

▼ 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 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) als Teil einer geeigneten Kombinationstherapie der multiresistenten pulmonalen Tuberkulose [multi-drug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* (MDR-TB)] angewendet, wenn ein wirksames Behandlungsregime aufgrund von Resistenz oder Unverträglichkeit nicht anders zusammengestellt werden kann (siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 5.1). 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 MDR-TB 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 MDR-TB 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. Die Datenlage zu einer längeren Behandlungsdauer ist sehr begrenzt. Wenn die Behandlung mit SIRTURO für eine Dauer von mehr als 24 Wochen als notwendig erachtet wird, um eine kurative Behandlung zu erzielen, kann eine längere Therapiedauer unter engmaschiger Überwachung in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitt 4.8).

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 (≥ 65 Jahre)

Bisher liegen nur sehr begrenzte Erfahrungen (n = 2) mit der Therapie von SIRTURO bei älteren Patienten vor.

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).

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von SIRTURO bei Kindern im Alter unter 5 Jahren oder mit

Tabelle 1: Empfohlene Dosierung von SIRTURO bei Erwachsenen

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

^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 ^a
Größer oder gleich 15 kg bis weniger als 20 kg	160 mg oral einmal täglich	80 mg oral dreimal pro Woche
Größer oder gleich 20 kg bis weniger als 30 kg	200 mg oral einmal täglich	100 mg oral dreimal pro Woche
Größer oder gleich 30 kg	400 mg oral einmal täglich	200 mg oral dreimal pro Woche

^a = Mindestens 48 Stunden zwischen den Dosen

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 MDR-TB-Erkrankung aufgenommen werden, deren Diagnose aufgrund klinischer Anzeichen und Symptome einer pulmonalen MDR-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 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 kohlenensäurehaltiges 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 im Behälter zurückbleiben, weitere Weichkost hinzufügen und den Inhalt sofort einnehmen.

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

SIRTURO 100 mg Tabletten

SIRTURO 100 mg Tabletten sollen im Ganzen mit Wasser geschluckt werden.

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

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

Bedaquillinresistenz

Um der Entwicklung einer Bedaquillinresistenz vorzubeugen, darf Bedaquillin nur in einer für die MDR-TB-Behandlung geeigneten Kombinationstherapie verwendet werden, die von offiziellen Leitlinien, wie die der WHO, empfohlen wird.

Mortalität

In der 120-wöchigen Studie C208, in der SIRTURO über 24 Wochen in Kombination mit einer Basistherapie bei Erwachsenen angewendet wurde, kam es in der SIRTURO Behandlungsgruppe zu mehr Todesfällen als in der Placebo-Gruppe (siehe Abschnitt 5.1). Das Ungleichgewicht der Todesfälle ist ungeklärt, ein Kausalzusammenhang mit der SIRTURO Behandlung ist nicht gesichert. Für zusätzliche Informationen zu Todesfällen in der Studie C209 siehe Abschnitt 5.1.

Kardiovaskuläre Sicherheit

Da Bedaquillin das QTc-Intervall verlängert, sollte vor Behandlungsbeginn mit Bedaquillin und danach mindestens einmal monatlich ein Elektrokardiogramm (EKG) gemacht werden. 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).

Wird Bedaquilin zusammen mit anderen Arzneimitteln angewendet, die das QT-Intervall verlängern (einschließlich Delamanid und Levofloxacin), kann eine additive oder synergistische Wirkung auf die QT-Verlängerung nicht ausgeschlossen werden (siehe Abschnitt 4.5). Daher ist bei der Verschreibung von Bedaquilin zusammen mit Arzneimitteln mit bekanntem Risiko einer QT-Verlängerung Vorsicht geboten. Im Falle einer notwendigen gleichzeitigen Anwendung solcher Arzneimittel zusammen mit Bedaquilin wird eine klinische Überwachung, einschließlich EKGs in regelmäßigen Abständen, empfohlen.

Falls eine gleichzeitige Anwendung von Clofazimin und Bedaquilin notwendig ist, wird eine klinische Überwachung, einschließlich EKGs in regelmäßigen Abständen, empfohlen (siehe Abschnitt 4.5).

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

- 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 Torsade-de-pointes-Tachykardien in der Anamnese
- bei gleichzeitiger Anwendung mit Fluorchinolon-Antibiotika, die ein Potential für eine signifikante QT-Verlängerung aufweisen (d.h. Gatifloxacin, Moxifloxacin und Sparfloxacin)
- bei Hypokaliämie

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 Ausschluss 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 oder Aminotransferasen begleitet von Gesamtbilirubin $\geq 2 \times$ 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 hepa-

toxische 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 Bedaquilin zusammen mit CYP3A4-Induktoren, kann die Plasma-Konzentrationen und therapeutische Wirksamkeit von Bedaquilin vermindern. Die gleichzeitige Anwendung von Bedaquilin zusammen mit mäßigen oder starken, systemisch angewendeten CYP3A4-Induktoren sollte deshalb vermieden werden (siehe Abschnitt 4.5).

CYP3A4-Inhibitoren

Die gleichzeitige Anwendung von Bedaquilin mit mäßigen oder starken CYP3A4-Inhibitoren kann die systemische Bedaquilin-Exposition und so möglicherweise auch das Risiko für Nebenwirkungen erhöhen (siehe Abschnitt 4.5). Deshalb sollte die Kombination von Bedaquilin mit mäßigen oder starken CYP3A4-Inhibitoren, die über mehr als 14 aufeinander folgende Tage systemisch angewendet werden, vermieden werden. Wenn eine gleichzeitige Anwendung erforderlich ist, wird eine häufigere Kontrolle des EKGs und der Transaminasen empfohlen.

Mit dem humanen Immundefizienzvirus (HIV) infizierte Patienten

Klinische Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit bei gleichzeitiger Anwendung von Bedaquilin und antiretroviralen Substanzen liegen nicht vor.

Es liegen nur begrenzte klinische Daten zur Wirksamkeit von Bedaquilin bei HIV-infizierten erwachsenen Patienten, die keine antiretrovirale (ARV-)Therapie erhielten, vor. Bei allen untersuchten Patienten war die CD4+-Zellzahl über 250×10^6 Zellen/l ($n = 22$; siehe Abschnitt 4.5).

Lactose-Intoleranz und Lactase-Mangel

SIRTURO 100 mg Tabletten

Die SIRTURO 100 mg Tablette enthält Lactose. 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

Die Bioverfügbarkeit von Bedaquilin kann während der gleichzeitigen Anwendung mit CYP3A4-Induktoren vermindert sein.

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 Probanden 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.

CYP3A4-Inhibitoren

Die Bedaquilin-Bioverfügbarkeit kann während der gleichzeitigen Anwendung von CYP3A4-Inhibitoren erhöht sein.

Die kurze gleichzeitige Anwendung von Bedaquilin und Ketoconazol (einem potenten CYP3A4-Inhibitor) erhöhte die Bedaquilin-Bioverfügbarkeit (AUC) bei gesunden erwachsenen Probanden um 22 % [90 % KI (12; 32)]. Ein ausgeprägter Effekt auf Bedaquilin könnte bei einer längeren gleichzeitigen Anwendung von Bedaquilin und Ketoconazol oder anderen CYP3A4-Inhibitoren beobachtet werden.

Es liegen keine Sicherheitsdaten aus Bedaquilin-Studien mit Mehrfachgaben einer höheren als der empfohlenen Dosis vor. Aufgrund des potentiellen Nebenwirkungsrisikos durch eine erhöhte systemische Exposition, sollte eine längere gleichzeitige Anwendung von Bedaquilin und systemisch angewendeten, mäßigen oder starken CYP3A4-Inhibitoren (z.B. Ciprofloxacin, Erythromycin, Fluconazol, Clarithromycin, Ketoconazol, Ritonavir) über einen Zeitraum von mehr als 14 aufeinander folgenden Tagen, vermieden werden. Bei Notwendigkeit einer gleichzeitigen Anwendung wird eine häufigere EKG- und Transaminasen-Kontrolle empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

Andere Arzneimittel gegen Tuberkulose

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

In placebokontrollierten klinischen Studien an Patienten mit MDR-TB, verursacht durch *Mycobacterium tuberculosis* mit Multiresistenz, wurden keine bedeutenden Auswirkungen auf die Pharmakokinetik von Ethambutol, Kanamycin, Pyrazinamid, Ofloxacin oder

Cycloserin durch die gleichzeitige Anwendung von Bedaquilin beobachtet.

Antiretrovirale Arzneimittel

In einer Wechselwirkungsstudie mit einer Einzeldosis Bedaquilin und Mehrfachdosen Lopinavir/Ritonavir bei Erwachsenen war die Bedaquilin-Bioverfügbarkeit (AUC) um 22 % [90 % KI (11; 34)] erhöht. Ein ausgeprägter Effekt auf die Bedaquilin-Bioverfügbarkeit im Plasma könnte bei einer längeren gleichzeitigen Anwendung mit Lopinavir/Ritonavir beobachtet werden. Publierte Daten über erwachsene Patienten, die Bedaquilin als Teil einer Kombinationstherapie gegen Arzneimittel-resistente Tuberkulose erhielten und gleichzeitig mit Lopinavir/Ritonavir-haltiger ART behandelt wurden, haben gezeigt, dass die Bedaquilin-Bioverfügbarkeit (AUC) über 48 Stunden um das annähernd Zweifache erhöht war. Diese Erhöhung ist wahrscheinlich auf Ritonavir zurückzuführen. Wenn der Nutzen das Risiko überwiegt, kann SIRTURO mit Vorsicht gleichzeitig mit Lopinavir/Ritonavir angewendet werden. Es ist davon auszugehen, dass die Bedaquilin-Bioverfügbarkeit im Plasma bei gleichzeitiger Anwendung mit anderen Ritonavir-geboosterten HIV-Protease-Inhibitoren erhöht ist. Im Fall einer gleichzeitigen Behandlung mit Lopinavir/Ritonavir oder anderen Ritonavir-geboosterten HIV-Protease-Inhibitoren wird keine Änderung der Bedaquilin-Dosierung empfohlen. Es gibt keine Daten, die eine geringere Bedaquilin-Dosis unter diesen Umständen unterstützen.

Die gleichzeitige Anwendung einer Einzeldosis Bedaquilin und Mehrfachdosen von Nevirapin bei Erwachsenen verursachte keine klinisch signifikanten Änderungen der Bioverfügbarkeit von Bedaquilin. Klinische Daten zur gleichzeitigen Anwendung von Bedaquilin und antiretroviralen Substanzen bei erwachsenen Patienten mit HIV und MDR-TB, verursacht durch *Mycobacterium tuberculosis* mit Multiresistenz, liegen nicht vor (siehe Abschnitt 4.4). Efavirenz ist ein mäßiger Induktor der CYP3A4-Aktivität. Eine gleichzeitige Anwendung mit Bedaquilin könnte in einer verminderten Bedaquilin-Bioverfügbarkeit und einem Wirksamkeitsverlust resultieren und wird daher nicht empfohlen.

QT-Intervall-verlängernde Arzneimittel

Es liegen nur begrenzte Informationen zu potentiellen pharmakodynamischen Wechselwirkungen zwischen Bedaquilin und Arzneimitteln, die das QT-Intervall verlängern, vor. In einer Wechselwirkungsstudie mit Bedaquilin und Ketoconazol bei Erwachsenen wurde nach wiederholter Dosierung einer Kombination von Bedaquilin und Ketoconazol eine größere Auswirkung auf das QTc-Intervall beobachtet als nach wiederholter Dosierung der einzelnen Arzneimittel. Ein additiver oder synergistischer Effekt auf die QT-Verlängerung durch Bedaquilin bei gleichzeitiger Anwendung mit Arzneimitteln, die ebenfalls das QT-Intervall verlängern, kann nicht ausgeschlossen werden, weshalb häufige EKG-Kontrollen empfohlen werden (siehe Abschnitt 4.4).

QT-Intervall und gleichzeitige Anwendung von Clofazimin

In einer offenen Phase-IIb-Studie war die mittlere QTcF bei den 17 erwachsenen Patienten, die gleichzeitig Clofazimin erhielten, in Woche 24 länger (mittlere Änderung vom Referenzwert um 31,9 ms) als bei den Patienten, die in Woche 24 kein Clofazimin erhielten (mittlere Änderung vom Referenzwert um 12,3 ms) (siehe Abschnitt 4.4).

Kinder und Jugendliche

Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und StillzeitSchwangerschaft

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 NebenwirkungenZusammenfassung des Sicherheitsprofils

Nebenwirkungen von SIRTURO wurden anhand gepoolter Daten klinischer Phase-IIb-Studien an 335 erwachsenen Patienten (sowohl kontrolliert als auch nicht kontrolliert, C208 und C209) ermittelt, die SIRTURO in Kombination mit einer Basistherapie (BT) aus Arzneimitteln zur Behandlung der Tuberkulose erhielten. Die Kausalitätsbewertung von Nebenwirkungen unter der Einnahme von SIRTURO war nicht auf diese Studien beschränkt, sondern bezog sich auch auf gepoolte Sicherheitsdaten der Phase-I- und Phase-IIa-Studien bei Erwachsenen. Die häufigsten Nebenwirkungen (bei > 10,0 % der Patienten) während der Behandlung mit SIRTURO in den kontrollierten Studien waren Übelkeit (35,3 % in der SIRTURO-Gruppe vs. 25,7 % in der Placebo-Gruppe), Arthralgien (29,4 % vs. 20,0 %), Kopfschmerzen (23,5 % vs. 11,4 %), Erbrechen (20,6 % vs. 22,9 %) und Schwindel (12,7 % vs. 11,4 %). Bezüglich ihrer Nebenwirkungen sind die Fachinformationen der Arzneimittel, die in Kombination mit SIRTURO angewendet werden, heranzuziehen.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die Nebenwirkungen von SIRTURO, die während der kontrollierten Studien bei 102 mit SIRTURO behandelten erwachsenen Patienten berichtet wurden, 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

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen**Herz-Kreislauf**

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, auf den Ausgangswert bezogene Erhöhung der QTcF während der ersten

24 Wochen der Behandlung mit SIRTURO betrug 15,7 ms (in Woche 18). Nach Ende der Behandlung mit SIRTURO (d. h. nach Woche 24) wurden die Erhöhungen der QTcF in der SIRTURO-Gruppe allmählich weniger deutlich. Die größte durchschnittliche, auf den Ausgangswert bezogene Erhöhung der QTcF während der ersten 24 Wochen in der Placebo-Gruppe betrug 6,2 ms (auch in Woche 18) (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 Tuberkulose eingesetzt werden, einschließlich Clofazimin, resultierte die gleichzeitige Anwendung mit SIRTURO in einer additiven QT-Verlängerung, die proportional zu der Anzahl der QT-verlängernden Arzneimittel in dem Behandlungsregime war.

Patienten, die nur SIRTURO mit keinem anderen QT-verlängernden Arzneimittel erhielten, entwickelten eine maximale durchschnittliche QTcF-Verlängerung um 23,7 ms bezogen auf den Ausgangswert, wobei keine QT-Dauer über 480 ms auftrat. Dagegen entwickelten Patienten mit mindestens 2 anderen QT-verlängernden Arzneimitteln eine maximale durchschnittliche QTcF-Verlängerung um 30,7 ms bezogen auf den Ausgangswert. Bei einem Patienten resultierte dies in einer QTcF-Dauer von mehr als 500 ms.

In der Sicherheitsdatenbank gab es keine dokumentierten Fälle von Torsade-de-pointes-Tachykardien (siehe Abschnitt 4.4). Zu weiteren Informationen zu Patienten, die gleichzeitig Clofazimin anwenden, siehe Abschnitt 4.5 QT-Intervall und gemeinsame Anwendung von Clofazimin.

Transaminasenerhöhungen

In Studie C208 (Stadium 1 und 2) kam es in der SIRTURO-Behandlungsgruppe häufiger zu Erhöhungen der Aminotransferasen auf mindestens das 3-Fache des ULN als in der Placebo-Gruppe (11/102 [10,8 %] versus 6/105 [5,7 %]). 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 7/79 Patienten (8,9 %) in der SIRTURO-Behandlungsgruppe im Vergleich zu 1/81 (1,2 %) in der Placebo-Gruppe erhöhte Aminotransferase-Aktivitäten berichtet.

Systemorganklasse (SOC)	Häufigkeitskategorie	Nebenwirkungen
Erkrankungen des Nervensystems	Sehr häufig	Kopfschmerzen, Schwindel
Herzerkrankungen	Häufig	verlängertes QT-Intervall im Elektrokardiogramm
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Sehr häufig	Übelkeit, Erbrechen
	Häufig	Diarrhö
Leber- und Gallenerkrankungen	Häufig	erhöhte Transaminasen*
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochen-erkrankungen	Sehr häufig	Arthralgie
	Häufig	Myalgie

* Die Termini, die unter „erhöhte Transaminasen“ genannt wurden, umfassten erhöhte AST, erhöhte ALT, erhöhte Leberenzymaktivität und anomale Leberfunktion (siehe Abschnitt unten).

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 MDR-TB-Infektion (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 unerwünschten Arzneimittelwirkungen 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 Bedaquilin berichtet. In einer Studie mit 44 gesunden erwachsenen Probanden, die eine Einzeldosis von 800 mg SIRTURO erhielten, waren die Nebenwirkungen 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 *Mycobacterium 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 sowohl gegen arzneimittel-empfindliche als auch -resistente Stämme (multiresistente (MDR_{H&R}-TB) einschließlich prä-extensiv resistente Stämme (prä-XDR-TB) und extensiv resistente Stämme (XDR-TB)) von *Mycobacterium tuberculosis* mit einer minimalen Hemmkonzentration (MHK) im Bereich $\leq 0,008 - 0,12$ 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* 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 Mehr-

heit 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 Phase-II-Studien unklar.

Resistenztest-Grenzwerte

Sobald verfügbar, muss ein Labor für medizinische Mikrobiologie dem behandelnden Arzt die Ergebnisse der *In-vitro*-Resistenztests gegen die antibakteriellen Arzneimittel, die in den örtlichen Krankenhäusern angewendet werden, in periodischen Berichten übermitteln, die das Resistenzprofil der nosokomialen und ambulant erworbenen Erreger beschreiben. Diese Berichte sollen dem behandelnden Arzt helfen, eine Kombination antibakterieller Arzneimittel für die Behandlung auszuwählen.

Grenzwerte

Die Grenzwerte der minimalen Hemmkonzentrationen (MHK) sind wie folgt:

Epidemiologischer Cut-Off (ECOFF)	0,25 mg/l
Klinische Grenzwerte	S $\leq$ 0,25 mg/l; R > 0,25 mg/l

S = Sensibel (empfindlich)

R = Resistent

Normalerweise empfindliche Arten

Mycobacterium tuberculosis

Organismen mit natürlicher Resistenz

Mycobacterium xenopi

Mycobacterium novocastrense

Mycobacterium shimoidei

Nicht-mykobakterielle Arten

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Die verwendeten Resistenzkategorien werden wie folgt definiert:

Multiresistente Tuberkulose (MDR_{H&R}-TB): Isolate sind resistent gegen wenigstens Isoniazid und Rifampicin, jedoch empfindlich gegen Fluorochinolone und injizierbaren *Second-line*-Wirkstoffen.

Prä-extensiv Arzneimittel-resistente Tuberkulose (prä-XDR-TB): Isolate sind resistent gegen Isoniazid, Rifampicin und entweder gegen ein Fluorochinolon oder wenigstens einen injizierbaren *Second-line*-Wirkstoff (jedoch nicht gegen sowohl ein Fluorochinolon als auch einen injizierbaren *Second-line*-Wirkstoff).

Extensiv Arzneimittel-resistente Tuberkulose (XDR-TB): Isolate sind resistent gegen Isoniazid, Rifampicin, ein Fluorochinolon und wenigstens einen injizierbaren *Second-line*-Wirkstoff.

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 multiresistenter MDR_{H&R}-TB und prä-XDR-TB mit positivem Sputumaus-

strich 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. Nach der 24-wöchigen klinischen Prüfphase wurde die Basistherapie fortgesetzt, bis die Behandlung der MDR-TB, verursacht durch *Mycobacterium tuberculosis* mit Multiresistenz, nach insgesamt 18 bis 24 Behandlungsmonaten abgeschlossen war. In Woche 120 wurde eine Endauswertung durchgeführt. Die wesentlichsten demographischen Merkmale 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 mit vollständiger Charakterisierung des Resistenzstatus waren 76 % (84/111) mit einem MDR_{H&R}-TB-Stamm und 24 % (27/111) mit einem prä-XDR-Stamm infiziert.

In den ersten 2 Wochen wurden von SIRTURO einmal täglich 400 mg und in den folgenden 22 Wochen 3-mal/Woche 200 mg gegeben.

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 Sputumkultur, 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 prä-XDR-TB und den Patienten mit MDR_{H&R}-TB beobachtet.

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

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. Die Studie schließt Patienten mit allen drei Resistenzkategorien (MDR_{H&R}-, prä-XDR- und XDR-TB) ein.

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 MDR_{H&R}-TB am höchsten (87,1 %; 81/93), betrug 77,3 % (34/44) bei prä-XDR-TB und war bei Patienten mit

XDR-TB am niedrigsten (54,1 %; 20/37). Das Ausmaß der Resistenz auf Grundlage der Ergebnisse eines in einem Zentrallabor erstellten Resistenztests lag für 32 Patienten in der mITT-Population nicht vor. Diese Patienten wurden bei der Subgruppen-Analyse zum Ausmaß der Resistenz des *Mycobacterium 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 MDR_{H&R}-TB am höchsten (73,1 %; 68/93), betrugen bei prä-XDR-TB-Patienten 70,5 % (31/44) und waren bei Patienten mit XDR-TB 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.

Von den 163 Respondern in Woche 24 waren in Woche 120 noch 139 Responder (85,3 %). Vierundzwanzig dieser Responder in Woche 24 (14,7 %) wurden in Woche 120 als Non-Responder betrachtet. Hiervon hatten 19 Patienten die Studie wegen Kultur-Konversion vorzeitig beendet und 5 Patienten hatten einen Rückfall. Von

den 42 Non-Respondern in Woche 24 hatten 9 Patienten (21,4 %) nach Woche 24 eine bestätigte Kultur-Konversion (d.h. nach Beendigung der Bedaquilin-Behandlung aber unter Weiterführung der Basistherapie), die bis Woche 120 aufrechterhalten wurde.

Todesfälle

In der randomisierten Phase-IIb-Studie (C208, Stage 2) wurde in der SIRTURO-Behandlungsgruppe im Vergleich zur Placebo-Behandlungsgruppe eine höhere Rate von Todesfällen berichtet (12,7 %; 10/79 Patienten versus 3,7 %; 3/81 Patienten). Nach dem 120-Wochenfenster wurde in der SIRTURO-Gruppe und in der Placebo-Gruppe je ein Todesfall berichtet. In der SIRTURO-Gruppe traten alle fünf Tuberkulose assoziierte Todesfälle bei Patienten auf, deren Sputumkultur-Status bei der letzten Kontrolle „nicht konvertiert“ war. Die Todesursachen bei den verbliebenen SIRTURO-Patienten waren Alkoholintoxikation, Hepatitis/hepatische Zirrhose, septischer Schock/Peritonitis, zerebrovaskuläres Ereignis und Kraftfahrzeugunfall. Einer der zehn Todesfälle (durch Alkoholintoxikation) in der SIRTURO-Gruppe trat während der 24-wöchigen Behandlungszeit auf. Die

Tabelle 3: Sputumkultur-Konversionsstatus

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 MDR _{H&R} -TB	39	32 (82,1 %)	45	28 (62,2 %)
Patienten mit prä-XDR-TB	15	11 (73,3 %)	12	4 (33,3 %)
Gesamt-Non-Responder* 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 MDR _{H&R} -TB	39 [#]	27 (69,2 %)	46 ^{#§}	20 (43,5 %)
Patienten mit prä-XDR-TB	15 [#]	9 (60,0 %)	12 [#]	5 (41,7 %)
Gesamt-Non-Responder* in Woche 120	66	25 (37,9 %)	66	37 (56,1 %)
keine Konversion	66	8 (12,1 %)	66	15 (22,7 %)
Rückfall†	66	6 (9,1 %)	66	10 (15,2 %)
Abbruch bei Konversion	66	11 (16,7 %)	66	12 (18,2 %)

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

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

[#] 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.

[§] 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.

weiteren neun Todesfälle unter SIRTURO-Behandlung traten nach Abschluss der Behandlung mit diesem Arzneimittel auf (Bereich 86–911 Tage nach SIRTURO; median 344 Tage). Das beobachtete Ungleichgewicht der Todesfälle zwischen den Behandlungsgruppen ist nicht geklärt. Es konnte kein erkennbares Muster zwischen Tod und Sputumkultur-Konversion, Rückfall, Empfindlichkeit gegen andere Tuberkulose-Arzneimittel, HIV-Status oder Schwere der Erkrankung beobachtet werden. Während der Studie gab es bei keinem der verstorbenen Patienten einen Hinweis auf eine zugrundeliegende signifikante QT-Verlängerung oder klinisch signifikante Herzrhythmusstörungen.

In der offenen Phase-IIb-Studie C209 starben 6,9 % (16/233) der Patienten. Als häufigste Todesursache wurde vom Prüfarzt Tuberkulose (9 Patienten) berichtet. Alle bis auf einen der Patienten, die an Tuberkulose verstarben, hatten keine Konversion oder hatten einen Rückfall. Die Todesursachen der übrigen Patienten variierten.

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 MDR-TB-Infektion, untersucht.

Jugendliche (im Alter von 12 Jahren bis unter 18 Jahren)

Fünfzehn Patienten in dieser Studie hatten ein medianes Alter von 16 Jahren (Bereich: 14–17 Jahre), wogen 38 bis 75 kg, und waren 80 % weiblich, 53,3 % hatten schwarze Hautfarbe und 13,3 % 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.

In der Untergruppe der Patienten mit keimpositiver Kultur für pulmonale MDR-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: 5–10 Jahre), wogen 14 bis 36 kg und waren 60 % weiblich, 60 % hatten schwarze Hautfarbe, 33 % hatten weiße Hautfarbe 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 MDR-TB zu Behandlungsbeginn führte die Kombina-

tionstherapie 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 MDR-TB, verursacht durch *Mycobacterium tuberculosis* mit Multiresistenz, in einer oder mehreren pädiatrischen Altersklassen gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

Dieses Arzneimittel wurde unter „Besonderen Bedingungen“ zugelassen.

Das bedeutet, dass weitere Nachweise für den Nutzen des Arzneimittels erwartet werden.

Die Europäische Arzneimittel-Agentur wird neue Informationen zu diesem Arzneimittel mindestens jährlich bewerten und, falls erforderlich, wird die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels aktualisiert werden.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die pharmakokinetischen Eigenschaften von Bedaquilin wurden bei gesunden erwachsenen Patienten und bei MDR-Tuberkulose-Patienten im Alter von 5 Jahren und älter bestimmt. Die Bedaquilin-Exposition war bei mit MDR-Tuberkulose infizierten Patienten geringer als bei gesunden Erwachsenen.

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 bis zur höchsten untersuchten Dosis (700 mg als Einfachdosis und einmal täglich 400 mg in Mehrfachdosen) an. 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 *N*-Monodesmethyl-Metaboliten M2 beträgt beim Menschen mindestens 99,8 %. Bei Tieren werden Bedaquilin und sein aktiver *N*-Monodesmethyl-Metabolit 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 des *N*-Monodesmethyl-Metaboliten 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 Eliminationshalbwertszeit sowohl von Bedaquilin als auch dem aktiven *N*-Monodesmethyl-Metaboliten 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 Patienten mit Leberfunktionsstörung (Child-Pugh B) zeigte, dass die Bedaquilin- und M2-Bioverfügbarkeit (AUC_{672h}) im Vergleich zu gesunden Probanden 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 Perito-

nealdialyse 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 ($AUC_{168\text{ h}}$) in Woche 24 von $152\text{ }\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ (90 % Vorhersageintervall: $54,3\text{--}313\text{ }\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$) 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 ($AUC_{168\text{ h}}$) in Woche 24 (Durchschnitt: $229\text{ }\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$; 90 % Vorhersageintervall: $68,0\text{--}484\text{ }\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$) 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 ($AUC_{168\text{ h}}$) in Woche 24 von $165\text{ }\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ (90 % Vorhersageintervall: $51,2\text{--}350\text{ }\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$) erwartet, wenn sie nach dem empfohlenen gewichtsbasierten Dosierungsschema behandelt werden. Die durchschnittliche Exposition mit Bedaquilin im Plasma ($AUC_{168\text{ h}}$) in Woche 24 bei Erwachsenen wurde auf $127\text{ }\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ (90 % Vorhersageintervall: $39,7\text{--}249\text{ }\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$) geschätzt.

Bei Kindern unter 5 Jahren oder mit einem Körpergewicht von weniger als 15 kg wurde die Pharmakokinetik von SIRTURO nicht bestimmt.

Ältere Patienten

Bisher liegen nur begrenzte klinische Daten ($n = 2$) zur Anwendung von SIRTURO bei Tuberkulose-Patienten im Alter von 65 Jahren und älter vor.

Bei einer populations-pharmakokinetischen Analyse von Tuberkulose-Patienten (Altersspanne zwischen 18 und 68 Jahren), die mit SIRTURO behandelt wurden, wurde festgestellt, dass das Alter keinen Einfluss auf die Pharmakokinetik von Bedaquilin hat.

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. Da in den klinischen Studien kein eindeutiger Zusammenhang zwischen der Bedaquilin-Exposition und der Ansprechrate beobachtet wurde, wurde diese niedrige Exposition als nicht klinisch relevant erachtet. Des Weiteren waren in den klinischen Studien die Ansprechraten der Patienten, die die Behandlungsphase mit Bedaquilin abschlossen, zwischen Patienten verschiedener ethnischer Herkunft vergleichbar.

Geschlecht

Im Rahmen einer populationspharmakokinetischen Analyse von Patienten mit Tuberkulose, die mit SIRTURO behandelt wurden, wurden keine Unterschiede in der Exposition zwischen Männern 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 mononukleär-phagozytäres 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 Tumorzinidenzen. Verglichen mit den Expositionen (AUC), die in den Bedaquilin-Phase-II-Studien bei Patienten mit MDR-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 ($AUC_{24\text{ h}}$) von $13,1$ bzw. $35,6\text{ }\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ für Bedaquilin ($\sim 0,7$ -fache klinische Dosis) und $10,5$ bzw. $16,3\text{ }\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ für den N-Monodesmethyl-Metaboliten von Bedaquilin (M2) der Männchen bzw. Weibchen ($\sim 1,8$ -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
Natriumstearylummarat

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 kohlenstoffsaurem 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

Februar 2023

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

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt