janssen

SIRTURO® 20 mg/100 mg Tabletten

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

SIRTURO® 20 mg Tabletten
SIRTURO® 100 mg Tabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

SIRTURO 20 mg Tabletten

Jede Tablette enthält Bedaquilinfumarat entsprechend 20 mg Bedaquilin.

SIRTURO 100 mg Tabletten

Jede Tablette enthält Bedaquilinfumarat entsprechend 100 mg Bedaquilin.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

Jede 100-mg-Tablette enthält 145 mg Lactose (als Monohydrat).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

SIRTURO 20 mg Tabletten

Tablette.

Unbeschichtete, weiße bis fast weiße längliche Tablette (12,0 mm lang × 5,7 mm breit) mit beidseitiger Bruchkerbe und der Prägung „2“ und „0“ auf der einen Seite und glatt auf der anderen Seite.

Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

SIRTURO 100 mg Tabletten

Tablette.

Unbeschichtete, weiße bis fast weiße runde bikonvexe Tablette mit einem Durchmesser von 11 mm und der Prägung „T“ über „207“ auf der einen Seite und „100“ auf der anderen Seite.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

SIRTURO wird bei erwachsenen und pädiatrischen Patienten (im Alter von 5 Jahren bis unter 18 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 15 kg) mit pulmonaler Tuberkulose (TB) infolge einer Infektion mit *Mycobacterium tuberculosis* mit Resistenz gegen mindestens Rifampicin und Isoniazid als Teil einer geeigneten Kombinationstherapie angewendet.
Die offiziellen Leitlinien für den angemessenen Gebrauch von antibakteriellen Wirkstoffen sind zu berücksichtigen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Therapie mit SIRTURO muss von einem Arzt mit Erfahrung in der Behandlung von TB infolge einer Infektion mit *M. tuberculosis* mit Resistenz gegen mindestens Rifampicin und Isoniazid initiiert und überwacht werden.

Bei der Auswahl einer geeigneten Kombinationstherapie sind die WHO-Leitlinien zu berücksichtigen.

SIRTURO darf nur in Kombination mit anderen Arzneimitteln angewendet werden, gegen die sich das Patientenisolat *in vitro* als empfindlich erwiesen hat oder gegen die es wahrscheinlich empfindlich sein wird. Bezüglich der spezifischen Dosierungsempfehlungen sind die Fachinformationen der Arzneimittel, die in Kombination mit SIRTURO angewendet werden, heranzuziehen.

Es wird empfohlen, SIRTURO unter direkter Überwachung [*directly observed therapy* (DOT)] anzuwenden.

Dosierung

Erwachsene

Die empfohlene Dosierung von SIRTURO bei Erwachsenen (18 Jahre und älter) ist in Tabelle 1 dargestellt.

Siehe Tabelle 1

Die Gesamtdauer der Behandlung mit SIRTURO beträgt 24 Wochen. SIRTURO soll mit einer Mahlzeit eingenommen werden.

Kinder und Jugendliche

Die empfohlene Dosierung von SIRTURO bei Kindern und Jugendlichen (5 Jahre bis unter 18 Jahre) basiert auf dem Körpergewicht und ist in Tabelle 2 dargestellt.

Siehe Tabelle 2

Die Gesamtdauer der Behandlung mit SIRTURO beträgt 24 Wochen. SIRTURO soll zusammen mit einer Mahlzeit eingenommen werden.

Behandlungsdauer
Die gesamte Behandlungsdauer mit SIRTURO beträgt 24 Wochen. Wenn die Behandlung mit SIRTURO für eine Dauer von mehr als 24 Wochen als notwendig erachtet wird, kann die Behandlung bei Erwachsenen mit einer Dosis von 200 mg dreimal pro Woche bis zu 40 Wochen fortgesetzt werden (siehe Abschnitte 4.8 und 5.1).

Ausgelassene Dosen
Die Patienten müssen darauf hingewiesen werden, SIRTURO genau wie verschrieben über die gesamte Behandlungsdauer einzunehmen.

Wenn während der ersten zwei Behandlungswochen eine Dosis ausgelassen wurde, sollten die Patienten die ausgelassene Dosis nicht mehr einnehmen, sondern mit dem gewohnten Dosierungsschema am nächsten Tag fortfahren.

Wenn von Woche drei an eine Dosis ausgelassen wurde, sollten die Patienten die ausgelassene Dosis so bald wie möglich einnehmen und dann das Dosierungsschema mit drei Einnahmen pro Woche wieder aufnehmen. Die Gesamtdosis von SIRTURO über einen Zeitraum von 7 Tagen sollte die empfohlene Wochendosis nicht überschreiten (mit mindestens 24 Stunden zwischen jeder Einnahme).

Ältere Menschen
Bisher liegen nur sehr begrenzte Erfahrungen mit der Therapie von SIRTURO bei älteren Patienten vor (siehe Abschnitt 5.2).

Leberfunktionsstörung
Bei Patienten mit geringer oder mäßiger Leberfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung von SIRTURO erforderlich (siehe Abschnitt 5.2). Dennoch muss SIRTURO bei Patienten mit mäßiger Leberfunktionsstörung mit Vorsicht angewendet werden (siehe Abschnitt 5.2). Da SIRTURO bisher nicht bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung untersucht wurde, wird die Anwendung bei diesen Patienten nicht empfohlen.

Nierenfunktionsstörung
Bei Patienten mit geringer oder mäßiger Nierenfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich. Bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min) oder terminaler Niereninsuffizienz, die eine Hämodialyse oder Peritonealdialyse erforderlich macht, sollte SIRTURO mit Vorsicht angewendet werden (siehe Abschnitt 5.2).

Tabelle 1: Empfohlene Dosierung von SIRTURO bei Erwachsenen

Population	Dosierungsempfehlung	
	Woche 1 bis 2	**Woche 3 bis 24**
Erwachsene (18 Jahre und älter)	400 mg oral **einmal täglich**	200 mg oral **dreimal pro Woche**[a]

[a] Mindestens 48 Stunden zwischen den Dosen

Tabelle 2: Empfohlene Dosierung von SIRTURO bei Kindern und Jugendlichen (5 Jahre bis unter 18 Jahre)

Körpergewicht	Dosierungsempfehlung	
	Woche 1 bis 2	**Woche 3 bis 24**
Größer oder gleich 15 kg bis weniger als 20 kg	160 mg oral **einmal täglich**	80 mg oral **dreimal pro Woche**[a]
Größer oder gleich 20 kg bis weniger als 30 kg	200 mg oral **einmal täglich**	100 mg oral **dreimal pro Woche**[a]
Größer oder gleich 30 kg	400 mg oral **einmal täglich**	200 mg oral **dreimal pro Woche**[a]

[a] Mindestens 48 Stunden zwischen den Dosen

Juni 2024 100121315

Kinder und Jugendliche
Die Sicherheit und Wirksamkeit von SIRTURO bei Kindern im Alter unter 5 Jahren oder mit einem Körpergewicht von unter 15 kg ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

SIRTURO kann in das Behandlungsregime von Kindern im Alter von 5 Jahren oder älter und mit einem Körpergewicht von mindestens 15 kg mit bestätigter oder wahrscheinlicher pulmonaler TB infolge einer Infektion mit *M. tuberculosis* mit Resistenz gegen mindestens Rifampicin und Isoniazid aufgenommen werden, deren Diagnose aufgrund klinischer Anzeichen und Symptome einer pulmonalen TB-Erkrankung erfolgte, die in einem entsprechenden epidemiologischen Kontext steht und mit internationalen/lokalen Leitlinien übereinstimmt (siehe Abschnitt 4.1).

Art der Anwendung

SIRTURO soll zusammen mit einer Mahlzeit eingenommen werden, da die Einnahme mit einer Mahlzeit die orale Bioverfügbarkeit um ca. das 2-Fache erhöht (siehe Abschnitt 5.2). Es gibt eine Art der Anwendung der SIRTURO 100 mg Tablette und vier verschiedene Arten der Anwendung der SIRTURO 20 mg Tablette. Jede Art der Anwendung erfordert die Einnahme von SIRTURO zusammen mit einer Mahlzeit.

SIRTURO 100 mg Tabletten
SIRTURO 100 mg Tabletten sollen unzerkaut mit Wasser geschluckt und zusammen mit einer Mahlzeit eingenommen werden.

SIRTURO 20 mg Tabletten
Anwendung der 20 mg Tabletten bei Patienten, die ganze Tabletten schlucken ***können:***

SIRTURO 20 mg Tabletten sollen ganz oder entlang der funktionellen Bruchkerbe geteilt in zwei gleichen Hälften mit Wasser geschluckt und zusammen mit einer Mahlzeit eingenommen werden.

Anwendung der 20 mg Tabletten bei Patienten, die ganze Tabletten ***nicht*** *schlucken* ***können:***

In Wasser dispergiert und mit einem Getränk oder Weichkost eingenommen
Bei Patienten, die Schwierigkeiten haben, ganze Tabletten zu schlucken, kann die SIRTURO 20 mg Tablette in Wasser dispergiert angewendet werden. Zur Erleichterung der Einnahme kann die in Wasser dispergierte Mischung mit einem Getränk (z. B. Wasser, Milchprodukt, Apfelsaft, Orangensaft, Cranberrysaft oder kohlensäurehaltiges Getränk) oder Weichkost (z. B. Joghurt, Apfelmus, Bananenpüree oder Haferbrei) wie folgt weiter vermengt werden:

- Tabletten in Wasser (maximal 5 Tabletten in 5 ml Wasser) in einem Trinkbecher dispergieren.
- Den Inhalt des Bechers gut mischen, bis die Tabletten vollständig dispergiert sind, und dann den Inhalt des Bechers sofort oral zusammen mit einer Mahlzeit einnehmen. Um die Einnahme zu erleichtern, kann die in Wasser dispergierte Mischung mit mindestens 5 ml Getränk oder 1 Teelöffel Weichkost weiter gemischt und dann der Inhalt des Bechers sofort eingenommen werden.
- Wenn für die Gesamtdosis mehr als 5 Tabletten erforderlich sind, die obigen Zubereitungsschritte mit der entsprechenden Anzahl zusätzlicher Tabletten wiederholen, bis die gewünschte Dosis erreicht ist.
- Um sicherzustellen, dass keine Tablettenreste im Becher zurückbleiben, mit einem Getränk spülen oder weitere Weichkost hinzufügen und den Becherinhalt sofort einnehmen.

Zerkleinert und mit Weichkost gemischt
Die SIRTURO 20 mg Tablette kann unmittelbar vor der Anwendung zerkleinert und mit Weichkost (z. B. Joghurt, Apfelmus, Bananenpüree oder Haferbrei) gemischt und eingenommen werden. Um sicherzustellen, dass keine Tablettenreste in dem Behältnis zurückbleiben, weitere Weichkost hinzufügen und den Inhalt sofort einnehmen.

Informationen zur Anwendung über eine Ernährungssonde finden Sie in Abschnitt 6.6.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Es liegen keine klinischen Daten zur Anwendung von SIRTURO vor, bei:

- extrapulmonaler TB (z. B. des zentralen Nervensystems, der Knochen)
- Infektionen durch andere Mykobakterien als *M. tuberculosis*
- latenter Infektion mit *M. tuberculosis*

Es liegen keine Daten zur Anwendung von SIRTURO als Teil einer Kombinationstherapie zur Behandlung der Tuberkulose verursacht durch arzneimittelempfindliche *M. tuberculosis* vor.

Bedaquilinresistenz

Um der Entwicklung einer Bedaquilinresistenz vorzubeugen, sollte Bedaquilin nur in einer für die Behandlung von pulmonaler TB infolge einer Infektion mit *M. tuberculosis* mit Resistenz gegen mindestens Rifampicin und Isoniazid geeigneten Kombinationstherapie verwendet werden, die von offiziellen Leitlinien, wie die der WHO, empfohlen wird (siehe Abschnitt 4.2).

QT-Verlängerung

Da SIRTURO das QT-Intervall verlängern kann, sollte vor Behandlungsbeginn mit SIRTURO und danach mindestens einmal monatlich ein Elektrokardiogramm (EKG) gemacht werden, um das QTc-Intervall zu überwachen. Serum-Kalium-, -Calcium- und -Magnesiumwerte sollten vor Behandlungsbeginn bestimmt und bei Abweichungen von den Normwerten korrigiert werden. Bei Nachweis einer QT-Verlängerung, sollten die Elektrolyte weiterhin überwacht werden (siehe Abschnitte 4.5 und 4.8).

Die Initiierung einer Behandlung mit SIRTURO wird unter folgenden Umständen nicht empfohlen, es sei denn, es wird davon ausgegangen, dass der Nutzen von Bedaquilin die potenziellen Risiken überwiegt:

- bei Herzinsuffizienz
- bei mit der Fridericia-Formel korrigiertem QT-Intervall (QTcF) > 450 ms (bestätigt durch wiederholte EKGs)
- bei angeborener QT-Verlängerung in der Eigen- oder Familienanamnese
- bei bestehender oder anamnestischer Hypothyreose
- bei bestehender oder anamnestischer Bradyarrhythmie
- bei anamnestischer Torsade-de-pointes-Tachykardie
- bei Hypokaliämie

Wird Bedaquilin zusammen mit anderen Arzneimitteln angewendet, die das QT-Intervall verlängern (einschließlich Clofazimin, Delamanid oder Fluorchinolonen), wird eine additive Wirkung auf die QT-Verlängerung erwartet (siehe Abschnitt 4.5). Eine Behandlung mit SIRTURO kann nach einer günstigen Nutzen-Risiko-Bewertung und unter EKG-Überwachung in Betracht gezogen werden.

Die Behandlung mit SIRTURO muss abgebrochen werden, wenn der Patient Folgendes entwickelt:

- eine klinisch signifikante ventrikuläre Arrhythmie
- ein QTcF-Intervall von > 500 ms (bestätigt durch wiederholte EKGs).

Bei Auftreten einer Synkope, sollte zwecks Ausschlusses einer QT-Verlängerung ein Elektrokardiogramm durchgeführt werden.

Hepatische Sicherheit

In klinischen Studien bei erwachsenen und pädiatrischen Patienten wurden während der Behandlung mit SIRTURO und der Basistherapie Erhöhungen der Transaminasen begleitet von Gesamtbilirubin ≥ 2 × ULN (*upper limit of normal*, oberer Normalwert) beobachtet (siehe Abschnitt 4.8). Patienten sollten während des gesamten Behandlungsverlaufs überwacht werden, da Erhöhungen der Leberenzym-Aktivitäten nur langsam auftraten und während der 24 Wochen graduell zunahmen. Symptome und Laborwerte [AST (Aspartat-Aminotransferase), ALT (Alanin-Aminotransferase), alkalische Phosphatase und Bilirubin] sollten vor der Behandlung und monatlich sowie bei Bedarf während der Behandlung kontrolliert werden. Wenn AST oder ALT das 5-Fache des ULN überschreiten, sollte das Therapieschema überprüft und SIRTURO und/oder jedes hepatotoxische Arzneimittel der Basistherapie abgesetzt werden.
Andere hepatotoxische Arzneimittel und Alkohol sollten während der Behandlung mit SIRTURO vermieden werden, besonders bei Patienten mit verminderter hepatischer Funktion.

Kinder und Jugendliche

Bei Jugendlichen mit einem Körpergewicht zwischen 30 und 40 kg wird eine durchschnittlich höhere Exposition im Vergleich zu erwachsenen Patienten erwartet (siehe Abschnitt 5.2). Dies könnte mit einem erhöhten Risiko einer QT-Verlängerung oder Hepatotoxizität verbunden sein.

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln

CYP3A4-Induktoren
Bedaquilin wird durch CYP3A4 metabolisiert. Die gleichzeitige Anwendung von SIRTURO zusammen mit mäßigen oder starken CYP3A4-Induktoren verringert die Plasma-

Konzentrationen von Bedaquilin und kann die therapeutische Wirksamkeit von SIRTURO vermindern. Die gleichzeitige Anwendung von SIRTURO zusammen mit mäßigen oder starken, systemisch angewendeten CYP3A4-Induktoren wie Efavirenz und Rifamycinen (d. h. Rifampicin, Rifapentin und Rifabutin) sollte deshalb vermieden werden (siehe Abschnitt 4.5).

Lactose-Intoleranz und Lactase-Mangel

SIRTURO 100 mg Tabletten
Die SIRTURO 100 mg Tablette enthält Lactose-Monohydrat. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten die SIRTURO 100 mg Tablette nicht einnehmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Die Elimination von Bedaquilin *in vivo* ist noch nicht vollständig beschrieben. CYP3A4 ist das CYP-Isoenzym, das *in vitro* an der Metabolisierung von Bedaquilin und der Bildung des *N*-Monodesmethyl-Metaboliten (M2) hauptsächlich beteiligt ist. Die renale Ausscheidung von Bedaquilin ist vernachlässigbar. Bedaquilin und M2 sind keine Substrate oder Inhibitoren des P-Glykoproteins.

CYP3A4-Induktoren

In einer Studie zur Erfassung von Wechselwirkungen mit einer Einzeldosis Bedaquilin und einmal täglich angewendetem Rifampicin (einem starken Induktor) war die Bedaquilin-Bioverfügbarkeit (AUC) bei gesunden Erwachsenen um 52 % [90 % KI (–57; –46)] vermindert. Wegen der Möglichkeit einer verminderten therapeutischen Wirksamkeit von Bedaquilin aufgrund einer Abnahme der systemischen Exposition sollte die gleichzeitige Anwendung von Bedaquilin mit mäßigen oder starken, systemisch angewendeten CYP3A4-Induktoren (z. B. Efavirenz, Etravirin, Rifamycine einschließlich Rifampicin, Rifapentin und Rifabutin, Carbamazepin, Phenytoin, Johanniskraut [*Hypericum perforatum*]) vermieden werden.

In der Phase-III-Studie führte die gleichzeitige Anwendung des schwachen CYP3A4-Induktors Nevirapin und von SIRTURO im Rahmen einer Kombinationstherapie über einen Zeitraum von bis zu 40 Wochen bei Patienten mit HIV-Coinfektion zu einer leichten Verringerung der durchschnittlichen Bedaquilin-Bioverfügbarkeit (AUC) im Vergleich zu einer Untergruppe ohne HIV-Coinfektion. Dieser Unterschied bei der Bioverfügbarkeit war jedoch nicht mit einer Verminderung der therapeutischen Wirkung verbunden. Daher ist bei gleichzeitiger Anwendung von SIRTURO und schwachen CYP3A4-Induktoren keine Dosisanpassung erforderlich.

CYP3A4-Inhibitoren

Die gleichzeitige Anwendung von SIRTURO und CYP3A4-Inhibitoren hat keine klinisch relevanten Auswirkungen auf die Bedaquilin-Bioverfügbarkeit. Daher ist die gleichzeitige Anwendung von SIRTURO und CYP3A4-Inhibitoren zulässig, und es ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Die kurzfristige gleichzeitige Anwendung von Bedaquilin und Ketoconazol (einem starken CYP3A4-Inhibitor) bei gesunden Erwachsenen erhöhte die mittlere Bedaquilin-Bioverfügbarkeit (AUC) um 22 % [90 % KI (12; 32)]. Bei gesunden Erwachsenen erhöhte die 10-tägige gleichzeitige Anwendung eines anderen starken CYP3A4-Inhibitors, Clarithromycin, mit einer Einzeldosis Bedaquilin die mittlere Bedaquilin-Bioverfügbarkeit (AUC) um 14 % [90 % KI (9; 19)]. Bei längerer gleichzeitiger Anwendung von CYP3A4-Inhibitoren könnte ein ausgeprägterer Effekt auf Bedaquilin beobachtet werden.

In der Phase-III-Studie führte die langfristige gleichzeitige Anwendung von SIRTURO im Rahmen einer Kombinationstherapie und von Lopinavir/Ritonavir bei Patienten mit HIV-Coinfektion zu einem leichten Anstieg der mittleren Bedaquilin- Bioverfügbarkeit in Woche 24 im Vergleich zu einer Untergruppe ohne HIV-Coinfektion. Es ist keine Dosisanpassung erforderlich.

In der offenen Phase-IIb-Studie hatte die langfristige gleichzeitige Anwendung von Clofazimin und SIRTURO im Rahmen einer Kombinationstherapie über einen Zeitraum von bis zu 24 Wochen keinen Effekt auf die Bedaquilin-Bioverfügbarkeit.

Andere Arzneimittel gegen Tuberkulose

Eine kurzfristige gleichzeitige Anwendung von SIRTURO und Isoniazid/Pyrazinamid verursachte bei gesunden Erwachsenen keine klinisch signifikanten Änderungen der Bioverfügbarkeiten (AUC) von Bedaquilin, Isoniazid oder Pyrazinamid. Bei gleichzeitiger Anwendung von SIRTURO ist keine Dosis-Anpassung von Isoniazid oder Pyrazinamid erforderlich.

In einer placebokontrollierten klinischen Studie an Erwachsenen mit TB wurden keine bedeutenden Auswirkungen auf die Pharmakokinetik von Ethambutol, Kanamycin, Pyrazinamid, Ofloxacin oder Cycloserin durch die gleichzeitige Anwendung von SIRTURO beobachtet.

QT-Intervall-verlängernde Arzneimittel

In einer offenen Phase-IIb-Studie bei Erwachsenen wurden bei den 17 Patienten, die gleichzeitig Clofazimin erhielten, additive Erhöhungen der QTcF-Werte in Woche 24 beobachtet (mittlere Änderung vom QTcF-Referenzwert 31,9 ms verglichen mit 12,3 ms bei Patienten, die kein Clofazimin erhielten).

In der Phase-III-Studie wurden additive Erhöhungen der QTcF-Werte beobachtet, wenn Clofazimin und Levofloxacin mit SIRTURO kombiniert wurden (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8).

In einer Studie zu Wechselwirkungen mit Bedaquilin und Ketoconazol bei gesunden Erwachsenen wurde nach wiederholter Gabe von Bedaquilin und Ketoconazol in Kombination ein stärkerer Effekt auf die QTcF-Werte beobachtet als nach wiederholter Gabe der einzelnen Arzneimittel (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8).

Kinder und Jugendliche

Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Bisher liegen nur sehr begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Bedaquilin bei Schwangeren vor. In tierexperimentellen Studien gab es keine Hinweise auf direkte oder indirekte gesundheitsschädliche Auswirkungen auf die Reproduktion (siehe Abschnitt 5.3).
Dennoch ist als Vorsichtsmaßnahme die Anwendung von SIRTURO während der Schwangerschaft zu vermeiden, es sei denn, der Nutzen der Therapie wird gegenüber den Risiken als größer erachtet.

Stillzeit

Bedaquilin geht in die Muttermilch über. In den wenigen veröffentlichten Literaturberichten wird über höhere Bedaquilin-Konzentrationen in der Muttermilch als im mütterlichen Plasma berichtet. Bei einem gestillten Säugling war die Bedaquilin-Konzentration im Plasma ähnlich hoch wie die mütterliche Plasmakonzentration; die Mutter hatte eine hohe Bedaquilin-Konzentration in der Muttermilch, mit einem Verhältnis von Milch zu Plasma von 14:1. Dies stimmt mit Daten aus Tierstudien überein (siehe Abschnitt 5.3). Die verfügbaren Informationen deuten darauf hin, dass die systemische Exposition bei gestillten Säuglingen ähnliche Werte erreichen kann, wie sie bei den mit Bedaquilin behandelten stillenden Müttern beobachtet wurden. Die klinischen Konsequenzen dieser Exposition sind nicht bekannt. Frauen, die mit Bedaquilin behandelt werden, sollten nicht stillen.

Fertilität

Zu den Auswirkungen von Bedaquilin auf die Fertilität beim Menschen liegen keine Daten vor. Bei weiblichen Ratten gab es unter Behandlung mit Bedaquilin keine Auswirkungen auf das Paarungsverhalten oder die Fertilität, bei männlichen Ratten wurden jedoch einige Auswirkungen beobachtet (siehe Abschnitt 5.3).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Bedaquilin kann einen geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen haben. Bei einigen Patienten, die Bedaquilin einnehmen, wurde über Schwindel berichtet. Dies sollte bei der Beurteilung von Patienten im Hinblick auf ihre Verkehrstüchtigkeit und ihre Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen berücksichtigt werden (siehe Abschnitt 4.8).

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Nebenwirkungen von SIRTURO wurden anhand von Daten klinischer Phase-IIb-Studien (sowohl kontrolliert als auch nicht kontrolliert, C208 und C209) bei 335 erwachsenen Patienten ermittelt, die SIRTURO für 8 Wochen oder für 24 Wochen erhielten. In der aktiv kontrollierten Phase-III-Studie mit 354 Patienten, die SIRTURO über 40 oder über 28 Wochen erhielten, wurden keine neuen Nebenwirkungen festgestellt. In diesen Studien erhielten die Patienten SIRTURO

in Kombination mit anderen antimykobakteriellen Arzneimitteln.

Die häufigsten Nebenwirkungen (bei > 10,0 % der Patienten), die während der Behandlung mit SIRTURO in der offenen Phase-III-Studie berichtet wurden, waren QT-Verlängerung (61 % in der SIRTURO-Gruppe versus 56 % in der Kontrollgruppe), Übelkeit (54 % versus 63 %), Erbrechen (54 % versus 62 %), Arthralgie (45 % versus 33 %), erhöhte Transaminasen (30 % versus 29 %), Schwindel (18 % versus 21 %) und Kopfschmerzen (17 % versus 18 %). Bezüglich ihrer Nebenwirkungen sind die Fachinformationen der Arzneimittel, die in Kombination mit SIRTURO angewendet werden, heranzuziehen.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die Nebenwirkungen von SIRTURO auf der Basis gemeldeter Sicherheitsdaten aus Phase-II- und Phase-III-Studien bei mit SIRTURO behandelten erwachsenen Patienten sind in der folgenden Tabelle dargestellt.

Die Nebenwirkungen sind nach Systemorganklassen (SOC) und Häufigkeiten aufgelistet: Die Häufigkeitskategorien sind wie folgt definiert: sehr häufig (≥ 1/10), häufig (≥ 1/100 bis < 1/10) und gelegentlich (≥ 1/1 000 bis < 1/100).

Siehe Tabelle

Systemorganklasse (SOC)	Häufigkeitskategorie[a]	Nebenwirkungen
Erkrankungen des Nervensystems	Sehr häufig	Kopfschmerzen, Schwindel
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Sehr häufig	Übelkeit, Erbrechen
	Häufig	Diarrhö
Leber- und Gallenerkrankungen	Sehr häufig	erhöhte Transaminasen[b,c]
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Sehr häufig	Arthralgie
	Häufig	Myalgie
Untersuchungen	Sehr häufig	verlängertes QT-Intervall im Elektrokardiogramm[d]

[a] Häufigkeiten stammen aus der Phase-III-Studie STREAM, Stadium 2, mit 40-wöchiger, rein oraler Behandlung mit SIRTURO, Levofloxacin, Clofazimin, Ethambutol und Pyrazinamid, ergänzt durch hochdosiertes Isoniazid und Prothionamid in den ersten 16 Wochen (Intensivphase).

[b] Die Termini, die unter "erhöhte Transaminasen" genannt wurden, umfassten erhöhte AST, erhöhte ALT, erhöhte Leberenzymaktivität, anomale Leberfunktion, Hypertransaminasämie und Transaminasen erhöht (siehe Abschnitt unten).

[c] Die Inzidenz erhöhter Transaminasen war in der kontrollierten Phase-IIb-Studie häufig (6,9 % in der SIRTURO-Gruppe und 1 % in der Placebo-Kontrollgruppe).

[d] Die Inzidenz von QT-Verlängerungen war in der Phase-IIb-Studie häufig (2,9 % in der SIRTURO-Gruppe und 3,8 % in der Placebo-Kontrollgruppe).

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

QT-Verlängerung

Klinische Studien mit SIRTURO bei erwachsenen TB-Patienten zeigen insgesamt einen leichten (< 10 ms) QTcF-Anstieg während der Behandlung, der auf M2, den Hauptmetaboliten von Bedaquilin, zurückzuführen ist. In Kombination mit anderen QT-verlängernden Arzneimitteln (z. B. Clofazimin, Delamanid oder Fluorchinolonen) wurde eine nicht mehr als additive Verlängerung des QTc-Intervalls beobachtet (siehe Abschnitt 4.5).

In der kontrollierten Phase-IIb-Studie (C208) wurden ab der ersten Kontrolluntersuchung durchschnittliche Verlängerungen der QTcF im Vergleich zum Ausgangswert um 9,9 ms in Woche 1 unter SIRTURO und 3,5 ms unter Placebo beobachtet. Die größte durchschnittliche Erhöhung (in Woche 18) der QTcF während der 24 Wochen der Behandlung mit SIRTURO betrug 15,7 ms, verglichen mit 6,2 ms in der Placebo-Gruppe. Nach Ende der Behandlung mit SIRTURO verringerten sich die QTcF-Werte allmählich, und in Studienwoche 60 war der Mittelwert ähnlich wie der in der Placebo-Gruppe (siehe Abschnitt 4.4).

In der offenen Phase-IIb-Studie (C209), in der Patienten ohne Behandlungsoptionen andere QT-verlängernde Arzneimittel erhielten, die zur Behandlung der pulmonalen TB eingesetzt werden, einschließlich Clofazimin, resultierte die gleichzeitige Anwendung mit SIRTURO in einer additiven QT-Verlängerung. Bei den Patienten, die SIRTURO ohne andere QT-verlängernde Arzneimittel einnahmen, gab es keinen Patienten mit einer QTcF-Intervalldauer über 480 ms, und bei Patienten, die mindestens zwei andere QT-verlängernde Arzneimittel einnahmen, gab es einen Patienten mit einer QTcF-Intervalldauer über 500 ms.

In der kontrollierten Phase-III-Studie, in der die Gruppen mit 40-wöchiger Behandlung mit SIRTURO oder einer aktiven Kontrolle sowohl Clofazimin als auch ein Fluorchinolon erhielten, stiegen die mittleren QTcF-Werte in den ersten 10 bis 14 Wochen allmählich gegenüber dem Ausgangswert an, bis ein Plateau erreicht war und eine additive QT-Verlängerung beobachtet wurde. Der höchste mittlere QTcF-Anstieg gegenüber dem Ausgangswert betrug 34,5 ms in der mit SIRTURO behandelten Gruppe und 29,9 ms in der nicht mit SIRTURO behandelten Kontrollgruppe. Während der gesamten Behandlung war der mittlere QTcF-Anstieg in der mit SIRTURO behandelten Gruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe um weniger als 10 ms höher. Nach dem Ende der Behandlung nahmen die mittleren QTcF-Werte stetig ab. QTcF-Werte ≥ 500 ms wurden bei 5,2 % der Patienten in der mit SIRTURO behandelten Gruppe beobachtet, verglichen mit 7,4 % in der nicht mit SIRTURO behandelten Kontrollgruppe (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5).

Transaminasenerhöhungen

In Studie C208 (Stadium 1 und 2) kam es in der SIRTURO-Behandlungsgruppe häufiger zu Erhöhungen der Transaminasen auf mindestens das 3-Fache des ULN als in der Placebo-Gruppe (11/101 [10,9 %] versus 6/104 [5,8 %]). In der SIRTURO-Behandlungsgruppe trat die Mehrzahl dieser Erhöhungen innerhalb der 24 Behandlungswochen auf und war reversibel. Während des Stadiums 2 der C208-Studie wurden bei 7/78 Patienten (9,0 %) in der SIRTURO-Behandlungsgruppe im Vergleich zu 1/80 (1,3 %) in der Placebo-Gruppe Erhöhungen der Transaminasen berichtet.

In der Studie STREAM, Stadium 2, wurden erhöhte Transaminasen bei 63/211 (29,9 %) Patienten in der Gruppe mit 40-wöchiger SIRTURO-Behandlung im Vergleich zu 59/202 (29,2 %) Patienten in der aktiven Kontrollgruppe mit 40-wöchiger Behandlung berichtet.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheitsbewertung von Bedaquilin basiert auf Daten von 30 pädiatrischen Patienten im Alter von 5 Jahren und älter mit bestätigter oder wahrscheinlicher pulmonaler TB infolge einer Infektion mit *M. tuberculosis* mit Resistenz gegen mindestens Rifampicin und Isoniazid (siehe Abschnitt 5.1).

Insgesamt gab es keine Hinweise auf Unterschiede im Sicherheitsprofil von Jugendlichen im Alter von 14 Jahren bis unter 18 Jahren (N = 15) im Vergleich zu dem bei der erwachsenen Population beobachteten Profil.

Bei pädiatrischen Patienten im Alter von 5 Jahren bis unter 11 Jahren (N = 15) standen die häufigsten Nebenwirkungen im Zusammenhang mit Erhöhungen der Leberenzymwerte (5/15, 33 %), die als ALT/AST-Erhöhung und Hepatotoxizität gemeldet wurden; eine Hepatotoxizität führte bei drei Patienten zum Absetzen von SIRTURO. Erhöhungen der Leberenzymwerte waren nach Absetzen von SIRTURO und der Basistherapie reversibel. Bei diesen 15 pädiatrischen Patienten traten während der Behandlung mit SIRTURO keine Todesfälle auf.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: http://www.bfarm.de, anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Während der klinischen Studien wurden keine Fälle beabsichtigter oder versehentlicher akuter Überdosierung von SIRTURO berichtet. In einer Studie mit 44 gesunden Erwachsenen, die eine Einzeldosis von 800 mg SIRTURO erhielten, waren die Ne-

benwirkungen konsistent mit denen, die in klinischen Studien unter der empfohlenen Dosierung beobachtet wurden (siehe Abschnitt 4.8).

Es gibt keine Erfahrung mit der Behandlung einer akuten Überdosierung mit SIRTURO. Im Fall einer beabsichtigten oder unbeabsichtigten Überdosierung sollen allgemeine Maßnahmen zur Unterstützung der Vitalfunktionen einschließlich Überwachung der Vitalzeichen und des EKG (QT-Intervall) durchgeführt werden. Die weitere Behandlung sollte gemäß der klinischen Indikation oder gemäß den Empfehlungen der nationalen Giftzentrale, sofern vorhanden, erfolgen. Aufgrund der hohen Proteinbindung von Bedaquilin scheint eine Dialyse Bedaquilin nicht maßgeblich aus dem Plasma zu entfernen. Eine klinische Überwachung sollte durchgeführt werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Mittel gegen Mykobakterien, Mittel zur Behandlung der Tuberkulose, ATC-Code: J04AK05

Wirkmechanismus

Bedaquilin ist ein Diarylchinolin. Bedaquilin hemmt spezifisch die mykobakterielle ATP (Adenosin-5'-triphosphat)-Synthase, ein essentielles Enzym zur Energiegewinnung bei *M. tuberculosis*. Die Hemmung der ATP-Synthase führt zu bakteriziden Effekten sowohl in sich teilenden als auch in sich nicht teilenden Tuberkulosebakterien.

Pharmakodynamische Wirkungen

Bedaquilin wirkt gegen Stämme aus dem *M.-tuberculosis*-Komplex mit einer minimalen Hemmkonzentration (MHK) im Bereich ≤ 0,008 bis 0,25 mg/l. In Anbetracht der geringen durchschnittlichen Bioverfügbarkeit beim Menschen (23 % bis 31 %) und der im Vergleich zur Muttersubstanz geringeren antimykobakteriellen Wirksamkeit (3- bis 6-fach geringer) wird nicht angenommen, dass der *N*-Monodesmethyl-Metabolit (M2) signifikant zur klinischen Wirksamkeit beiträgt.

Die intrazelluläre bakterizide Wirksamkeit von Bedaquilin war in primären peritonealen Makrophagen und in einer Makrophagen-ähnlichen Zelllinie größer als die extrazelluläre Wirksamkeit. Bedaquilin wirkt auch gegen ruhende (sich nicht teilende) Tuberkulosebakterien bakterizid. Im Maus-Modell für TB-Infektionen zeigte Bedaquilin bakterizide und sterilisierende Wirkungen.

Bedaquilin wirkt bei vielen nicht-tuberkulösen Mykobakterien-Spezies bakteriostatisch. *Mycobacterium xenopi*, *Mycobacterium novocastrense*, *Mycobacterium shimoidei, Mycobacterium flavescens* und nicht-mykobakterielle Arten werden als von Natur aus resistent gegen Bedaquilin erachtet.

Pharmakokinetische/pharmakodynamische Zusammenhänge

Innerhalb des mit der therapeutischen Dosis erreichten Konzentrationsbereichs wurde bei den Patienten keine pharmakokinetisch/pharmakodynamische Beziehung beobachtet.

Resistenzmechanismen

Zu den erworbenen Resistenzmechanismen, die die MHK von Bedaquilin beeinflussen, gehören Mutationen im *atpE*-Gen, das für die ATP-Synthase-Zielstruktur (Target) kodiert, und im *Rv0678*-Gen, das die Expression der MmpS5-MmpL5-Effluxpumpe reguliert. Target-basierte Mutationen, die in präklinischen Studien erzeugt wurden, führten zu 8- bis 133-fachen MHK-Erhöhungen von Bedaquilin, was MHKs von 0,25 bis 4 mg/l entsprach. Effluxgen-basierte Mutationen wurden in präklinischen und klinischen Isolaten gesehen. Diese führten zu 2- bis 8-fachen MHK-Erhöhungen von Bedaquilin, was MHKs von 0,25 bis 0,5 mg/l entsprach. Die Mehrheit der Isolate, die phänotypisch gegen Bedaquilin resistent sind, sind kreuzresistent gegen Clofazimin. Isolate, die gegen Clofazimin resistent sind, können weiterhin gegenüber Bedaquilin sensitiv sein.

Der Einfluss von hohen Bedaquilin-MHKs zu Behandlungsbeginn, das Vorhandensein von *Rv0678*-basierten Mutationen zu Behandlungsbeginn und/oder erhöhten Bedaquilin-MHKs nach Behandlungsbeginn auf mikrobiologische Ergebnisse ist wegen der geringen Inzidenz derartiger Fälle in den klinischen Studien unklar.

Grenzwerte der Empfindlichkeitstestung

Die Interpretationskriterien für die Empfindlichkeitstestung in der MHK (minimalen Hemmkonzentration) wurden vom Europäischen Ausschuss für die Untersuchung auf Antibiotikaempfindlichkeit (EUCAST) für Bedaquilin festgelegt und sind hier aufgeführt: https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints_en.xlsx

Normalerweise empfindliche Arten
Mycobacterium tuberculosis

Organismen mit natürlicher Resistenz
Mycobacterium xenopi
Mycobacterium novocastrense
Mycobacterium shimoidei
Mycobacterium flavescens
Nicht-mykobakterielle Arten

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

In einer placebokontrollierten, doppelblinden, randomisierten Phase-IIb-Studie (C208) wurden die antibakterielle Aktivität, Sicherheit und Verträglichkeit von SIRTURO bei neu diagnostizierten erwachsenen Patienten mit pulmonaler TB infolge einer Infektion mit *M. tuberculosis* mit Resistenz gegen mindestens Rifampicin und Isoniazid, einschließlich von Patienten mit Resistenz gegen injizierbare Zweitlinienarzneimittel oder Fluorchinolone, mit positivem Sputumausstrich evaluiert. Die Patienten erhielten über 24 Wochen SIRTURO (N = 79) oder Placebo (N = 81), jeweils in Kombination mit einer bevorzugt 5 Arzneimittel umfassenden Basistherapie bestehend aus Ethionamid, Kanamycin, Pyrazinamid, Ofloxacin und Cycloserin/Terizidon. In den ersten 2 Wochen wurden von SIRTURO einmal täglich 400 mg und in den folgenden 22 Wochen dreimal/Woche 200 mg angewendet. Nach der 24-wöchigen klinischen Prüfphase wurde die Basistherapie fortgesetzt, bis die Behandlung nach insgesamt 18 bis 24 Behandlungsmonaten abgeschlossen war. In Woche 120 wurde eine Endauswertung durchgeführt. Die wesentlichsten demographischen Merkmale in der ITT-Population waren wie folgt: 63,1 % waren Männer. Das Durchschnittsalter betrug 34 Jahre; 35 % waren Menschen schwarzer Hautfarbe und 15 % waren HIV-positiv. Kavernen in einem Lungenflügel wurden bei 58 % der Patienten gesehen und in beiden Lungenflügeln bei 16 %. Bei Patienten in der mITT-Population mit vollständiger Charakterisierung des Resistenzstatus waren 76 % (85/112) mit einem gegen Rifampicin und Isoniazid resistenten *M.-tuberculosis*-Stamm und 24 % (27/112) mit einem außerdem gegen injizierbare Zweitlinienarzneimittel oder Fluorchinolone resistenten *M.-tuberculosis*-Stamm infiziert.

Der primäre Endpunkt war die Zeit bis zur Konversion der Sputumkultur (d. h. das Intervall zwischen der ersten SIRTURO-Einnahme und der ersten von zwei aufeinander folgenden negativen MGIT-Sputumkulturen, die in einem Mindestabstand von 25 Tagen genommen wurde) während der Behandlung mit SIRTURO oder Placebo. (Die mediane Zeit bis zur Konversion betrug 83 Tage in der SIRTURO- und 125 Tage in der Placebo-Gruppe (Hazard-Ratio, 95 % KI: 2,44 [1,57; 3,80]), $p < 0,0001$).

In der SIRTURO-Gruppe wurden keine oder nur geringe Unterschiede in der Zeit bis zur Sputum-Konversion und in den Kultur-Konversionsraten zwischen den Patienten mit einem gegen Rifampicin und Isoniazid resistenten *M.-tuberculosis*-Stamm und den Patienten mit einem außerdem gegen injizierbare Zweitlinienarzneimittel oder Fluorchinolone resistenten *M.-tuberculosis*-Stamm beobachtet.

Die Ansprechraten in Woche 24 und Woche 120 (d. h. ungefähr 6 Monate nach Abschluss der Gesamttherapie) werden in Tabelle 3 dargestellt.

Siehe Tabelle 3 auf Seite 6

Während der Studie starben 12,7 % (10/79) der Patienten in der SIRTURO-Behandlungsgruppe (N = 79) im Vergleich zu 3,7 % (3/81) der Patienten in der Placebo-Gruppe (N = 81). Ein Todesfall trat während der Anwendung von SIRTURO auf. Die mediane Zeit bis zum Tod betrug bei den anderen neun Patienten 344 Tage nach der letzten Einnahme von SIRTURO. In der SIRTURO-Behandlungsgruppe war nach Prüfarztangaben TB (5 Patienten) die häufigste Todesursache. Die Todesursachen bei den übrigen mit SIRTURO behandelten Patienten variierten. Während der Studie gab es bei keinem der verstorbenen Patienten Hinweise auf eine vorangegangene signifikante QTcF-Verlängerung oder eine klinisch signifikante Dysrhythmie.

Studie C209 untersuchte die Sicherheit, Verträglichkeit und Wirksamkeit einer 24-wöchigen nicht verblindeten Behandlung mit SIRTURO als Teil eines individualisierten Behandlungsregimes bei 233 erwachsenen Patienten, deren Sputumabstrich innerhalb von 6 Monaten vor dem *Screening* positiv war. In dieser Studie wurden Patienten mit *M.-tuberculosis*-Stämmen aus allen drei Resistenzkategorien (resistent gegen Rifampicin und Isoniazid, außerdem resistent

Tabelle 3: Sputumkultur-Konversionsstatus in C208

Sputumkultur-Konversionsstatus, N (%)	mITT-Population			
	N	SIRTURO/BT	N	Placebo/BT
Gesamt-*Responder* in Woche 24	66	52 (78,8 %)	66	38 (57,6 %)
Patienten mit einem gegen Rifampicin und Isoniazid resistenten *M.-tuberculosis*-Stamm	39	32 (82,1 %)	45	28 (62,2 %)
Patienten mit einem gegen Rifampicin und Isoniazid und außerdem gegen injizierbare Zweitlinienarzneimittel oder Fluorchinolone resistenten *M.-tuberculosis*-Stamm	15	11 (73,3 %)	12	4 (33,3 %)
Gesamt-*Non-Responder*[a] in Woche 24	66	14 (21,2 %)	66	28 (42,4 %)
Gesamt-*Responder* in Woche 120	66	41 (62,1 %)	66	29 (43,9 %)
Patienten mit einem gegen Rifampicin und Isoniazid resistenten *M.-tuberculosis*-Stamm	39[b]	27 (69,2 %)	46[b,c]	20 (43,5 %)
Patienten mit einem gegen Rifampicin und Isoniazid und außerdem gegen injizierbare Zweitlinienarzneimittel oder Fluorchinolone resistenten *M.-tuberculosis*-Stamm	15[b]	9 (60,0 %)	12[b]	5 (41,7 %)
Gesamt-*Non-Responder*[a] in Woche 120	66	25 (37,9 %)	66	37 (56,1 %)
keine Konversion	66	8 (12,1 %)	66	15 (22,7 %)
Rückfall[d]	66	6 (9,1 %)	66	10 (15,2 %)
Abbruch bei Konversion	66	11 (16,7 %)	66	12 (18,2 %)

[a] Patienten, die während der Studie starben oder die Studie abbrachen, wurden als *Non-Responder* betrachtet.

[b] Das Ausmaß der Resistenz auf Grundlage der Ergebnisse eines in einem Zentrallabor erstellten Resistenztests liegt für 20 Patienten in der mITT (*modified Intent-to-Treat*)-Population nicht vor (für 12 aus der SIRTURO-Gruppe und 8 aus der Placebo-Gruppe). Diese Patienten wurden bei der Subgruppen-Analyse zum Ausmaß der Resistenz des *M. tuberculosis*-Stamms ausgeschlossen.

[c] Die Ergebnisse des in einem Zentrallabor erhobenen Resistenztests wurden nach der 24-Wochen-Interimsanalyse für einen zusätzlichen Patienten aus der Placebo-Gruppe zur Verfügung gestellt.

[d] Ein Rückfall während der Studie wurde als positive Sputum-Kultur nach oder während der Behandlung nach vorheriger Konversion der Sputumkultur definiert.

gegen injizierbare Zweitlinienarzneimittel oder Fluorchinolone sowie außerdem resistent gegen injizierbare Zweitlinienarzneimittel und Fluorchinolone) eingeschlossen.

Der primäre Wirksamkeitsendpunkt war die Zeit bis zur Sputumkultur-Konversion während der Behandlung mit SIRTURO (im Median 57 Tage bezogen auf 205 Patienten mit ausreichenden Daten). In Woche 24 wurde bei 163/205 Patienten (79,5 %) eine Konversion der Sputumkultur gesehen. Die Konversionsrate in Woche 24 war bei Patienten mit nur gegen Rifampicin und Isoniazid resistenten *M.-tuberculosis*-Isolaten am höchsten (87,1 %; 81/93), betrug 77,3 % (34/44) bei Patienten mit pulmonaler TB infolge einer Infektion mit *M. tuberculosis* mit Resistenz gegen Rifampicin, Isoniazid, injizierbare Zweitlinienarzneimittel oder Fluorchinolone und war bei Patienten mit gegen Rifampicin, Isoniazid, injizierbare Zweitlinienarzneimittel und Fluorchinolone resistenten *M.-tuberculosis*-Isolaten am niedrigsten (54,1 %; 20/37). Das Ausmaß der Resistenz auf Grundlage der Ergebnisse eines in einem Zentrallabor erstellten Resistenztests lag für 31 Patienten in der mITT-Population nicht vor. Diese Patienten wurden bei der Subgruppen-Analyse zum Ausmaß der Resistenz des *M.-tuberculosis*-Stamms ausgeschlossen.

In Woche 120 wurde bei 148/205 Patienten (72,2 %) eine Konversion der Sputumkultur festgestellt. Die Konversionsraten in Woche 120 waren bei Patienten mit nur gegen Rifampicin und Isoniazid resistenten *M.-tuberculosis*-Isolaten am höchsten (73,1 %; 68/93), betrugen bei Patienten mit pulmonaler TB infolge einer Infektion mit *M. tuberculosis* mit Resistenz gegen Rifampicin, Isoniazid, injizierbare Zweitlinienarzneimittel oder Fluorchinolone 70,5 % (31/44) und waren bei Patienten mit gegen Rifampicin, Isoniazid, injizierbare Zweitlinienarzneimittel und Fluorchinolone resistenten *M.-tuberculosis*-Isolaten am niedrigsten (62,2 %; 23/37).

Sowohl in Woche 24 als auch in Woche 120 waren die Responder-Raten bei Patienten mit einer Basistherapie aus 3 oder mehr Wirkstoffen (*in vitro*) höher.

In der offenen Studie C209 starben 6,9 % (16/233) der Patienten. Als häufigste Todesursache wurde vom Prüfarzt TB (9 Patienten) berichtet. Acht von neun Patienten, die an TB verstarben, hatten keine Konversion oder hatten einen Rückfall. Die Todesursachen der übrigen Patienten variierten.

STREAM Stadium 2 war eine offene, multizentrische, aktiv kontrollierte, randomisierte Phase-III-Studie zur Beurteilung der Wirksamkeit und Sicherheit von SIRTURO bei Anwendung zusammen mit anderen oralen Anti-TB-Arzneimitteln über 40 Wochen bei Patienten mit pulmonaler TB mit keimpositivem Sputumabstrich, verursacht durch *M. tuberculosis* mit Resistenz mindestens gegen Rifampicin, mit oder ohne zusätzliche Resistenz gegen Isoniazid und/oder gegen injizierbare Zweitlinienarzneimittel oder Fluorchinolone (aber nicht beide).

Die Patienten wurden randomisiert einer von vier Behandlungsgruppen zugeteilt:

- Gruppe A (N = 32), die lokal angewendete Behandlung gemäß den WHO-Behandlungsleitlinien von 2011 mit einer empfohlenen Dauer von 20 Monaten
- Gruppe B (N = 202), eine 40-wöchige Kontrollbehandlung mit Moxifloxacin oder Levofloxacin, Clofazimin, Ethambutol, Pyrazinamid, ergänzt durch injizierbares Kanamycin, hochdosiertes Isoniazid und Prothionamid in den ersten 16 Wochen (Intensivphase)
- Gruppe C (N = 211), eine 40-wöchige, rein orale Behandlung mit SIRTURO, Levofloxacin, Clofazimin, Ethambutol und Pyrazinamid, ergänzt durch hochdosiertes Isoniazid und Prothionamid in den ersten 16 Wochen (Intensivphase)
- Gruppe D (N = 143), eine 28-wöchige Behandlung bestehend aus SIRTURO, Levofloxacin, Clofazimin und Pyrazinamid, ergänzt durch injizierbares Kanamycin und eine höhere Isoniazid-Dosis in den ersten 8 Wochen (Intensivphase)

In den ersten 2 Wochen wurden von SIRTURO einmal täglich 400 mg und in den folgenden 38 Wochen (in Gruppe C) bzw. 26 Wochen (in Gruppe D) dreimal/Woche 200 mg angewendet. In allen Gruppen waren Änderungen des Behandlungsschemas nach Ermessen des Prüfarztes zulässig. Die Aufnahme in die Gruppen A und D wurde aufgrund von Änderungen in der Standardbehandlung von TB frühzeitig gestoppt.

Das primäre Ziel war es zu beurteilen, ob der Anteil der Patienten mit einem günstigen Wirksamkeitsergebnis in Gruppe C in Woche 76 gegenüber dem in Gruppe B nicht unterlegen war. Der Indikator für das primäre Wirksamkeitsergebnis war der Anteil der Patienten mit einem günstigen Ergebnis in Woche 76. Ein günstiges Ergebnis in Woche 76 war definiert als Negativität der letzten 2 aufeinanderfolgenden Kulturen ohne ungünstiges Ergebnis. Ein ungünstiges Ergebnis in Woche 76 umfasste klinisch relevante Änderungen in der Behandlung, Gesamtmortalität, Keimpositivität von mindestens 1 der letzten 2 Kulturergebnisse oder keine Kulturergebnisse innerhalb des 76-Wochen-Zeitfensters.

In der gesamten Studienpopulation (N = 588) waren 59,9 % männlich, das Durchschnitts-

alter betrug 32,7 Jahre, 47,3 % waren asiatischer Abstammung, 36,6 % hatten eine schwarze Hautfarbe, 16,2 % waren Kaukasier und 16,5 % hatten eine HIV-Coinfektion. Die meisten Patienten hatten Kavernen (73,1 %), wobei bei 55,3 % der Patienten multiple Kavernen vorlagen. Von den 543 Patienten in der primären Wirksamkeitspopulation (mITT-Population, definiert als Patienten mit einer *M.-tuberculosis*-positiven Kultur beim Screening oder bei der Randomisierung) waren 12,5 % der *M.-tuberculosis*-Isolate der Patienten resistent gegen Rifampicin, wohingegen sie empfindlich gegenüber Isoniazid waren, 76,4 % hatten eine Resistenz gegen mindestens Rifampicin und Isoniazid und 11 % hatten eine Resistenz gegen Rifampicin, Isoniazid und entweder injizierbare Zweitlinienarzneimittel oder Fluorchinolone.

Tabelle 4 zeigt den Anteil der Patienten mit einem günstigen bzw. ungünstigen Ergebnis in Woche 76 in der Phase-III-Studie STREAM Stadium 2. Der Anteil der Patienten mit einem günstigen Ergebnis in Woche 76 betrug 82,7 % in Gruppe C im Vergleich zu 71,1 % in Gruppe B. Der Hauptgrund für ein ungünstiges Ergebnis in beiden Gruppen war die Verlängerung oder Änderung des zugewiesenen Behandlungsschemas. Zu den Einschränkungen der Studie gehörte ihr offenes Studiendesign; Änderungen der zugewiesenen Behandlungsschemata waren im Falle eines Behandlungsversagens, eines Rückfalls oder einer schweren Toxizität zulässig.

Siehe Tabelle 4

Die Häufigkeit von Todesfällen war in allen Behandlungsgruppen bis Woche 132 ähnlich. In der Gruppe mit 40-wöchiger SIRTURO-Behandlung starben 11/211 (5,2 %) Patienten; die häufigste Todesursache war TB (5 Patienten). In der Gruppe mit 40-wöchiger Behandlung mit einer aktiven Kontrolle starben 8/202 (4,0 %) Patienten, darunter 4 von 29 Patienten, die SIRTURO im Rahmen eines Notfall-Regimes erhielten; die häufigste Todesursache stand im Zusammenhang mit einer respiratorischen Pathologie. Die bereinigte Differenz im Anteil tödlicher unerwünschter Ereignisse zwischen der Gruppe mit 40-wöchiger SIRTURO-Behandlung und der Gruppe mit 40-wöchiger Behandlung mit einer aktiven Kontrolle betrug 1,2 % [95 % KI (-2,8 %; 5,2 %)].

Kinder und Jugendliche

Die Pharmakokinetik, Sicherheit und Verträglichkeit von SIRTURO in Kombination mit einer Basistherapie wurde in der Studie C211, einer unverblindeten einarmigen Multikohorten-Studie der Phase II bei 30 Patienten mit bestätigter oder wahrscheinlicher pulmonaler TB infolge einer Infektion mit *M. tuberculosis* mit Resistenz gegen mindestens Rifampicin und Isoniazid, untersucht.

Jugendliche (im Alter von 12 Jahren bis unter 18 Jahren)
Fünfzehn Patienten in dieser Studie hatten ein medianes Alter von 16 Jahren (Bereich: 14 bis 17 Jahre), wogen 38 bis 75 kg, und waren 80 % weiblich, 53 % hatten schwarze Hautfarbe, 33 % waren kaukasisch und 13 % waren asiatischer Abstammung. Die Patienten sollten mindestens 24 Wochen mit SIRTURO behandelt werden. Dabei wurde in den ersten 2 Wochen einmal täglich 400 mg SIRTURO und in den folgenden 22 Wochen dreimal wöchentlich 200 mg SIRTURO in Form von 100-mg-Tabletten eingenommen.

Tabelle 4: Primäre Analyse in STREAM Stadium 2 (Phase-III-Studie)

	mITT-Population	
	SIRTURO[a] (N = 196)	**Aktive Kontrolle[b] (N = 187)**
Günstiges Ergebnis in Woche 76 N (%)	162 (82,7)	133 (71,1)
Ungünstiges Ergebnis in Woche 76 N (%)	34 (17,3)	54 (28,9)
Gründe für ungünstiges Ergebnis bis einschließlich Woche 76[c]		
Geänderte oder erweiterte Behandlung	16 (8,2)	43 (23,0)
Kein Kulturergebnis im Woche-76-Zeitfenster	12 (6,1 %)	7 (3,7)
Tod bis einschließlich Woche 76	5 (2,6)	2 (1,1)
Mindestens eine der letzten 2 Kulturen positiv in Woche 76	1 (0,5)	2 (1,1)

mITT = modifizierte *Intent-to-treat*-Population

[a] Gruppe C, 40-wöchige, rein orale Behandlung mit SIRTURO, Levofloxacin, Clofazimin, Ethambutol und Pyrazinamid, ergänzt durch hochdosiertes Isoniazid und Prothionamid in den ersten 16 Wochen (Intensivphase).

[b] Gruppe B, 40-wöchige Kontrollbehandlung mit Moxifloxacin oder Levofloxacin, Clofazimin, Ethambutol, Pyrazinamid, ergänzt durch injizierbares Kanamycin, hochdosiertes Isoniazid und Prothionamid in den ersten 16 Wochen (Intensivphase).

[c] Die Patienten wurden nach dem ersten Ereignis klassifiziert, das jeweils als ungünstig eingestuft wurde. Von den Patienten mit einem ungünstigen Ergebnis in Woche 76 in der Kontrollgruppe erhielten 29 Patienten eine modifizierte Behandlung gegenüber ihrer zugewiesenen Behandlung, die SIRTURO als Teil eines Notfall-Regimes umfasste.

In der Untergruppe der Patienten mit keimpositiver Kultur für pulmonale TB zu Behandlungsbeginn führte die Kombinationstherapie mit Bedaquilin bei 75 % (6/8 der mikrobiologisch beurteilbaren Patienten) in Woche 24 zu einer Konversion in keimnegativen Kulturen.

Kinder (im Alter von 5 Jahren bis unter 12 Jahren)
Fünfzehn Patienten hatten ein medianes Alter von 7 Jahren (Bereich: 5 bis 10 Jahre), wogen 14 bis 36 kg und waren 60 % weiblich, 60 % hatten schwarze Hautfarbe, 33 % waren kaukasisch und 7 % waren asiatischer Abstammung. Die Patienten sollten mindestens 24 Wochen lang mit SIRTURO behandelt werden. Dabei wurde in den ersten 2 Wochen einmal täglich 200 mg SIRTURO und in den folgenden 22 Wochen dreimal wöchentlich 100 mg SIRTURO in Form von 20-mg-Tabletten eingenommen.

In der Untergruppe von Patienten mit keimpositiver Kultur für pulmonale TB zu Behandlungsbeginn führte die Kombinationstherapie mit Bedaquilin bei 100 % (3/3 mikrobiologisch beurteilbaren Patienten) in Woche 24 zu einer Konversion in keimnegativen Kulturen.

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für SIRTURO eine Zurückstellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Studienergebnissen zur Behandlung einer TB, verursacht durch *M. tuberculosis* mit Resistenz gegen mindestens Rifampicin und Isoniazid, in einer oder mehreren pädiatrischen Altersklassen gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die pharmakokinetischen Eigenschaften von Bedaquilin wurden bei gesunden Erwachsenen und bei Patienten im Alter von 5 Jahren und älter mit aktiver TB bestimmt. Die Bedaquilin-Exposition war bei Patienten mit pulmonaler TB infolge einer Infektion mit *M. tuberculosis* mit Resistenz gegen mindestens Rifampicin und Isoniazid geringer als bei gesunden Erwachsenen.

Bei erwachsenen Patienten mit pulmonaler TB betrugen die Mittelwerte (SD) von C_{max} und $AUC_{24\,h}$, ng·h/ml nach zweiwöchiger Einnahme von 400 mg Bedaquilin einmal täglich 3 060 (1 124) ng/ml bzw. 41 510 (15 064) ng·h/ml für Bedaquilin und 326 (135) ng/ml bzw. 7 267 (3 029) ng·h/ml für den Metaboliten M2. Nach 38 Wochen mit 200 mg Bedaquilin dreimal wöchentlich betrugen die Mittelwerte (SD) von C_{max} und $AUC_{168\,h}$, ng·h/ml 1 787 (666) ng/ml bzw. 168 376 (74 476) ng·h/ml für Bedaquilin und 246 (103) ng/ml bzw. 39 540 (17 220) ng·h/ml für den Metaboliten M2.

Resorption

Maximale Plasmakonzentrationen (C_{max}) wurden typischerweise ca. 5 Stunden nach der Einnahme erreicht. C_{max} und die Fläche unter der Plasmakonzentrations-Zeit-Kurve (*area under the curve*, AUC) stiegen proportional an, wenn bis zu 700 mg als Einfachdosis und einmal täglich 400 mg für 14 Tage angewendet wurden. Die Einnahme von Bedaquilin zusammen mit Nahrung erhöhte die relative Bioverfügbarkeit im Vergleich zur Einnahme im Nüchternzustand um das ca. 2-Fache. Um die orale Bioverfügbarkeit zu erhöhen, sollte Bedaquilin deshalb mit Nahrung eingenommen werden.

Verteilung

Die Plasmaproteinbindung von Bedaquilin beträgt > 99,9 % in allen untersuchten Spezies, einschließlich des Menschen. Die Plasmaproteinbindung des aktiven Metaboliten M2 beträgt beim Menschen mindestens 99,8 %. Bei Tieren werden Bedaquilin und M2 extensiv in die meisten Gewebe verteilt. Die Aufnahme in das Gehirn ist jedoch gering.

Biotransformation

CYP3A4 ist das *in vitro* an der Metabolisierung von Bedaquilin und der Bildung und Metabolisierung von M2 hauptsächlich beteiligte CYP-Isoenzym.

In vitro hemmt Bedaquilin die Aktivität keines der untersuchten CYP450-Enzyme (CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8/9/10, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4, CYP3A4/5 und CYP4A) signifikant und induziert nicht die Aktivität von CYP1A2, CYP2C9 oder CYP2C19.

In vitro sind Bedaquilin und M2 keine Substrate von P-gp. Bedaquilin, nicht aber M2, ist *in vitro* ein schwaches Substrat von OCT1, OATP1B1 und OATP1B3. Bedaquilin ist *in vitro* kein Substrat von MRP2 und BCRP. In klinisch relevanten Konzentrationen hemmen Bedaquilin und M2 *in vitro* nicht die Transporter P-gp, OATP1B1, OATP1B3, BCRP, OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, MATE1 und MATE2. Eine *In-vitro*-Studie zeigt ein Potential von Bedaquilin, BCRP in Konzentrationen, wie sie nach oraler Gabe im Darmtrakt erreicht werden, zu hemmen. Die klinische Relevanz dessen ist nicht bekannt.

Elimination

Basierend auf präklinischen Studien wird der Hauptanteil der eingenommenen Dosis mit den Fäzes eliminiert. Die Ausscheidung von unverändertem Bedaquilin über den Urin betrug in klinischen Studien < 0,001 % der eingenommenen Dosis, was bedeutet, dass die renale Clearance des unveränderten Wirkstoffs unbedeutend ist. Nach Erreichen der C_{max} fielen die Bedaquilin-Konzentrationen tri-exponentiell ab. Die mittlere terminale Eliminationshalbwertzeit sowohl von Bedaquilin als auch von M2 beträgt etwa 5 Monate (zwischen 2 und 8 Monaten). Diese lange terminale Eliminationsphase spiegelt wahrscheinlich die langsame Freisetzung von Bedaquilin und M2 aus dem peripheren Gewebe wider.

Besondere Patientengruppen

Leberfunktionsstörung

Eine Einzeldosis-Studie mit SIRTURO an 8 Teilnehmern mit Leberfunktionsstörung (Child-Pugh B) zeigte, dass die Bedaquilin- und M2-Bioverfügbarkeit ($AUC_{672\,h}$) im Vergleich zu gesunden Teilnehmern 19 % niedriger war. Bei Patienten mit leichter bis mäßiger Leberfunktionsstörung wird eine Dosisanpassung als nicht notwendig erachtet. Bedaquilin wurde bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung nicht untersucht (siehe Abschnitt 4.2).

Nierenfunktionsstörung

SIRTURO wurde überwiegend bei Patienten mit normaler Nierenfunktion untersucht. Die renale Ausscheidung von unverändertem Bedaquilin ist unbedeutend (< 0,001 %).

In einer populations-pharmakokinetischen Analyse von Tuberkulose-Patienten, die mit 200 mg SIRTURO dreimal in der Woche behandelt wurden, wurde festgestellt, dass die Kreatinin-Clearance (Bereich: 40 bis 227 ml/min) die pharmakokinetischen Parameter von Bedaquilin nicht beeinflusst. Es ist deshalb nicht zu erwarten, dass eine leichte oder mäßige Nierenfunktionsstörung eine klinisch relevante Auswirkung auf die Bedaquilin-Exposition hat. Bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min) oder terminaler Niereninsuffizienz, die eine Hämo- oder Peritonealdialyse erfordern, können die Bedaquilin-Konzentrationen jedoch durch eine veränderte Resorption, Verteilung und Metabolisierung des Wirkstoffes als Folge der Nierenfunktionsstörung erhöht sein. Da Bedaquilin hochgradig an Plasmaproteine gebunden wird, ist es unwahrscheinlich, dass es bei einer Hämodialyse oder Peritonealdialyse maßgeblich aus dem Plasma entfernt wird.

Kinder und Jugendliche

Bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 5 Jahren bis unter 18 Jahren und mit einem Körpergewicht von 15 kg bis unter 30 kg wird die durchschnittliche Exposition von Bedaquilin im Plasma ($AUC_{168\,h}$) in Woche 24 von 152 µg·h/ml (90 % Vorhersageintervall: 54,3 bis 313 µg·h/ml) erwartet, wenn sie mit dem empfohlenen gewichtsbasierten Dosierungsschema behandelt werden. Bei Kindern mit einem Körpergewicht von 30 bis 40 kg wird eine im Vergleich zu Erwachsenen höhere durchschnittliche Exposition mit Bedaquilin im Plasma ($AUC_{168\,h}$) in Woche 24 (Durchschnitt: 229 µg·h/ml; 90 % Vorhersageintervall: 68,0 bis 484 µg·h/ml) erwartet. Bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 5 Jahren bis unter 18 Jahren und mit einem Körpergewicht über 40 kg wird die durchschnittliche Exposition von Bedaquilin im Plasma ($AUC_{168\,h}$) in Woche 24 von 165 µg·h/ml (90 % Vorhersageintervall: 51,2 bis 350 µg·h/ml) erwartet, wenn sie nach dem empfohlenen gewichtsbasierten Dosierungsschema behandelt werden. Die durchschnittliche Exposition mit Bedaquilin im Plasma ($AUC_{168\,h}$) in Woche 24 bei Erwachsenen wurde auf 127 µg·h/ml (90 % Vorhersageintervall: 39,7 bis 249 µg·h/ml) geschätzt. Bei Kindern unter 5 Jahren oder mit einem Körpergewicht von weniger als 15 kg wurde die Pharmakokinetik von SIRTURO nicht bestimmt.

Ältere Patienten

Bei einer populations-pharmakokinetischen Analyse von Tuberkulose-Patienten, die mit SIRTURO behandelt wurden, wurde festgestellt, dass das Alter keinen Einfluss auf die Pharmakokinetik von Bedaquilin hat.

Bei fünf Patienten im Alter von 65 bis 69 Jahren war die systemische Bedaquilin-Exposition ähnlich wie bei anderen Erwachsenen.

Ethnische Herkunft

Bei einer populations-pharmakokinetischen Analyse von Tuberkulose-Patienten, die mit SIRTURO behandelt wurden, wurde festgestellt, dass die Bedaquilin-Exposition bei Patienten schwarzer Hautfarbe niedriger ist als bei Patienten anderer ethnischer Herkunft. Diese geringere Bedaquilin-Exposition bei Patienten mit schwarzer Hautfarbe war in klinischen Studien nicht mit einer geringeren Wirksamkeit verbunden, und es ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Geschlecht

Im Rahmen einer populationspharmakokinetischen Analyse von Patienten mit Tuberkulose, die mit SIRTURO behandelt wurden, wurden keine klinisch relevanten Unterschiede in der Exposition zwischen Männer und Frauen festgestellt.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Tierstudien zur Toxizität nach wiederholter Gabe von Bedaquilin wurden bis zu 3 Monate an Mäusen, bis zu 6 Monate an Ratten und bis zu 9 Monate an Hunden durchgeführt. Die Bedaquilin-Exposition auf Basis der Plasma-AUC-Werte war bei Ratten und Hunden vergleichbar mit der beim Menschen. Bedaquilin induzierte toxische Effekte u. a. in Zielorganen wie mononukleärphagozytäres System (MPS), Skelettmuskulatur, Leber, Magen, Pankreas und Herzmuskel. Alle diese toxischen Effekte außer den Wirkungen auf das MPS, wurden klinisch überwacht. Im MPS aller Spezies wurden Pigment-beladene Makrophagen und/oder Schaumzellen in verschiedenen Geweben gesehen, die mit einer Phospholipidose konform sind. Die Bedeutung einer Phospholipidose beim Menschen ist nicht bekannt. Die meisten der beobachteten Veränderungen traten nach einer länger andauernden täglichen Dosierung und nachfolgenden Erhöhungen der Plasma- und Gewebe-Konzentrationen des Wirkstoffs auf. Nach Absetzen der Behandlung kam es bei allen toxischen Parametern zu einer mindestens teilweisen bis guten Besserung der toxischen Effekte.

In einer Karzinogenitätsstudie an Ratten induzierte hochdosiertes Bedaquilin bei Gabe von 20 mg/kg/Tag an Männchen und 10 mg/kg/Tag an Weibchen keine erhöhten behandlungsbedingten Tumorinzidenzen. Verglichen mit den Expositionen (AUC), die in den Bedaquilin-Phase-II-Studien bei Patienten mit pulmonaler TB festgestellt wurden, waren die Bedaquilin-Expositionen (AUC) bei hohen Dosen bei männlichen Ratten ähnlich und bei weiblichen Ratten doppelt so hoch, während sie für M2 bei Männchen dreimal so hoch und bei Weibchen doppelt so hoch waren.

In-vitro- und *In-vivo*-Studien zur Genotoxizität weisen auf keinerlei mutagene oder klastogene Wirkungen von Bedaquilin hin.

Studien zur Reproduktionstoxizität an weiblichen Ratten zeigten keine Auswirkungen von Bedaquilin auf die Fertilität. Drei von 24 männlichen Ratten, die mit hochdosiertem Bedaquilin behandelt wurden, zeugten in der Studie zur Fertilität keine Nachkommen. Die Tiere zeigten eine normale Spermatogenese und in den Nebenhoden eine normale Spermatozytenzahl. In den Nebenhoden und Hoden wurden bei einer Behandlungszeit von bis zu 6 Monaten keine strukturellen Anomalien gesehen. Bezüglich einer Entwicklungstoxizität wurden bei Ratten und Kaninchen keine relevanten Bedaquilin-bezogenen Effekte beobachtet. Die entsprechende Plasma-Konzentration (AUC) war bei Ratten 2-mal höher als beim Menschen. In

einer prä- und post-natalen Entwicklungsstudie wurden bei Ratten bei einer dem Menschen vergleichbaren maternalen Plasmakonzentration (AUC) und einer in den Nachkommen 3-fach höheren Exposition als bei erwachsenen Menschen keine Nebenwirkungen beobachtet. Bei Behandlung der Weibchen mit Bedaquilin gab es bei keiner der Dosisstufen Auswirkungen auf die sexuelle Reifung, die Verhaltensentwicklung, das Paarungsverhalten, die Fertilität oder die Reproduktionsfähigkeit der F1-Generation der Tiere. Bei den Jungtieren wurden in den Hochdosisgruppen während der Laktationszeit nach Bedaquilin-Exposition über die Muttermilch Gewichtsabnahmen bemerkt, die keine Folge einer *In Uterus*-Exposition waren. Die Bedaquilin-Konzentrationen in der Milch waren 6- bis 12-mal höher als die im maternalen Plasma.

In einer Toxizitätsstudie bei juvenilen Ratten lag der NOAEL (*no observed adverse effect level*) bei 15 mg/kg/Tag (maximale Dosis 45 mg/kg/Tag) hinsichtlich Beobachtungen diffuser Entzündungen und/oder Degeneration in den Skelettmuskeln (reversibel), der Speiseröhre (reversibel) und der Zunge (reversibel), einer Leberhypertrophie (reversibel) und einer kortikomedullären Nierenmineralisierung (teilweise Genesung bei Männchen und keine Genesung bei Weibchen innerhalb von 8 Wochen nach Expositionsende). Der NOAEL entspricht einer Plasmakonzentration über 24 h ($AUC_{24\,h}$) von 13,1 bzw. 35,6 µg·h/ml für Bedaquilin (~ 0,7-fache klinische Dosis) und 10,5 bzw. 16,3 µg·h/ml für den N-Monodesmethyl-Metaboliten von Bedaquilin (M2) bei Männchen bzw. Weibchen (~ 1,8-fache klinische Dosis).

Beurteilung der Risiken für die Umwelt (*Environmental Risk Assessment* [ERA])

ERA-Studien haben gezeigt, dass dieses Arzneimittel für die Umwelt persistierend, bioakkumulativ und toxisch ist (siehe Abschnitt 6.6).

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

SIRTURO 20 mg Tablette

Mikrokristalline Cellulose
Crospovidon
Hochdisperses Siliciumdioxid
Hypromellose
Polysorbat 20
Natriumstearylfumarat

SIRTURO 100 mg Tablette

Lactose-Monohydrat
Maisstärke
Hypromellose
Polysorbat 20
Mikrokristalline Cellulose
Croscarmellose-Natrium
Hochdisperses Siliciumdioxid
Magnesiumstearat

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

SIRTURO 20 mg Tablette:

– 3 Jahre

SIRTURO 100 mg Tablette

– 3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind bezüglich der Temperatur keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

SIRTURO 20 mg Tabletten

In der Originalverpackung aufbewahren und das Behältnis fest verschlossen halten, um den Inhalt vor Licht und Feuchtigkeit zu schützen. Trockenmittel nicht entfernen.

SIRTURO 100 mg Tabletten

Im Originalbehältnis oder in der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

SIRTURO 20 mg Tabletten

Lichtundurchlässige Flasche aus weißem hochdichtem Polyethylen (HDPE) mit kindergesichertem Aluminium-induktionsversiegeltem Polypropylen (PP)-Verschluss. Jede Flasche enthält 60 Tabletten und Kieselgel-Trockenmittel.

SIRTURO 100 mg Tabletten

Flasche aus weißem HDPE mit kindergesichertem Aluminium-induktionsversiegeltem PP-Verschluss mit 188 Tabletten.

Schachtel mit 4 Durchdrückblisterstreifen (enthalten 6 Tabletten pro Streifen). Die Tabletten sind in Blisterpackungen aus Aluminium/Aluminium-Folie verpackt.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Dieses Arzneimittel könnte ein Risiko für die Umwelt darstellen (siehe Abschnitt 5.3).

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen (siehe Abschnitt 5.3).

Die SIRTURO 20 mg Tablette kann auch über eine Ernährungssonde (8 French oder weiter) wie folgt angewendet werden:

- 5 Tabletten oder weniger in 50 ml kohlensäurefreiem Wasser dispergieren und gut mischen. Die Mischung sollte weiß bis fast weiß sein, wobei sichtbare Partikel erwartet werden.
- Sofort über die Ernährungssonde geben.
- Mit weiteren Tabletten wiederholen, bis die gewünschte Dosis erreicht ist.
- Spülen und mit weiteren 25 ml Wasser nachspülen, um sicherzustellen, dass keine Tablettenreste in den für die Zubereitung verwendeten Materialien oder in der Ernährungssonde zurückbleiben.

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

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

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 5. März 2014
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 20. Dezember 2022

10. STAND DER INFORMATION

Juni 2024

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur https://www.ema.europa.eu verfügbar.

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Rote Liste Service GmbH
www.fachinfo.de
Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt