

ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

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

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

SIRTURO 100 mg Tabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Tablette enthält Bedaquilinfumarat entsprechend 100 mg Bedaquilin.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

Jede Tablette enthält 145 mg Lactose (als Monohydrat).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Tablette.

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

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

SIRTURO wird bei erwachsenen und jugendlichen Patienten (im Alter von 12 Jahren bis unter 18 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 30 kg) als Teil einer geeigneten Kombinationstherapie der multiresistenten pulmonalen Tuberkulose [multi-drug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* (MDR-TB)] angewendet, wenn ein wirksames Behandlungsregime aufgrund von Resistenz oder Unverträglichkeit nicht anders zusammengestellt werden kann (siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 5.1). Die offiziellen Leitlinien für den angemessenen Gebrauch von antibakteriellen Wirkstoffen sind zu berücksichtigen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Therapie mit SIRTURO muss von einem Arzt mit Erfahrung in der Behandlung von MDR-TB initiiert und überwacht werden.

SIRTURO muss in Kombination mit mindestens drei Arzneimitteln angewendet werden, gegen die sich das Patientenisolat *in vitro* als empfindlich erwiesen hat. Sind keine *In-vitro*-Resistenztest-Ergebnisse verfügbar, kann die Behandlung mit SIRTURO in Kombination mit mindestens vier anderen Arzneimitteln, gegen die das Patientenisolat wahrscheinlich empfindlich ist, initiiert werden. Bei der Auswahl der geeigneten Kombinationstherapie sollten die WHO-Leitlinien berücksichtigt werden. Die Behandlung mit den anderen Arzneimitteln der Kombinationstherapie sollte nach Abschluss der Behandlung mit SIRTURO fortgesetzt werden. Bezüglich der spezifischen Dosierungsempfehlungen sind die Fachinformationen der Arzneimittel, die in Kombination mit SIRTURO angewendet werden, heranzuziehen.

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

Dosierung

Die empfohlene Dosierung von SIRTURO ist in der unten stehenden Tabelle dargestellt.

Tabelle 1: Empfohlene Dosierung von SIRTURO

Population	Dosierungsempfehlung
Erwachsene (18 Jahre und älter)	<ul style="list-style-type: none">• Woche 1-2: 400 mg (4 Tabletten zu je 100 mg) einmal täglich• Woche 3-24: 200 mg (2 Tabletten zu je 100 mg) dreimal pro Woche (mit mindestens 48 Stunden Abstand zwischen den Einnahmen der einzelnen Dosen)
Jugendliche (im Alter von 12 Jahren bis unter 18 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 30 kg)	

Behandlungsdauer

Die gesamte Behandlungsdauer mit SIRTURO beträgt 24 Wochen. Die Datenlage zu einer längeren Behandlungsdauer ist sehr begrenzt. Bei Patienten mit extensiver Resistenz, bei denen SIRTURO für eine Behandlungsdauer von mehr als 24 Wochen als notwendig erachtet wird, um eine kurative Behandlung zu erzielen, kann eine längere Therapiedauer nur auf der Basis einer Einzelfallentscheidung unter engmaschiger Überwachung in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitt 4.8).

Ausgelassene Dosen

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

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

Wenn von Woche drei an eine Dosis ausgelassen wurde, sollten die Patienten die ausgelassene Dosis von 200 mg so bald wie möglich einnehmen und dann das Dosierungsschema mit drei Einnahmen pro Woche wieder aufnehmen.

Ältere Menschen (≥ 65 Jahre)

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

Leberfunktionsstörung

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

Nierenfunktionsstörung

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

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von SIRTURO bei Kindern im Alter unter 12 Jahren oder mit einem Körpergewicht von unter 30 kg ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

SIRTURO kann in das Behandlungsregime von Jugendlichen im Alter von 12 Jahren oder älter und mit einem Körpergewicht von mindestens 30 kg mit bestätigter oder wahrscheinlicher MDR-TB-Erkrankung aufgenommen werden, deren Diagnose aufgrund klinischer Anzeichen und Symptome einer pulmonalen MDR-TB-Erkrankung erfolgte, die in einem entsprechenden epidemiologischen Kontext steht und mit internationalen/lokalen Leitlinien übereinstimmt (siehe Abschnitt 4.1)

Art der Anwendung

SIRTURO sollte zusammen mit einer Mahlzeit eingenommen werden, da die Einnahme mit einer Mahlzeit die orale Bioverfügbarkeit um ca. das 2-Fache erhöht (siehe Abschnitt 5.2). SIRTURO-Tabletten sollen im Ganzen mit Wasser geschluckt werden.

4.3 Gegenanzeigen

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

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

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

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

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

Bedaquilinresistenz

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

Mortalität

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

Kardiovaskuläre Sicherheit

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

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

mit Bedaquilin wird eine klinische Überwachung, einschließlich EKGs in regelmäßigen Abständen, empfohlen.

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

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

- bei Herzinsuffizienz
- bei mit der Fridericia-Formel korrigiertem QT-Intervall (QTcF) > 450 ms (bestätigt durch wiederholte EKGs)
- bei angeborener QT-Verlängerung in der Eigen- oder Familienanamnese
- bei bestehender oder anamnestischer Hypothyreose
- bei bestehender oder anamnestischer Bradyarrhythmie
- bei Torsade-de-pointes-Tachykardien in der Anamnese
- bei gleichzeitiger Anwendung mit Fluorochinolon-Antibiotika, die ein Potential für eine signifikante QT-Verlängerung aufweisen (d.h. Gatifloxacin, Moxifloxacin und Sparfloxacin)
- bei Hypokaliämie

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

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

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

Hepatische Sicherheit

In klinischen Studien wurden während der Behandlung mit SIRTURO und der Basistherapie Erhöhungen der Transaminasen oder Aminotransferasen begleitet von Gesamtbilirubin $\geq 2x$ 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 zunahm. Symptome und Laborwerte (AST, ALT, alkalische Phosphatase und Bilirubin) sollten vor der Behandlung und monatlich sowie bei Bedarf während der Behandlung kontrolliert werden. Wenn AST oder ALT das 5-Fache des ULN überschreiten, sollte das Therapieschema überprüft und SIRTURO und/oder jedes hepatotoxische Arzneimittel der Basistherapie abgesetzt werden.

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

Kinder und Jugendliche

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

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln

CYP3A4-Induktoren

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

CYP3A4-Inhibitoren

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

Mit dem humanen Immundefizienzvirus (HIV) infizierte Patienten

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

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

Lactose-Intoleranz und Lactase-Mangel

SIRTURO enthält Lactose. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

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

CYP3A4-Induktoren

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

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

CYP3A4-Inhibitoren

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

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

Es liegen keine Sicherheitsdaten aus Bedaquilin-Studien mit Mehrfachgaben einer höheren als der empfohlenen Dosis vor. Aufgrund des potentiellen Nebenwirkungsrisikos durch eine erhöhte

systemische Exposition, sollte eine längere gleichzeitige Anwendung von Bedaquilin und systemisch angewendeten, mäßigen oder starken CYP3A4-Inhibitoren (z. B. Ciprofloxacin, Erythromycin, Fluconazol, Clarithromycin, Ketoconazol, Ritonavir) über einen Zeitraum von mehr als 14 aufeinander folgenden Tagen, vermieden werden. Bei Notwendigkeit einer gleichzeitigen Verabreichung wird eine häufigere EKG- und Transaminasen-Kontrolle empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

Andere Arzneimittel gegen Tuberkulose

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

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

Antiretrovirale Arzneimittel

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

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

QT-Intervall-verlängernde Arzneimittel

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

QT-Intervall und gleichzeitige Anwendung von Clofazimin

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

Kinder und Jugendliche

Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Bisher liegen nur sehr begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Bedaquilin bei Schwangeren vor. In 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

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

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

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

Fertilität

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

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

Bedaquilin 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 gepoolter Daten klinischer Phase-IIb-Studien an 335 erwachsenen Patienten (sowohl kontrolliert als auch nicht kontrolliert, C208 und C209) ermittelt, die SIRTURO in Kombination mit einer Basistherapie (BT) aus Arzneimitteln zur Behandlung der

Tuberkulose erhielten. Die Kausalitätsbewertung von Nebenwirkungen unter der Einnahme von SIRTURO war nicht auf diese Studien beschränkt, sondern bezog sich auch auf gepoolte Sicherheitsdaten der Phase-I- und Phase-IIa-Studien bei Erwachsenen. Die häufigsten Nebenwirkungen (bei > 10,0% der Patienten) während der Behandlung mit SIRTURO in den kontrollierten Studien waren Übelkeit (35,3% in der SIRTURO-Gruppe vs. 25,7% in der Placebo-Gruppe), Arthralgien (29,4% vs. 20,0%), Kopfschmerzen (23,5% vs. 11,4%), Erbrechen (20,6% vs. 22,9%) und Schwindel (12,7% vs. 11,4%). Bezüglich ihrer Nebenwirkungen sind die Fachinformationen der Arzneimittel, die in Kombination mit SIRTURO angewendet werden, heranzuziehen.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die Nebenwirkungen von SIRTURO, die während der kontrollierten Studien bei 102 mit SIRTURO behandelten erwachsenen Patienten berichtet wurden, sind in der folgenden Tabelle dargestellt. Die Nebenwirkungen sind nach Systemorganklassen (SOC) und Häufigkeiten aufgelistet: Die Häufigkeitskategorien sind wie folgt definiert: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$) und gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$).

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

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

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Herz-Kreislauf

In der kontrollierten Phase-IIb-Studie (C208) wurden ab der ersten Kontrolluntersuchung durchschnittliche Verlängerungen der QTcF im Vergleich zum Ausgangswert um 9,9 ms in Woche 1 unter SIRTURO und 3,5 ms unter Placebo beobachtet. Die größte durchschnittliche, auf den Ausgangswert bezogene Erhöhung der QTcF während der ersten 24 Wochen der Behandlung mit SIRTURO betrug 15,7 ms (in Woche 18). Nach Ende der Behandlung mit SIRTURO (d.h. nach Woche 24) wurden die Erhöhungen der QTcF in der SIRTURO-Gruppe allmählich weniger deutlich. Die größte durchschnittliche, auf den Ausgangswert bezogene Erhöhung der QTcF während der ersten 24 Wochen in der Placebo-Gruppe betrug 6,2 ms (auch in Woche 18) (siehe Abschnitt 4.4). In der offenen Phase-IIb-Studie (C209), in der Patienten ohne Behandlungsoptionen andere QT-verlängernde Arzneimittel erhielten, die zur Behandlung der Tuberkulose eingesetzt werden, einschließlich Clofazimin, resultierte die gleichzeitige Anwendung mit SIRTURO in einer additiven QT-Verlängerung, die proportional zu der Anzahl der QT-verlängernden Arzneimittel in dem Behandlungsregime war. Patienten, die nur SIRTURO mit keinem anderen QT-verlängernden Arzneimittel erhielten, entwickelten eine maximale durchschnittliche QTcF-Verlängerung um 23,7 ms bezogen auf den Ausgangswert, wobei keine QT-Dauer über 480 ms auftrat. Dagegen entwickelten Patienten mit mindestens 2 anderen QT-verlängernden Arzneimitteln eine maximale durchschnittliche QTcF-Verlängerung um 30,7 ms bezogen auf den Ausgangswert. Bei einem Patienten resultierte dies in einer QTcF-Dauer von mehr als 500 ms.

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

Transaminasenerhöhungen

In Studie C208 (Stadium 1 und 2) kam es in der SIRTURO-Behandlungsgruppe häufiger zu Erhöhungen der Aminotransferasen auf mindestens das 3-Fache des ULN als in der Placebo-Gruppe (11/102 [10,8%]) versus 6/105 [5,7%]). In der SIRTURO-Behandlungsgruppe trat die Mehrzahl dieser Erhöhungen innerhalb der 24 Behandlungswochen auf und war reversibel. Während des Stadiums 2 der C208-Studie wurden bei 7/79 Patienten (8,9%) in der SIRTURO-Behandlungsgruppe im Vergleich zu 1/81 (1,2%) in der Placebo-Gruppe erhöhte Aminotransferase-Aktivitäten berichtet.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheitsbewertung von Bedaquilin basiert auf Daten von 15 Jugendlichen im Alter von 14 Jahren und älter mit bestätigter oder wahrscheinlicher MDR-TB-Infektion (siehe Abschnitt 5.1). Insgesamt gab es keine Hinweise auf Unterschiede im Sicherheitsprofil dieser Jugendlichen im Vergleich zu dem bei der erwachsenen Population beobachteten Profil.

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 Bedaquilin berichtet. In einer Studie mit 44 gesunden erwachsenen Probanden, die eine Einzeldosis von 800 mg SIRTURO erhielten, waren die Nebenwirkungen konsistent mit denen, die in klinischen Studien unter der empfohlenen Dosierung beobachtet wurden (siehe Abschnitt 4.8).

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

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

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

Wirkmechanismus

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

Pharmakodynamische Wirkungen

Bedaquilin wirkt sowohl gegen arzneimittlempfindliche als auch –resistente Stämme (multiresistente (MDR_{H&R}-TB) einschließlich prä-extensiv resistente Stämme (prä-XDR-TB) und extensiv resistente Stämme (XDR-TB)) von *Mycobacterium tuberculosis* mit einer minimalen Hemmkonzentration (MHK) im Bereich $\leq 0,008-0,12$ mg/l. In Anbetracht der geringen durchschnittlichen Bioverfügbarkeit beim Menschen (23% bis 31%) und der im Vergleich zur Muttersubstanz geringeren antimykobakteriellen Wirksamkeit (3- bis 6-fach geringer) wird nicht angenommen, dass der N-Monodesmethyl-Metabolit (M2) signifikant zur klinischen Wirksamkeit beiträgt.

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

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

Pharmakokinetische/pharmakodynamische Zusammenhänge

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

Resistenzmechanismen

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

Resistenztest-Grenzwerte

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

Grenzwerte

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

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

Normalerweise empfindliche Arten

Mycobacterium tuberculosis

Organismen mit natürlicher Resistenz

Mycobacterium xenopi

Mycobacterium novocastrense

Mycobacterium shimoidei

Nicht-mykobakterielle Arten

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Die verwendeten Resistenzkategorien werden wie folgt definiert:

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

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

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

In einer placebokontrollierten, doppelblinden, randomisierten Phase-IIb-Studie (C208) wurden die antibakterielle Aktivität, Sicherheit und Verträglichkeit von SIRTURO bei neu diagnostizierten erwachsenen Patienten mit pulmonaler multiresistenter MDR_{H&R}-TB und prä-XDR-TB mit positivem Sputumausstrich evaluiert. Die Patienten erhielten über 24 Wochen SIRTURO (n = 79) oder Placebo (n = 81), jeweils in Kombination mit einer bevorzugt 5 Arzneimittel umfassenden Basistherapie bestehend aus Ethionamid, Kanamycin, Pyrazinamid, Ofloxacin und Cycloserin/Terizidon. Nach der 24-wöchigen klinischen Prüfphase wurde die Basistherapie fortgesetzt, bis die Behandlung der MDR-TB, verursacht durch *Mycobacterium tuberculosis* mit Multiresistenz, nach insgesamt 18 bis 24 Behandlungsmonaten abgeschlossen war. In Woche 120 wurde eine Endauswertung durchgeführt. Die wesentlichsten demographischen Merkmale waren wie folgt: 63,1% waren Männer. Das Durchschnittsalter betrug 34 Jahre; 35% waren Menschen schwarzer Hautfarbe und 15% waren HIV-positiv. Kavernen in einem Lungenflügel wurden bei 58% der Patienten gesehen und in beiden Lungenflügeln bei 16%. Bei Patienten mit vollständiger Charakterisierung des Resistenzstatus waren 76% (84/111) mit einem MDR_{H&R}-TB-Stamm und 24% (27/111) mit einem prä-XDR-Stamm infiziert.

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

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

In der SIRTURO-Gruppe wurden keine oder nur geringe Unterschiede in der Zeit bis zur Sputum-Konversion und in den Kultur-Konversionsraten zwischen den Patienten mit prä-XDR-TB und den Patienten mit MDR_{H&R}-TB beobachtet.

Die Ansprechraten in Woche 24 und Woche 120 (d.h. rund 6 Monate nach Abschluss der Gesamttherapie) werden in Tabelle 2 dargestellt.

Tabelle 2: Sputumkultur-Konversionsstatus				
Sputumkultur-Konversionsstatus, N (%)	mITT-Population			
	N	SIRTURO/BT	N	Placebo/BT
Gesamt-Responder in Woche 24	66	52 (78,8%)	66	38 (57,6%)
Patienten mit MDR _{H&R} -TB	39	32 (82,1%)	45	28 (62,2%)
Patienten mit prä-XDR-TB	15	11 (73,3%)	12	4 (33,3%)
Gesamt-Non-Responder* in Woche 24	66	14 (21,2%)	66	28 (42,4%)
<hr/>				
Gesamt-Responder in Woche 120	66	41 (62,1%)	66	29 (43,9%)
Patienten mit MDR _{H&R} -TB	39 [#]	27 (69,2%)	46 ^{#§}	20 (43,5%)
Patienten mit prä-XDR-TB	15 [#]	9 (60,0%)	12 [#]	5 (41,7%)
Gesamt-Non-Responder* in Woche 120	66	25 (37,9%)	66	37 (56,1%)
keine Konversion	66	8 (12,1%)	66	15 (22,7%)
Rückfall [†]	66	6 (9,1%)	66	10 (15,2%)
Abbruch bei Konversion	66	11 (16,7%)	66	12 (18,2%)

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

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

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

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

Studie C209 untersuchte die Sicherheit, Verträglichkeit und Wirksamkeit einer 24-wöchigen nicht verblindeten Behandlung mit SIRTURO als Teil eines individualisierten Behandlungsregimes bei 233 erwachsenen Patienten, deren Sputumabstrich innerhalb von 6 Monaten vor dem *Screening* positiv war. Die Studie schließt Patienten mit allen drei Resistenzkategorien (MDR_{H&R}-, prä-XDR- und XDR-TB) ein.

Der primäre Wirksamkeitsendpunkt war die Zeit bis zur Sputumkultur-Konversion während der Behandlung mit SIRTURO (im Median 57 Tage bezogen auf 205 Patienten mit ausreichenden Daten). In Woche 24 wurde bei 163 /205 Patienten (79,5%) eine Konversion der Sputumkultur gesehen. Die Konversionsrate in Woche 24 war bei Patienten mit MDR_{H&R}-TB am höchsten (87,1%; 81/93), betrug 77,3% (34/44) bei prä-XDR-TB und war bei Patienten mit XDR-TB am niedrigsten (54,1%; 20/37). Das Ausmaß der Resistenz auf Grundlage der Ergebnisse eines in einem Zentrallabor erstellten Resistenztests lag für 32 Patienten in der mITT-Population nicht vor. Diese Patienten wurden bei der Subgruppen-Analyse zum Ausmaß der Resistenz des *Mycobacterium-tuberculosis*-Stamms ausgeschlossen.

In Woche 120 wurde bei 148/205 Patienten (72,2%) eine Konversion der Sputumkultur festgestellt. Die Konversionsraten in Woche 120 waren bei Patienten mit MDR_{H&R}-TB am höchsten (73,1%;

68/93), betrogen bei prä-XDR-TB-Patienten 70,5% (31/44) und waren bei Patienten mit XDR-TB am niedrigsten (62,2%; 23/37).

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

Von den 163 Respondern in Woche 24 waren in Woche 120 noch 139 Responder (85,3%). Vierundzwanzig dieser Responder in Woche 24 (14,7%) wurden in Woche 120 als Non-Responder betrachtet. Hiervon hatten 19 Patienten die Studie wegen Kultur-Konversion vorzeitig beendet und 5 Patienten hatten einen Rückfall. Von den 42 Non-Respondern in Woche 24 hatten 9 Patienten (21,4%) nach Woche 24 eine bestätigte Kultur-Konversion (d.h. nach Beendigung der Bedaquilin-Behandlung aber unter Weiterführung der Basistherapie), die bis Woche 120 aufrechterhalten wurde.

Todesfälle

In der randomisierten Phase-IIb-Studie (C208, Stage 2) wurde in der SIRTURO-Behandlungsgruppe im Vergleich zur Placebo-Behandlungsgruppe eine höhere Rate von Todesfällen berichtet (12,7%; 10/79 Patienten versus 3,7%; 3/81 Patienten). Nach dem 120-Wochenfenster wurde in der SIRTURO-Gruppe und in der Placebo-Gruppe je ein Todesfall berichtet. In der SIRTURO-Gruppe traten alle fünf Tuberkulose assoziierte Todesfälle bei Patienten auf, deren Sputumkultur-Status bei der letzten Kontrolle „nicht konvertiert“ war. Die Todesursachen bei den verbliebenen SIRTURO-Patienten waren Alkoholintoxikation, Hepatitis/hepatische Zirrhose, septischer Schock/Peritonitis, zerebrovaskuläres Ereignis und Kraftfahrzeugunfall. Einer der zehn Todesfälle (durch Alkoholintoxikation) in der SIRTURO-Gruppe trat während der 24-wöchigen Behandlungszeit auf. Die weiteren neun Todesfälle unter SIRTURO-Behandlung traten nach Abschluss der Behandlung mit diesem Arzneimittel auf (Bereich 86-911 Tage nach SIRTURO; median 344 Tage). Das beobachtete Ungleichgewicht der Todesfälle zwischen den Behandlungsgruppen ist nicht geklärt. Es konnte kein erkennbares Muster zwischen Tod und Sputumkultur-Konversion, Rückfall, Empfindlichkeit gegen andere Tuberkulose-Arzneimittel, HIV-Status oder Schwere der Erkrankung beobachtet werden. Während der Studie gab es bei keinem der verstorbenen Patienten einen Hinweis auf eine zugrundeliegende signifikante QT-Verlängerung oder klinisch signifikante Herzrhythmusstörungen.

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

Kinder und Jugendliche

Die Pharmakokinetik, Sicherheit und Verträglichkeit von SIRTURO in Kombination mit einer Basistherapie wurde in der Studie C211, einer unverblindeten einarmigen Phase-II-Studie, untersucht. Die 15 Patienten in dieser Studie hatten ein medianes Alter von 16 Jahren (Bereich: 14-17 Jahre), wogen 38 bis 75 kg, und waren 80% weiblich, 53,3% hatten schwarze Hautfarbe und 13,3% waren asiatisch. Die Patienten hatten eine bestätigte oder wahrscheinliche MDR-TB-Infektion und wurden mindestens 24 Wochen behandelt. In den ersten 2 Wochen wurde einmal täglich 400 mg SIRTURO angewendet, in den folgenden 22 Wochen dreimal wöchentlich 200 mg SIRTURO.

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

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

Dieses Arzneimittel wurde unter „Besonderen Bedingungen“ zugelassen.

Das bedeutet, dass weitere Nachweise für den Nutzen des Arzneimittels erwartet werden. Die Europäische Arzneimittel-Agentur wird neue Informationen zu diesem Arzneimittel mindestens jährlich bewerten und, falls erforderlich, wird die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels aktualisiert werden.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die pharmakokinetischen Eigenschaften von Bedaquilin wurden bei gesunden erwachsenen Probanden und bei MDR-Tuberkulose-Patienten im Alter von 14 Jahren und älter bestimmt. Die Bedaquilin-Exposition war bei mit MDR-Tuberkulose infizierten Patienten geringer als bei gesunden Erwachsenen.

Resorption

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

Verteilung

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

Biotransformation

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

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

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

Elimination

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

Besondere Patientengruppen

Leberfunktionsstörung

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

Nierenfunktionsstörung

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

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

Kinder und Jugendliche

Bei Jugendlichen im Alter von 12 Jahren bis unter 18 Jahren und einem Körpergewicht von mindestens 30 kg, die die Dosis von SIRTURO für Erwachsene (400 mg einmal täglich in den ersten 2 Wochen und 200 mg dreimal pro Woche für die folgenden 22 Wochen) erhalten haben, wurde die durchschnittliche Exposition mit Bedaquilin im Plasma (AUC_{168h}) von 178 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ (90% Vorhersageintervall: 55,8-383 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$) in Woche 24 erwartet. Bei Jugendlichen mit einem Körpergewicht von 30 bis 40 kg wurde eine im Vergleich zu Erwachsenen höhere durchschnittliche Exposition mit Bedaquilin im Plasma (AUC_{168h}) in Woche 24 (Durchschnitt: 224 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$; 90% Vorhersageintervall: 77,4-474 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$) erwartet. 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: 39,7-249 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$) geschätzt.

Bei Kindern unter 14 Jahren oder mit einem Körpergewicht von weniger als 38 kg wurde die Pharmakokinetik von SIRTURO nicht evaluiert.

Ältere Patienten

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

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

Ethnische Herkunft

Bei einer populations-pharmakokinetischen Analyse von Tuberkulose-Patienten, die mit SIRTURO behandelt wurden, wurde festgestellt, dass die Bedaquilin-Exposition bei Patienten schwarzer Hautfarbe niedriger ist als bei Patienten anderer ethnischer Herkunft. Da in den klinischen Studien kein eindeutiger Zusammenhang zwischen der Bedaquilin-Exposition und der Ansprechrate beobachtet wurde, wurde diese niedrige Exposition als nicht klinisch relevant erachtet. Des Weiteren waren in den klinischen Studien die Ansprechraten der Patienten, die die Behandlungsphase mit Bedaquilin abschlossen, zwischen Patienten verschiedener ethnischer Herkunft vergleichbar.

Geschlecht

Im Rahmen einer populationspharmakokinetischen Analyse von Patienten mit Tuberkulose, die mit SIRTURO behandelt wurden, wurden keine Unterschiede in der 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 Tumorinzidenzen.

Verglichen mit den Expositionen (AUC), die in den Bedaquilin-Phase-II-Studien bei Patienten mit MDR-TB festgestellt wurden, waren die Bedaquilin-Expositionen (AUC) bei hohen Dosen bei männlichen Ratten ähnlich und bei weiblichen Ratten doppelt so hoch, während sie für M2 bei Männchen dreimal so hoch und bei Weibchen doppelt so hoch waren.

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

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

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

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

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

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

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Tabletten verpackt in:

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

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

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

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

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Flasche aus weißem HDPE mit kindergesichertem Aluminium-induktionsversiegeltem Verschluss aus Polypropylen (PP) 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

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).

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

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

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 5. März 2014
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 11. Januar 2019

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://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**
- E. SPEZIFISCHE VERPFLICHTUNG ZUM ABSCHLUSS VON MASSNAHMEN NACH DER ZULASSUNG UNTER „BESONDEREN BEDINGUNGEN“**

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**

Die Anforderungen an die Einreichung von regelmäßig aktualisierten Unbedenklichkeitsberichten 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 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).

E. SPEZIFISCHE VERPFLICHTUNG ZUM ABSCHLUSS VON MASSNAHMEN NACH DER ZULASSUNG UNTER „BESONDEREN BEDINGUNGEN“

Da dies eine Zulassung unter „Besonderen Bedingungen“ ist, und gemäß Artikel 14 Absatz 7 der Verordnung (EG) Nr. 726/2004, muss der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen innerhalb des festgelegten Zeitrahmens, folgende Maßnahmen abschließen:

Beschreibung	Fällig am
<p>Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen wird weitere Wirksamkeits- und Sicherheitsdaten in unterschiedlichen Therapieregimen mit Bedaquilin im Vergleich zu denjenigen ohne Bedaquilin (konfirmatorische Phase III Studie) gemäß eines genehmigten Protokolls evaluieren.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Jährliche Studienstatusberichte im Rahmen der jährlichen Verlängerungsanträge • Interimsempfehlung des IDMC nachdem 50% der Patienten W76 erreicht haben: 4Q 2020 • Finale Analyse – klinischer Studienbericht 4Q 2023

ANHANG III
ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

A. ETIKETTIERUNG

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.
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.

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.
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 100 mg Tabletten Bedaquilin

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Sie können dabei helfen, indem Sie jede auftretende Nebenwirkung melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Ende Abschnitt 4.

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 andere Antibiotika geworden ist. Dies wird multiresistente Lungentuberkulose genannt.

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

SIRTURO wird bei Erwachsenen und Jugendlichen (im Alter von 12 Jahren bis unter 18 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 30 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
- eine verminderte Schilddrüsenfunktion haben. Dies kann mit einem Bluttest festgestellt werden.
- eine Lebererkrankung haben oder wenn Sie regelmäßig Alkohol trinken
- 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 Elektrokardiogrammveränderung (QT-Verlängerung) oder Erhöhung der Leberenzymwerte (zu sehen im Bluttest) verbunden sein.

Geben Sie dieses Arzneimittel nicht Kindern unter 12 Jahren oder mit einem Körpergewicht von unter 30 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 multiresistenter Tuberkulose 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)
Ketoconazol, Fluconazol	zur Behandlung von Pilzinfektionen (Antimykotika)
Efavirenz, Etravirin, Lopinavir/Ritonavir	zur Behandlung einer HIV-Infektion (antiretrovirale nicht-nukleosidale Reverse-Transkriptasehemmer, antiretrovirale Proteasehemmer)
Clofazimin	zur Behandlung einiger Infektionen wie Lepra (gegen Mykobakterien)
Carbamazepin, Phenytoin	zur Behandlung epileptischer Anfälle (Antikonvulsiva)
Johanniskraut (<i>Hypericum perforatum</i>)	ein pflanzliches Arzneimittel zur Verminderung von Angstgefühlen
Ciprofloxacin, Erythromycin, Clarithromycin	zur Behandlung bakterieller Infektionen (Antibiotika)

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-Monohydrat

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 Erwachsenen und Jugendlichen (im Alter von 12 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 (4 Tabletten mit 100 mg) **einmal täglich** ein.

Von Woche 3 bis Woche 24:

- Nehmen Sie 200 mg (2 Tabletten mit 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.

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 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 von 200 mg so schnell wie möglich ein.
- Nehmen Sie das Einnahmeschema von dreimal pro Woche wieder auf.

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 Behandelten von 10 betreffen)

- Kopfschmerzen
- Gelenkschmerzen
- Schwindelgefühl
- Übelkeit oder Erbrechen.

Häufig (kann 1 bis 10 Behandelte von 100 betreffen)

- Durchfall
- Erhöhung der Leberenzyme (Nachweis über Blutuntersuchungen)
- schmerzende oder steife Muskeln, nicht durch Bewegung verursacht
- abnormales EKG, „QT-Verlängerung“ genannt. Teilen Sie Ihrem Arzt sofort mit, wenn Sie Ohnmachtsanfälle haben.

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

Antwerpseweg 15-17

B-2340 Beerse

Tel/Tél: +32 14 64 94 11

Lietuva

UAB "JOHNSON & JOHNSON"

Konstitucijos pr. 21C

LT-08130 Vilnius

Tel: +370 5 278 68 88

България

„Джонсън & Джонсън България“ ЕООД

ж.к. Младост 4

Бизнес Парк София, сграда 4

София 1766

Тел.: +359 2 489 94 00

Luxembourg/Luxemburg

Janssen-Cilag NV

Antwerpseweg 15-17

B-2340 Beerse

Belgique/Belgien

Tél/Tel: +32 14 64 94 11

Česká republika

Janssen-Cilag s.r.o.

Walterovo náměstí 329/1

CZ158 00 Praha 5 – Jinonice

Tel: +420 227 012 227

Magyarország

Janssen-Cilag Kft.

Nagyenyed u. 8-14

H-Budapest, 1123

Tel.: +36 1 884 2858

Danmark

Janssen-Cilag A/S

Bregnerødvej 133

DK-3460 Birkerød

Tlf: +45 45 94 82 82

Malta

AM MANGION LTD.

Mangion Building, Triq Ġdida fi Triq Valletta

MT-Hal-Luqa LQA 6000

Tel: +356 2397 6000

Deutschland

Janssen-Cilag GmbH

Johnson & Johnson Platz 1

D-41470 Neuss

Tel: +49 2137 955-955

Nederland

Janssen-Cilag B.V.

Graaf Engelbertlaan 75

NL-4837 DS Breda

Tel: +31 76 711 1111

Eesti

UAB "JOHNSON & JOHNSON" Eesti filiaal
Lõdtsa 2
EE-11415 Tallinn
Tel: +372 617 7410

Ελλάδα

Janssen-Cilag Φαρμακευτική Α.Ε.Β.Ε.
Λεωφόρος Ειρήνης 56
GR-151 21 Πεύκη, Αθήνα
Τηλ: +30 210 80 90 000

España

Janssen-Cilag, S.A.
Paseo de las Doce Estrellas, 5-7
E-28042 Madrid
Tel: +34 91 722 81 00

France

Janssen-Cilag
1, rue Camille Desmoulins, TSA 91003
F-92787 Issy Les Moulineaux, Cedex 9
Tél: 0 800 25 50 75 / +33 1 55 00 40 03

Hrvatska

Johnson & Johnson S.E. d.o.o.
Oreškovićevo 6h
10010 Zagreb
Tel: +385 1 6610 700

Ireland

Janssen Sciences Ireland UC
Barnahely
Ringaskiddy
IRL – Co. Cork P43 FA46
Tel: +353 1 800 709 122

Ísland

Janssen-Cilag AB
c/o Vistor hf.
Hörgatúni 2
IS-210 Garðabær
Sími: +354 535 7000

Italia

Janssen-Cilag SpA
Via M.Buonarroti, 23
I-20093 Cologno Monzese MI
Tel: +39 02 2510 1

Norge

Janssen-Cilag AS
Postboks 144
NO-1325-Lysaker
Tlf: +47 24 12 65 00

Österreich

Janssen-Cilag Pharma GmbH
Vorgartenstraße 206B
A-1020 Wien
Tel: +43 1 610 300

Polska

Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.
ul. Hłżecka 24
PL-02-135 Warszawa
Tel.: +48 22 237 60 00

Portugal

Janssen-Cilag Farmacêutica, Lda.
Lagoas Park, Edifício 9
2740-262 PORTO SALVO
PORTUGAL
Tel: +351 214 368 600

România

Johnson & Johnson România SRL
Str. Tipografilor nr. 11-15
Clădirea S-Park, Corp B3-B4, Etaj 3
013714 București, ROMÂNIA
Tel: +40 21 207 1800

Slovenija

Johnson & Johnson d.o.o.
Šmartinska cesta 53
SI-1000 Ljubljana
Tel: +386 1 401 18 00

Slovenská republika

Johnson & Johnson s.r.o.
CBC III, Karadžičova 12
SK-821 08 Bratislava
Tel: +421 232 408 400

Suomi/Finland

Janssen-Cilag Oy
Vaisalantie/Vaisalavägen 2
FI-02130 Espoo/Esbo
Puh/Tel: +358 207 531 300

Κύπρος

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Λτδ,
Λεωφόρος Γιάννου Κρασιδιώτη 226
Λατσιά
CY-2234 Λευκωσία
Τηλ: +357 22 207 700

Sverige

Janssen-Cilag AB
Box 4042
SE-16904 Solna
Tel: +46 8 626 50 00

Latvija

UAB "JOHNSON & JOHNSON" filiāle Latvijā
Mūkusalas iela 101
Rīga, LV-1004
Tel: +371 678 93561

United Kingdom

Janssen-Cilag Ltd.
50-100 Holmers Farm Way
High Wycombe
Buckinghamshire HP12 4EG - UK
Tel: +44 1 494 567 444

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im {Monat JJJJ}.

Dieses Arzneimittel wurde unter „Besonderen Bedingungen“ zugelassen.
Das bedeutet, dass weitere Nachweise für den Nutzen des Arzneimittels erwartet werden.
Die Europäische Arzneimittel-Agentur wird neue Informationen zu diesem Arzneimittel mindestens jährlich bewerten und, falls erforderlich, wird die Packungsbeilage aktualisiert werden.

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