

ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

SIRTURO 20 mg comprimidos
SIRTURO 100 mg comprimidos

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

SIRTURO 20 mg comprimidos

Cada comprimido contiene fumarato de bedaquilina equivalente a 20 mg de bedaquilina.

SIRTURO 100 mg comprimidos

Cada comprimido contiene fumarato de bedaquilina equivalente a 100 mg de bedaquilina.

Excipiente(s) con efecto conocido

Cada comprimido de 100 mg contiene 145 mg de lactosa (como monohidrato).

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

SIRTURO 20 mg comprimidos

Comprimido.

Comprimido no recubierto, de color blanco a blanquecino, ovalado (12,0 mm de longitud x 5,7 mm de anchura) con ranura en ambas caras, con la inscripción “2” y “0” grabada en una cara y sin inscripción en la otra cara.

El comprimido se puede dividir en dosis iguales.

SIRTURO 100 mg comprimidos

Comprimido.

Comprimido no recubierto, de color blanco a blanquecino, redondo, biconvexo, de 11 mm de diámetro, con la inscripción “T” sobre “207” grabada en una cara y “100” en la otra.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

SIRTURO está indicado para ser utilizado como parte de un adecuado tratamiento combinado en pacientes adultos y pediátricos (de 5 a menos de 18 años de edad y un peso de al menos 15 kg) con tuberculosis pulmonar (TB) causada por *Mycobacterium tuberculosis* resistente al menos a rifampicina e isoniazida.

Se deben seguir las recomendaciones oficiales sobre el uso adecuado de los antibacterianos.

4.2 Posología y forma de administración

El tratamiento con SIRTURO debe ser iniciado y supervisado por un médico con experiencia en el tratamiento de la TB causada por *M. tuberculosis* resistente al menos a rifampicina e isoniazida. Se tendrán en cuenta las directrices de la OMS a la hora de elegir la pauta de combinación adecuada.

Sólo utilizar SIRTURO en combinación con otros medicamentos frente a los cuales se haya demostrado la sensibilidad a la cepa del paciente *in vitro* o es probable que sea sensible. Consulte la

Ficha Técnica de los medicamentos utilizados en combinación con SIRTURO para ver sus recomendaciones de dosis específicas.

Se recomienda administrar SIRTURO mediante un tratamiento observado directamente (TOD).

Posología

Pacientes adultos

La dosis recomendada de SIRTURO en pacientes adultos (18 años o más) se muestra en la tabla 1.

Tabla 1: Dosis recomendada de SIRTURO en pacientes adultos

Población	Dosis recomendada	
	Semanas 1 a 2	Semanas 3 a 24
Adultos (18 años o más)	400 mg por vía oral una vez al día	200 mg por vía oral tres veces a la semana ^a

^a Al menos 48 horas entre dosis

La duración total del tratamiento con SIRTURO es de 24 semanas. SIRTURO se debe administrar con alimentos.

Pacientes pediátricos

La dosis recomendada de SIRTURO en pacientes pediátricos (de 5 años a menos de 18 años) se basa en el peso corporal y se muestra en la tabla 2.

Tabla 2: Dosis recomendada de SIRTURO en pacientes pediátricos (de 5 años a menos de 18 años)

Peso corporal	Dosis recomendada	
	Semanas 1 a 2	Semanas 3 a 24
Al menos 15 kg e inferior a 20 kg	160 mg por vía oral una vez al día	80 mg por vía oral tres veces a la semana ^a
Al menos 20 kg e inferior a 30 kg	200 mg por vía oral una vez al día	100 mg por vía oral tres veces a la semana ^a
Al menos 30 kg	400 mg por vía oral una vez al día	200 mg por vía oral tres veces a la semana ^a

^a Al menos 48 horas entre dosis

La duración total del tratamiento con SIRTURO es de 24 semanas. SIRTURO se debe administrar con alimentos.

Duración del tratamiento

La duración total del tratamiento con SIRTURO es de 24 semanas. Cuando se considere necesario el tratamiento con SIRTURO durante más de 24 semanas, este puede continuarse hasta 40 semanas en adultos, a una dosis de 200 mg 3 veces a la semana (ver secciones 4.8 y 5.1).

Dosis olvidadas

Se debe advertir a los pacientes de tomar SIRTURO exactamente como se ha prescrito y de cumplir el ciclo completo de tratamiento.

Si se olvida una dosis durante las primeras dos semanas de tratamiento, los pacientes no deben compensar la dosis olvidada, sino continuar con el pauta habitual de administración.

Si se olvida una dosis a partir de la semana tres, los pacientes deben tomar la dosis olvidada lo antes posible y después retomar de nuevo el régimen de tratamiento tres veces a la semana. La dosis total de

SIRTURO durante un periodo de 7 días no debe superar la dosis semanal recomendada (con al menos 24 horas entre cada toma).

Población de edad avanzada

Se dispone de datos clínicos limitados sobre el uso de SIRTURO en pacientes de edad avanzada (ver sección 5.2).

Insuficiencia hepática

No es necesario ajustar la dosis de SIRTURO en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada (ver sección 5.2). SIRTURO se debe utilizar con precaución en pacientes con insuficiencia hepática moderada (ver sección 5.2). SIRTURO no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática grave y no se recomienda en esta población.

Insuficiencia renal

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. En pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina < 30 ml/min) o enfermedad renal terminal que precisen hemodiálisis o diálisis peritoneal, SIRTURO se debe utilizar con precaución (ver sección 5.2).

Población pediátrica

No se han establecido todavía la seguridad y eficacia de SIRTURO en niños menores de 5 años o con un peso inferior a 15 kg.
No se dispone de datos.

SIRTURO se puede incluir en el régimen de tratamiento de niños con 5 años de edad o mayores y un peso de al menos 15 kg con TB pulmonar causada por *M. tuberculosis* resistente al menos a rifampicina e isoniazida confirmada o probable que haya sido diagnosticada en base a los signos y síntomas clínicos de TB pulmonar, un contexto epidemiológico apropiado y en línea con las directrices internacionales/locales (ver sección 4.1).

Forma de administración

SIRTURO se debe administrar por vía oral con alimentos, puesto que su administración con alimentos aumenta casi al doble su biodisponibilidad oral (ver sección 5.2). Existe una forma de administración de SIRTURO 100 mg comprimidos y cuatro opciones diferentes para la administración de SIRTURO 20 mg comprimidos. En todas las formas de administración, SIRTURO se debe administrar con alimentos.

SIRTURO 100 mg comprimidos

Los comprimidos de SIRTURO 100 mg se deben tragar enteros con agua y se deben tomar con alimentos.

SIRTURO 20 mg comprimidos

Administración de comprimidos de 20 mg a pacientes que **puedan** tragar los comprimidos intactos:

Los comprimidos de SIRTURO 20 mg se deben tragar enteros, o divididos en dos mitades iguales a lo largo de la ranura funcional, con agua y se deben tomar con alimentos.

Administración de comprimidos de 20 mg a pacientes que **no puedan** tragar los comprimidos intactos:

Disueltos en agua y administrados con bebidas o alimentos blandos

Para aquellos pacientes que tengan dificultades para tragar los comprimidos intactos, los comprimidos de SIRTURO 20 mg se pueden disolver en agua para su administración. Para facilitar su administración, la mezcla disuelta en agua se puede mezclar adicionalmente con bebidas (por ejemplo, agua, producto lácteo, zumo de manzana, zumo de naranja, zumo de arándanos o bebida carbonatada) o alimentos blandos (por ejemplo, yogur, puré de manzana, plátano machacado o papilla) de la siguiente manera:

- Disolver los comprimidos en agua (un máximo de 5 comprimidos en 5 ml de agua) en una taza.

- Mezclar bien el contenido de la taza hasta que los comprimidos se hayan disuelto completamente y, a continuación, administrar por vía oral el contenido de la taza con alimentos de forma inmediata. Para facilitar la administración oral, la mezcla disuelta en agua se puede mezclar adicionalmente con al menos 5 ml de bebida o con 1 cucharadita de alimento blando y, a continuación, el contenido de la taza se debe administrar por vía oral de forma inmediata.
- Si la dosis total requiere más de 5 comprimidos, repetir las etapas de preparación anteriores con el número apropiado de comprimidos adicionales hasta alcanzar la dosis deseada.
- Asegurarse de que no queda ningún resto de los comprimidos en la taza, añadir más bebida o alimento blando a la taza para arrastrar los restos que hayan podido quedar y administrar por vía oral el contenido de la taza de forma inmediata.

Triturados y mezclados con alimentos blandos

Los comprimidos de SIRTURO 20 mg se pueden triturar y mezclar con alimentos blandos (por ejemplo, yogur, puré de manzana, plátano machacado o papilla) inmediatamente antes de su administración por vía oral. Para asegurarse de que no queda ningún resto de comprimido en el recipiente, añadir más alimento blando al recipiente y administrar el contenido de forma inmediata.

Consultar la sección 6.6 para obtener información sobre la administración a través de una sonda de alimentación.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

No existen datos clínicos en relación al uso de SIRTURO para tratar:

- TB extra-pulmonar (p.ej. sistema nervioso central, hueso)
- infecciones debidas a otras especies de micobacterias distintas de *M. tuberculosis*
- infección latente con *M. tuberculosis*

No se dispone de datos clínicos sobre el uso de SIRTURO como parte de un tratamiento combinado utilizado para tratar *M. tuberculosis* sensible al medicamento.

Resistencia a bedaquilina

Bedaquilina solamente se debe utilizar en un régimen combinado adecuado para el tratamiento de la TB pulmonar causada por *M. tuberculosis* resistente al menos a rifampicina e isoniazida según las recomendaciones de las directrices oficiales, como las de la OMS, para prevenir el desarrollo de resistencia a bedaquilina (ver sección 4.2).

Prolongación del intervalo QT

SIRTURO puede prolongar el intervalo QT. Se debe realizar un electrocardiograma antes de iniciar el tratamiento con SIRTURO y al menos cada mes después de iniciar el tratamiento para monitorizar el intervalo QTc. Se deben medir los niveles de potasio, calcio y magnesio séricos al inicio y reajustarse si no son normales. Se debe realizar un seguimiento de los electrolitos si se detecta una prolongación del intervalo QT (ver secciones 4.5 y 4.8).

No se recomienda iniciar el tratamiento con SIRTURO en pacientes con lo siguiente, a menos que se considere que los beneficios de bedaquilina superan los riesgos potenciales:

- Fallo cardíaco
- Intervalo QT corregido utilizando el modelo de Fridericia (QTcF) > 450 ms (confirmado mediante un electrocardiograma repetido)
- Antecedentes personales o familiares de prolongación congénita del intervalo QT
- Antecedentes o existencia de hipotiroidismo

- Antecedentes o existencia de bradiarritmia
- Antecedentes de Torsade de Pointes
- Hipocalcemia

Cuando bedaquilina se administra conjuntamente con otros medicamentos que prolongan el intervalo QTc (incluyendo clofazimina, delamanid o fluoroquinolonas), se prevé un efecto aditivo en la prolongación del intervalo QT (ver sección 4.5). El tratamiento con SIRTURO se puede considerar después de una evaluación favorable del beneficio/riesgo y con monitorización mediante ECG.

El tratamiento con SIRTURO se debe interrumpir si el paciente presenta:

- Arritmia ventricular clínicamente significativa
- Intervalo QTcF > 500 ms (confirmado mediante un electrocardiograma repetido).

Si aparece síncope, se debe realizar un electrocardiograma para detectar cualquier prolongación del intervalo QT.

Seguridad hepática

En ensayos clínicos en pacientes adultos y pediátricos se han observado elevaciones de las transaminasas acompañadas de un nivel de bilirrubina total $\geq 2x$ LSN durante la administración de SIRTURO con el tratamiento de base (ver sección 4.8). Se debe monitorizar a los pacientes en el transcurso del tratamiento, dado que los aumentos en los enzimas hepáticos tardaron en aparecer y aumentaron gradualmente durante las 24 semanas. Controle los síntomas y pruebas de laboratorio (ALT, AST, fosfatasa alcalina y bilirrubina) al inicio, cada mes durante el tratamiento y cuando sea necesario. Si los valores de AST o ALT exceden en 5 veces el límite superior de normalidad, se debe reconsiderar el tratamiento e interrumpir la administración de SIRTURO y/o de cualquier otro medicamento de base que sea hepatotóxico.

Se deben evitar otros medicamentos hepatotóxicos y el consumo de alcohol durante el tratamiento con SIRTURO, especialmente en pacientes con una reserva hepática disminuida.

Pacientes pediátricos

En los adolescentes con un peso entre 30 y 40 kg, se espera que la exposición media sea más alta que en los pacientes adultos (ver sección 5.2). Esto puede estar asociado con un aumento en el riesgo de la prolongación del intervalo QT o con hepatotoxicidad.

Interacciones con otros medicamentos

Inductores de la CYP3A4

Bedaquilina es metabolizada por la CYP3A4. La administración conjunta de SIRTURO e inductores moderados o potentes de la CYP3A4 reduce las concentraciones plasmáticas de bedaquilina y puede disminuir el efecto terapéutico de SIRTURO. Por consiguiente, se debe evitar la administración conjunta de SIRTURO e inductores moderados o potentes de la CYP3A4, como efavirenz y rifamicinas (es decir, rifampicina, rifapentina y rifabutina) utilizados sistémicamente (ver sección 4.5).

Intolerancia a la lactosa y déficit de lactasa

SIRTURO 100 mg comprimidos

SIRTURO 100 mg comprimidos contiene lactosa monohidrato. Los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a galactosa, deficiencia total de lactasa o malabsorción de glucosa-galactosa no deben tomar SIRTURO 100 mg comprimidos.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

La eliminación de bedaquilina no se ha caracterizado completamente *in vivo*. La CYP3A4 es la principal isoenzima CYP implicada *in vitro* en el metabolismo de bedaquilina y la formación del metabolito *N*-monodesmetilo (M2). La excreción urinaria de bedaquilina es insignificante. Bedaquilina y M2 no son sustratos ni inhibidores de la glucoproteína P.

Inductores de la enzima CYP3A4

En un estudio de interacción de una dosis única de bedaquilina y rifampicina (inductor potente) una vez al día en adultos sanos, la exposición (AUC) a bedaquilina se redujo un 52 % [IC del 90 % (-57; -46)]. Debido a la posible disminución del efecto terapéutico de bedaquilina como consecuencia de una exposición sistémica reducida, se debe evitar la administración conjunta de bedaquilina e inductores moderados o potentes de la CYP3A4 (p.ej., efavirenz, etravirina, rifamicinas incluyendo rifampicina, rifapentina y rifabutina, carbamazepina, fenitoína, hierba de San Juan [*Hypericum perforatum*]) utilizados sistémicamente.

En el estudio de Fase III, la administración conjunta del inductor débil de la CYP3A4 nevirapina y SIRTURO como parte de una politerapia de hasta 40 semanas en pacientes coinfectados por el VIH dio lugar a una disminución leve de la exposición (AUC) media a bedaquilina en comparación con un subgrupo sin coinfección por el VIH. Sin embargo, esta diferencia en la exposición no estuvo asociada a una reducción del efecto terapéutico. Por lo tanto, no se requiere un ajuste de la dosis cuando SIRTURO se administra conjuntamente con inductores débiles de la CYP3A4.

Inhibidores de la CYP3A4

La administración conjunta de SIRTURO e inhibidores de la CYP3A4 no tiene un efecto clínicamente relevante en la exposición a bedaquilina. Por lo tanto, se permite la administración conjunta de SIRTURO e inhibidores de la CYP3A4 y no se requiere un ajuste de la dosis.

La administración conjunta a corto plazo de bedaquilina y ketoconazol (un inhibidor potente de la CYP3A4) en adultos sanos aumentó la exposición (AUC) media a bedaquilina en un 22 % [IC del 90 % (12; 32)]. En adultos sanos, la administración conjunta durante 10 días de otro inhibidor potente de la CYP3A4, claritromicina, y bedaquilina en dosis única aumentó la exposición (AUC) media a bedaquilina en un 14 % [IC del 90 % (9; 19)]. Puede observarse un efecto más pronunciado sobre bedaquilina durante la administración conjunta prolongada de inhibidores de la CYP3A4.

En el ensayo de Fase III, la administración conjunta a largo plazo de SIRTURO como parte de una politerapia y lopinavir/ritonavir en pacientes coinfectados por el VIH dio lugar a un aumento leve de la exposición media a bedaquilina en la semana 24 en comparación con un subgrupo sin coinfección por el VIH. No se requiere un ajuste de la dosis.

En el ensayo abierto de Fase IIb, la administración conjunta a largo plazo de clofazimina y SIRTURO, como parte de una politerapia de hasta 24 semanas, no afectó a la exposición a bedaquilina.

Otros medicamentos contra la tuberculosis

La administración conjunta a corto plazo de SIRTURO con isoniazida/pirazinamida en adultos sanos no produjo cambios clínicamente relevantes en la exposición (AUC) a bedaquilina, isoniazida o pirazinamida. No es necesario un ajuste de la dosis de isoniazida o pirazinamida durante su administración conjunta con SIRTURO.

En un estudio clínico controlado con placebo en adultos con TB, no se observó ningún efecto significativo de la administración conjunta de SIRTURO en la farmacocinética de etambutol, kanamicina, pirazinamida, ofloxacino o cicloserina.

Medicamentos que prolongan el intervalo QT

En un ensayo abierto de Fase IIb en adultos, se observaron prolongaciones aditivas del intervalo QTcF en los 17 pacientes que estaban usando clofazimina de modo concomitante en la semana 24 (variación media respecto al valor QTcF de referencia de 31,9 ms en comparación con 12,3 ms en pacientes que no estaban usando clofazimina de modo concomitante).

En el ensayo de Fase III, se observaron prolongaciones aditivas del intervalo QTcF cuando se combinaron clofazimina y levofloxacino con SIRTURO (ver secciones 4.4 y 4.8).

En un estudio de interacción de bedaquilina y ketoconazol en adultos sanos, se observó un efecto mayor sobre el intervalo QTcF tras dosis repetidas de bedaquilina y ketoconazol en combinación que tras dosis repetidas de los fármacos individuales (ver secciones 4.4 y 4.8).

Población pediátrica

Los estudios de interacciones se han realizado sólo en adultos.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Hay datos limitados relativos al uso de SIRTURO en mujeres embarazadas. Los estudios en animales no sugieren efectos perjudiciales directos ni indirectos en términos de toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3).

Como medida de precaución, evite el uso de SIRTURO durante el embarazo, salvo que el efecto beneficioso del tratamiento se considere superior a los riesgos.

Lactancia

Bedaquilina se excreta en la leche materna. La escasa bibliografía publicada informa de concentraciones de bedaquilina más elevadas en la leche materna que en el plasma materno. En un lactante, una única concentración aleatoria de bedaquilina en plasma fue similar a la concentración plasmática materna; la madre presentaba una elevada concentración de bedaquilina en la leche materna, con una relación leche/plasma de 14:1. Esto concuerda con los datos de estudios en animales (ver sección 5.3). La información disponible indica que la exposición sistémica en lactantes puede alcanzar niveles similares a los observados en las madres lactantes tratadas con bedaquilina. Se desconocen las consecuencias clínicas de esta exposición. Las mujeres tratadas con bedaquilina no deben dar el pecho.

Fertilidad

No se dispone de datos en seres humanos acerca del efecto de bedaquilina sobre la fertilidad. En ratas hembra, no se observó ningún efecto del tratamiento con bedaquilina en el apareamiento o la fertilidad, pero sí se observaron algunos efectos en las ratas macho (ver sección 5.3).

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de bedaquilina sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas puede ser pequeña. Algunos pacientes tratados con bedaquilina han referido mareo y este posible efecto se debe tener en cuenta a la hora de evaluar la capacidad de un paciente para conducir y utilizar maquinaria (ver sección 4.8).

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Se identificaron reacciones adversas a SIRTURO a partir de los datos de ensayos clínicos de Fase IIb (tanto controlados como no controlados, C208 y C209) realizados en 335 pacientes adultos que recibieron SIRTURO durante 8 semanas o 24 semanas. No se observaron reacciones adversas nuevas en el ensayo comparativo con tratamiento activo de Fase III realizado en 354 pacientes que recibieron SIRTURO durante 40 semanas o 28 semanas. En estos estudios, los pacientes recibieron SIRTURO en combinación con otros fármacos antimicobacterianos.

Las reacciones adversas más frecuentes (> 10,0 % de los pacientes) notificadas durante el tratamiento con SIRTURO en el ensayo abierto de Fase III fueron prolongación del intervalo QT (61 % en el grupo de SIRTURO frente a 56 % en el grupo de control), náuseas (54 % frente a 63 %), vómitos (54 % frente a 62 %), artralgia (45 % frente a 33 %), elevación de las transaminasas (30 % frente a 29 %), mareo (18 % frente a 21 %) y cefalea (17 % frente a 18 %). Consulte la Ficha Técnica de los medicamentos utilizados en combinación con SIRTURO para ver sus respectivas reacciones adversas.

Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas a SIRTURO basadas en los datos de seguridad notificados en ensayos de Fase II y de Fase III en pacientes adultos tratados con este medicamento se presentan en la siguiente tabla.

A continuación se enumeran las reacciones adversas según la clasificación por órganos y sistemas (COS) y la frecuencia. Las categorías de las frecuencias se definen como sigue: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$) y poco frecuentes ($\geq 1/1\ 000$ a $< 1/100$).

Clasificación por órganos y sistemas (COS)	Categoría de frecuencia^a	RAs
Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuentes	Cefalea, mareo
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuentes	Náuseas y vómitos
	Frecuentes	Diarrea
Trastornos hepatobiliares	Muy frecuentes	Elevación de las transaminasas ^{b,c}
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Muy frecuentes	Artralgia
	Frecuentes	Mialgia
Exploraciones complementarias	Muy frecuentes	Intervalo QT de electrocardiografía prolongado ^d

^a Frecuencias derivadas del ensayo de Fase III STREAM Stage 2, tratamiento exclusivamente oral de 40 semanas con SIRTURO, levofloxacino, clofazimina, etambutol y pirazinamida, complementado con isoniazida en dosis altas y protionamida en las primeras 16 semanas (fase intensiva).

^b Los términos representados por 'elevación de las transaminasas' incluyen elevación de la AST, elevación de la ALT elevación de las enzimas hepáticas, función hepática anormal, hipertransaminasemia y elevación de las transaminasas (ver sección a continuación).

^c La incidencia de la elevación de las transaminasas en el estudio de Fase IIb controlado fue Frecuente (6,9 % en el grupo de SIRTURO y 1 % en el grupo de placebo).

^d La incidencia de la prolongación del intervalo QT en el estudio de Fase IIb fue Frecuente (2,9 % en el grupo de SIRTURO y 3,8 % en el grupo de placebo).

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Prolongación del intervalo QT

Los ensayos clínicos con SIRTURO en pacientes adultos con TB demuestran, en su conjunto, una prolongación leve (< 10 ms) del intervalo QTcF a lo largo del tratamiento atribuible a M2, el principal metabolito de bedaquilina. En combinación con otros fármacos que prolongan el intervalo QT (como

clofazimina, delamanid o fluoroquinolonas), la prolongación del intervalo QTc observada solo fue aditiva (ver sección 4.5).

En el estudio controlado de Fase IIb (C208), se observaron incrementos medios de los valores iniciales del intervalo QTcF desde la primera evaluación realizada durante el tratamiento (9,9 ms en la semana 1 con SIRTURO y 3,5 ms con placebo). El mayor aumento medio (en la semana 18) del intervalo QTcF durante las 24 semanas de tratamiento con SIRTURO fue de 15,7 ms, en comparación con 6,2 ms en el grupo de placebo. Una vez finalizado el tratamiento con SIRTURO, el intervalo QTcF se redujo gradualmente, y el valor medio fue similar al del grupo de placebo en la semana 60 del estudio (ver sección 4.4).

En el estudio abierto de Fase IIb (C209), donde los pacientes sin opciones de tratamiento recibieron otros medicamentos que prolongan el intervalo QT, utilizados para tratar la TB pulmonar, incluyendo clofazimina, el uso concomitante con SIRTURO dio lugar a una prolongación aditiva del intervalo QT. En pacientes que recibían SIRTURO sin otros medicamentos que prolongan el intervalo QT, no hubo pacientes con duraciones del intervalo QTcF superiores a 480 ms, y en los pacientes que estaban recibiendo como mínimo otros dos medicamentos que prolongan el intervalo QT, hubo un paciente con una duración del intervalo QTcF superior a 500 ms.

En el estudio controlado de Fase III, en el que los grupos de 40 semanas de tratamiento con SIRTURO y control activo incluían clofazimina y una fluoroquinolona, el intervalo QTcF medio se prolongó gradualmente con respecto al valor basal durante las primeras 10 a 14 semanas, momento en el que se alcanzó la estabilización y se observó una prolongación aditiva del intervalo QT. La prolongación del intervalo QTcF media más alta en relación con el valor basal fue de 34,5 ms para el grupo de SIRTURO y de 29,9 ms para el grupo de control sin SIRTURO. Durante el tratamiento, la prolongación del intervalo QTcF media fue menos de 10 ms superior en el grupo de SIRTURO que en el grupo de control. Al final del tratamiento, el intervalo QTcF medio se redujo de forma constante. Se observaron valores del intervalo QTcF \geq 500 ms en el 5,2 % de los pacientes del grupo de SIRTURO en comparación con el 7,4 % del grupo de control sin SIRTURO (ver secciones 4.4 y 4.5).

Elevación de las transaminasas

En el estudio C208 (fases 1 y 2), las elevaciones de las transaminasas en al menos 3 x LSN fueron más frecuentes en el grupo tratado con SIRTURO (11/101 [10,9 %] frente a 6/104 [5,8 %]) que en el grupo de tratamiento con placebo. En el grupo de tratamiento con SIRTURO, la mayor parte de esas elevaciones tuvieron lugar durante las 24 semanas de tratamiento y fueron reversibles. Durante el período de investigación en la fase 2 del estudio C208, se notificó una elevación de las transaminasas en 7/78 (9,0 %) de los pacientes tratados con SIRTURO, en comparación con 1/80 (1,3 %) en el grupo tratado con placebo.

En el estudio STREAM Stage 2 se notificó una elevación de las transaminasas en 63/211 (29,9 %) pacientes en el grupo de tratamiento con SIRTURO durante 40 semanas frente a 59/202 (29,2 %) pacientes en el grupo de control activo durante 40 semanas.

Población pediátrica

La evaluación de seguridad de bedaquilina se basa en los datos de 30 pacientes pediátricos con 5 años de edad o mayores con TB pulmonar causada por *M. tuberculosis* resistente a rifampicina e isoniazida confirmada o probable (ver sección 5.1).

En general, no hubo indicio de existir alguna diferencia en el perfil de seguridad en adolescentes de 14 a menos de 18 años (N=15) en comparación con el perfil observado en la población adulta.

En pacientes pediátricos de 5 años a menos de 11 años (N=15), las reacciones adversas más frecuentes estuvieron relacionadas con elevación de las enzimas hepáticas (5/15, 33 %), notificadas como elevación de ALT/AST y hepatotoxicidad; la hepatotoxicidad derivó en la interrupción del tratamiento con SIRTURO en tres pacientes. Las elevaciones de las enzimas hepáticas fueron reversibles tras la

interrupción del tratamiento con SIRTURO y la administración de un tratamiento de base. No se produjo la muerte de ninguno de los 15 pacientes pediátricos durante el tratamiento con SIRTURO.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: www.notificaRAM.es.

4.9 Sobredosis

No se notificó ningún caso de sobredosis aguda intencionada o accidental con SIRTURO en los ensayos clínicos. En un estudio realizado en 44 adultos sanos que recibieron una dosis única de 800 mg de SIRTURO, las reacciones adversas fueron compatibles con las observadas en ensayos clínicos a la dosis recomendada (ver sección 4.8).

No hay experiencia con el tratamiento de la sobredosis aguda con SIRTURO. En caso de sobredosis deliberada o accidental, se deben adoptar medidas generales de apoyo a las funciones vitales básicas, incluido el control de las constantes vitales y el control electrocardiográfico (intervalo QT). Se adoptarán medidas adicionales, en base a indicaciones clínicas o a recomendaciones del centro nacional de toxicología, donde esté disponible. Puesto que bedaquilina se une ampliamente a las proteínas, es improbable que la diálisis vaya a conseguir una eliminación significativa de bedaquilina en el plasma. Se debe considerar la necesidad de vigilancia clínica.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Antimicobacterianos, medicamentos para el tratamiento de la tuberculosis, código ATC: J04AK05

Mecanismo de acción

Bedaquilina es una diarilquinolina. Bedaquilina inhibe específicamente a la ATP (adenosina 5'-trifosfato) sintasa micobacteriana, una enzima esencial para la generación de energía en *M. tuberculosis*. La inhibición de la ATP sintasa produce efectos bactericidas para los bacilos tuberculosos tanto replicantes como no replicantes.

Efectos farmacodinámicos

Bedaquilina tiene actividad frente a cepas complejas de *M. tuberculosis* con una concentración inhibitoria mínima (MIC) en el intervalo de $\leq 0,008$ a 0,25 mg/l. No se cree que el metabolito N-monodesmetilo (M2) contribuya significativamente a la eficacia clínica, debido a su exposición media más baja (del 23 % al 31 %) en seres humanos y a la menor actividad antimicobacteriana (entre 3 y 6 veces menor) que la del compuesto original.

La actividad bactericida intracelular de bedaquilina en los macrófagos peritoneales primarios y en una línea celular parecida a los macrófagos fue mayor que su actividad extracelular. Bedaquilina es también un bactericida contra los bacilos tuberculosos inactivos (que no se replican). En el modelo murino de infección por TB, bedaquilina ha demostrado actividad bactericida y esterilizante.

Bedaquilina es bacteriostático para varias especies de micobacterias no tuberculosas. *Mycobacterium xenopi*, *Mycobacterium novocastrense*, *Mycobacterium shimoidei*, *Mycobacterium flavescens* y especies no micobacterianas se consideran inherentemente resistentes a bedaquilina.

Relación farmacocinética/farmacodinámica

Dentro del intervalo de concentración alcanzado con la dosis terapéutica, no se observó relación farmacocinética/farmacodinámica en los pacientes.

Mecanismos de resistencia

Los mecanismos de resistencia adquirida que afectan a las MICs de bedaquilina incluyen las mutaciones en el gen *atpE*, que codifica para la diana de la ATP sintasa, y en el gen *Rv0678*, que regula la expresión de la bomba de flujo MmpS5-MmpL5. En estudios preclínicos, las mutaciones generadas en la diana llevan a un aumento de 8 a 133 veces en la MIC de bedaquilina, resultando en MICs que oscilan entre 0,25 y 4 mg/l. En las cepas de los ensayos clínicos y preclínicos se han observado mutaciones relacionadas con el eflujo de salida. Estas conducen a aumentos de 2 a 8 veces en las MICs de bedaquilina, resultando en MICs de bedaquilina que oscilan entre 0,25 a 0,5 mg/l. La mayoría de cepas que son fenotípicamente resistentes a bedaquilina tienen resistencia cruzada a clofazimina. Las cepas que son resistentes a clofazimina pueden seguir siendo sensibles a bedaquilina.

El impacto de las MICs basales altas de bedaquilina, la presencia de mutaciones basadas en *Rv0678* a nivel basal y/o el aumento posbasal de las MICs de bedaquilina sobre los resultados microbiológicos, no está claramente definido debido a la baja incidencia de estos casos en los ensayos clínicos.

Valores críticos de las pruebas de sensibilidad

El Comité Europeo del Antibiograma (EUCAST) ha establecido los criterios de interpretación de la MIC (concentración inhibitoria mínima) para las pruebas de susceptibilidad para bedaquilina y estos se indican aquí: https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints_en.xlsx.

Especies que suelen ser sensibles

Mycobacterium tuberculosis

Organismos con resistencia inherente

Mycobacterium xenopi

Mycobacterium novocastrense

Mycobacterium shimoidei

Mycobacterium flavescens

Especies no micobacterianas

Eficacia clínica y seguridad

Un ensayo de Fase IIb, controlado con placebo, doble ciego y aleatorizado (C208) evaluó la actividad antibacteriana, la seguridad y la tolerabilidad de SIRTURO en pacientes adultos recién diagnosticados con citología de esputo positiva para TB pulmonar causada por *M. tuberculosis* resistente al menos a rifampicina e isoniazida, incluidos pacientes con resistencia a agentes inyectables de segunda línea o fluoroquinolonas. Los pacientes recibieron tratamiento con SIRTURO (N = 79) o placebo (N = 81) durante 24 semanas, ambos en combinación con un tratamiento de base (TdB) preferente con 5 medicamentos consistente en etionamida, kanamicina, pirazinamida, ofloxacino, y cicloserina/terizidona. SIRTURO se administró en dosis de 400 mg una vez al día durante las 2 primeras semanas y en dosis de 200 mg 3 veces/semana durante las 22 semanas siguientes. Después del período de investigación de 24 semanas, se continuó con el tratamiento de base hasta completar 18 a 24 meses de tratamiento total. Se realizó una evaluación final en la semana 120. Los principales datos demográficos para la población ITT fueron: 63,1 % eran varones, mediana de edad de 34 años, 35 % eran negros y el 15 % VIH positivos. Se observó cavitación en un pulmón en un 58 % de los pacientes, y en ambos pulmones en un 16 %. Para los pacientes de la población mITT con plena caracterización de su estado de resistencia, el 76 % (85/112) estaban infectados por una cepa de *M. tuberculosis* resistente a rifampicina e isoniazida y el 24 % (27/112) por una cepa de *M. tuberculosis* también resistente a agentes inyectables de segunda línea o fluoroquinolonas.

La variable primaria fue el tiempo hasta la conversión del cultivo de esputo (es decir, el intervalo entre la primera toma de SIRTURO y el primero de dos cultivos MGIT negativos consecutivos del esputo recogido con al menos 25 días de diferencia) durante el tratamiento con SIRTURO o placebo (la mediana del tiempo de conversión fue de 83 días para el grupo con SIRTURO y 125 días para el grupo con placebo (hazard ratio, IC del 95 %: 2,44 [1,57; 3,80]), $p < 0,0001$).

En el grupo de SIRTURO, no se observaron diferencias o éstas fueron pequeñas en el tiempo hasta la conversión del cultivo y en las tasas de conversión del cultivo entre los pacientes con una cepa de *M. tuberculosis* resistente a rifampicina e isoniazida, y los pacientes con una cepa de *M. tuberculosis* también resistente a agentes inyectables de segunda línea o fluoroquinolonas.

Las tasas de respuesta en la semana 24 y en la semana 120 (es decir, aproximadamente 6 meses después de discontinuar todo tratamiento) se muestran en la tabla 3.

Tabla 3: Estado de conversión del cultivo en C208

Estado de conversión del cultivo, n (%)	Población mITT			
	N	SIRTURO/TdB	N	Placebo/TdB
Número total de pacientes con respuesta en la semana 24	66	52 (78,8 %)	66	38 (57,6 %)
Pacientes con una cepa de <i>M. tuberculosis</i> resistente a rifampicina e isoniazida	39	32 (82,1 %)	45	28 (62,2 %)
Pacientes con una cepa de <i>M. tuberculosis</i> resistente a rifampicina e isoniazida y también a agentes inyectables de segunda línea o fluoroquinolonas	15	11 (73,3 %)	12	4 (33,3 %)
Número total de pacientes sin respuesta ^a en la semana 24	66	14 (21,2 %)	66	28 (42,4 %)
<hr/>				
Número total de pacientes con respuesta en la semana 120	66	41 (62,1 %)	66	29 (43,9 %)
Pacientes con una cepa de <i>M. tuberculosis</i> resistente a rifampicina e isoniazida	39 ^b	27 (69,2 %)	46 ^{b,c}	20 (43,5 %)

Pacientes con una cepa de <i>M. tuberculosis</i> resistente a rifampicina e isoniazida, y también a agentes inyectables de segunda línea o fluoroquinolonas	15 ^b	9 (60,0 %)	12 ^b	5 (41,7 %)
Número total de pacientes sin respuesta ^a en la semana 120	66	25 (37,9 %)	66	37 (56,1 %)
<i>Sin conversión</i>	66	8 (12,1 %)	66	15 (22,7 %)
<i>Recidiva</i> ^d	66	6 (9,1 %)	66	10 (15,2 %)
<i>Con interrupción del tratamiento pero con conversión</i>	66	11 (16,7 %)	66	12 (18,2 %)

^a Los pacientes que murieron durante el ensayo o que interrumpieron el ensayo se consideran pacientes sin respuesta.

^b Los resultados del ensayo del laboratorio central de capacidad de resistencia basado en la sensibilidad al medicamento no estuvieron disponibles para 20 pacientes de la población mITT (12 en el grupo de SIRTURO y 8 en el grupo de placebo). Estos pacientes fueron excluidos del subgrupo de análisis de capacidad de resistencia de la cepa de *M. tuberculosis*.

^c Los resultados del ensayo del laboratorio central de sensibilidad al medicamento resultaron disponibles para un paciente adicional tratado con placebo después del análisis provisional a las 24 semanas.

^d En este ensayo, la recidiva se define como la presencia de un cultivo de esputo positivo después o durante el tratamiento tras la conversión previa del cultivo de esputo.

Durante el ensayo, murieron el 12,7 % (10/79) de los pacientes del grupo de tratamiento con SIRTURO (N = 79) en comparación con el 3,7 % (3/81) de los pacientes del grupo de placebo (N = 81). Una muerte se produjo durante la administración de SIRTURO. La mediana de tiempo hasta la muerte para los nueve pacientes restantes fue de 344 días después de la última administración de SIRTURO. En el grupo de tratamiento con SIRTURO, la causa de muerte más frecuente notificada por el investigador fue TB (5 pacientes). Las causas de muerte en los pacientes restantes tratados con SIRTURO varió. Durante el ensayo, no se observaron pruebas de prolongación del intervalo QTcF significativa precedente ni de disritmia clínicamente significativa en ninguno de los pacientes fallecidos.

El estudio C209 evaluó la seguridad, tolerabilidad y eficacia de 24 semanas de tratamiento con SIRTURO (abierto) como parte de un tratamiento individualizado en 233 pacientes adultos que dieron positivo en la citología de esputo en los 6 meses previos a la selección. Este estudio incluía pacientes infectados con cepas de *M. tuberculosis* de las tres categorías de resistencia (resistentes a rifampicina e isoniazida, también resistentes a agentes inyectables de segunda línea o fluoroquinolonas, y también resistentes a agentes inyectables de segunda línea y fluoroquinolonas).

La variable primaria de la eficacia fue el tiempo hasta la conversión del cultivo de esputo durante el tratamiento con SIRTURO (mediana de 57 días, para 205 pacientes con datos adecuados). En la semana 24, se observó conversión del cultivo de esputo en 163/205 (79,5 %) de los pacientes. Las tasas de conversión en la semana 24 fueron más altas (87,1 %; 81/93) en los pacientes infectados con cepas aisladas de *M. tuberculosis* resistentes solo a rifampicina e isoniazida, del 77,3 % (34/44) en los pacientes con TB pulmonar causada por *M. tuberculosis* resistente a rifampicina, isoniazida, a agentes inyectables de segunda línea o fluoroquinolonas, y más bajas (54,1 %; 20/37) en los pacientes infectados con cepas aisladas de *M. tuberculosis* resistentes a rifampicina, isoniazida, agentes inyectables de segunda línea y fluoroquinolonas. Los resultados del ensayo del laboratorio central de capacidad de resistencia basado en la sensibilidad al medicamento no estuvieron disponibles para 31 pacientes de la población mITT. Estos pacientes fueron excluidos del subgrupo de análisis de capacidad de resistencia de la cepa de *M. tuberculosis*.

En la semana 120, se observó conversión del cultivo de esputo en 148/205 (72,2 %) pacientes. Las tasas de conversión en la semana 120 fueron más altas (73,1 %; 68/93) en pacientes infectados con cepas aisladas de *M. tuberculosis* resistentes solo a rifampicina e isoniazida, 70,5 % (31/44) en pacientes con TB pulmonar causada por *M. tuberculosis* resistente a rifampicina, isoniazida, agentes inyectables de segunda línea o fluoroquinolonas, y más bajas (62,2 %; 23/37) en pacientes infectados con cepas aisladas de *M. tuberculosis* resistentes a rifampicina, isoniazida, agentes inyectables de segunda línea y fluoroquinolonas.

Tanto en la semana 24 como en la semana 120, las tasas de respuesta fueron mayores en los pacientes con 3 o más sustancias activas (*in vitro*) como tratamiento de base.

En el estudio abierto C209, murieron el 6,9 % (16/233) de los pacientes. La causa de muerte más frecuente notificada por el investigador fue TB (9 pacientes). Ocho de los nueve pacientes que murieron por TB no habían experimentado conversión o habían sufrido recidiva. Las causas de la muerte del resto de los pacientes variaron.

STREAM Stage 2 era un ensayo de Fase III, abierto, multicéntrico, comparativo con tratamiento activo y aleatorizado para evaluar la eficacia y la seguridad de SIRTURO administrado junto con otros fármacos orales contra la TB durante 40 semanas en pacientes con TB pulmonar con cultivo de esputo positivo causada por *M. tuberculosis* resistente al menos a rifampicina, con o sin resistencia adicional a isoniazida y/o a agentes inyectables de segunda línea o a fluoroquinolonas (pero no a ambos).

Los pacientes fueron aleatorizados a uno de los cuatro grupos de tratamiento:

- Grupo A (N = 32), el tratamiento utilizado a escala local de acuerdo con las directrices de tratamiento de la OMS de 2011 con una duración recomendada de 20 meses
- Grupo B (N = 202), un tratamiento de control de 40 semanas con moxifloxacino o levofloxacino, clofazimina, etambutol, pirazinamida, complementado con kanamicina inyectable, isoniazida en dosis altas y protionamida en las primeras 16 semanas (fase intensiva)
- Grupo C (N = 211), un tratamiento exclusivamente oral de 40 semanas con SIRTURO, levofloxacino, clofazimina, etambutol y pirazinamida, complementado con isoniazida en dosis altas y protionamida en las primeras 16 semanas (fase intensiva)
- Grupo D (N = 143), un tratamiento de 28 semanas consistente en SIRTURO, levofloxacino, clofazimina y pirazinamida, complementado con kanamicina inyectable y una dosis de isoniazida más alta durante las primeras 8 semanas (fase intensiva)

SIRTURO se administró en dosis de 400 mg una vez al día durante las 2 primeras semanas y en dosis de 200 mg 3 veces/semana durante las siguientes 38 semanas (en el grupo C) o 26 semanas (en el grupo D). Se permitieron cambios en el régimen a criterio del investigador en todos los grupos. La inclusión en los grupos A y D se detuvo prematuramente debido a cambios en el tratamiento de referencia para la TB.

El objetivo principal era evaluar si la proporción de pacientes con un resultado favorable en la variable de la eficacia en el grupo C no era inferior a la del grupo B en la semana 76. La medida de eficacia primaria era la proporción de pacientes con un resultado favorable en la semana 76. Un resultado favorable en la semana 76 se definió como los 2 últimos cultivos consecutivos negativos y ausencia de resultado desfavorable. Un resultado desfavorable en la semana 76 englobaba cambios clínicamente relevantes en el tratamiento, mortalidad por cualquier causa, al menos 1 de los 2 últimos cultivos con resultado positivo, o ausencia de resultados de cultivos en la semana 76.

En la población total del estudio (N = 588), el 59,9 % eran hombres, la mediana de edad era de 32,7 años, el 47,3 % eran asiáticos, el 36,6 % eran de raza negra, el 16,2 % eran de raza blanca y el 16,5 % estaban coinfectados por el VIH. La mayoría de los pacientes tenían cavitación (73,1 %), con múltiples cavidades en el 55,3 % de los pacientes. De los 543 pacientes de la población de eficacia primaria (población mITT, definida como pacientes con un cultivo positivo para *M. tuberculosis* en el período de selección o aleatorización), el 12,5 % de las cepas aisladas de *M. tuberculosis* de los pacientes eran resistentes a rifampicina y sensibles a isoniazida, el 76,4 % mostraba resistencia al

menos a rifampicina e isoniazida, y el 11 % mostraba resistencia a rifampicina, isoniazida y a agentes inyectables de segunda línea o fluoroquinolonas.

En la tabla 4 se muestra la proporción de pacientes con un resultado favorable o desfavorable en la semana 76 en el ensayo de Fase III STREAM Stage 2. La proporción de paciente con un resultado favorable en la semana 76 fue del 82,7 % en el grupo C en comparación con el 71,1 % en el grupo B. La principal razón de un resultado desfavorable en ambos grupos fue la prolongación o modificación del régimen de tratamiento asignado. Las limitaciones del estudio incluyeron su diseño abierto; se permitieron cambios en los regímenes de tratamiento asignados en caso de fracaso del tratamiento, recurrencia o toxicidad grave.

Tabla 4: Análisis principal de STREAM Stage 2 (ensayo de Fase III)

	Población mITT	
	SIRTURO ^a (N = 196)	Control activo ^b (N = 187)
Resultado favorable en la semana 76 n (%)	162 (82,7)	133 (71,1)
Resultado desfavorable en la semana 76 n (%)	34 (17,3)	54 (28,9)
Razones del resultado desfavorable hasta la semana 76 ^c		
Modificación o ampliación del tratamiento	16 (8,2)	43 (23,0)
Ausencia de resultados de cultivos en la semana 76	12 (6,1 %)	7 (3,7)
Muerte hasta la semana 76	5 (2,6)	2 (1,1)
Al menos uno de los 2 últimos cultivos positivos en la semana 76	1 (0,5)	2 (1,1)

mITT = intención de tratar modificada

^a Grupo C, tratamiento exclusivamente oral de 40 semanas con SIRTURO, levofloxacino, clofazimina, etambutol y pirazinamida, complementado con isoniazida en dosis altas y protionamida en las primeras 16 semanas (fase intensiva).

^b Grupo B, tratamiento de control de 40 semanas con moxifloxacino o levofloxacino, clofazimina, etambutol, pirazinamida, complementado con kanamicina inyectable, isoniazida en dosis altas y protionamida en las primeras 16 semanas (fase intensiva).

^c Los pacientes se clasificaron por el primer acontecimiento que generaba un resultado desfavorable. De los pacientes con un resultado desfavorable en la semana 76 en el grupo de control, 29 pacientes habían recibido una modificación del tratamiento con respecto al tratamiento asignado que incluía SIRTURO como parte de un tratamiento de rescate.

La frecuencia de las muertes fue similar en los grupos de tratamiento hasta la semana 132. En el grupo de SIRTURO de 40 semanas, murieron 11/211 (5,2 %) pacientes; la causa de muerte más frecuente estuvo relacionada con la TB (5 pacientes). En el grupo de control activo de 40 semanas, murieron 8/202 (4,0 %) pacientes, entre ellos 4 de los 29 pacientes que recibieron SIRTURO como parte de un tratamiento de rescate; la causa de muerte más frecuente estuvo relacionada con la patología respiratoria. La diferencia ajustada en proporción de acontecimientos adversos mortales entre el grupo de SIRTURO de 40 semanas y el grupo de control activo de 40 semanas fue del 1,2 % [IC del 95 % (-2,8 %; 5,2 %)].

Población pediátrica

La farmacocinética, seguridad y tolerabilidad de SIRTURO en combinación con un tratamiento de base se evaluaron en el ensayo C211, un ensayo Fase II abierto, de grupo único con múltiples cohortes en 30 pacientes con TB pulmonar confirmada o probable causada por *M. tuberculosis* resistente al menos a rifampicina e isoniazida.

Pacientes pediátricos (de 12 años a menos de 18 años)

Quince pacientes que tenían una mediana de edad de 16 años (rango: 14 a 17 años), con un peso de 38 a 75 kg; de ellos el 80 % eran mujeres, el 53 % de raza negra, el 33 % de raza blanca y el 13 % asiáticos. Los pacientes habían completado al menos 24 semanas de tratamiento con SIRTURO

administrado en una dosis de 400 mg una vez al día durante las primeras 2 semanas y una dosis de 200 mg 3 veces/semana durante las siguientes 22 semanas usando comprimidos de 100 mg.

En el subconjunto de pacientes que en al inicio tenían un cultivo positivo de TB pulmonar, el tratamiento con un régimen que incluía bedaquilina dio como resultado la conversión a un cultivo negativo en un 75,0 % de los pacientes (6/8 pacientes evaluables microbiológicamente) en la semana 24.

Pacientes pediátricos (de 5 años a menos de 12 años)

Quince pacientes que tenían una mediana de edad de 7 años (rango: 5 a 10 años), con un peso de 14 a 36 kg, de ellos el 60 % eran mujeres, el 60 % de raza negra, el 33 % de raza blanca y el 7 % asiáticos. Los pacientes habían completado al menos 24 semanas de tratamiento con SIRTURO administrado en una dosis de 200 mg una vez al día durante las primeras 2 semanas y una dosis de 100 mg 3 veces/semana durante las siguientes 22 semanas usando comprimidos de 20 mg.

En el subconjunto de pacientes que al inicio tenían un cultivo positivo de TB pulmonar, el tratamiento con una pauta que incluía bedaquilina dio como resultado la conversión a un cultivo negativo en el 100 % de los pacientes (3/3 pacientes evaluables microbiológicamente) en la semana 24.

La Agencia Europea de Medicamentos ha concedido al titular un aplazamiento para presentar los resultados de los ensayos realizados con SIRTURO en uno o más subgrupos de la población pediátrica en el tratamiento de *M. tuberculosis* resistente al menos a rifampicina e isoniazida (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en población pediátrica).

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Las propiedades farmacocinéticas de bedaquilina se han evaluado en adultos sanos y en pacientes de 5 años de edad o mayores con TB activa. La exposición a bedaquilina fue menor en los pacientes con TB pulmonar causada por *M. tuberculosis* resistente al menos a rifampicina e isozianida que en los adultos sanos.

En pacientes adultos con TB pulmonar, tras 2 semanas de administración de una dosis de bedaquilina de 400 mg una vez al día, la $C_{\text{máx}}$ y el $AUC_{24\text{h}}$, medios (DE) ng·h/ml fueron 3 060 (1 124) ng/ml y 41 510 (15 064) ng·h/ml, respectivamente, para bedaquilina y 326 (135) ng/ml y 7 267 (3 029) ng·h/ml, respectivamente, para el metabolito M2. Tras 38 semanas de administración de una dosis de bedaquilina de 200 mg tres veces a la semana, la $C_{\text{máx}}$ y el $AUC_{168\text{h}}$, medios (DE) ng·h/ml fueron 1 787 (666) ng/ml y 168 376 (74 476) ng·h/ml, respectivamente, para bedaquilina y 246 (103) ng/ml y 39 540 (17 220) ng·h/ml, respectivamente, para el metabolito M2.

Absorción

Las concentraciones plasmáticas máximas ($C_{\text{máx}}$) se consiguen normalmente unas 5 horas después de administrar la dosis. La $C_{\text{máx}}$ y el área bajo la curva de la concentración plasmática-tiempo (AUC) aumentaron proporcionalmente hasta la dosis única de 700 mg y la dosis de 400 mg una vez al día durante 14 días. La administración de bedaquilina con alimentos aumentó a casi el doble la biodisponibilidad relativa en comparación con su administración en ayunas. Por consiguiente, bedaquilina se debe administrar con alimentos para aumentar su biodisponibilidad oral.

Distribución

La unión a proteínas plasmáticas de bedaquilina es > 99,9 % en todas las especies evaluadas, incluidos seres humanos. La unión a proteínas plasmáticas del metabolito activo, M2, en seres humanos es, al menos, del 99,8 %. En animales, bedaquilina y M2 se distribuyen extensamente en la mayor parte de los tejidos; sin embargo, la distribución en el cerebro fue baja.

Biotransformación

La CYP3A4 es la principal isoenzima CYP implicada *in vitro* en el metabolismo de bedaquilina y la formación y el metabolismo de M2.

In vitro, bedaquilina no inhibe significativamente la actividad de ninguna de las enzimas CYP450 analizadas (CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8/9/10, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4, CYP3A4/5 y CYP4A), ni tampoco induce las actividades de CYP1A2, CYP2C9, o CYP2C19.

Bedaquilina y M2 no fueron sustratos de la gp-P *in vitro*. Bedaquilina fue un sustrato débil del OCT1, OATP1B1 y OATP1B3 *in vitro*, mientras que M2 no lo fue. Bedaquilina no fue sustrato de la MRP2 y la BCRP *in vitro*. Bedaquilina y M2 no inhibieron los transportadores gp-P, OATP1B1, OATP1B3, BCRP, OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, MATE1 y MATE2 en concentraciones clínicamente relevantes *in vitro*. Un estudio *in vitro* indicó el potencial de bedaquilina para inhibir la BCRP a las concentraciones alcanzadas en el intestino después de la administración oral. Se desconoce la relevancia clínica.

Eliminación

Basándose en los estudios preclínicos, la mayor parte de la dosis administrada se elimina en las heces. La excreción urinaria de bedaquilina intacta fue < 0,001 % de la dosis en estudios clínicos, lo que indica que el aclaramiento renal del principio activo intacto es insignificante. Después de alcanzar la $C_{m\acute{a}x}$, las concentraciones de bedaquilina disminuyen de forma triexponencial. La semivida de eliminación terminal media de bedaquilina y de M2 es en ambos casos de aproximadamente 5 meses (oscilando entre 2 y 8 meses). Esta larga fase de eliminación terminal refleja probablemente la lenta liberación de bedaquilina y M2 de los tejidos periféricos.

Poblaciones especiales

Insuficiencia hepática

Un estudio de una dosis única de SIRTURO realizado en 8 participantes con insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh B) demostró que la exposición a bedaquilina y M2 (AUC_{672h}) fue un 19 % menor que en los participantes sanos. No es necesario ajustar la dosis en los pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada. Bedaquilina no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática grave (ver sección 4.2).

Insuficiencia renal

SIRTURO se ha estudiado principalmente en pacientes con función renal normal. La excreción renal de bedaquilina intacta es insignificante (< 0,001 %).

En un análisis farmacocinético poblacional de pacientes con tuberculosis tratados con SIRTURO 200 mg tres veces a la semana, se observó que el aclaramiento de creatinina (intervalo: 40 a 227 ml/min) no influía en los parámetros farmacocinéticos de bedaquilina. Por consiguiente, no se espera que la insuficiencia renal leve o moderada tenga un efecto clínicamente relevante en la exposición a bedaquilina. Sin embargo, en pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina < 30 ml/min) o con enfermedad renal terminal que precisen hemodiálisis o diálisis peritoneal, las concentraciones de bedaquilina pueden aumentar debido a una alteración de la absorción, la distribución y el metabolismo del principio activo secundario a la disfunción renal. Como bedaquilina se une en gran medida a las proteínas plasmáticas, es improbable que se elimine en cantidades significativas del plasma mediante hemodiálisis o diálisis peritoneal.

Pacientes pediátricos

En pacientes pediátricos de 5 años a menos de 18 años y con un peso de 15 kg a menos de 30 kg, se estima que la exposición media en plasma de bedaquilina (AUC_{168h}) en la semana 24 es de 152 $\mu\text{g h/ml}$ (intervalo de predicción del 90 %: 54,3 a 313 $\mu\text{g h/ml}$) cuando recibieron un tratamiento con la pauta posológica recomendada basada en el peso. Se estimó que en los pacientes pediátricos con un peso de entre 30 y 40 kg, la exposición media en plasma de bedaquilina (AUC_{168h}) en la semana 24 es

más alta (media: 229 µg h/ml; intervalo de predicción del 90 %: 68,0 a 484 µg h/ml) en comparación con los pacientes adultos. En pacientes pediátricos de 5 años a menos de 18 años y con un peso de más de 40 kg, se estima que la exposición media en plasma de bedaquilina (AUC_{168h}) en la semana 24 es de 165 µg h/ml (intervalo de predicción del 90 %: 51,2 a 350 µg h/ml) cuando recibieron un tratamiento con la pauta posológica recomendada basada en el peso. Se estimó que la exposición media en plasma de bedaquilina (AUC_{168h}) en la semana 24 en los adultos era de 127 µg h/ml (intervalo de predicción del 90 %: 39,7 a 249 µg h/ml).

No se ha establecido la farmacocinética de SIRTURO en pacientes pediátricos de menos de 5 años de edad o con un peso inferior a 15 kg.

Pacientes de edad avanzada

En un análisis farmacocinético poblacional de pacientes con tuberculosis tratados con SIRTURO, no se observó que la edad influyera en la farmacocinética de bedaquilina.

En cinco pacientes de 65 a 69 años de edad, la exposición a bedaquilina sistémica fue similar a la de otros adultos.

Raza

En un análisis farmacocinético poblacional de pacientes con tuberculosis tratados con SIRTURO, la exposición a bedaquilina resultó ser menor en los pacientes de raza negra que en los pacientes de otras categorías de raza. Esta exposición a bedaquilina más baja en pacientes de raza negra no estuvo asociada a una eficacia menor en los ensayos clínicos, y no se requiere un ajuste de la dosis.

Sexo

En un análisis farmacocinético poblacional de pacientes con tuberculosis tratados con SIRTURO, no se observó diferencias clínicamente significativas en la exposición entre varones y mujeres.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Se han realizado estudios de toxicología animal con la administración de bedaquilina hasta 3 meses en ratones, hasta 6 meses en ratas y hasta 9 meses en perros. La exposición a bedaquilina plasmática (AUC) en ratas y perros fue similar a la observada en seres humanos. Bedaquilina se asoció a efectos en órganos diana como el sistema monocítico fagocítico (SMF), la musculatura esquelética, el hígado, el estómago, el páncreas y el músculo cardíaco. Todos estos efectos tóxicos, excepto los efectos en el sistema SMF, fueron monitorizados clínicamente. En el SMF de todas las especies, se observaron también macrófagos cargados de pigmento y/o esponjosos en distintos tejidos, compatibles con fosfolipidosis. Se desconoce la importancia de la fosfolipidosis en seres humanos. La mayor parte de los cambios observados ocurrieron después de la administración diaria prolongada y los consiguientes aumentos de las concentraciones plasmáticas y tisulares del principio activo. Después de suspender el tratamiento, todos los signos de toxicidad mostraron al menos una recuperación parcial o buena.

En un estudio de carcinogénesis en ratas, bedaquilina administrado en dosis altas de 20 mg/kg/día en machos y 10 mg/kg/día en hembras, no produjo ningún aumento en la incidencia de tumores relacionados con el tratamiento. En comparación con las exposiciones (AUC) observadas en pacientes con TB pulmonar en los ensayos de Fase II con bedaquilina, las exposiciones (AUC) en ratas con dosis altas fueron similares en ratas macho y 2 veces más altas en ratas hembra para bedaquilina, y fueron 3 veces más altas en ratas macho y 2 veces más altas en ratas hembra para M2.

Los análisis de genotoxicidad realizados *in vitro* e *in vivo* indicaron que bedaquilina no tiene efectos mutagénicos ni clastogénicos.

Bedaquilina no afectó a la fertilidad cuando se evaluó en ratas hembra. Tres de 24 ratas macho tratadas con dosis altas de bedaquilina no tuvieron descendencia en el estudio de fertilidad. En estos animales se observó una espermatogénesis normal y una cantidad normal de espermatozoides en los epidídimos. No se observaron anomalías estructurales en los testículos ni en los epidídimos después de hasta 6 meses de tratamiento con bedaquilina. No se observaron tampoco efectos relevantes relacionados con bedaquilina en los parámetros de toxicidad para el desarrollo en ratas ni en conejos. La

correspondiente exposición plasmática (AUC) fue dos veces mayor en ratas que en seres humanos. En un estudio de desarrollo prenatal y posnatal realizado en ratas, no se observaron efectos adversos con una exposición plasmática maternal (AUC) similar a la de los seres humanos y la exposición de las crías fue 3 veces mayor que en los seres humanos adultos. No se observó ningún efecto del tratamiento de las madres con bedaquilina a cualquier dosis en la maduración sexual, el desarrollo conductual, el resultado del apareamiento, la fertilidad o la capacidad reproductiva de los animales de la generación F1. Se observó pérdida de peso corporal de las crías en los grupos que recibieron dosis altas durante el período de lactancia por exposición a bedaquilina a través de la leche y no como consecuencia de la exposición intrauterina. Las concentraciones de bedaquilina en la leche fueron entre 6 y 12 veces mayores a la concentración máxima observada en el plasma de las madres.

En un estudio de toxicidad en ratas jóvenes, la dosis máxima sin efecto adverso observado (NOAEL) fue de 15 mg/kg/día (dosis máxima de 45 mg/kg/día) para observaciones de inflamación difusa y/o degeneración del músculo esquelético (reversible), del esófago (reversible) y de la lengua (reversible), hipertrofia hepática (reversible) y mineralización renal corticomedular (recuperación parcial en machos, y sin recuperación en hembras 8 semanas después de finalizar la exposición). La NOAEL corresponde a una AUC_{24h} en plasma de 13,1 y 35,6 µg h/ml para bedaquilina (~0,7x dosis clínica) y 10,5 y 16,3 µg h/ml para el metabolito N-monodesmetilo de bedaquilina (M2) en machos y hembras (~1,8x dosis clínica), respectivamente.

Evaluación del riesgo medioambiental (ERA)

Los estudios de riesgo medioambiental han demostrado que bedaquilina tiene el potencial de ser persistente, bioacumulativa y tóxica para el medioambiente (ver sección 6.6).

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

SIRTURO 20 mg comprimidos

Celulosa microcristalina
Crospovidona
Sílice coloidal anhidra
Hipromelosa
Polisorbato 20
Estearil fumarato de sodio

SIRTURO 100 mg comprimidos

Lactosa monohidrato
Almidón de maíz
Hipromelosa
Polisorbato 20
Celulosa microcristalina
Croscarmelosa sódica
Sílice coloidal anhidra
Estearato de magnesio

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Período de validez

SIRTURO 20 mg comprimidos

3 años

SIRTURO 100 mg comprimidos

3 años

6.4 Precauciones especiales de conservación

Este medicamento no requiere ninguna temperatura especial de conservación.

SIRTURO 20 mg comprimidos

Conservar en el envase original y mantener el envase perfectamente cerrado con objeto de protegerlo de la luz y la humedad. No retirar el desecante.

SIRTURO 100 mg comprimidos

Conservar en el embalaje o envase original para protegerlo de la luz.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

SIRTURO 20 mg comprimidos

Frasco blanco, opaco de polietileno de alta densidad (HDPE) con cierre de polipropileno (PP) a prueba de niños y sellado por inducción de aluminio. Cada frasco contiene 60 comprimidos y desecante de gel de sílice.

SIRTURO 100 mg comprimidos

Frasco blanco de HDPE con cierre de PP a prueba de niños y sellado por inducción de aluminio, con 188 comprimidos.

Cartonaje que contiene 4 tiras de blíster (que contienen 6 comprimidos en cada tira). Los comprimidos están envasados en blíster de láminas aluminio/aluminio.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Este medicamento puede tener riesgo para el medioambiente (ver sección 5.3).

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local (ver sección 5.3).

SIRTURO 20 mg comprimidos también se puede administrar a través de una sonda de alimentación (8 French o superior) como sigue:

- Disolver 5 comprimidos o menos en 50 ml de agua sin gas y mezclar bien. La mezcla debe ser de color blanco a blanquecino, probablemente con partículas visibles.
- Administrar inmediatamente a través de la sonda de alimentación.
- Repetir con comprimidos adicionales hasta alcanzar la dosis deseada.
- Añadir 25 ml de agua adicionales para asegurarse de que no queden restos de los comprimidos en los materiales utilizados para la preparación ni en la sonda de alimentación.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/13/901/001

EU/1/13/901/002

EU/1/13/901/003

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 05/marzo/2014

Fecha de la última renovación: 20/diciembre/2022

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

06/2024

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <https://www.ema.europa.eu>.

