

Dokumentvorlage, Version vom 16.03.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Bedaquilin (Sirturo[®])

Janssen-Cilag GmbH

Modul 2

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 31.3.2021

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
2 Modul 2 – allgemeine Informationen	5
2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	5
2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel	5
2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels	6
2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete	9
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	9
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete	14
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2	15
2.4 Referenzliste für Modul 2	16

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	5
Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel*	6
Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	9
Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	15

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 2-1: Wirkprinzipien von Tuberkulose-Medikamenten im Vergleich.....	8

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ALT	Alanin-Aminotransferase
AST	Aspartat-Aminotransferase
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
ATP	Adenosin-5'triphosphat
AUC _{24h}	Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve über 24 h (engl. <i>24h Area Under the Concentration-Time Curve</i>)
AWG	Anwendungsgebiet
CYP3A4	Cytochrom P450 3A4
DNA	Desoxyribonukleinsäure (engl. <i>Deoxyribonucleic Acid</i>)
DOT	Direkte Überwachung (engl. <i>Directly Observed Therapy</i>)
EKG	Elektrokardiogramm
EU	Europäische Union
kg	Kilogramm
MDR-TB	Multiresistente Tuberkulose (engl. <i>Multidrug Resistant Tuberculosis</i>)
mg	Milligramm
MHK	Minimale Hemmkonzentration
PIP	Pädiatrisches Prüfkonzept (engl. <i>Paediatric Investigation Plan</i>)
pre-XDR	Prä-extensiv resistent (engl. <i>Pre-Extensively Drug Resistant</i>)
PZN	Pharmazentralnummer
QTc	Frequenzkorrigierte QT-Zeit
QTcF	Frequenzkorrigierte QT-Zeit mittels Fridericia-Methode
SmPC	Summary of Product Characteristics
TB	Tuberkulose
ULN	Oberer Normalwert (engl. <i>Upper Limit of Normal</i>)
WHO	Weltgesundheitsorganisation (engl. <i>World Health Organization</i>)
XDR	Extensiv resistent (engl. <i>Extensively Drug Resistant</i>)
z. B.	zum Beispiel

2 Modul 2 – allgemeine Informationen

Modul 2 enthält folgende Informationen:

- Allgemeine Angaben über das zu bewertende Arzneimittel (Abschnitt 2.1)
- Beschreibung der Anwendungsgebiete, für die das zu bewertende Arzneimittel zugelassen wurde (Abschnitt 2.2); dabei wird zwischen den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, und weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebieten unterschieden.

Alle in den Abschnitten 2.1 und 2.2 getroffenen Aussagen sind zu begründen. Die Quellen (z. B. Publikationen), die für die Aussagen herangezogen werden, sind in Abschnitt 2.4 (Referenzliste) eindeutig zu benennen. Das Vorgehen zur Identifikation der Quellen ist im Abschnitt 2.3 (Beschreibung der Informationsbeschaffung) darzustellen.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Tabellen oder Abbildungen verwenden, sind diese im Tabellen- bzw. Abbildungsverzeichnis aufzuführen.

2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel

Geben Sie in Tabelle 2-1 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an.

Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Bedaquilin
Handelsname:	Sirturo®
ATC-Code:	J04AK05
ATC-Code: Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code	

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-2 an, welche Pharmazentralnummern (PZN) und welche Zulassungsnummern dem zu bewertenden Arzneimittel zuzuordnen sind, und benennen Sie dabei die zugehörige Wirkstärke und Packungsgröße. Fügen Sie für jede Pharmazentralnummer eine neue Zeile ein.

Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel*

Pharmazentralnummer (PZN)	Zulassungsnummer	Wirkstärke	Packungsgröße
11081214	EU/1/13/901/002	100 mg	24 Tabletten
EU: Europäische Union; mg: Milligramm; PZN: Pharmazentralnummer * Darstellung der aktuell verfügbaren Packung			

2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels

Beschreiben Sie den Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels. Begründen Sie Ihre Angaben unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die antimykobakterielle Chemotherapie muss neben der möglichst schnellen Abtötung der Tuberkuloseerreger die Resistenzentwicklung verhindern, weswegen die Therapie immer in Kombination mehrerer Antituberkulotika erfolgt (1). Dies gilt für erwachsene und pädiatrische Patienten gleichermaßen (2, 3). Basierend auf der Mitchison-Hypothese geht man davon aus, dass sich bei einer aktiven Tuberkulose (TB) die Bakterien in unterschiedlichen Generationszyklen, metabolischen Zuständen und Mikroumgebungen befinden. Entsprechend ist ihre Empfindlichkeit für Antituberkulotika unterschiedlich (4). Die Arzneimittel, die im Rahmen einer Tuberkulosebehandlung zur Anwendung kommen und gegen das dominierende krankheitsauslösende Bakterium *Mycobacterium tuberculosis* gerichtet sind, besitzen daher unterschiedliche Wirkansätze. Dabei wird grundsätzlich zwischen bakteriostatisch und bakterizid wirksamen Substanzen unterschieden (1). Bakterizide Substanzen wirken durch eine Zerstörung bzw. Hemmung struktureller Komponenten des Erregers (z. B. Zellwandbausteine) und töten Bakterien direkt ab (z. B. Isoniazid). Bakteriostatische Substanzen hemmen Komponenten der Erreger, die essenziell für ihre Vermehrung sind und führen etwas langsamer, aber auch ultimativ zum Zelltod (z. B. Rifampicin).

Bedaquilin ist bislang der einzige Wirkstoff, der an der Adenosin-5'-triphosphat (ATP)-Synthase ansetzt und hier eine spezifische Wirkung gegen die ATP-Synthase von *Mycobacterium tuberculosis* aufweist. Zum Zeitpunkt der erstmaligen Zulassungserteilung im Jahr 2014 konnte damit erstmals ein Antituberkulotikum mit einem neu- und andersartigen Wirkmechanismus zur Verfügung gestellt werden, der die Energiegewinnung des Bakteriums stört und so zu einem bedeutsamen Fortschritt in der Behandlung der Tuberkulose geführt hat (5). Das differenzierte Wirkprinzip ermöglicht den Einsatz dieses Antibiotikums in besonderen Resistenzsituationen, die bei einer multiresistenten Tuberkulose (engl. *Multidrug Resistant Tuberculosis*, MDR-TB) bestehen, und kann hier die Entwicklung weiterer Resistenzen verhindern.

Nach oraler Gabe und Absorption wird der maximale Plasmaspiegel von Bedaquilin typischerweise nach etwa fünf Stunden erreicht (6). Bedaquilin unterliegt einer primären Metabolisierung durch Cytochromoxidasen, insbesondere Cytochrom P450 3A4 (CYP3A4), in

der Leber. Es entstehen klinisch unwirksame Metaboliten sowie ein schwach (vier- bis sechsfach geringer), aber additiv wirksamer Metabolit (7, 8). Bei jugendlichen Patienten im Alter von zwölf Jahren bis unter 18 Jahren, die Bedaquilin (400 mg einmal täglich in den ersten 2 Wochen und 200 mg dreimal wöchentlich in den folgenden 22 Wochen) in Kombination mit einer Basistherapie erhielten, wurde eine durchschnittliche Plasmaexposition von Bedaquilin gemessen anhand der Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve über 168 h (engl. *168h Area Under the Concentration-Time Curve*, 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 Kindern und Jugendlichen im Alter von 5 Jahren bis unter 18 Jahren und mit einem Körpergewicht von 15 kg bis 30 kg wird die durchschnittliche Exposition von Bedaquilin im Plasma (AUC_{168h}) in Woche 24 von 152 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ (90% Vorhersageintervall: 54,3-313 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$) erwartet, wenn sie mit dem empfohlenen gewichtsbasierten Dosierungsschema behandelt werden. Bei Kindern mit einem Körpergewicht von 30 bis 40 kg wird eine im Vergleich zu Erwachsenen höhere durchschnittliche Exposition mit Bedaquilin im Plasma (AUC_{168h}) in Woche 24 (Durchschnitt: 229 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$; 90% Vorhersageintervall: 68,0-484 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$) 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. (9).

Bedaquilin wirkt sowohl gegen arzneimittlempfindliche als auch –resistente Stämme (multiresistente Stämme einschließlich prä-extensiv resistenter [engl. *Pre-Extensively Drug Resistant*, pre-XDR] und extensiv resistenter Stämme [engl. *Extensively Drug Resistant*, XDR]; zur Erläuterung der Resistenzniveaus siehe Modul 3A) von *Mycobacterium tuberculosis* mit einer Minimalen Hemmkonzentration (MHK) im Bereich $\leq 0,008 - 0,12 \text{ mg/l}$ (9).

Bedaquilin wirkt spezifisch auf die mykobakterielle ATP-Synthase, in anderen Bakterien wie Corynebakterien, Streptokokken, *Escherichia coli* oder in eukaryotischen Zellen zeigt sich keine bakterizide Wirkung (10).

Die ATP-Synthase ist ein essenzielles Enzym zur Energiegewinnung des *Mycobacterium tuberculosis*. Das Enzym ATP-Synthase setzt sich aus mehreren Untereinheiten zusammen, wobei Bedaquilin an einen spezifischen Teil davon, an die zentral gelegene c-Untereinheit, bindet und diese dadurch blockiert. In der Folge kommt es zu einer „Energie-Verknappung“, da der universelle zelluläre Energieträger ATP nicht mehr gebildet werden kann. Daraus resultiert ein bakterizider Effekt, der aktiv replizierende und dormante (ruhende) Mykobakterien gleichermaßen betrifft, da auch dormante Mykobakterien eine ATP-Synthase Restaktivität haben (11). Bedaquilin ergänzt somit in idealer Weise das Spektrum der verschiedenen Wirkprinzipien durch seine spezifische Wirkung auf die mykobakterielle ATP-Synthase. Es kann dadurch in komplexen Resistenzsituationen eingesetzt werden, wenn wirksame Therapieoptionen stark limitiert sind, und die Bildung weiterer Resistenzen vermeiden (siehe oben).

Die vor der Einführung von Bedaquilin zur Verfügung stehenden Wirkstoffe verfügen über eines der folgenden Wirkprinzipien: Hemmung oder Schädigung der Proteinbiosynthese, der Desoxyribonukleinsäure (DNA)-Replikation oder der Zellwandsynthese in den Mykobakterien.

Die nachfolgende Abbildung veranschaulicht die verschiedenen Wirkansätze mit den jeweiligen verfügbaren Wirkstoffen unabhängig von deren Zulassungsstatus.

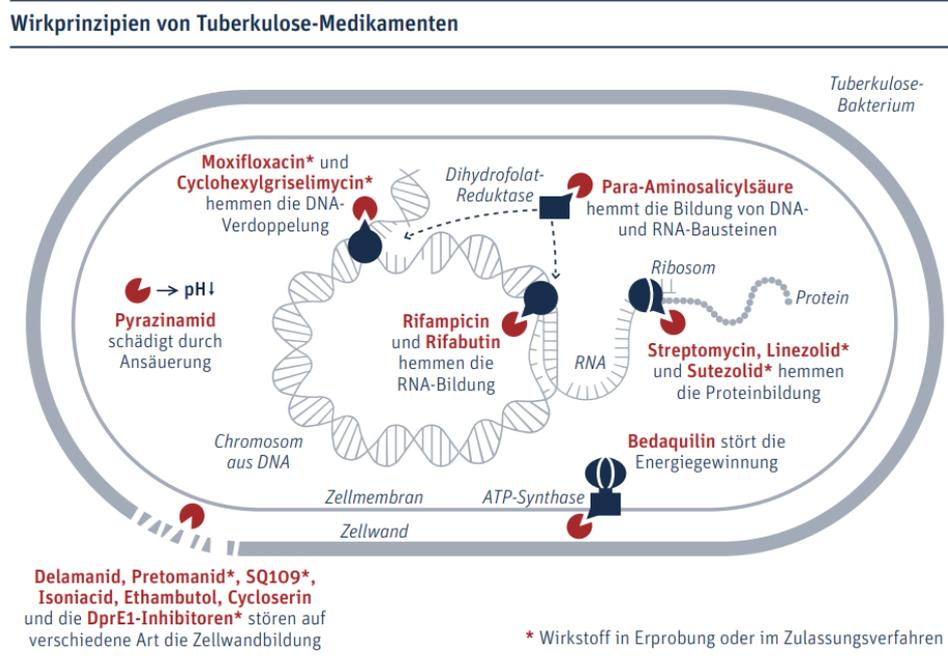


Abbildung 2-1: Wirkprinzipien von Tuberkulose-Medikamenten im Vergleich

Quelle: (12)

Bedaquilin differenziert sich über seinen Wirkmechanismus von den anderen Substanzen: Kein anderes derzeit verfügbares Medikament mit antibakterieller Wirksamkeit gegen *Mycobacterium tuberculosis* wirkt über eine Inhibition der ATP-Synthase und damit über eine Energieverarmung der bakteriellen Zielzellen. Aufgrund der einzigartigen Zielstruktur von Bedaquilin, an die es hochspezifisch bindet, eröffnet es für die notwendige Kombinationstherapie bisher nicht dagewesene Möglichkeiten.

Wie mittlerweile auch bei der Erwachsenenpopulation, werden zur Behandlung der multiresistenten Tuberkulose laut Kinderleitlinie mindestens fünf Wirkstoffe in Abhängigkeit der vorliegenden Resistenzsituation kombiniert. (2, 3) Idealerweise greift die Therapie an verschiedenen Zielstrukturen von *Mycobacterium tuberculosis* an und stört so die Integrität der Zellwand bzw. Prozesse der Zellteilung. So werden alle Erreger unabhängig von ihrer Replikationsphase und ihrem metabolischen Status „attackiert“ und ein Selektionsdruck, der Resistenzen begünstigt, wird vermieden. (4) Bedaquilin leistet daher durch seinen einzigartigen Wirkmechanismus einen wertvollen Beitrag zur Eliminierung von *Mycobacterium tuberculosis* im Rahmen einer Kombinationstherapie.

2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete

2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-3 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an. Sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein, und vergeben Sie eine Kodierung (fortlaufende Bezeichnung von „A“ bis „Z“) [Anmerkung: Diese Kodierung ist für die übrigen Module des Dokuments entsprechend zu verwenden].

Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen) ^a	orphan (ja / nein)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier ^b
<p>SIRTURO wird bei erwachsenen und pädiatrischen Patienten (im Alter von 5 Jahren bis unter 18 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 15 kg) als Teil einer geeigneten Kombinationstherapie der multiresistenten pulmonalen Tuberkulose [multi-drug-resistant <i>Mycobacterium tuberculosis</i> (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.</p> <p>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.</p> <p>SIRTURO muss in Kombination mit mindestens drei Arzneimitteln angewendet werden, gegen die sich das Patientenisolat <i>in vitro</i> als empfindlich erwiesen hat. Die Behandlung mit den anderen Kombinationspartnern des Behandlungsplans muss nach Abschluss der Behandlung mit SIRTURO fortgesetzt werden. Sind keine <i>In-vitro</i>-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</p>	ja	<p>Decision Date: 05.03.2014</p> <p>Notification Date^c: 07.03.2014</p> <p><u>Erweiterung des AWG:</u></p> <p>Decision Date: 23.01.2020</p> <p>Notification Date^c: 27.01.2020</p> <p><u>Erweiterung des AWG:</u></p> <p>Decision Date: 26.03.2021</p> <p>Notification Date^c: 29.03.2021</p>	A

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

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.

DosierungErwachsene

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 ^a
Erwachsene (18 Jahre und älter)	400 mg oral einmal täglich	200 mg oral dreimal pro Woche

^a=Mindestens 48 Stunden zwischen 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 (5 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 (5 Jahre bis unter 18 Jahre)

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

^a=Mindestens 48 Stunden zwischen Dosen

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

<p><i>Behandlungsdauer</i> 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). [...]</p> <p><i>Kinder und Jugendliche</i> Die Sicherheit und Wirksamkeit von SIRTURO bei Kindern im Alter unter 5 Jahren oder mit einem Körpergewicht von unter 15 kg ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor. SIRTURO kann in das Behandlungsregime von Kindern im Alter von 5 Jahren oder älter und mit einem Körpergewicht von mindestens 15 kg mit bestätigter oder wahrscheinlicher 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).</p> <p><u>Art der Anwendung</u> 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.</p> <p><i>SIRTURO 20 mg Tabletten</i> <u>Anwendung der 20 mg Tabletten bei Patienten, die ganze Tabletten schlucken können:</u> 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.</p> <p><u>Anwendung der 20 mg Tabletten bei Patienten, die ganze Tabletten nicht schlucken können:</u> In Wasser dispergiert und mit einem Getränk oder Weichkost eingenommen Bei Patienten, die Schwierigkeiten haben, ganze Tabletten zu schlucken, kann die SIRTURO 20 mg Tablette in Wasser dispergiert angewendet werden. Zur Erleichterung der Einnahme kann die in Wasser dispergierte Mischung mit einem Getränk (z. B. Wasser, Milchprodukt, Apfelsaft,</p>			
---	--	--	--

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

<p>Orangensaft, Cranberrysaft oder kohlenensäurehaltiges Getränk) oder Weichkost (z. B. Joghurt, Apfelmus, Bananenpüree oder Haferbrei) wie folgt weiter vermengt werden:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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 oral 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 oral einnehmen. <p>Zerkleinert und mit Weichkost gemischt</p> <p>Die SIRTURO 20 mg Tablette kann unmittelbar vor der Anwendung zerkleinert und mit Weichkost (z. B. Joghurt, Apfelmus, Bananenpüree oder Haferbrei) gemischt und oral eingenommen werden. Um sicherzustellen, dass keine Tablettenreste im Behältnis zurückbleiben, weitere Weichkost hinzufügen und den Inhalt sofort einnehmen.</p> <p>Informationen zur Anwendung über eine Ernährungssonde finden Sie in Abschnitt 6.6.</p> <p><i>SIRTURO 100 mg Tabletten</i></p> <p>SIRTURO 100 mg Tabletten sollen im Ganzen mit Wasser geschluckt werden.</p> <p>4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung</p> <p>Es liegen keine klinischen Daten zur Anwendung von SIRTURO vor bei:</p> <ul style="list-style-type: none"> • extrapulmonaler Tuberkulose (z. B. des zentralen Nervensystems, der Knochen) • Infektionen durch andere Mykobakterien als <i>Mycobacterium tuberculosis</i> • latenter Infektion mit <i>Mycobacterium tuberculosis</i> <p>Es liegen keine Daten zur Anwendung von SIRTURO als Teil einer Kombinationstherapie zur Behandlung der Tuberkulose verursacht durch arzneimittlempfindliche <i>Mycobacterium tuberculosis</i> vor.</p> <p><u>Bedaquilinresistenz</u></p> <p>Um der Entwicklung einer Bedaquilinresistenz vorzubeugen, darf Bedaquilin nur in einer für die MDR-TB-Behandlung geeigneten Kombinationstherapie verwendet werden, die von</p>			
--	--	--	--

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

<p>offiziellen Leitlinien, wie die der WHO, empfohlen wird.</p> <p><u>Mortalität</u> 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.</p> <p><u>Kardiovaskuläre Sicherheit</u> 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). [...]</p> <p>Die Behandlung mit SIRTURO muss abgebrochen werden, wenn der Patient Folgendes entwickelt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • eine klinisch signifikante ventrikuläre Arrhythmie • ein QTcF-Intervall von > 500 ms (bestätigt durch wiederholte EKGs). <p>Bei Auftreten einer Synkope, sollte zwecks Ausschluss einer QT-Verlängerung ein Elektrokardiogramm durchgeführt werden.</p> <p><u>Hepatische Sicherheit</u> In klinischen Studien bei erwachsenen und pädiatrischen Patienten wurden während der Behandlung mit SIRTURO und der Basistherapie Erhöhungen der Transaminasen oder Aminotransferasen begleitet von Gesamtbilirubin $\geq 2x$ ULN (<i>upper limit of normal</i>, 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 (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.</p> <p>Andere hepatotoxische Arzneimittel und Alkohol sollten während der Behandlung mit SIRTURO vermieden werden, besonders bei Patienten mit verminderter hepatischer Funktion. [...]</p> <p><u>Kinder und Jugendliche</u> Bei Jugendlichen mit einem Körpergewicht zwischen 30 und 40 kg wird eine durchschnittlich höhere Exposition im</p>			
--	--	--	--

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

<p>Vergleich zu erwachsenen Patienten erwartet (siehe Abschnitt 5.2). Dies könnte mit einem erhöhten Risiko einer QT-Verlängerung oder Hepatotoxizität verbunden sein. [...]</p> <p>5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften</p> <p>Pharmakotherapeutische Gruppe: Mittel gegen Mykobakterien, Mittel zur Behandlung der Tuberkulose, ATC-Code: J04AK05</p> <p><u>Wirkmechanismus</u></p> <p>Bedaquilin ist ein Diarylchinolin. Bedaquilin hemmt spezifisch die mykobakterielle ATP (Adenosin-5'-triphosphat)-Synthase, ein essentielles Enzym zur Energiegewinnung bei <i>Mycobacterium tuberculosis</i>. Die Hemmung der ATP-Synthase führt zu bakteriziden Effekten sowohl in sich teilenden als auch in sich nicht teilenden Tuberkulosebakterien. [...]</p>			
<p>a: Das vorliegende Dossier bezieht sich auf die Erweiterung des Anwendungsgebietes auf pädiatrische Patienten im Alter von fünf bis unter zwölf Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 15 kg.</p> <p>b: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“.</p> <p>c: Mit dem „Notification Date“ gilt die Zulassung als erteilt.</p> <p>ALT: Alanin-Aminotransferase; AST: Aspartat-Aminotransferase; ATC-Code: Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code; ATP: Adenosin-5'-triphosphat; AWG: Anwendungsgebiet; kg: Kilogramm; DOT: direkte Überwachung (engl. <i>Directly Observed Therapy</i>); EKG: Elektrokardiogramm; MDR-TB: multiresistente Tuberkulose (engl. <i>Multidrug Resistant Tuberculosis</i>); mg: Milligramm; QTc: frequenzkorrigierte QT-Zeit; QTcF: frequenzkorrigierte QT-Zeit mittels Fridericia-Methode; ULN: oberer Normalwert (engl. <i>Upper Limit of Normal</i>); WHO: Weltgesundheitsorganisation (engl. <i>World Health Organization</i>); z. B.: zum Beispiel</p>			

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-3 zugrunde gelegten Quellen.

Die Angaben zum Anwendungsgebiet basieren auf der Summary of Product Characteristics (SmPC), da diese Informationen zum Zeitpunkt der Dossiererstellung noch nicht vollständig in die Fachinformation implementiert sind (11).

2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-4 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein.

Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Kein weiteres Anwendungsgebiet ^a	
a: Es handelt sich um eine Änderung des bisherigen Anwendungsgebietes aufgrund des <i>Paediatric Investigation Plan</i> (PIP) gemäß Verordnung (EG) Nr. 1901/2006.	

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-4 zugrunde gelegten Quellen. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, geben Sie „nicht zutreffend“ an.

Nicht zutreffend.

2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2

Erläutern Sie an dieser Stelle das Vorgehen zur Identifikation der im Abschnitt 2.1 und im Abschnitt 2.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Für Abschnitt 2.1:

Es wird eine orientierende Suche in PubMed und weiteren Datenbanken durchgeführt, um Fachliteratur zu identifizieren.

Für Abschnitt 2.2:

Die Angaben zu den zugelassenen Anwendungsgebieten von Bedaquilin basieren auf der Summary of Product Characteristics (SmPC), da diese Informationen zum Zeitpunkt der Dossiererstellung noch nicht vollständig in die Fachinformation implementiert sind. (11)

2.4 Referenzliste für Modul 2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den vorhergehenden Abschnitten angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Lode H, Stahlmann R. *Aktuelle Therapie der Tuberkulose*. Arzneimitteltherapie. 2015;33(3):47-53.
2. Schaberg T, Bauer T, Brinkmann F, Diel R, Feiterna-Sperling C, Haas W, et al. *[Tuberculosis Guideline for Adults - Guideline for Diagnosis and Treatment of Tuberculosis including LTBI Testing and Treatment of the German Central Committee (DZK) and the German Respiratory Society (DGP)]*. Pneumologie. 2017;71(6):325-397.
3. Feiterna-Sperling C, Brinkmann F, Adamczick C, Ahrens F, Barker M, Berger C, et al. *[Consensus-Based Guidelines for Diagnosis, Prevention and Treatment of Tuberculosis in Children and Adolescents - A Guideline on Behalf of the German Society for Pediatric Infectious Diseases (DGPI)]*. Pneumologie. 2017;71(10):629-680.
4. McKinney JD. *In vivo veritas: the search for TB drug targets goes live*. Nat Med. 2000;6(12):1330-1333.
5. Lode H. *Bedaquilin - eine neue Therapieoption bei der Tuberkulose mit multiresistenten Erregern*. Zeitschrift für Chemotherapie. 2014;35:55-57.
6. van Heeswijk RP, Dannemann B, Hoetelmans RM. *Bedaquiline: a review of human pharmacokinetics and drug-drug interactions*. J Antimicrob Chemother. 2014;69(9):2310-2318.
7. Rouan MC, Lounis N, Gevers T, Dillen L, Gilissen R, Raoof A, et al. *Pharmacokinetics and pharmacodynamics of TMC207 and its N-desmethyl metabolite in a murine model of tuberculosis*. Antimicrob Agents Chemother. 2012;56(3):1444-1451.
8. Rustomjee R, Diacon AH, Allen J, Venter A, Reddy C, Patientia RF, et al. *Early bactericidal activity and pharmacokinetics of the diarylquinoline TMC207 in treatment of pulmonary tuberculosis*. Antimicrobial agents and chemotherapy. 2008;52(8):2831-2835.
9. Janssen-Cilag International NV. *SIRTURO® 100 mg Tabletten Fachinformation*. Stand: Januar 2021. 2021. <http://www.fachinfo.de>.
10. Preiss L, Langer JD, Yildiz O, Eckhardt-Strelau L, Guillemont JE, Koul A, et al. *Structure of the mycobacterial ATP synthase Fo rotor ring in complex with the anti-TB drug bedaquiline*. Sci Adv. 2015;1(4):e1500106.
11. European Medicines Agency (EMA). *EPAR Produktinformation - Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels*. Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 11. Januar 2021. 2021.

12. vfa. *Wirkprinzipien von Tuberkulose-Medikamenten*. 2019 [22.08.2019].
<https://www.vfa.de/de/arzneimittel-forschung/woran-wir-forschen/tuberkulose-neue-medikamente-gegen-die-infektionskrankheit.html>.