

ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

SIRTURO 20 mg Tabletten
SIRTURO 100 mg Tabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

SIRTURO 20 mg Tabletten

Jede Tablette enthält Bedaquilinfumarat entsprechend 20 mg Bedaquilin.

SIRTURO 100 mg Tabletten

Jede Tablette enthält Bedaquilinfumarat entsprechend 100 mg Bedaquilin.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

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

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

SIRTURO 20 mg Tabletten

Tablette.

Unbeschichtete, weiße bis fast weiße längliche Tablette (12,0 mm lang x 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 2 Jahren bis unter 18 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 7 kg) mit pulmonaler Tuberkulose (TB) infolge einer Infektion mit *Mycobacterium tuberculosis* mit Resistenz gegen mindestens Rifampicin und Isoniazid als Teil einer geeigneten Kombinationstherapie angewendet.

Die offiziellen Leitlinien für den angemessenen Gebrauch von antibakteriellen Wirkstoffen sind zu berücksichtigen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

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

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

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

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

Dosierung

Erwachsene

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

Tabelle 1: Empfohlene Dosierung von SIRTURO bei Erwachsenen

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

^a Mindestens 48 Stunden zwischen den Dosen

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 (2 Jahre bis unter 18 Jahre) basiert auf dem Körpergewicht und ist in Tabelle 2 dargestellt.

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

Körpergewicht	Dosierungsempfehlung	
	Woche 1 bis 2	Woche 3 bis 24
Größer oder gleich 7 kg bis weniger als 10 kg	80 mg oral einmal täglich	40 mg oral dreimal pro Woche^a
Größer oder gleich 10 kg bis weniger als 15 kg	120 mg oral einmal täglich	60 mg oral dreimal pro Woche^a
Größer oder gleich 15 kg bis weniger als 20 kg	160 mg oral einmal täglich	80 mg oral dreimal pro Woche^a
Größer oder gleich 20 kg bis weniger als 30 kg	200 mg oral einmal täglich	100 mg oral dreimal pro Woche^a
Größer oder gleich 30 kg	400 mg oral einmal täglich	200 mg oral dreimal pro Woche^a

^a Mindestens 48 Stunden zwischen den Dosen

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

Behandlungsdauer

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

Ausgelassene Dosen

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

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

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

Ältere Menschen

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

Leberfunktionsstörung

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

Nierenfunktionsstörung

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

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von SIRTURO bei Kindern im Alter unter 2 Jahren oder mit einem Körpergewicht von unter 7 kg ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

SIRTURO kann in das Behandlungsregime von Kindern im Alter von 2 Jahren oder älter und mit einem Körpergewicht von mindestens 7 kg mit bestätigter oder wahrscheinlicher pulmonaler TB infolge einer Infektion mit *M. tuberculosis* mit Resistenz gegen mindestens Rifampicin und Isoniazid aufgenommen werden, deren Diagnose aufgrund klinischer Anzeichen und Symptome einer pulmonalen TB-Erkrankung erfolgte, die in einem entsprechenden epidemiologischen Kontext steht und mit internationalen/lokalen Leitlinien übereinstimmt (siehe Abschnitt 4.1).

Art der Anwendung

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

SIRTURO 100 mg Tabletten

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

SIRTURO 20 mg Tabletten

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

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

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

In Wasser dispergiert und mit einem Getränk oder Weichkost eingenommen

Bei Patienten, die Schwierigkeiten haben, ganze Tabletten zu schlucken, kann die SIRTURO 20 mg Tablette in Wasser dispergiert werden, bevor sie zusammen mit einer Mahlzeit eingenommen wird. 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 in dem Behälter zurückbleiben, weitere Weichkost hinzufügen und den Inhalt sofort einnehmen.

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

4.3 Gegenanzeigen

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

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

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

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

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

Bedaquilinresistenz

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

QT-Verlängerung

Da SIRTURO das QT-Intervall verlängern kann, sollte vor Behandlungsbeginn mit SIRTURO und danach mindestens einmal monatlich ein Elektrokardiogramm (EKG) gemacht werden, um das QTc-Intervall zu überwachen. Serum-Kalium-, -Calcium- und -Magnesiumwerte sollten vor Behandlungsbeginn bestimmt und bei Abweichungen von den Normwerten korrigiert werden. Bei

Nachweis einer QT-Verlängerung, sollten die Elektrolyte weiterhin überwacht werden (siehe Abschnitte 4.5 und 4.8).

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

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

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

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

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

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

Hepatische Sicherheit

In klinischen Studien bei erwachsenen und pädiatrischen Patienten wurden während der Behandlung mit SIRTURO und der Basistherapie Erhöhungen der Transaminasen begleitet von Gesamtbilirubin $\geq 2 \times \text{ULN}$ (*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 (Aspartat-Aminotransferase), ALT (Alanin-Aminotransferase), alkalische Phosphatase und Bilirubin] sollten vor der Behandlung und monatlich sowie bei Bedarf während der Behandlung kontrolliert werden. Wenn AST oder ALT das 5-Fache des ULN überschreiten, sollte das Therapieschema überprüft und SIRTURO und/oder jedes hepatotoxische Arzneimittel der Basistherapie abgesetzt werden.

Andere hepatotoxische Arzneimittel und Alkohol sollten während der Behandlung mit SIRTURO vermieden werden, besonders bei Patienten mit verminderter hepatischer Funktion.

Kinder und Jugendliche

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

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln

CYP3A4-Induktoren

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

Lactose-Intoleranz und Lactase-Mangel

SIRTURO 100 mg Tabletten

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

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

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

CYP3A4-Induktoren

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

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

CYP3A4-Inhibitoren

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

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

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

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

Andere Arzneimittel gegen Tuberkulose

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

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

QT-Intervall-verlängernde Arzneimittel

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

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

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

Kinder und Jugendliche

Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

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

Stillzeit

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

Fertilität

Zu den Auswirkungen von Bedaquilin auf die Fertilität beim Menschen liegen keine Daten vor. Bei weiblichen Ratten gab es unter Behandlung mit Bedaquilin keine Auswirkungen auf das

Paarungsverhalten oder die Fertilität, bei männlichen Ratten wurden jedoch einige Auswirkungen beobachtet (siehe Abschnitt 5.3).

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

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

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

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

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

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

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

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

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

-
- ^a Häufigkeiten stammen aus der Phase-III-Studie STREAM, Stadium 2, mit 40-wöchiger, rein oraler Behandlung mit SIRTURO, Levofloxacin, Clofazimin, Ethambutol und Pyrazinamid, ergänzt durch hochdosiertes Isoniazid und Prothionamid in den ersten 16 Wochen (Intensivphase).
 - ^b Die Termini, die unter "erhöhte Transaminasen" genannt wurden, umfassten erhöhte AST, erhöhte ALT, erhöhte Leberenzymaktivität, anomale Leberfunktion, Hypertransaminasämie und Transaminasen erhöht (siehe Abschnitt unten).
 - ^c Die Inzidenz erhöhter Transaminasen war in der kontrollierten Phase-IIb-Studie häufig (6,9 % in der SIRTURO-Gruppe und 1 % in der Placebo-Kontrollgruppe).
 - ^d Die Inzidenz von QT-Verlängerungen war in der Phase-IIb-Studie häufig (2,9 % in der SIRTURO-Gruppe und 3,8 % in der Placebo-Kontrollgruppe).

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

QT-Verlängerung

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

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

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

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

Transaminasenerhöhungen

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

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

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheitsbewertung von Bedaquilin basiert auf Analysen von Patienten im Alter von 12 Jahren bis unter 18 Jahren und von Patienten im Alter von 5 Jahren bis unter 12 Jahren in Woche 120 sowie auf der Analyse von Patienten im Alter von 2 Jahren bis unter 5 Jahren in Woche 24 mit 45 pädiatrischen Patienten im Alter von 2 Jahren und älter mit bestätigter oder wahrscheinlicher pulmonaler TB infolge einer Infektion mit *M. tuberculosis* mit Resistenz gegen mindestens Rifampicin in einer laufenden, einarmigen, offenen Studie mit mehreren Kohorten (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. Während der Studie wurden keine Todesfälle berichtet.

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

Bei pädiatrischen Patienten im Alter von 2 bis unter 5 Jahren (N = 15) war Erbrechen die häufigste Nebenwirkung und trat bei 3/15 (20 %) der Patienten auf. Bei jeweils einem Patienten wurde eine QT-Verlängerung und Arthralgie berichtet. Unter diesen 15 pädiatrischen Patienten wurden während der Behandlung mit SIRTURO keine Todesfälle berichtet (Analyse in Woche 24).

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 über das in **Anhang V** aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Während der klinischen Studien wurden keine Fälle beabsichtigter oder versehentlicher akuter Überdosierung von SIRTURO berichtet. In einer Studie mit 44 gesunden Erwachsenen, die eine Einzeldosis von 800 mg SIRTURO erhielten, waren die 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 essenzielles Enzym zur Energiegewinnung bei *M. tuberculosis*. Die Hemmung der ATP-Synthase führt zu bakteriziden Effekten sowohl in sich teilenden als auch in sich nicht teilenden Tuberkulosebakterien.

Pharmakodynamische Wirkungen

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

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

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

Pharmakokinetische/pharmakodynamische Zusammenhänge

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

Resistenzmechanismen

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

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

Grenzwerte der Empfindlichkeitstestung

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

Normalerweise empfindliche Arten

Mycobacterium tuberculosis

Organismen mit natürlicher Resistenz

Mycobacterium xenopi

Mycobacterium novocastrense

Mycobacterium shimoidei

Mycobacterium flavescens

Nicht-mykobakterielle Arten

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

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

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

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

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

Tabelle 3: Sputumkultur-Konversionsstatus in C208

Sputumkultur-Konversionsstatus, N (%)	mITT-Population			
	N	SIRTURO/BT	N	Placebo/BT
Gesamt-Responder in Woche 24	66	52 (78,8 %)	66	38 (57,6 %)

Patienten mit einem gegen Rifampicin und Isoniazid resistenten <i>M.-tuberculosis</i> -Stamm	39	32 (82,1 %)	45	28 (62,2 %)
Patienten mit einem gegen Rifampicin und Isoniazid und außerdem gegen injizierbare Zweitlinienarzneimittel oder Fluorchinolone resistenten <i>M.-tuberculosis</i> -Stamm	15	11 (73,3 %)	12	4 (33,3 %)
Gesamt- <i>Non-Responder</i> ^a in Woche 24	66	14 (21,2 %)	66	28 (42,4 %)
Gesamt- <i>Responder</i> in Woche 120	66	41 (62,1 %)	66	29 (43,9 %)
Patienten mit einem gegen Rifampicin und Isoniazid resistenten <i>M.-tuberculosis</i> -Stamm	39 ^b	27 (69,2 %)	46 ^{b,c}	20 (43,5 %)
Patienten mit einem gegen Rifampicin und Isoniazid und außerdem gegen injizierbare Zweitlinienarzneimittel oder Fluorchinolone resistenten <i>M.-tuberculosis</i> -Stamm	15 ^b	9 (60,0 %)	12 ^b	5 (41,7 %)
Gesamt- <i>Non-Responder</i> ^a in Woche 120	66	25 (37,9 %)	66	37 (56,1 %)
keine Konversion	66	8 (12,1 %)	66	15 (22,7 %)
Rückfall ^d	66	6 (9,1 %)	66	10 (15,2 %)
Abbruch bei Konversion	66	11 (16,7 %)	66	12 (18,2 %)

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

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

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

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

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

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

233 erwachsenen Patienten, deren Sputumabstrich innerhalb von 6 Monaten vor dem *Screening* positiv war. In dieser Studie wurden Patienten mit *M. tuberculosis*-Stämmen aus allen drei Resistenzkategorien (resistent gegen Rifampicin und Isoniazid, außerdem resistent gegen injizierbare Zweitlinienarzneimittel oder Fluorchinolone sowie außerdem resistent gegen injizierbare Zweitlinienarzneimittel und Fluorchinolone) eingeschlossen.

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

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

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

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

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

Die Patienten wurden randomisiert einer von vier Behandlungsgruppen zugeteilt:

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

In den ersten 2 Wochen wurden von SIRTURO einmal täglich 400 mg und in den folgenden 38 Wochen (in Gruppe C) bzw. 26 Wochen (in Gruppe D) dreimal/Woche 200 mg angewendet. In allen Gruppen waren Änderungen des Behandlungsschemas nach Ermessen des Prüfarztes zulässig.

Die Aufnahme in die Gruppen A und D wurde aufgrund von Änderungen in der Standardbehandlung von TB frühzeitig gestoppt.

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

In der gesamten Studienpopulation (N = 588) waren 59,9 % männlich, das Durchschnittsalter betrug 32,7 Jahre, 47,3 % waren asiatische, 36,6 % schwarze und 16,2 % weiße Patienten. Bei 16,5 % bestand eine HIV-Koinfektion. Die meisten Patienten hatten Kavernen (73,1 %), wobei bei 55,3 % der Patienten multiple Kavernen vorlagen. Von den 543 Patienten in der primären Wirksamkeitspopulation (mITT-Population, definiert als Patienten mit einer *M.-tuberculosis*-positiven Kultur beim Screening oder bei der Randomisierung) waren 12,5 % der *M.-tuberculosis*-Isolate der Patienten resistent gegen Rifampicin, wohingegen sie empfindlich gegenüber Isoniazid waren, 76,4 % hatten eine Resistenz gegen mindestens Rifampicin und Isoniazid und 11 % hatten eine Resistenz gegen Rifampicin, Isoniazid und entweder injizierbare Zweitlinienarzneimittel oder Fluorchinolone.

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

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

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

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

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

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

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

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

Kinder und Jugendliche

Die Pharmakokinetik, Sicherheit und Verträglichkeit von SIRTURO in Kombination mit einer Basistherapie wurde in der Studie C211, einer unverblindeten einarmigen Multikohorten-Studie der Phase II bei 45 Patienten mit bestätigter oder wahrscheinlicher pulmonaler TB infolge einer Infektion mit *M. tuberculosis* mit Resistenz gegen mindestens Rifampicin, untersucht.

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

Fünfzehn Patienten in dieser Studie hatten ein medianes Alter von 16 Jahren (Bereich: 14 bis 17 Jahre), wogen 38 bis 75 kg, und es waren 80 % weiblich, 53 % schwarze, 33 % weiße und 13 % asiatische Patienten. 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 MGIT-Kultur für pulmonale TB zu Behandlungsbeginn führte die Kombinationstherapie mit SIRTURO bei 87,5 % (7/8 der per MGIT-Kultur beurteilbaren Patienten) in Woche 24 zu einer Konversion in keimnegativen Kulturen, was in Woche 120 aufrechterhalten wurde.

Kinder (im Alter von 5 Jahren bis unter 12 Jahren)

Fünfzehn Patienten hatten ein medianes Alter von 7 Jahren (Bereich: 5 bis 10 Jahre), wogen 14 bis 36 kg und es waren 60 % weiblich, 60 % schwarze, 33 % weiße und 7 % asiatische Patienten. 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 MGIT-Kultur für pulmonale TB zu Behandlungsbeginn führte die Kombinationstherapie mit SIRTURO bei 100 % (3/3 der per MGIT-Kultur beurteilbaren Patienten) in Woche 24 zu einer Konversion in keimnegativen Kulturen, was in Woche 120 aufrechterhalten wurde.

Kinder (im Alter von 2 Jahren bis unter 5 Jahren)

Fünfzehn Patienten hatten ein medianes Alter von 3,8 Jahren (Bereich: 2,0 bis 4,9 Jahre), wogen 10 bis 16 kg, und es waren 47 % weiblich, 27 % schwarze und 73 % asiatische Patienten. Die Patienten sollten mindestens 24 Wochen lang mit SIRTURO behandelt werden. Dabei wurde basierend auf dem Körpergewicht in den ersten 2 Wochen einmal täglich 80 bis 120 mg SIRTURO und in den folgenden 22 Wochen dreimal/Woche 40 bis 60 mg SIRTURO in Form von 20-mg-Tabletten eingenommen.

Bei dem einen Patienten mit keimpositiver MGIT-Kultur für pulmonale TB zu Behandlungsbeginn führte die Therapie mit SIRTURO in Woche 24 zu einer Konversion in eine keimnegative Kultur (1/1 per MGIT-Kultur beurteilbarem Patienten), was in Woche 120 aufrechterhalten wurde.

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

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die pharmakokinetischen Eigenschaften von Bedaquilin wurden bei gesunden Erwachsenen und bei Patienten im Alter von 2 Jahren und älter mit aktiver TB bestimmt. Die Bedaquilin-Exposition war bei Patienten mit pulmonaler TB infolge einer Infektion mit *M. tuberculosis* mit Resistenz gegen mindestens Rifampicin und Isoniazid geringer als bei gesunden Erwachsenen.

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

Resorption

Maximale Plasmakonzentrationen ($C_{\max}$) wurden typischerweise ca. 5 Stunden nach der Einnahme erreicht. $C_{\max}$ und die Fläche unter der Plasmakonzentrations-Zeit-Kurve (*area under the curve*, AUC) stiegen proportional an, wenn bis zu 700 mg als Einfachdosis und einmal täglich 400 mg für 14 Tage angewendet wurden. Die Einnahme von Bedaquilin zusammen mit einer Mahlzeit 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 einer Mahlzeit eingenommen werden.

Verteilung

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

Biotransformation

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

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

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

Elimination

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

Besondere Patientengruppen

Leberfunktionsstörung

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

Nierenfunktionsstörung

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

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

Kinder und Jugendliche

Bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 2 Jahren bis unter 18 Jahren beträgt die erwartete durchschnittliche (90 % Vorhersageintervall) Exposition von Bedaquilin im Plasma (AUC_{168h}) in Woche 24 bei Behandlung mit dem empfohlenen gewichtsbasierten Dosierungsschema:

- Bei einem Gewicht von 7 kg bis unter 15 kg: 123 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ (49,4 bis 307 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$)
- Bei einem Gewicht von 15 kg bis unter 30 kg: 152 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ (54,3 bis 313 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$)
- Bei einem Gewicht von 30 bis 40 kg: 229 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ (68,0 bis 484 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$)
- Bei einem Gewicht von über 40 kg: 165 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ (51,2 bis 350 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$)

Die durchschnittliche Exposition mit Bedaquilin im Plasma (AUC_{168h}) in Woche 24 bei Erwachsenen wurde auf 127 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ (90 % Vorhersageintervall: 39,7 bis 249 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$) geschätzt.

Bei Kindern unter 2 Jahren oder mit einem Körpergewicht von weniger als 7 kg wurde die Pharmakokinetik von SIRTURO nicht bestimmt.

Ältere Patienten

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

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

Ethnische Herkunft

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

Geschlecht

Im Rahmen einer populationspharmakokinetischen Analyse von Patienten mit Tuberkulose, die mit SIRTURO behandelt wurden, wurden keine klinisch relevanten Unterschiede in der Exposition zwischen 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 pulmonaler TB festgestellt wurden, waren die Bedaquilin-Expositionen (AUC) bei hohen Dosen bei männlichen Ratten ähnlich und bei weiblichen Ratten doppelt so hoch, während sie für M2 bei Männchen dreimal so hoch und bei Weibchen doppelt so hoch waren.

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

Studien zur Reproduktionstoxizität an weiblichen Ratten zeigten keine Auswirkungen von Bedaquilin auf die Fertilität. Drei von 24 männlichen Ratten, die mit hochdosiertem Bedaquilin behandelt wurden, zeugten in der Studie zur Fertilität keine Nachkommen. Die Tiere zeigten eine normale Spermatogenese und in den Nebenhoden eine normale Spermatozytenzahl. In den Nebenhoden und Hoden wurden bei einer Behandlungszeit von bis zu 6 Monaten keine strukturellen Anomalien gesehen. Bezüglich einer Entwicklungstoxizität wurden bei Ratten und Kaninchen keine relevanten Bedaquilin-bezogenen Effekte beobachtet. Die entsprechende Plasma-Konzentration (AUC) war bei Ratten 2-mal höher als beim Menschen. In einer prä- und post-natalen Entwicklungsstudie wurden bei Ratten bei einer dem Menschen vergleichbaren maternalen Plasmakonzentration (AUC) und einer in den Nachkommen 3-fach höheren Exposition als bei erwachsenen Menschen keine Nebenwirkungen beobachtet. Bei Behandlung der Weibchen mit Bedaquilin gab es bei keiner der Dosisstufen Auswirkungen auf die sexuelle Reifung, die Verhaltensentwicklung, das Paarungsverhalten, die Fertilität oder die Reproduktionsfähigkeit der F1-Generation der Tiere. Bei den Jungtieren wurden in den Hochdosisgruppen während der Laktationszeit nach Bedaquilin-Exposition über die Muttermilch Gewichtsabnahmen bemerkt, die keine Folge einer *In Uterus*-Exposition waren. Die Bedaquilin-Konzentrationen in der Milch waren 6- bis 12-mal höher als die im maternalen Plasma.

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

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

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

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

SIRTURO 20 mg Tablette

Mikrokristalline Cellulose
Crospovidon
Hochdisperses Siliciumdioxid
Hypromellose
Polysorbat 20
Natriumstearyl fumarat

SIRTURO 100 mg Tablette

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

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

SIRTURO 20 mg Tablette:

- 3 Jahre

SIRTURO 100 mg Tablette

- 3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

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

SIRTURO 20 mg Tabletten

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

SIRTURO 100 mg Tabletten

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

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

SIRTURO 20 mg Tabletten

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

SIRTURO 100 mg Tabletten

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

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

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

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

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

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

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

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: 21. November 2023

10. STAND DER INFORMATION

TT.MM.202J

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

ANHANG II

- A. HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE
VERANTWORTLICH IST**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE
ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER
GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE
SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES
ARZNEIMITTELS**

A. HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST

Name und Anschrift des Herstellers, der für die Chargenfreigabe verantwortlich ist

Janssen Pharmaceutica NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgien

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2).

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

- **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte [Periodic Safety Update Reports (PSURs)]**

Die Anforderungen an die Einreichung von PSURs für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) – und allen künftigen Aktualisierungen – festgelegt.

D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS

- **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal, wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

ANHANG III
ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

A. ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

SIRTURO 20 mg Tabletten
Bedaquilin

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Tablette enthält Bedaquilinfumarat entsprechend 20 mg Bedaquilin.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Packungsbeilage beachten.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

60 Tabletten

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Zum Einnehmen.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

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

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDE ABFALLMATERIALIEN

Dieses Arzneimittel könnte ein Risiko für die Umwelt darstellen. Nicht verwendetes Arzneimittel ist entsprechend den lokalen Anforderungen zu beseitigen.

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/13/901/003

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

sirturo 20 mg

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

ANGABEN AUF DEM BEHÄLTNIS**FLASCHENETIKETT****1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

SIRTURO 20 mg Tabletten
Bedaquilin

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Tablette enthält Bedaquilinfumarat entsprechend 20 mg Bedaquilin.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE**4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

60 Tabletten

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Zum Einnehmen.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**8. VERFALLDATUM**

verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

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

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN
--

Dieses Arzneimittel könnte ein Risiko für die Umwelt darstellen. Nicht verwendetes Arzneimittel ist entsprechend den lokalen Anforderungen zu beseitigen.

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/13/901/003

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

SIRTURO 100 mg Tabletten
Bedaquilin

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Tablette enthält Bedaquilinfumarat entsprechend 100 mg Bedaquilin.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält Lactose-Monohydrat.
Packungsbeilage beachten.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

188 Tabletten

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Zum Einnehmen.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN
--

Dieses Arzneimittel könnte ein Risiko für die Umwelt darstellen. Nicht verwendetes Arzneimittel ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/13/901/001

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

sirturo 100 mg

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

ANGABEN AUF DEM BEHÄLTNIS**FLASCHENETIKETT****1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

SIRTURO 100 mg Tabletten
Bedaquilin

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Tablette enthält Bedaquilinfumarat entsprechend 100 mg Bedaquilin.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält Lactose-Monohydrat.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

188 Tabletten

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Zum Einnehmen.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**8. VERFALLDATUM**

verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN
--

Dieses Arzneimittel könnte ein Risiko für die Umwelt darstellen. Nicht verwendetes Arzneimittel ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/13/901/001

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

SIRTURO 100 mg Tabletten
Bedaquilin

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Tablette enthält Bedaquilinfumarat entsprechend 100 mg Bedaquilin.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält Lactose-Monohydrat.
Packungsbeilage beachten.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

24 Tabletten

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Zum Einnehmen.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

Dieses Arzneimittel könnte ein Risiko für die Umwelt darstellen. Nicht verwendetes Arzneimittel ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/13/901/002

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

sirturo 100 mg

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN**BLISTER****1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

SIRTURO 100 mg Tabletten
Bedaquilin

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Janssen-Cilag International NV

3. VERFALLDATUM

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. WEITERE ANGABEN

B. PACKUNGSBEILAGE

Gebrauchsinformation: Information für Patienten

SIRTURO 20 mg Tabletten Bedaquilin

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist SIRTURO und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Einnahme von SIRTURO beachten?
3. Wie ist SIRTURO einzunehmen?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist SIRTURO aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist SIRTURO und wofür wird es angewendet?

SIRTURO enthält den Wirkstoff Bedaquilin.

SIRTURO gehört zu den Antibiotika. Antibiotika sind Arzneimittel, die krankheitserregende Bakterien abtöten.

SIRTURO wird zur Behandlung der Lungentuberkulose angewendet, wenn die Erkrankung resistent gegen mindestens Rifampicin und Isoniazid (dies sind auch Antibiotika) geworden ist.

SIRTURO muss immer zusammen mit anderen Arzneimitteln zur Behandlung der Tuberkulose eingenommen werden.

SIRTURO wird bei Erwachsenen und Kindern (ab einem Alter von 2 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 7 kg) angewendet.

2. Was sollten Sie vor der Einnahme von SIRTURO beachten?

SIRTURO darf nicht eingenommen werden,

- wenn Sie allergisch gegen Bedaquilin oder einen der in Abschnitt 6 genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind. Nehmen Sie SIRTURO nicht ein, wenn dies auf Sie zutrifft. Wenn Sie sich nicht sicher sind, sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker bevor Sie SIRTURO einnehmen.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal, bevor Sie SIRTURO einnehmen, wenn Sie:

- ein auffälliges Elektrokardiogramm (EKG) oder eine Herzschwäche haben bzw. hatten;
- selbst ein Herzproblem namens „angeborene QT-Verlängerung“ haben oder dies in Ihrer Familie aufgetreten ist;
- andere Arzneimittel einnehmen, da einige das Risiko für Nebenwirkungen erhöhen können;
- eine verminderte Schilddrüsenfunktion haben. Dies kann mit einem Bluttest festgestellt werden;
- eine Lebererkrankung haben oder wenn Sie regelmäßig Alkohol trinken;

- einen niedrigen Kaliumspiegel im Blut haben. Dies kann mit einem Bluttest festgestellt werden;
- eine Infektion mit dem humanen Immundefizienz-Virus (HIV) haben.

Wenn etwas hiervon auf Sie zutrifft oder Sie sich nicht sicher sind, sprechen Sie mit Ihrem Arzt, Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal, bevor Sie SIRTURO einnehmen.

Kinder und Jugendliche

Bei Jugendlichen mit einem Körpergewicht von 30 bis 40 kg wurde erwartet, dass der Gehalt an SIRTURO im Blut höher ist als bei Erwachsenen. Dies könnte mit einem erhöhten Risiko für Veränderungen im EKG (eine sogenannte QT-Verlängerung) oder Erhöhung der Leberenzymwerte (zu sehen im Bluttest) verbunden sein. Sprechen Sie mit Ihrem Arzt, Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal, bevor Sie SIRTURO einnehmen.

Geben Sie dieses Arzneimittel nicht Kindern unter 2 Jahren oder mit einem Körpergewicht von unter 7 kg, weil es bei diesen Patienten nicht untersucht wurde.

Einnahme von SIRTURO zusammen mit anderen Arzneimitteln

Andere Arzneimittel können die Wirkung von SIRTURO beeinflussen. Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen haben oder beabsichtigen, andere Arzneimittel einzunehmen.

Die Folgenden sind Beispiele für Arzneimittel, die Patienten mit Lungentuberkulose infolge einer Infektion mit *M. tuberculosis* mit Resistenz gegen mindestens Rifampicin und Isoniazid einnehmen könnten und die möglicherweise mit SIRTURO in Wechselwirkung treten:

Arzneimittel (Name des Wirkstoffs)	Verwendungszweck des Arzneimittels
Rifampicin, Rifapentin, Rifabutin	zur Behandlung einiger Infektionen wie Tuberkulose (gegen Mykobakterien)
Efavirenz, Etravirin	zur Behandlung einer HIV-Infektion (antiretrovirale nicht-nukleosidale Reverse-Transkriptasehemmer)
Carbamazepin, Phenytoin	zur Behandlung epileptischer Anfälle (Antikonvulsiva)
Johanniskraut (<i>Hypericum perforatum</i>)	ein pflanzliches Arzneimittel zur Verminderung von Angstgefühlen

Einnahme von SIRTURO zusammen mit Alkohol

Sie sollten keinen Alkohol trinken, wenn Sie SIRTURO einnehmen.

Schwangerschaft und Stillzeit

Wenn Sie schwanger sind oder stillen oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein, oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Einnahme dieses Arzneimittels Ihren Arzt oder Apotheker um Rat.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Ihnen kann nach der Einnahme von SIRTURO schwindelig sein. Wenn dies passiert, dürfen Sie kein Fahrzeug führen oder Maschinen bedienen.

3. Wie ist SIRTURO einzunehmen?

Nehmen Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt oder Apotheker ein. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

SIRTURO muss immer zusammen mit anderen Arzneimitteln zur Tuberkulosebehandlung eingenommen werden. Ihr Arzt wird entscheiden, welche anderen Arzneimittel Sie zusammen mit SIRTURO einnehmen sollen.

Anwendung bei Kindern (im Alter von 2 Jahren und älter und mit einem Körpergewicht von 7 kg bis unter 10 kg)

Die empfohlene Dosis beträgt

Sie nehmen SIRTURO über einen Zeitraum von 24 Wochen ein.

In den ersten 2 Wochen:

- Nehmen Sie 80 mg **einmal täglich** ein.

Von Woche 3 bis Woche 24:

- Nehmen Sie 40 mg einmal am Tag **an 3 Tagen jeder Woche** ein.
- Zwischen den Einnahmezeiten von SIRTURO müssen mindestens 48 Stunden liegen. Sie können SIRTURO ab Woche 3 zum Beispiel am Montag, Mittwoch und Freitag jeder Woche einnehmen.

Anwendung bei Kindern (im Alter von 2 Jahren und älter und mit einem Körpergewicht von 10 kg bis unter 15 kg)

Die empfohlene Dosis beträgt

Sie nehmen SIRTURO über einen Zeitraum von 24 Wochen ein.

In den ersten 2 Wochen:

- Nehmen Sie 120 mg **einmal täglich** ein.

Von Woche 3 bis Woche 24:

- Nehmen Sie 60 mg einmal am Tag **an 3 Tagen jeder Woche** ein.
- Zwischen den Einnahmezeiten von SIRTURO müssen mindestens 48 Stunden liegen. Sie können SIRTURO ab Woche 3 zum Beispiel am Montag, Mittwoch und Freitag jeder Woche einnehmen.

Anwendung bei Kindern (im Alter von 5 Jahren und älter und mit einem Körpergewicht zwischen 15 kg und 20 kg)

Die empfohlene Dosis beträgt

Sie nehmen SIRTURO über einen Zeitraum von 24 Wochen ein.

In den ersten 2 Wochen:

- Nehmen Sie 160 mg **einmal täglich** ein.

Von Woche 3 bis Woche 24:

- Nehmen Sie 80 mg einmal am Tag **an 3 Tagen jeder Woche** ein.
- Zwischen den Einnahmezeiten von SIRTURO müssen mindestens 48 Stunden liegen. Sie können SIRTURO ab Woche 3 zum Beispiel am Montag, Mittwoch und Freitag jeder Woche einnehmen.

Anwendung bei Kindern (im Alter von 5 Jahren und älter und mit einem Körpergewicht zwischen 20 kg und 30 kg)

Die empfohlene Dosis beträgt

Sie nehmen SIRTURO über einen Zeitraum von 24 Wochen ein.

In den ersten 2 Wochen:

- Nehmen Sie 200 mg **einmal täglich** ein.

Von Woche 3 bis Woche 24:

- Nehmen Sie 100 mg einmal am Tag **an 3 Tagen jeder Woche** ein.
- Zwischen den Einnahmezeiten von SIRTURO müssen mindestens 48 Stunden liegen. Sie können SIRTURO ab Woche 3 zum Beispiel am Montag, Mittwoch und Freitag jeder Woche einnehmen.

Anwendung bei Erwachsenen und Kindern (im Alter von 5 Jahren und älter mit einem Körpergewicht von mindestens 30 kg)

Die empfohlene Dosis beträgt

Sie nehmen SIRTURO über einen Zeitraum von 24 Wochen ein.

In den ersten 2 Wochen:

- Nehmen Sie 400 mg **einmal täglich** ein.

Von Woche 3 bis Woche 24:

- Nehmen Sie 200 mg einmal am Tag **an 3 Tagen jeder Woche** ein.
- Zwischen den Einnahmezeiten von SIRTURO müssen mindestens 48 Stunden liegen. Sie können SIRTURO ab Woche 3 zum Beispiel am Montag, Mittwoch und Freitag jeder Woche einnehmen.

Es kann sein, dass Sie Ihre anderen Tuberkulose-Arzneimittel länger als 6 Monate einnehmen müssen. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach.

Einnahme dieses Arzneimittels

- Nehmen Sie SIRTURO immer mit einer Mahlzeit ein. Die Mahlzeit ist wichtig, um die richtige Konzentration des Arzneimittels in Ihrem Körper zu erreichen.

Wenn Sie Tabletten schlucken können

- Schlucken Sie die Tabletten mit Wasser – die Tabletten können ganz oder in zwei Hälften geteilt eingenommen werden.

Wenn Sie keine Tabletten schlucken können

- Wenn Sie SIRTURO-Tabletten nicht schlucken können, können Sie Folgendes tun:
 - **Mit Wasser mischen:** Mischen Sie bis zu 5 Tabletten mit je einem Teelöffel Wasser pro Tablette, bis sie vollständig verteilt sind.
 - Die Mischung sofort einnehmen **oder**
 - Zur Erleichterung der Einnahme von SIRTURO können Sie mindestens einen zusätzlichen Teelöffel Wasser (oder ein anderes Getränk) oder Weichkost hinzufügen und durchrühren.
 - Zum Mischen können Sie folgende Getränke verwenden: Wasser, Milchprodukt, Apfelsaft, Orangensaft, Cranberrysaft oder kohlenensäurehaltige Getränke. Sie können die folgende Weichkost zum Mischen verwenden: Joghurt, Apfelmus, Bananenpüree oder Haferbrei.
 - Die Mischung sofort einnehmen.
 - Wiederholen Sie den Vorgang mit weiteren Tabletten, bis Sie die vollständige Dosis eingenommen haben.
 - Stellen Sie sicher, dass keine Tablettenreste in dem Behälter zurückbleiben; spülen Sie mit weiterem Getränk oder Weichkost und nehmen Sie die Mischung sofort ein.
 - **Tabletten zerkleinern und mit Weichkost mischen:** Sie können Weichkost wie Joghurt, Apfelmus, Bananenpüree oder Haferbrei verwenden. Nehmen Sie die Mischung sofort ein. Stellen Sie sicher, dass keine Tablettenreste in dem Behälter zurückbleiben; fügen Sie weitere Weichkost hinzu und nehmen Sie die Mischung sofort ein.
 - **Ernährungssonde:** SIRTURO 20 mg Tabletten können auch über bestimmte Ernährungssonden eingenommen werden. Fragen Sie Ihren Arzt nach den genauen Anweisungen zur richtigen Einnahme der Tabletten über eine Ernährungssonde.

Wenn Sie eine größere Menge von SIRTURO eingenommen haben, als Sie sollten

Wenn Sie eine größere Menge von SIRTURO eingenommen haben, als Sie sollten, wenden Sie sich sofort an einen Arzt. Nehmen Sie die Arzneimittelpackung mit.

Wenn Sie die Einnahme von SIRTURO vergessen haben

Während der ersten 2 Wochen

- Lassen Sie die vergessene Dosis aus und nehmen Sie die nächste Dosis wie gewohnt ein.
- Nehmen Sie nicht die doppelte Menge ein, wenn Sie die vorherige Einnahme vergessen haben.

Ab Woche 3

- Nehmen Sie die vergessene Dosis so schnell wie möglich ein.
- Nehmen Sie das Einnahmeschema von dreimal pro Woche wieder auf.
- Stellen Sie sicher, dass zwischen der Einnahme der vergessenen Dosis und der nächsten geplanten Dosis mindestens 24 Stunden liegen.
- Nehmen Sie nicht mehr als die verordnete wöchentliche Dosis in einem Zeitraum von 7 Tagen ein.

Wenn Sie eine Dosis vergessen haben und Sie nicht sicher sind, was Sie tun müssen, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.

Wenn Sie die Einnahme von SIRTURO abbrechen

Brechen Sie die Einnahme von SIRTURO nicht ab, ohne vorher darüber mit Ihrem Arzt zu sprechen.

Das Auslassen von Dosen oder der Abbruch der Therapie kann

- Ihre Behandlung unwirksam machen und Ihre Tuberkulose verschlimmern und
- die Wahrscheinlichkeit erhöhen, dass die Bakterien unempfindlich (resistent) gegen das Arzneimittel werden. Dies kann bedeuten, dass Ihre Krankheit nicht mehr mit SIRTURO oder anderen Arzneimitteln behandelt werden kann.

Wenn Sie weitere Fragen zur Einnahme dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Sehr häufig (kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen)

- abnormales EKG, „QT-Verlängerung“ genannt. Teilen Sie Ihrem Arzt sofort mit, wenn Sie Ohnmachtsanfälle haben
- Erhöhung der Leberenzymwerte (zu sehen in Bluttests)
- Kopfschmerzen
- Gelenkschmerzen
- Schwindelgefühl
- Krankheitsgefühl oder Übelkeit (Brechreiz oder Erbrechen).

Häufig (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen)

- Durchfall
- schmerzende oder steife Muskeln, nicht durch Bewegung verursacht

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist SIRTURO aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton nach „verwendbar bis“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

SIRTURO in der Originalverpackung aufbewahren und das Behältnis fest verschlossen halten, um den Inhalt vor Licht und Feuchtigkeit zu schützen. Trockenmittel (Beutel mit Trockenmittel) nicht entfernen.

Dieses Arzneimittel könnte ein Risiko für die Umwelt darstellen. Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was SIRTURO enthält

- Der Wirkstoff ist: Bedaquilin. Jede Tablette enthält Bedaquilinfumarat entsprechend 20 mg Bedaquilin
- Die sonstigen Bestandteile sind: mikrokristalline Cellulose, Crospovidon, hochdisperses Siliciumdioxid, Hypromellose, Polysorbat 20, Natriumstearyl fumarat.

Wie SIRTURO aussieht und Inhalt der Packung

Unbeschichtete, weiße bis fast weiße längliche Tablette mit beidseitiger Bruchkerbe und der Prägung „2“ und „0“ auf der einen Seite und glatt auf der anderen Seite.

Eine Plastikflasche enthält 60 Tabletten.

Pharmazeutischer Unternehmer

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

Hersteller

Janssen Pharmaceutica NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgien

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Malta
AM MANGION LTD.
Tel: +356 2397 6000

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Κύπρος

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Λτδ,
Τηλ: +357 22 207 700

Sverige

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

Latvija

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

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im

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

Gebrauchsinformation: Information für Patienten

SIRTURO 100 mg Tabletten Bedaquilin

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist SIRTURO und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Einnahme von SIRTURO beachten?
3. Wie ist SIRTURO einzunehmen?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist SIRTURO aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist SIRTURO und wofür wird es angewendet?

SIRTURO enthält den Wirkstoff Bedaquilin.

SIRTURO gehört zu den Antibiotika. Antibiotika sind Arzneimittel, die krankheitserregende Bakterien abtöten.

SIRTURO wird zur Behandlung der Lungentuberkulose angewendet, wenn die Erkrankung resistent gegen mindestens Rifampicin und Isoniazid (dies sind auch Antibiotika) geworden ist.

SIRTURO muss immer zusammen mit anderen Arzneimitteln zur Behandlung der Tuberkulose eingenommen werden.

SIRTURO wird bei Erwachsenen und Kindern (im Alter von 2 Jahren und älter mit einem Körpergewicht von mindestens 7 kg) angewendet. Bei Patienten mit einem Gewicht von unter 15 kg sollten SIRTURO 20 mg Tabletten angewendet werden, um die geeignete Dosis zu erreichen.

2. Was sollten Sie vor der Einnahme von SIRTURO beachten?

SIRTURO darf nicht eingenommen werden,

- wenn Sie allergisch gegen Bedaquilin oder einen der in Abschnitt 6 genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind. Nehmen Sie SIRTURO nicht ein, wenn dies auf Sie zutrifft. Wenn Sie sich nicht sicher sind, sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker bevor Sie SIRTURO einnehmen.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal, bevor Sie SIRTURO einnehmen, wenn Sie:

- ein auffälliges Elektrokardiogramm (EKG) oder eine Herzschwäche haben bzw. hatten;
- selbst ein Herzproblem namens „angeborene QT-Verlängerung“ haben oder dies in Ihrer Familie aufgetreten ist;
- andere Arzneimittel einnehmen, da einige das Risiko für Nebenwirkungen erhöhen können;

- eine verminderte Schilddrüsenfunktion haben. Dies kann mit einem Bluttest festgestellt werden;
- eine Lebererkrankung haben oder wenn Sie regelmäßig Alkohol trinken;
- einen niedrigen Kaliumspiegel im Blut haben. Dies kann mit einem Bluttest festgestellt werden;
- eine Infektion mit dem humanen Immundefizienz-Virus (HIV) haben.

Wenn etwas hiervon auf Sie zutrifft oder Sie sich nicht sicher sind, sprechen Sie mit Ihrem Arzt, Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal, bevor Sie SIRTURO einnehmen.

Kinder und Jugendliche

Bei Jugendlichen mit einem Körpergewicht von 30 bis 40 kg wurde erwartet, dass der Gehalt an SIRTURO im Blut höher ist als bei Erwachsenen. Dies könnte mit einem erhöhten Risiko für Veränderungen im EKG (eine sogenannte QT-Verlängerung) oder Erhöhung der Leberenzymwerte (zu sehen im Bluttest) verbunden sein. Sprechen Sie mit Ihrem Arzt, Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal, bevor Sie SIRTURO einnehmen.

Geben Sie dieses Arzneimittel nicht Kindern unter 2 Jahren oder mit einem Körpergewicht von unter 7 kg, weil es bei diesen Patienten nicht untersucht wurde.

Einnahme von SIRTURO zusammen mit anderen Arzneimitteln

Andere Arzneimittel können die Wirkung von SIRTURO beeinflussen. Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen haben oder beabsichtigen, andere Arzneimittel einzunehmen.

Die Folgenden sind Beispiele für Arzneimittel, die Patienten mit Lungentuberkulose infolge einer Infektion mit *M. tuberculosis* mit Resistenz gegen mindestens Rifampicin und Isoniazid einnehmen könnten und die möglicherweise mit SIRTURO in Wechselwirkung treten:

Arzneimittel (Name des Wirkstoffs)	Verwendungszweck des Arzneimittels
Rifampicin, Rifapentin, Rifabutin	zur Behandlung einiger Infektionen wie Tuberkulose (gegen Mykobakterien)
Efavirenz, Etravirin	zur Behandlung einer HIV-Infektion (antiretrovirale nicht-nukleosidale Reverse-Transkriptasemmer)
Carbamazepin, Phenytoin	zur Behandlung epileptischer Anfälle (Antikonvulsiva)
Johanniskraut (<i>Hypericum perforatum</i>)	ein pflanzliches Arzneimittel zur Verminderung von Angstgefühlen

Einnahme von SIRTURO zusammen mit Alkohol

Sie sollten keinen Alkohol trinken, wenn Sie SIRTURO einnehmen.

Schwangerschaft und Stillzeit

Wenn Sie schwanger sind oder stillen, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Einnahme dieses Arzneimittels Ihren Arzt oder Apotheker um Rat.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Ihnen kann nach der Einnahme von SIRTURO schwindelig sein. Wenn dies passiert, dürfen Sie kein Fahrzeug führen oder Maschinen bedienen.

SIRTURO enthält Lactose

SIRTURO enthält „Lactose“ (eine Zuckerart). Bitte nehmen Sie dieses Arzneimittel daher erst nach Rücksprache mit Ihrem Arzt ein, wenn Ihnen bekannt ist, dass Sie unter einer Unverträglichkeit gegen bestimmte Zucker leiden.

3. Wie ist SIRTURO einzunehmen?

Nehmen Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt oder Apotheker ein. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

SIRTURO muss immer zusammen mit anderen Arzneimitteln zur Tuberkulosebehandlung eingenommen werden. Ihr Arzt wird entscheiden, welche anderen Arzneimittel Sie zusammen mit SIRTURO einnehmen sollen.

Anwendung bei Kindern (im Alter von 5 Jahren und älter und mit einem Körpergewicht zwischen 15 kg und 20 kg)

Die empfohlene Dosis beträgt

Sie nehmen SIRTURO über einen Zeitraum von 24 Wochen ein.

In den ersten 2 Wochen:

- Nehmen Sie 160 mg **einmal täglich** ein.

Von Woche 3 bis Woche 24:

- Nehmen Sie 80 mg einmal am Tag **an 3 Tagen jeder Woche** ein.
- Zwischen den Einnahmezeiten von SIRTURO müssen mindestens 48 Stunden liegen. Sie können SIRTURO ab Woche 3 zum Beispiel am Montag, Mittwoch und Freitag jeder Woche einnehmen.

Anwendung bei Kindern (im Alter von 5 Jahren und älter und mit einem Körpergewicht zwischen 20 kg und 30 kg)

Die empfohlene Dosis beträgt

Sie nehmen SIRTURO über einen Zeitraum von 24 Wochen ein.

In den ersten 2 Wochen:

- Nehmen Sie 200 mg **einmal täglich** ein.

Von Woche 3 bis Woche 24:

- Nehmen Sie 100 mg einmal am Tag **an 3 Tagen jeder Woche** ein.
- Zwischen den Einnahmezeiten von SIRTURO müssen mindestens 48 Stunden liegen. Sie können SIRTURO ab Woche 3 zum Beispiel am Montag, Mittwoch und Freitag jeder Woche einnehmen.

Anwendung bei Erwachsenen und Kindern (im Alter von 5 Jahren und älter und mit einem Körpergewicht von mindestens 30 kg)

Die empfohlene Dosis beträgt

Sie nehmen SIRTURO über einen Zeitraum von 24 Wochen ein.

In den ersten 2 Wochen:

- Nehmen Sie 400 mg **einmal täglich** ein.

Von Woche 3 bis Woche 24:

- Nehmen Sie 200 mg einmal am Tag **an 3 Tagen jeder Woche** ein.
- Zwischen den Einnahmezeiten von SIRTURO müssen mindestens 48 Stunden liegen. Sie können SIRTURO ab Woche 3 zum Beispiel am Montag, Mittwoch und Freitag jeder Woche einnehmen.

Es kann sein, dass Sie Ihre anderen Tuberkulose-Arzneimittel länger als 6 Monate einnehmen müssen. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach.

Einnahme dieses Arzneimittels

- Nehmen Sie SIRTURO immer mit einer Mahlzeit ein. Die Mahlzeit ist wichtig, um die richtige Konzentration des Arzneimittels in Ihrem Körper zu erreichen.
- Schlucken Sie die Tabletten im Ganzen mit ausreichend Wasser.

Wenn Sie eine größere Menge von SIRTURO eingenommen haben, als Sie sollten

Wenn Sie eine größere Menge von SIRTURO eingenommen haben, als Sie sollten, wenden Sie sich sofort an einen Arzt. Nehmen Sie die Arzneimittelpackung mit.

Wenn Sie die Einnahme von SIRTURO vergessen haben**Während der ersten 2 Wochen**

- Lassen Sie die vergessene Dosis aus und nehmen Sie die nächste Dosis wie gewohnt ein.
- Nehmen Sie nicht die doppelte Menge ein, wenn Sie die vorherige Einnahme vergessen haben.

Ab Woche 3

- Nehmen Sie die vergessene Dosis so schnell wie möglich ein.
- Nehmen Sie das Einnahmeschema von dreimal pro Woche wieder auf.
- Stellen Sie sicher, dass zwischen der Einnahme der vergessenen Dosis und der nächsten geplanten Dosis mindestens 24 Stunden liegen.
- Nehmen Sie nicht mehr als die verordnete wöchentliche Dosis in einem Zeitraum von 7 Tagen ein.

Wenn Sie eine Dosis vergessen haben und Sie nicht sicher sind, was Sie tun müssen, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.

Wenn Sie die Einnahme von SIRTURO abbrechen

Brechen Sie die Einnahme von SIRTURO nicht ab, ohne vorher darüber mit Ihrem Arzt zu sprechen.

Das Auslassen von Dosen oder der Abbruch der Therapie kann

- Ihre Behandlung unwirksam machen und Ihre Tuberkulose verschlimmern und
- die Wahrscheinlichkeit erhöhen, dass die Bakterien unempfindlich (resistent) gegen das Arzneimittel werden. Dies kann bedeuten, dass Ihre Krankheit nicht mehr mit SIRTURO oder anderen Arzneimitteln behandelt werden kann.

Wenn Sie weitere Fragen zur Einnahme dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Sehr häufig (kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen)

- abnormales EKG, „QT-Verlängerung“ genannt. Teilen Sie Ihrem Arzt sofort mit, wenn Sie Ohnmachtsanfälle haben
- Erhöhung der Leberenzymwerte (zu sehen in Bluttests)
- Kopfschmerzen
- Gelenkschmerzen
- Schwindelgefühl
- Krankheitsgefühl oder Übelkeit (Breachreiz oder Erbrechen).

Häufig (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen)

- Durchfall
- schmerzende oder steife Muskeln, nicht durch Bewegung verursacht

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über das in Anhang V aufgeführte nationale

Meldesystem anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist SIRTURO aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton nach „verwendbar bis“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

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

Dieses Arzneimittel könnte ein Risiko für die Umwelt darstellen. Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was SIRTURO enthält

- Der Wirkstoff ist: Bedaquilin. Jede Tablette enthält Bedaquilinfumarat entsprechend 100 mg Bedaquilin
- Die sonstigen Bestandteile sind: hochdisperses Siliciumdioxid, Croscarmellose-Natrium, Hypromellose, Lactose-Monohydrat, Magnesiumstearat, Maisstärke, mikrokristalline Cellulose, Polysorbat 20.

Wie SIRTURO aussieht und Inhalt der Packung

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

Eine Plastikflasche enthält 188 Tabletten.

Eine Schachtel enthält 4 Durchdrückblisterstreifen (mit 6 Tabletten pro Streifen).

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

Pharmazeutischer Unternehmer

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

Hersteller

Janssen Pharmaceutica NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgien

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

AM MANGION LTD.
Tel: +356 2397 6000

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Italia

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Λτδ,
Τηλ: +357 22 207 700

Sverige

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

Latvija

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

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im {Monat JJJJ}.

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