutooli ja pürasiinamiidiga, lisaks suures annuses isoniasiidisuhetes ja protioonamiidiga esimesel 16 nädalal (intensiivne faas)
- Rühm D (N = 143), 28-nädalane ravi, mis sisaldab SIRTURO't, levofloksatsiini, klofasimiini ja pürasiinamiidi, lisaks süstitava kanamütsiini ja suuremate isoniasiidisuhetes annustega esimesel 8 nädalal (intensiivne faas)

SIRTURO't manustati 400 mg üks kord ööpäevas esimesel 2 nädalal ja 200 mg 3 korda nädalas järgmise 38 nädala (rühm C) või 26 nädala (rühm D) jooksul. Kõigis rühmades oli lubatud raviskeemi muuta vastavalt uurija otsusele. Uuringu rühmadesse A ja D kaasamine lõpetati enneaegselt, sest TB standardravi oli muudetud.

Põhieesmärk oli hinnata, kas nende patsientide osakaal, kes saavutasid 76. nädalal soodsa efektiivsustulemuse rühmas C, ei olnud halvem kui rühmas B. Esmase efektiivsuse tulemusnäitaja mõõdik oli soodsa tulemusega patsientide osakaal 76. nädalal. Soodsat tulemust 76. nädalal määratleti kui vähemalt 2 järjestikust negatiivset tulemust mikrobioloogilisel külvil koos ebasoodsa tulemuse puudumisega. Ebasoodsad tulemused 76. nädalal hõlmasid kliiniliselt olulisi muutusi ravis,

üldsuremust, vähemalt 1 positiivset vastust 2 viimasele mikrobioloogilisele külville või mikrobioloogilise külvi vastuse puudumist 76. nädala aknas.

Uuringu üldpopulatsioonist (N = 588) 59,9% olid mehed, vanuse mediaan oli 32,7 aastat, 47,3% olid asiaadid, 36,6% mustanahalised, 16,2% europiidest rassist ja 16,5% samaaegse HIV-infektsiooniga. Enamikul patsientidest olid kavernid (73,1%), neist mitu kaverni oli 55,3%-l patsientidest. Neist 543-st esmase efektiivsuspopulatsiooni (mITT populatsioon, määratletud kui patsiendid, kellel oli *M. tuberculosis*'e mikrobioloogilise külvi positiivne tulemus sõeluuringu või randomiseerimise ajal) patsientidest 12,5%-l olid patsientide *M. tuberculosis*'e isolaadid resistentsed rifampitsiini suhtes, kuid tundlikud isoniasiidide suhtes, 76,4%-l resistentsed vähemalt rifampitsiini ja isoniasiidide suhtes, ning 11%-l resistentsed rifampitsiini, isoniasiidide ja kas teise rea süstitava ravimi või fluorokinoloonide suhtes.

Tabelis 4 on näidatud soodsa või ebasoodsa tulemusega patsientide osakaal 76. nädalal uuringu STREAM 2. osas (III faas). Soodsa tulemusega osalejate osakaal 76. nädalal oli 82,7% rühmas C, võrreldes 71,1%-ga rühmas B. Mõlemas rühmas oli ebasoodsa tulemuse peamiseks põhjuseks määratud raviskeemi pikendamine või muutmine. Uuringut piiras selle avatud ülesehitus; ravi ebaõnnestumise, kordumise või tõsise toksilisuse korral oli lubatud teha määratud raviskeemis muudatusi.

Tabel 4: Uuringu STREAM 2. osa (III faasi uuring) põhianalüüs

	mITT populatsioon	
	SIRTURO ^a (N = 196)	Aktiivne kontroll ^b (N = 187)
Soodsa tulemusega 76. nädalal n (%)	162 (82,7)	133 (71,1)
Ebasoodsa tulemusega 76. nädalal n (%)	34 (17,3)	54 (28,9)
Ebasoodsa tulemuse põhjused 76. nädalani ^c		
Ravi modifitseerimine või pikendamine	16 (8,2)	43 (23,0)
Puuduvad külvivastused 76. nädala aknas	12 (6,1%)	7 (3,7)
Surnud 76. nädalaks	5 (2,6)	2 (1,1)
Vähemalt üks kahest külvist positiivse vastusega 76. nädalal	1 (0,5)	2 (1,1)

mITT = modifitseeritud ravikavatsuslik

^a Rühm C, 40-nädalane täielikult suukaudne ravi SIRTURO, levofloksatsiini, klofasimiini, etambutooli ja pürasiinamiidiga, lisaks suures annuses isoniasiidide ja protioonamiidiga esimesel 16 nädalal (intensiivne faas).

^b Rühm B, 40-nädalane kontrollrühma ravi moksifloksatsiini või levofloksatsiini, klofasimiini, etambutooli, pürasiinamiidiga, lisaks süstitava kanamütsiini, suures annuses isoniasiidide ja protioonamiidiga esimesel 16 nädalal (intensiivne faas).

^c Patsiendid klassifitseeriti vastavalt esimesele sündmusele, mis muutis patsiendi tulemuse ebasoodsaks. Kõigist 76. nädalal ebasoodsa tulemusega patsientidest kontrollrühmas oli 29. patsiendil muudetud neile määratud ravi, mis sisaldas SIRTURO't osana päästvast raviskeemist.

Surmajuhude esinemissagedus oli ravirühmade vahel sarnane kuni 132. nädalani. 40-nädalases SIRTURO rühmas suri 11/211 (5,2%) patsienti; kõige sagedam surmapõhjus oli seotud TB-ga (5 patsienti). 40-nädalases aktiivse kontrolli rühmas suri 8/202 (4,0%) patsienti, sh 4 patsienti 29-st, kes said SIRTURO't osana päästvast ravist; kõige sagedam surma põhjus oli seotud respiratoorse patoloogiaga. Fataalsete kõrvaltoimete osakaalu kohandatud erinevus 40-nädalase SIRTURO rühma ja 40-nädalase aktiivse kontrolli rühma vahel oli 1,2% [95% CI (-2,8%; 5,2%)].

Lapsed

SIRTURO farmakokineetikat, ohutust ja taluvust kasutamisel koos baasraviskeemiga hinnati uuringus C211, mis oli üheharuline avatud paljude kohortidega II faasi uuring 45 patsiendil, kellel oli kinnitatud või tõenäoline vähemalt rifampitsiini suhtes resistentsse *M. tuberculosis*'e poolt põhjustatud kopsu TB.

Lapsed (12-aastased kuni alla 18-aastased)

Viieteistkümne patsiendi mediaanne vanus oli 16 aastat (vahemik: 14 kuni 17 aastat), kehakaal 38...75 kg, uuritavatest 80% olid naissoost, 53% mustanahalised, 33% europiidsest rassist ja 13% asiaadid. Patsiendid pidid saama ravi SIRTURO'ga vähemalt 24 nädalat manustatuna 400 mg üks kord ööpäevas esimese kahe nädala jooksul ning 200 mg kolm korda nädalas järgneva 22 nädala jooksul, kasutades 100 mg tablette.

Ravieelselt kopsu TB MGIT-külvi positiivse tulemusega patsientide alarühmas saavutati SIRTURO't sisaldava raviskeemiga 24. nädalaks külvi muutumine negatiivseks 87,5%-l (7/8 hinnatava MGIT-külviga patsiendist) patsientidest, mis püsis 120. nädalal.

Lapsed (5-aastased kuni alla 12-aastased)

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

Ravieelselt kopsu TB MGIT-külvi positiivse tulemusega patsientide alarühmas saavutati SIRTURO't sisaldava raviskeemiga 24. nädalaks külvi muutumine negatiivseks 100%-l (3/3 hinnatava MGIT-külviga patsiendist) patsientidest, mis püsis 120. nädalal.

Lapsed (2-aastased kuni alla 5-aastased)

Viieteistkümne patsiendi mediaanne vanus oli 3,8 aastat (vahemik 2,0 kuni 4,9 aastat), kehakaal 10...16 kg, uuritavatest 47% olid naissoost, 27% mustanahalised ja 73% asiaadid. Patsiendid pidid saama ravi SIRTURO'ga vähemalt 24 nädalat manustatuna 80...120 mg üks kord ööpäevas esimese kahe nädala jooksul ning 40...60 mg kolm korda nädalas järgneva 22 nädala jooksul, kasutades 20 mg tablette.

Sellel ühel patsiendil, kellel oli ravieelselt kopsu TB MGIT-külvi positiivne tulemus saavutati SIRTURO't sisaldava raviskeemiga 24. nädalaks külvi muutumine negatiivseks (1/1 hinnatava MGIT-külviga patsiendist), mis püsis 120. nädalal.

Euroopa Ravimiamet on peatanud kohustuse esitada SIRTURO'ga läbi viidud uuringute tulemused laste ühe või mitme alarühma kohta vähemalt rifampitsiini ja isoniasiidid suhtes resistentse *M. tuberculosis*'e ravi korral (teave lastel kasutamise kohta: vt lõik 4.2).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Bedakviliini farmakokineetilisi omadusi on hinnatud tervetel täiskasvanutel ning 2-aastastel ja vanematel aktiivse TB-ga patsientidel. Vähemalt rifampitsiini ja isoniasiidid suhtes resistentse *M. tuberculosis*'e poolt põhjustatud kopsu TB-ga patsientidel oli ekspositsioon bedakviliinile madalam kui tervetel täiskasvanutel.

Kopsu TB-ga täiskasvanud patsientidel olid pärast 400 mg bedakviliini manustamist üks kord ööpäevas 2 nädala jooksul keskmine (SD) C_{max} ja AUC_{24h} , ng·h/ml, bedakviliini puhul vastavalt 3060 (1124) ng/ml ja 41 510 (15 064) ng·h/ml ning M2 metaboliidi puhul 326 (135) ng/ml ja 7267 (3029) ng·h/ml. Pärast 200 mg bedakviliini manustamist kolm korda nädalas 38 nädala jooksul olid keskmine (SD) C_{max} ja AUC_{168h} , ng·h/ml, bedakviliini puhul vastavalt 1787 (666) ng/ml ja 168 376 (74 476) ng·h/ml ning M2 metaboliidi puhul 246 (103) ng/ml ja 39 540 (17 220) ng·h/ml.

Imendumine

Maksimaalsed kontsentratsioonid vereplasmas (C_{max}) saavad tüüpiliselt ligikaudu 5 tundi pärast annustamist. C_{max} ja vereplasma aja-kontsentratsioonikõvera alune pindala (AUC) suurenesid proportsionaalselt kuni 700 mg ühekordse annuseni ja 400 mg-ni üks kord ööpäevas 14 päeva jooksul. Bedakviliini manustamine koos toiduga suurendas suhtelist biosaadavust ligikaudu kaks korda

võrreldes tühja kõhuga manustamisega. Seega tuleb bedakviliini võtta koos toiduga, et parandada ravimi suukaudset biosaadavust.

Jaotumine

Kõigil testitud liikidel, sh inimestel on bedakviliini seonduvus vereplasma proteiinidega > 99,9%. Aktiivse metaboliidi M2 seonduvus vereplasma valkudega on inimestel vähemalt 99,8%. Loomadel jaotuvad bedakviliin ja M2 ulatuslikult enamikku kudedest, kuid ajukoes on jaotumine siiski vähene.

Biotransformatsioon

CYP3A4 on peamine CYP isoen süüm, mis osaleb *in vitro* bedakviliini metabolismis ja M2 moodustumises ja metabolismis.

Bedakviliin ei inhibeeri *in vitro* olulisel määral ühegi testitud CYP450 ensüümi aktiivsust (CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8/9/10, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4, CYP3A4/5 ja CYP4A) ja ei indutseeri 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 saabuvad soolestikus pärast ravimi suukaudset manustamist. Selle leiu kliiniline tähendus on teadmata.

Eritumine

Prekliiniliste uuringute alusel elimineerub põhiline osa manustatud annusest väljaheitega. Kliinilistes uuringutes moodustas muutumatu bedakviliini renaalne eritumine < 0,001% annusest. See näitas, et muutumatu toimeaine renaalne eritumine on vähetähtis. C_{max} saavutamise järel vähenevad bedakviliini kontsentratsioonid trieksponentsiaalselt. Nii bedakviliini kui M2 keskmine terminaalne eliminatsiooni poolväärtusaeg on 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 osalejale (Child-Pugh B) näitas, et bedakviliini ja M2 ekspositsioonid (AUC_{672h}) olid 19% väiksemad võrreldes tervete osalejatega. 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 mõõduka 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 suureneda tänu muutustele toimeaine imendumises, jaotumises ja metabolismis, mille põhjuseks on neerufunktsiooni kõrvalekalded. Et bedakviliin seondub suurel määral vereplasma valkudele, siis on ebatõenäoline, et see elimineeruks olulisel määral vereplasmast hemodialüüsi või peritoneaaldialüüsi ajal.

Lapsed

Lastel vanuses 2 aastat kuni < 18 aastat, kes saavad ravi soovitatud kehakaalul põhineva annustamisskeemi alusel, on eeldatavad keskmised (90% eeldatav intervall) bedakviliini kontsentratsioonid vereplasmas (AUC_{168h}) 24. nädalal järgmised:

- 7 kg kuni < 15 kg: 123 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ (49,4 kuni 307 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$)
- 15 kg kuni < 30 kg: 152 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ (54,3 kuni 313 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$)
- 30 kuni 40 kg: 229 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ (68,0 kuni 484 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$)
- Üle 40 kg: 165 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ (51,2 kuni 350 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$)

Täiskasvanutel oli eeldatav keskmine bedakviliini kontsentratsioon vereplasmas (AUC_{168h}) 24. nädalal 127 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ (90% eeldatav intervall: 39,7 kuni 249 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$).

Alla 2-aastastel või vähem kui 7 kg kaaluvatel lastel ei ole SIRTURO farmakokineetikat välja selgitatud.

Eakad patsiendid

Populatsiooni farmakokineetika analüüs SIRTURO'ga ravi saanud tuberkuloosipatsientidel ei näidanud vanuse mõju bedakviliini farmakokineetikale.

Viiel patsiendil vanuses 65 kuni 69 aastat oli bedakviliini süsteemne ekspositsioon sarnane teistel täiskasvanutel täheldatuga.

Rass

Populatsiooni farmakokineetika analüüs SIRTURO'ga ravi saanud tuberkuloosipatsientidel näitas, et mustanahalistel patsientidel oli bedakviliini ekspositsioon väiksem kui teistesse rassikategooriatesse kuuluvatel patsientidel. See bedakviliini madalam ekspositsioon mustanahalistel patsientidel ei seostunud kliinilistes uuringutes väiksema efektiivsusega ning annust ei ole vaja kohandada.

Sugu

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

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

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

Rottide kartsinogeensuse uuringus ei 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 kopsu TB-ga patsientidel, 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 spermatosoidide hulka munandimanustes. 6-kuulise ravi järel bedakviliiniga ei leitud struktuurseid kõrvalekaldeid testistes ega munandimanustes. Rottidel ja küülikutel ei leitud bedakviliini kasutamisega seoud toimeid arengutoksilisuse parameetritele. Vastavad ekspositsioonid vereplasmas (AUC) olid rottidel inimestega võrreldes kahekordsed. Pre- ja postnataalse arengu uuringus ei täheldatud rottidel kõrvaltoimeid emaslooma vereplasma ekspositsioonidel (AUC), mis olid sarnased inimeste ekspositsioonile ja järglaskonna ekspositsioonide korral, mis ületasid kolmekordselt ekspositsiooni täiskasvanud inimestel. Emasloomade ravi bedakviliiniga ei mõjutanud ühelgi annusetasemel F1 põlvkonna loomade seksuaalset küpsemist, käitumuslikku arengut, paaritumiskäitumist, fertiilsuse ja reproduktiivsuse määrasid. Suureannuselistes rühmades täheldati järglaskonna väiksemat kehakaalu laktatsiooni perioodil pärast bedakviliiniga kokkupuutumist rinnapiima kaudu, mis ei olnud *in utero* ekspositsiooni tagajärg. Bedakviliini kontsentratsioonid rinnapiimas olid 6 kuni 12 korda kõrgemad maksimaalsest kontsentratsioonist emaslooma vereplasmas.

Juveniilsete rottide toksilisuse uuringus oli täheldatavat kahjulikku toimet mitteavaldav tase (NOAEL, *no observed adverse effect level*) 15 mg/kg ööpäevas (maksimaalne annus 45 mg/kg ööpäevas), võttes aluseks difuusse põletiku ja/või skeletilihaste (pöörduva), söögitoru (pöörduva) ja keele (pöörduva) degeneratsiooni, maksa (pöörduva) hüpertroofia ja kortikomedullaarse renaalse mineralisatsiooni (osaline taastumine isasloomadel ja taastumise puudumine emasloomadel 8 nädala jooksul pärast ekspositsiooni lõppu) leiud. NOAEL vastab vereplasma AUC_{24h} väärtustele 13,1 ja 35,6 µg·h/ml bedakviliini (~0,7 x kliiniline annus) ning 10,5 ja 16,3 µg·h/ml bedakviliini *N*-monodesmetüülmetaboliidi (M2) puhul vastavalt isas- ja emasloomadel (~1,8 x kliiniline annus).

Keskkonnariski hindamine

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

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

SIRTURO 20 mg tablett

Mikrokristalliline tselluloos
Krospovidoon
Kolloidne veevaba ränidioksiid
Hüpromelloos
Polüsorbaat 20
Naatriumstearüülfumaraat

SIRTURO 100 mg tablett

Laktoosmonohüdraat
Maisitärklis
Hüpromelloos
Polüsorbaat 20
Mikrokristalliline tselluloos
Naatriumkroskarmelloos
Kolloidne veevaba ränidioksiid
Magneesiumstearaat

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

SIRTURO 20 mg tabletid

- 3 aastat.

SIRTURO 100 mg tabletid

- 3 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel temperatuuri eritingimusi.

SIRTURO 20 mg tabletid

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

SIRTURO 100 mg tabletid

Hoida originaalpakendis, valguse eest kaitstult.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

SIRTURO 20 mg tabletid

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

SIRTURO 100 mg tabletid

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

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

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

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

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

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

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

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/13/901/001

EU/1/13/901/002

EU/1/13/901/003

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 5. märts 2014

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 21. november 2023

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

PP.KK.202A

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel:

<https://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**

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.

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**VÄLISKARP****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

SIRTURO 20 mg tabletid
bedaquilinum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

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

3. ABIAINED

Lisainfot vt pakendi infolehest.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

60 tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne.

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

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

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

Kõlblik kuni

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

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

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

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

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS
--

Janssen Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgia

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/13/901/003

13. PARTII NUMBER

Partii nr

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)
--

sirturo 20 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-VÖÖTKOOD
--

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED
--

PC
SN
NN

SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**PUDELI SILT****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

SIRTURO 20 mg tabletid
bedaquilinum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

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

3. ABIAINED**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

60 tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne.

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

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

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

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

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

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

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

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS
--

Janssen Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgia

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/13/901/003

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)
--

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

VÄLISKARP

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

SIRTURO 100 mg tabletid
bedaquilinum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

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

3. ABIAINED

Sisaldab laktoosmonohüdraati.
Lisainfot vt pakendi infolehest.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

188 tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne.

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

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKUSAEG

Kõlblik kuni

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida originaalpakendis, valguse eest kaitstult.

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

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

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS
--

Janssen Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgia

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/13/901/001

13. PARTII NUMBER

Partii nr

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)
--

sirturo 100 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-VÖÖTKOOD
--

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED
--

PC
SN
NN

SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**PUDELI SILT****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

SIRTURO 100 mg tabletid
bedaquilinum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

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

3. ABIAINED

Sisaldab laktoosmonohüdraati.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

188 tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne.

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

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

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

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida originaalpakendis, valguse eest kaitstult.

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

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

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS
--

Janssen Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgia

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/13/901/001

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)
--

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**VÄLISKARP****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

SIRTURO 100 mg tabletid
bedaquilinum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

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

3. ABIAINED

Sisaldab laktoosmonohüdraati.
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. KÕLBIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave patsiendile

SIRTURO, 20 mg tabletid bedakviliin (*bedaquilinum*)

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 vähemalt rifampitsiini ja isoniasiidid, mis on samuti antibiootikumid, suhtes.

SIRTURO't võetakse alati koos teiste tuberkuloosi ravimitega.

Seda kasutatakse täiskasvanutel ja lastel (2-aastased ja vanemad, kehakaaluga vähemalt 7 kg).

2. Mida on vaja teada enne SIRTURO võtmist

SIRTURO't ei tohi võtta

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

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

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

- kui teil on kunagi olnud kõrvalekalded südame elektrokardiogrammil (EKG) või südamepuudulikkus;
- kui teil on isiklikus või perekondlikus anamneesis südamehaigus, mida nimetatakse kaasasündinud pikenenud QT-intervalli sündroomiks;
- kui te võtate mis tahes teisi ravimeid, sest mõned võivad suurendada kõrvaltoimete riski;
- kui teil on kilpnäärme funktsiooni langus. See on nähtav vereanalüüsis;
- kui teil on maksahaigus või kui te joote regulaarselt alkoholi;
- kui teil on veres vähenenud kaaliumisisaldus. See on nähtav vereanalüüsis;
- 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 südame EKG-l (nimetatakse QT-intervalli pikenemiseks) või maksaensüümide aktiivsuse suurenemiseks (nähtav vereanalüüsid). Enne SIRTURO võtmist pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

Ärge andke seda ravimit alla 2-aastastele või vähem kui 7 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 vähemalt rifampitsiini ja isoniasiidid suhtes resistentse *M. tuberculosis*'e poolt põhjustatud kopsutuberkuloosiga patsientide raviks ning mis võivad anda koostoimeid SIRTURO'ga:

Ravim (toimeaine nimetus)	Ravimi kasutamise eesmärk
rifampitsiin, rifapentiin, rifabutiin	teatud infektsioonide, nt tuberkuloosi raviks (mükobakterivastased ained)
efavirens, etraviriin	HIV infektsiooni raviks (retroviirusvastased mittenukleosiidsed pöördtranskriptaasi inhibiitorid)
karbamasepiin, fenütoiin	epileptiliste krampide raviks (krambiravimid)
naistepuna ürt (<i>Hypericum perforatum</i>)	taimne ravim ärevuse vähendamiseks

SIRTURO koos alkoholiga

SIRTURO võtmise ajal ärge tarvitage alkoholi.

Rasedus ja imetamine

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

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

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

3. Kuidas SIRTURO't võtta

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

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

Kasutamine lastel (2-aastased ja vanemad, kehakaaluga 7 kg kuni vähem kui 10 kg)

Kui palju ravimit võtta

Te võtate SIRTURO't 24-nädalase ravikuurina.

Esimesed 2 nädalat:

- Võtke 80 mg üks kord ööpäevas.

Alates 3. nädalast kuni 24. nädalani:

- Võtke 40 mg üks kord ööpäevas, iga nädal ainult kolmel päeval.
- SIRTURO manustamiskordade vahele peab alati jääma vähemalt 48 tundi. Näiteks võite alates 3. nädalast võtta SIRTURO't iga nädala esmaspäeval, kolmapäeval ja reedel.

Kasutamine lastel (2-aastased ja vanemad, kehakaaluga 10 kg kuni vähem kui 15 kg)

Kui palju ravimit võtta

Te võtate SIRTURO't 24-nädalase ravikuurina.

Esimesed 2 nädalat:

- Võtke 120 mg **üks kord ööpäevas**.

Alates 3. nädalast kuni 24. nädalani:

- Võtke 60 mg üks kord ööpäevas, **iga nädal ainult kolmel päeval**.
- SIRTURO manustamiskordade vahele peab alati jääma vähemalt 48 tundi. Näiteks võite alates 3. nädalast võtta SIRTURO't iga nädala esmaspäeval, kolmapäeval ja reedel.

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

Kui palju ravimit võtta

Te võtate SIRTURO't 24-nädalase ravikuurina.

Esimesed 2 nädalat:

- Võtke 160 mg **üks kord ööpäevas**.

Alates 3. nädalast kuni 24. nädalani:

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

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

Kui palju ravimit võtta

Te võtate SIRTURO't 24-nädalase ravikuurina.

Esimesed 2 nädalat:

- Võtke 200 mg **üks kord ööpäevas**.

Alates 3. nädalast kuni 24. nädalani:

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

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

Kui palju ravimit võtta

Te võtate SIRTURO't 24-nädalase ravikuurina.

Esimesed 2 nädalat:

- Võtke 400 mg **üks kord ööpäevas**.

Alates 3. nädalast kuni 24. nädalani:

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

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

Kuidas seda ravimit võtta

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

Kui te olete võimeline tablette neelama

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

Kui te ei ole võimeline tablette neelama

- Kui te ei ole võimeline tablette neelama, võite teha järgmist:

- **Segage veega:** segage kuni 5 tabletti ühe teelusikatäie veega kuni täieliku segunemiseni.
 - Neelake segu kohe alla **või**
 - Et kergendada SIRTURO võtmist, võite lisada veel vähemalt ühe teelusikatäie vett (või muud jooki) või pehmet toitu ja läbi segada.
 - Segamiseks võib kasutada järgmisi jooke: vesi, piimatooted, õunamahl, apelsinimahl, jõhvikamahl või karboniseeritud joogid. Segamiseks võib kasutada järgmisi pehmeid toite: jogurt, õunakaste, purustatud banaanid või puder.
 - Neelake segu kohe alla.
 - Korrake seda täiendavate tablettidega, kuni olete saanud kogu annuse.
 - Veendumaks, et tabletitükke ei jää toidunõu külge, loputage seda veel joogiga või lisage pehmet toitu ja neelake saadud segu kohe alla.
- **Purustage tabletid ja segage pehme toiduga:** võite kasutada selliseid pehmeid toite, nagu jogurt, õunakaste, purustatud banaanid või puder. Neelake segu kohe alla. Veendumaks, et tabletitükke ei jää toidunõu külge, lisage veel pehmet toitu ja neelake segu kohe alla.
- **Toitmissond:** SIRTURO 20 mg tablette võib manustada ka teatud toitmissondide kaudu. Küsige oma tervishoiutöötajalt täpsemaid juhiseid, kuidas õigesti manustada tablette toitmissondi kaudu.

Kui te võtate SIRTURO't rohkem, kui ette nähtud

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

Kui te unustate SIRTURO't võtta

Esimese kahe nädala jooksul

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

Alates kolmandast nädalast

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

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

Kui te lõpetate SIRTURO võtmise

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

Annuste vahelejätmine või täieliku ravikuuri mitteläbimine võivad

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

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

4. Võimalikud kõrvaltoimed

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

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

- kõrvalekalded EKG-l, mida nimetatakse „QT-intervalli pikenemiseks“. Rääkige kohe arstile, kui te olete minestanud;

- maksaensüümide aktiivsuse suurenemine (nähtav vereanalüüsides);
- peavalu;
- liigesevalu;
- pearinglustunne;
- iiveldus või oksendamine.

Sage (võib esineda kuni 1 inimesel 10st):

- kõhulahtisus;
- lihaste hellus või valulikkus, mis ei ole põhjustatud füüsilisest koormusest.

Kõrvaltoimetest teatamine

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

5. Kuidas SIRTURO't säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

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

Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

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

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

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida SIRTURO sisaldab

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

Kuidas SIRTURO välja näeb ja pakendi sisu

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

Plastpudelis on 60 tabletti.

Müügiloa hoidja

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

Tootja

Janssen Pharmaceutica NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgia

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

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

Janssen-Cilag GmbH
Tel: 0800 086 9247 / +49 2137 955 6955
jancil@its.jnj.com

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

AM MANGION LTD
Tel: +356 2397 6000

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

Johnson & Johnson d.o.o.
Tel: +386 1 401 18 00
JNJ-SI-safety@its.jnj.com

Ísland

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

Slovenská republika

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

Italia

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Ατδ
Τηλ: +357 22 207 700

Sverige

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

Latvija

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

Infoleht on viimati uuendatud

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

Pakendi infoleht: teave patsiendile

SIRTURO, 100 mg tabletid bedakviliin (*bedaquilinum*)

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 vähemalt rifampitsiini ja isoniasiidid, mis on samuti antibiootikumid, suhtes.

SIRTURO't võetakse alati koos teiste tuberkuloosi ravimitega.

Seda kasutatakse täiskasvanutel ja lastel (2-aastased ja vanemad, kehakaaluga vähemalt 7 kg).

Patsientidel kehakaaluga vähem kui 15 kg tuleb õige annuse saavutamiseks kasutada SIRTURO 20 mg tablette.

2. Mida on vaja teada enne SIRTURO võtmist

SIRTURO't ei tohi võtta

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

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

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

- kui teil on kunagi olnud kõrvalekalded südame elektrokardiogrammil (EKG) või südamepuudulikkus;
- kui teil on isiklikus või perekondlikus anamneesis südamehaigus, mida nimetatakse kaasasündinud pikenenud QT-intervalli sündroomiks;
- kui te võtate mis tahes teisi ravimeid, sest mõned võivad suurendada kõrvaltoimete riski;
- kui teil on kilpnäärme funktsiooni langus. See on nähtav vereanalüüsis;
- kui teil on maksahaigus või kui te joote regulaarselt alkoholi;
- kui teil on veres vähenenud kaaliumisisaldus. See on nähtav vereanalüüsis;
- 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 südame EKG-l (nimetatakse QT-intervalli pikenemiseks) või maksaensüümide aktiivsuse suurenemiseks (nähtav vereanalüüsides). Enne SIRTURO võtmist pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

Ärge andke seda ravimit alla 2-aastastele või vähem kui 7 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 vähemalt rifampitsiini ja isoniasiidid suhtes resistentse *M. tuberculosis*'e poolt põhjustatud kopsutuberkuloosiga patsientide raviks ning mis võivad anda koostoimeid SIRTURO'ga:

Ravim (toimeaine nimetus)	Ravimi kasutamise eesmärk
rifampitsiin, rifapentiin, rifabutiin	teatud infektsioonide, nt tuberkuloosi raviks (mükobakterivastased ained)
efavirens, etraviriin	HIV infektsiooni raviks (retroviirusvastased mittenukleosiidsed pöördtranskriptaasi inhibiitorid)
karbamasepiin, fenütoiin	epileptiliste krampide raviks (krambiravimid)
naistepuna ürt (<i>Hypericum perforatum</i>)	taimne ravim ärevuse vähendamiseks

SIRTURO koos alkoholiga

SIRTURO võtmise ajal ärge tarvitage alkoholi.

Rasedus ja imetamine

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

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

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

SIRTURO sisaldab laktoosi

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

3. Kuidas SIRTURO't võtta

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

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

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

Kui palju ravimit võtta

Te võtate SIRTURO't 24-nädalase ravikuurina.

Esimesed 2 nädalat:

- Võtke 160 mg üks kord ööpäevas.

Alates 3. nädalast kuni 24. nädalani:

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

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

Kui palju ravimit võtta

Te võtate SIRTURO't 24-nädalase ravikuurina.

Esimesed 2 nädalat:

- Võtke 200 mg üks kord ööpäevas.

Alates 3. nädalast kuni 24. nädalani:

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

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

Kui palju ravimit võtta

Te võtate SIRTURO't 24-nädalase ravikuurina.

Esimesed 2 nädalat:

- Võtke 400 mg üks kord ööpäevas.

Alates 3. nädalast kuni 24. nädalani:

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

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

Kuidas seda ravimit võtta

- Võtke SIRTURO't alati 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 niipea kui võimalik.
- Jätkake kolm korda nädalas vastavalt raviskeemile.
- Veenduge, et vahelejäädud annuse ja järgmise plaanilise annuse vahele jääb vähemalt 24 tundi.
- Ärge võtke 7-päevase perioodi jooksul rohkem kui annus, mis on teile üheks nädalaks välja kirjutatud.

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

Kui te lõpetate SIRTURO võtmise

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

Annuste vahelejätmise või täieliku ravikuuri mitteläbimine võivad

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

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

4. Võimalikud kõrvaltoimed

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

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

- kõrvalekaldeid EKG-l, mida nimetatakse „QT-intervalli pikenemiseks“. Rääkige kohe arstile, kui te olete minestanud;
- maksaensüümide aktiivsuse suurenemine (nähtav vereanalüüsides);
- peavalu;
- liigesevalu;
- pearinglustunne;
- iiveldus või oksendamine.

Sage (võib esineda kuni 1 inimesel 10st):

- kõhulahtisus;
- lihaste hellus või valulikkus, mis ei ole põhjustatud füüsilisest koormusest.

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt V lisa) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas SIRTURO't säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

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

Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Hoidke SIRTURO't originaalpakendis, valguse eest kaitstult.

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

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida SIRTURO sisaldab

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

Kuidas SIRTURO välja näeb ja pakendi sisu

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

Plastpudelis on 188 tabletti.

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

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Müügiloo 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 müügiloo hoidja kohaliku esindaja poole:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

AM MANGION LTD
Tel: +356 2397 6000

Deutschland

Janssen-Cilag GmbH
Tel: 0800 086 9247 / +49 2137 955 6955
jancil@its.jnj.com

Nederland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Ατδ
Τηλ: +357 22 207 700

Latvija

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

Johnson & Johnson d.o.o.
Tel: +386 1 401 18 00
JNJ-SI-safety@its.jnj.com

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Infoleht on viimati uuendatud

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