

▼ 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® 100 mg Tabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

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

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 Patienten 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.

SIRTURO muss in Kombination mit mindestens drei Arzneimitteln angewendet werden, gegen die sich das Patientenisolat *in vitro* als empfindlich erwiesen hat. Die Behandlung mit den anderen Kombinationspartnern des Behandlungsplans muss nach Abschluss der Behandlung mit SIRTURO fortgesetzt werden. Sind keine *In-vitro*-Resistenztest-Ergebnisse verfügbar, kann die Behandlung mit SIRTURO in Kombination mit mindestens vier anderen Arzneimitteln, gegen die das Patientenisolat wahrscheinlich empfindlich ist, initiiert werden. 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

Die empfohlene Dosierung beträgt:

- Woche 1–2: 400 mg (4 Tabletten zu je 100 mg) **einmal täglich**
- Woche 3–24: 200 mg (2 Tabletten zu je 100 mg) **dreimal pro Woche** (mit mindestens 48 Stunden Abstand zwischen den Einnahmen der einzelnen Dosen).

Die gesamte Behandlungsdauer mit SIRTURO beträgt 24 Wochen. Die Datenlage zu einer längeren Behandlungsdauer ist sehr begrenzt. Bei Patienten mit extensiver Resistenz, bei denen SIRTURO für eine Behandlungsdauer von mehr als 24 Wochen als notwendig erachtet wird, um eine kurative Behandlung zu erzielen, kann eine längere Therapiedauer nur auf der Basis einer Einzelfallentscheidung unter engmaschiger Überwachung in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitte 4.4 und 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 von 200 mg so bald wie möglich einnehmen und dann das Dosierungsschema mit drei Einnahmen pro Woche wieder aufnehmen.

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 18 Jahren ist nicht erwiesen.

Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

SIRTURO sollte 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). SIRTURO-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

Zu einer Behandlung mit SIRTURO über mehr als 24 Wochen liegen aus den klinischen Studien C208 und C209 keine Daten vor (siehe Abschnitt 5.1).

Es liegen keine klinischen Daten vor zur Anwendung von SIRTURO 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.

Mortalität

In der 120-wöchigen Studie C208, in der SIRTURO über 24 Wochen in Kombination mit einer Basistherapie angewendet wurde, kam es in der SIRTURO Behandlungsgruppe zu mehr Todesfällen als in der Placebo-Gruppe (siehe Abschnitt 4.8). 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 4.8.

Kardiovaskuläre Sicherheit

Da Bedaquilin das QTc-Intervall verlängert, sollte vor Behandlungsbeginn mit Bedaquilin 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, die das QT-Intervall verlängern, angewendet, 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 Verabreichung solcher Arzneimittel zusammen mit Bedaquilin wird eine klinische Überwachung einschließlich EKG-Befunde in regelmäßigen Abständen empfohlen.

Falls eine gleichzeitige Anwendung von Clofazimin und Bedaquilin notwendig ist, wird eine klinische Überwachung einschließlich EKG-Befunde 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

SIRTURO® 100 mg Tabletten

- bei mit der Fridericia-Formel korrigiertem QT-Intervall (QTcF) > 450 ms (bestätigt durch wiederholte EKG-Befunde)
- 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 gemeinsamer 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 EKG-Befunde).

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

Hepatische Sicherheit

In klinischen Studien wurden während der Behandlung mit SIRTURO und der Basistherapie Erhöhungen der Transaminasen oder Aminotransferasen begleitet von Gesamtbilirubin $\geq 2 \times \text{ULN}$ (*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, ALT, 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.

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.

Patienten infiziert mit dem humanen Immundefizienzvirus (HIV)

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

Es liegen nur begrenzte klinische Daten zur Wirksamkeit von Bedaquilin bei HIV-infizierten 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 enthält Lactose. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel 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 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, Rifampicin 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 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 Verabreichung 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 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 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. 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.

Die gleichzeitige Anwendung einer Einzeldosis Bedaquilin und Mehrfachdosen von Nevirapin verursachte keine klinisch signifikanten Änderungen der Bioverfügbarkeit von Bedaquilin. Klinische Daten zur gleichzeitigen Anwendung von Bedaquilin und antiretroviralen Substanzen bei 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 CYP3A-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 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 gemeinsame Anwendung von Clofazimin

In einer offenen Phase-IIb-Studie war die mittlere QTcF bei den 17 Probanden, die gleichzeitig Clofazimin erhielten, in Woche 24 länger (mittlere Änderung vom Referenzwert um 31,9 ms) als bei den Probanden, 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 Stillzeit

Schwangerschaft

Bisher liegen nur sehr begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Bedaquilin bei Schwangeren vor. In tiereperimentellen Studien mit klinisch relevanten Expositionen gab es keine Hinweise auf direkte oder indirekte gesundheitsschädliche Auswirkungen auf die Reproduktion (siehe Abschnitt 5.3).

Dennoch wird als Vorsichtsmaßnahme empfohlen, die Anwendung von SIRTURO während der Schwangerschaft zu vermeiden, es sei denn, der Nutzen der Therapie wird gegenüber den Risiken als größer erachtet.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Bedaquilin oder seine Metabolite in die Muttermilch übergehen.

Bei Ratten waren die Konzentrationen von Bedaquilin in der Milch 6- bis 12-fach höher als die höchsten im mütterlichen Plasma gemessenen Konzentrationen. In den Laktationsgruppen wurden während der Laktationszeit Abnahmen des Körpergewichts bei Jungtieren verzeichnet (siehe Abschnitt 5.3).

Aufgrund möglicher Nebenwirkungen bei gestillten Kindern muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist oder ob auf die Behandlung mit SIRTURO verzichtet werden soll/ die Behandlung mit SIRTURO zu unterbrechen ist. Dabei ist sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Frau zu berücksichtigen.

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 hat einen geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Nebenwirkungen wie Schwindel können einen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen haben. Patienten, bei denen unter der Therapie mit SIRTURO Schwindel auftritt, sollten deshalb angewiesen werden, kein Fahrzeug zu führen oder Maschinen zu bedienen.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils
Nebenwirkungen von SIRTURO wurden anhand gepoolter Daten klinischer Phase-IIb-Studien an 335 Patienten (sowohl kontrolliert als auch nicht kontrolliert) 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. Die häufigsten Nebenwirkungen (bei > 10,0% der Patienten) während der Behandlung mit SIRTURO in den kontrollierten Studien waren Nausea (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 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

Systemorganklasse (SOC)	Häufigkeitskategorie	Nebenwirkungen
Erkrankungen des Nervensystems	Sehr häufig	Kopfschmerzen, Schwindel
Herzkrankungen	Häufig	verlängertes QT-Intervall im Elektrokardiogramm
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Sehr häufig	Nausea, 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).

Beschreibung ausgewählter unerwünschter Ereignisse

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 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 Prüfärzt 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.

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.

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 berich-

tet. In einer Studie mit 44 gesunden 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 sollten allgemeine Maßnahmen zur Unterstützung der Vitalfunktionen einschließlich Überwachung der Vitalzeichen und des EKG (QT-Intervall) durchgeführt werden. Die Elimination von nicht resorbiertem Bedaquilin kann durch Gabe von Aktivkohle unterstützt werden. 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 arzneimittelempfindliche 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 4,0 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. Isolate mit Effluxgen-basierten Mutationen sind auch gegen Clofazimin weniger empfindlich.

In den Phase-II-Studien, in denen Bedaquilin 24 Wochen lang eingenommen und die Basistherapie danach fortgeführt wurde, war jedoch kein klarer Zusammenhang zwischen den erhöhten MHKs von Bedaquilin nach Behandlungsbeginn und den mikrobiologischen Ergebnissen zu beobachten.

Resistenztests

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 Patienten mit pulmonaler multiresistenter MDR_{H&R}-TB und prä-XDR-TB 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. 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 1 dargestellt.

Studie C209 untersuchte die Sicherheit, Verträglichkeit und Wirksamkeit einer 24-wöchigen nicht verblindeten Behandlung mit SIRTURO als Teil eines individualisierten Behandlungsregimes bei 233 Patienten, deren

Tabelle 1: 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 %) ^b	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.

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.

Kinder und Jugendliche

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*

SIRTURO® 100 mg Tabletten

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 Probanden und erwachsenen MDR-Tuberkulose-Patienten 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

oralen 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 Probanden 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 Peritonealdialyse maßgeblich aus dem Plasma entfernt wird.

Kinder und Jugendliche

Bei Kindern wurde die Pharmakokinetik von SIRTURO nicht evaluiert.

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 Expositionen 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 Wirkstoffes 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 Tumorzinzidenzen. 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.

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

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

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Tabletten verpackt in:
– Blistern aus Aluminium/Aluminium-Folie:
2 Jahre
– weißen Flaschen aus Polyethylen hoher Dichte (*High-Density*-Polyethylen, HDPE):
3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

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

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

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

188 Tabletten in einer Flasche aus weißem HDPE mit kindergesichertem und Aluminium-induktionsversiegeltem Verschluss aus Polypropylen (PP).

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

Dieses Arzneimittel könnte ein Risiko für die Umwelt darstellen.

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

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

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
5. März 2014
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:
7. März 2015

10. STAND DER INFORMATION

Februar 2016

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

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt