

ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas. Ver la sección 4.8, en la que se incluye información sobre cómo notificarlas.

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 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 en pacientes adultos y pediátricos (de 5 a menos de 18 años y un peso de al menos 15 kg) para ser utilizado como parte de un adecuado tratamiento combinado de la tuberculosis pulmonar multirresistente (MDR-TB) cuando un régimen de tratamiento efectivo no puede instaurarse por motivos de resistencia o tolerabilidad (ver secciones 4.2, 4.4 y 5.1).

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 *Mycobacterium tuberculosis* multirresistente.

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 MDR-TB del paciente *in vitro*, o es probablemente 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 ^a
Adultos (18 años o más)	400 mg oralmente una vez al día	200 mg oralmente tres veces a la semana

^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 ^a
Al menos 15 kg e inferior a 20 kg	160 mg oralmente una vez al día	80 mg oralmente tres veces a la semana
Al menos 20 kg e inferior a 30 kg	200 mg oralmente una vez al día	100 mg oralmente tres veces a la semana
Al menos 30 kg	400 mg oralmente una vez al día	200 mg oralmente tres veces a la semana

^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. Los datos sobre una duración más larga del tratamiento son muy limitados. Cuando se considera necesario el tratamiento con SIRTURO durante más de 24 semanas para obtener un tratamiento curativo, se puede considerar una duración de tratamiento mayor bajo una estrecha vigilancia de la seguridad (ver sección 4.8).

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, el paciente no debe compensar la dosis olvidada, sino continuar con el horario 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 así, empezar de nuevo el 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 (≥ 65 años)

Se dispone de datos clínicos limitados ($n = 2$) sobre el uso de SIRTURO en pacientes de edad avanzada.

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 enfermedad MDR-TB confirmada o probable que haya sido diagnosticada en base a los signos o síntomas clínicos de MDR-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 las comidas 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 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, 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. 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.

SIRTURO 100 mg comprimidos

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

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:

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

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

Resistencia a bedaquilina

Bedaquilina solamente se debe utilizar en un régimen combinado adecuadamente para el tratamiento de la MDR-TB según las recomendaciones de las directrices oficiales, como las de la OMS, para prevenir el desarrollo de resistencia a bedaquilina.

Mortalidad

En el ensayo C208 de 120 semanas de duración en adultos en el que se administró SIRTURO durante 24 semanas en combinación con un tratamiento de base, se produjeron más muertes en el grupo de tratamiento con SIRTURO que en el grupo de placebo (ver sección 5.1). El desequilibrio observado en la mortalidad no tiene explicación; no se ha encontrado evidencia de una relación causal con el tratamiento de SIRTURO. Para más información sobre las muertes en el estudio C209, ver sección 5.1.

Seguridad cardiovascular

Bedaquilina prolonga el intervalo QTc. Se debe realizar un electrocardiograma antes de iniciar el

tratamiento y al menos cada mes después de iniciar el tratamiento con bedaquilina. 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).

Cuando bedaquilina se administra conjuntamente con otros medicamentos que prolongan el intervalo QTc (incluyendo delamanid y levofloxacino), no se puede descartar un efecto aditivo o sinérgico en la prolongación QT (ver sección 4.5). Se recomienda precaución cuando se prescriba bedaquilina conjuntamente con medicamentos que tienen un riesgo conocido de prolongación del intervalo QT. Si se considera necesaria la administración conjunta de estos medicamentos con bedaquilina, se recomienda realizar controles clínicos que incluyan evaluaciones electrocardiográficas frecuentes.

Si se considera necesaria la administración conjunta de clofazimina y bedaquilina, se recomienda realizar controles clínicos que incluyan evaluaciones electrocardiográficas frecuentes (ver sección 4.5).

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

- Insuficiencia cardíaca;
- 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;
- Administración concomitante de antibióticos derivados de la fluoroquinolona que tienen un potencial de prolongación significativa del intervalo QT (es decir, gatifloxacino, moxifloxacino y esparfloxacino)
- Hipopotasemia.

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 o de la aminotransferasa acompañada 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 vigilar 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 kilogramos de peso, 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 QT o con hepatotoxicidad.

Interacciones con otros medicamentos

Inductores de la CYP3A4

Bedaquilina es metabolizada por la CYP3A4. La administración conjunta de bedaquilina y medicamentos inductores de la CYP3A4 puede reducir las concentraciones plasmáticas de bedaquilina y disminuir su efecto terapéutico. Por consiguiente, se debe evitar la administración conjunta de bedaquilina e inductores moderados o potentes de la CYP3A4 utilizados sistémicamente (ver sección 4.5).

Inhibidores de la CYP3A4

La administración conjunta de bedaquilina con inhibidores moderados o potentes de la CYP3A4 puede aumentar la exposición sistémica a bedaquilina y, con ello, el riesgo de reacciones adversas (ver sección 4.5). Por consiguiente, se debe evitar la combinación de bedaquilina con inhibidores moderados o potentes de la CYP3A4 utilizados sistémicamente durante más de 14 días consecutivos. Cuando sea necesaria su administración conjunta, se recomienda realizar controles electrocardiográficos más frecuentes y vigilar las transaminasas.

Pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH)

No se dispone de datos clínicos sobre la seguridad y eficacia de bedaquilina cuando se administra conjuntamente con antirretrovirales.

Solo se dispone de datos clínicos limitados sobre la eficacia de bedaquilina en pacientes adultos infectados por el VIH que no reciben tratamiento antirretroviral (ARV). Todos estos pacientes estudiados presentaron niveles de células CD4+ por encima de 250×10^6 células/l ($N = 22$; ver sección 4.5).

Intolerancia a la lactosa y déficit de lactasa

SIRTURO 100 mg comprimidos

SIRTURO 100 mg comprimidos contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, deficiencia total de lactasa o problemas de absorción de glucosa o 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

La exposición a bedaquilina se puede ver reducida cuando se administra conjuntamente con inductores de la CYP3A4.

En un estudio de interacción de una dosis única de bedaquilina y rifampicina (inductor potente) una vez al día en sujetos 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.

Inhibidores de la CYP3A4

La exposición a bedaquilina puede aumentar cuando se administra conjuntamente con inhibidores de la CYP3A4.

La administración conjunta a corto plazo de bedaquilina y ketoconazol (potente inhibidor de la CYP3A4) en sujetos adultos sanos aumentó la exposición (AUC) a bedaquilina en un 22% [IC del 90% (12; 32)]. Es posible que se observe un efecto más pronunciado en la bedaquilina durante un periodo prolongado de administración conjunta con ketoconazol u otros inhibidores de la CYP3A4.

No se dispone de datos de seguridad procedentes de ensayos de dosis múltiples de bedaquilina en los que se utilizaron dosis más altas de las indicadas. Debido al riesgo potencial de reacciones adversas asociado a un aumento de la exposición sistémica, se debe evitar la administración conjunta prolongada de bedaquilina y de inhibidores moderados o potentes de la CYP3A4 (p.ej., ciprofloxacino, eritromicina, fluconazol, claritromicina, ketoconazol, ritonavir) utilizados sistémicamente durante más de 14 días consecutivos. Cuando sea necesaria su administración conjunta, se recomienda realizar controles electrocardiográficos más frecuentes y vigilar las transaminasas (ver sección 4.4).

Otros medicamentos contra la tuberculosis

La administración conjunta a corto plazo de bedaquilina con isoniazida/pirazinamida en sujetos 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 bedaquilina.

En un estudio clínico controlado con placebo en pacientes con *Mycobacterium tuberculosis* multirresistente, no se observó ningún efecto significativo de la administración conjunta de bedaquilina en la farmacocinética de etambutol, kanamicina, pirazinamida, ofloxacino o cicloserina.

Antirretrovirales

En un estudio de interacción de una dosis única de bedaquilina y dosis múltiples de lopinavir/ritonavir en adultos, la exposición (AUC) a bedaquilina aumentó un 22% [IC del 90% (11; 34)]. Es posible que se observe un efecto más pronunciado de la exposición a bedaquilina en plasma durante la administración conjunta prolongada con lopinavir/ritonavir. Los datos publicados en pacientes adultos tratados con bedaquilina, como parte del tratamiento de la tuberculosis resistente, y con tratamiento antirretroviral basado en lopinavir/ritonavir han mostrado que la exposición a bedaquilina (AUC), por encima de 48 horas, se incrementó aproximadamente en 2 veces. Este aumento probablemente se debe a ritonavir. Si el beneficio es mayor que el riesgo, SIRTURO puede utilizarse con precaución administrado junto con lopinavir/ritonavir. Se esperan aumentos de la exposición a bedaquilina en plasma cuando se administre de manera conjunta con otros inhibidores de la proteasa del VIH potenciados con ritonavir. Es importante destacar, que no se recomienda realizar cambios en la dosis de bedaquilina en caso de tratamiento concomitante con lopinavir/ritonavir u otros inhibidores de la proteasa potenciados con ritonavir para el VIH. No hay datos que soporten el uso de una dosis más baja de bedaquilina en estas circunstancias.

La administración conjunta de una dosis única de bedaquilina y dosis múltiples de nevirapina en adultos no produjo cambios clínicamente relevantes en la exposición a bedaquilina. No se dispone de datos clínicos sobre la administración conjunta de bedaquilina y antirretrovirales en pacientes adultos coinfectados por el virus de la inmunodeficiencia humana y *Mycobacterium tuberculosis* multirresistente (ver sección 4.4). Efavirenz es un inductor moderado de la actividad de la CYP3A4 y administrado conjuntamente con bedaquilina puede producir una disminución de la exposición a bedaquilina y pérdida de actividad, por ello no se recomienda.

Medicamentos que prolongan el intervalo QT

Se dispone de información limitada acerca del potencial de interacciones farmacodinámicas entre bedaquilina y los medicamentos que prolongan el intervalo QT. En un estudio de interacciones de bedaquilina y ketoconazol en adultos, se observó un efecto mayor en el intervalo QTc después de administrar dosis repetidas de bedaquilina y ketoconazol en combinación que después de administrar dosis repetidas de cada uno de esos dos medicamentos por separado. No se puede descartar un efecto aditivo o sinérgico en la prolongación del intervalo QT cuando bedaquilina se administra conjuntamente con otros medicamentos que prolongan el intervalo QT y se recomienda un control frecuente (ver sección 4.4).

Intervalo QT y uso concomitante de clofazimina

En un ensayo abierto de Fase IIb, los incrementos medios en el intervalo QTcF fueron mayores en los 17 sujetos adultos que estaban usando clofazimina de modo concomitante en la semana 24 (variación media respecto al valor de referencia de 31,9 ms) que en sujetos que no estaban usando clofazimina de modo concomitante en la semana 24 (variación media respecto al valor de referencia de 12,3 ms) (ver sección 4.4).

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

Se desconoce si bedaquilina o sus metabolitos se excretan en la leche materna.

En ratas, las concentraciones de bedaquilina en la leche fueron entre 6 y 12 veces mayores que la concentración máxima observada en el plasma materno. Se observó una disminución del peso corporal de las crías en los grupos que recibieron dosis altas durante el período de lactancia (ver sección 5.3).

Debido a la posibilidad de reacciones adversas en lactantes, se debe decidir si es necesario interrumpir la lactancia o interrumpir el tratamiento con SIRTURO tras considerar el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la madre.

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 cambios 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 al tratamiento con SIRTURO a partir de los datos recogidos de ensayos clínicos de Fase IIb (tanto controlados como no controlados, C208 y C209) realizados en 335 pacientes adultos que recibieron SIRTURO en combinación con un tratamiento farmacológico de base contra la tuberculosis. La evaluación de la causalidad entre las reacciones adversas al tratamiento y SIRTURO no se basó únicamente en esos ensayos, sino también en la revisión de los datos de seguridad recogidos de los ensayos de Fase I y Fase IIa en adultos. Las reacciones adversas más frecuentes (> 10,0% de los pacientes) durante el tratamiento con SIRTURO en los ensayos controlados fueron náuseas (35,3% en el grupo de SIRTURO frente a 25,7% en el grupo de placebo), artralgia (29,4% frente a 20,0%), dolor de cabeza (23,5% frente a 11,4%), vómitos (20,6% frente a 22,9%) y mareo (12,7% frente a 11,4%). 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 al tratamiento con SIRTURO notificadas en ensayos controlados en 102 pacientes adultos tratados con este medicamento se presentan en la siguiente tabla. A continuación se enumeran las reacciones adversas según la clase de órgano o sistema (COS) y la frecuencia. Las categorías de las frecuencias se definen como siguen: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$) y poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$).

Sistema de clasificación de órganos (COS)	Categoría de frecuencia	RAM
Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuentes	Cefalea, mareo
Trastornos cardíacos	Frecuentes	Prolongación del intervalo QT en el electrocardiograma
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuentes	Náuseas y vómitos
	Frecuentes	Diarrea
Trastornos hepatobiliares	Frecuentes	Elevación de las transaminasas*
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Muy frecuentes	Artralgia
	Frecuentes	Mialgia

* 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 y aumento de las transaminasas (ver sección a continuación).

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Cardiovascular

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 de los valores iniciales del intervalo QTcF durante las 24 semanas de tratamiento con SIRTURO fue de 15,7 ms (en la semana 18). Una vez finalizado el tratamiento con SIRTURO (es decir, después de la semana 24), los aumentos de los valores iniciales del intervalo QTcF en el grupo de SIRTURO se hicieron gradualmente menos pronunciados. El mayor aumento medio del intervalo QTcF desde el basal en el grupo de placebo durante las primeras 24 semanas fue de 6,2 ms (también en la semana 18) (ver sección 4.4).

En el estudio abierto de Fase IIb (C209), cuando los pacientes sin opciones de tratamiento recibieron otros medicamentos que prolongan el intervalo QT, utilizados para tratar la tuberculosis incluyendo clofazimina, el uso concomitante con SIRTURO dio lugar a una prolongación del intervalo QT adicional, proporcional al número de medicamentos que prolongan el intervalo QT en el régimen de tratamiento.

Los pacientes que recibieron solo SIRTURO, sin otro medicamento que prolonga el intervalo QT desarrollaron un aumento del intervalo QTcF medio máximo de 23,7 ms sobre el punto de referencia, sin una duración en exceso del intervalo QT de 480 ms, mientras que los pacientes con al menos 2 medicamentos que prolongan el intervalo QT desarrollaron una prolongación del intervalo QTcF medio máximo de 30,7 ms sobre el punto de referencia, originando una duración del intervalo QTcF en exceso de 500 ms en un paciente.

No existen casos documentados de Torsade de Pointes en la base de datos de seguridad (ver sección 4.4). Para más información en relación a pacientes que utilizan conjuntamente clofazimina, ver sección 4.5, intervalo QT y uso concomitante de clofazimina.

Aumento de las transaminasas

En el estudio C208 (fases 1 y 2), los aumentos de la aminotransferasa en al menos 3 x LSN fueron más frecuentes en el grupo tratado con SIRTURO (11/102 [10,8%] frente a 6/105 [5,7%]) que en el grupo de tratamiento con placebo. En el grupo de tratamiento con SIRTURO, la mayor parte de esos aumentos 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 un aumento de las transaminasas en 7/79 (8,9%) de los pacientes tratados con SIRTURO, en comparación con 1/81 (1,2%) en el grupo tratado con placebo.

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 infección confirmada o probable de MDR-TB (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 al medicamento más comunes 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. La elevación de las enzimas hepáticas fue reversible 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 bedaquilina en los ensayos clínicos. En un estudio realizado en 44 sujetos 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 *Mycobacterium 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 *Mycobacterium tuberculosis* con una concentración inhibitoria mínima (MIC) para las cepas sensibles y resistentes (multirresistentes, incluidas cepas con resistencia previa extendida y cepas con resistencia extendida) en el intervalo de $\leq 0,008-0,12$ 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 TB, bedaquilina ha demostrado actividad bactericida y esterilizante.

Bedaquilina es bacteriostático para varias especies de micobacterias no tuberculosas. *Mycobacterium xenopi*, *Mycobacterium novocastrense*, *Mycobacterium shimoidei* 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 MIC 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 MIC 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 MIC de bedaquilina, resultando en MIC 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 Fase II.

Valores críticos de las pruebas de sensibilidad

Cuando disponga de ellos, el laboratorio de microbiología clínica debe proporcionar al médico los resultados de las pruebas de sensibilidad *in vitro* para los medicamentos antimicrobianos utilizados en los hospitales de residencia en forma de informes periódicos que describan el perfil de sensibilidad de los patógenos hospitalarios y extrahospitalarios. Estos informes deben ayudar al médico a seleccionar una combinación de medicamentos antibacterianos para el tratamiento.

Valores críticos

Los valores críticos de la concentración mínima inhibitoria (MIC) (por sus siglas en inglés) son los siguientes:

Valores límite epidemiológicos (ECOFF)	0,25 mg/l
Valores críticos clínicos	S ≤ 0,25 mg/l; R > 0,25 mg/l
S = sensible	
R = resistente	

Especies que suelen ser sensibles

Mycobacterium tuberculosis

Organismos con resistencia inherente

Mycobacterium xenopi

Mycobacterium novocastrense

Mycobacterium shimoidei

Especies no micobacterianas

Eficacia clínica y seguridad

Las siguientes definiciones aplican a las categorías de resistencia utilizadas:

Mycobacterium tuberculosis multirresistente (MDR_{H&R}-TB): cepa aislada resistente al menos a isoniazida y rifampicina, pero sensible a fluoroquinolonas y agentes inyectables de segunda línea.

Pre-tuberculosis extremadamente farmacorresistente (pre-XDR-TB): cepa aislada resistente a isoniazida, rifampicina y, *tanto* a cualquier fluoroquinolona *como* al menos un agente inyectable de segunda línea (pero no a ambos, una fluoroquinolona y un agente inyectable de segunda línea).

Tuberculosis extremadamente farmacorresistente (XDR-TB): cepa aislada resistente a isoniazida, rifampicina, cualquier fluoroquinolona y, al menos, un agente inyectable de segunda línea.

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 MDR_{H&R}- y pre-XDR-TB. 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. Después del período de investigación de 24 semanas, se continuó con el tratamiento de base hasta completar 18 a 24 meses de tratamiento total contra el *Mycobacterium tuberculosis* multirresistente. Se realizó una evaluación final en la semana 120. Los principales datos demográficos 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 con plena caracterización de su estado de resistencia, el 76% (84/111) estaban infectados por una cepa MDR_{H&R}-TB y el 24% (27/111) por una cepa pre-XDR-TB.

SIRTURO se administró 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.

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 líquidos 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 hubo diferencias o éstas fueron pequeñas en el tiempo hasta la conversión del cultivo y se observaron las tasas de conversión del cultivo entre los pacientes con pre-XDR-TB y los pacientes con MDR_{H&R}-TB.

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

Tabla 3: Estado de conversión del cultivo

Estado de conversión del cultivo, n (%)	Población mITT			
	N	SIRTURO/TB	N	Placebo/TB
Número total de pacientes con respuesta en la semana 24	66	52 (78,8%)	66	38 (57,6%)
Pacientes con MDR _{H&R} -TB	39	32 (82,1%)	45	28 (62,2%)
Pacientes infectados con pre-XDR-TB	15	11 (73,3%)	12	4 (33,3%)
Número total de pacientes sin respuesta* 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 MDR _{H&R} -TB	39 [#]	27 (69,2%)	46 ^{# §}	20 (43,5%)
Pacientes infectados con pre-XDR-TB	15 [#]	9 (60,0%)	12 [#]	5 (41,7%)
Número total de pacientes sin respuesta* 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>	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%)

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

[†] 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.

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

[§] Los resultados del ensayo del laboratorio central de sensibilidad al medicamento resultaron disponibles para un individuo adicional tratado con placebo después del análisis provisional a las 24 semanas.

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 incluye pacientes de las tres categorías de resistencia (MDR_{H&R}-, pre-XDR- y XDR-TB).

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 con MDR_{H&R}-TB, del 77,3% (34/44) en los pacientes con pre-XDR-TB, y más bajas (54,1%; 20/37) en los pacientes con XDR-TB. Los resultados del ensayo del laboratorio central de capacidad de resistencia basado en la sensibilidad al medicamento no estuvieron disponibles para 32 individuos de la población MITT. Estos individuos fueron excluidos del subgrupo de análisis de capacidad de resistencia de la cepa de *Mycobacterium 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 con MDR_{H&R}-TB, 70,5% (31/44) en pacientes con pre-XDR-TB y más bajas (62,2%; 23/37) en pacientes con XDR-TB.

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.

De los 163 pacientes que respondieron al tratamiento en la semana 24, 139 pacientes (85,3%) aún respondían al tratamiento en la semana 120. Veinticuatro de estos pacientes respondedores a las 24 semanas (14,7%) fueron considerados no respondedores en la semana 120, de los cuales 19 pacientes habían interrumpido prematuramente el ensayo durante la conversión del cultivo y 5 pacientes habían experimentado una recaída. De los 42 pacientes que no respondieron al tratamiento en la semana 24, la conversión del cultivo confirmada después de la semana 24 (es decir, después de finalizar el tratamiento con bedaquilina, pero continuando con el tratamiento de base) se produjo en 9 pacientes (21,4%) y se mantuvo en la semana 120.

Mortalidad

En el estudio aleatorizado de Fase IIb (C208, fase 2) se observó un mayor porcentaje de muertes en el grupo de tratamiento con SIRTURO (12,7%; 10/79 pacientes) en comparación con el grupo de tratamiento con placebo (3,7%; 3/81 pacientes). Tras la ventana de la semana 120, se notificó una muerte en el grupo de SIRTURO y una muerte en el grupo placebo. En el grupo tratado con SIRTURO, las cinco muertes debidas a la tuberculosis ocurrieron en pacientes cuyo estado de cultivo de esputo en la última visita fue “no convertido”. Las causas de muerte del resto de los pacientes tratados con SIRTURO fueron por intoxicación etílica, hepatitis/cirrosis hepática, shock séptico/peritonitis, accidente cerebrovascular y accidente de tráfico. Una de las diez muertes en el grupo tratado con SIRTURO (debido a intoxicación etílica) ocurrió durante el período de tratamiento de 24 semanas. Las otras nueve muertes ocurrieron una vez terminado el tratamiento con SIRTURO (intervalo de 86-911 días post-SIRTURO; mediana 344 días). El desequilibrio observado en las muertes entre los dos grupos de tratamiento no tiene explicación. No se observó ningún patrón discernible entre muerte y conversión del cultivo de esputo, recidiva, sensibilidad a otros medicamentos utilizados para tratar la tuberculosis, estado respecto al virus de la inmunodeficiencia humana o gravedad de la enfermedad. Durante el ensayo, no hubo evidencia de antecedentes de una prolongación del intervalo QT significativa o disrritmia clínicamente significativa en ninguna de las muertes.

En la Fase IIb del estudio abierto (C209), el 6,9% (16/233) de los pacientes murieron. La causa más frecuente de muerte según lo informado por el investigador fue la tuberculosis (9 pacientes). Ninguno de los pacientes que murieron de tuberculosis a excepción de uno, había convertido o había sufrido una recaída. Las causas de muerte en los pacientes restantes fueron diversas.

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 brazo único con múltiples cohortes en 30 pacientes con infección MDR-TB confirmada o probable.

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

Quince pacientes que tenían una mediana de edad de 16 años (rango:14-17 años), con un peso de 38 a 75 kg; de ellos el 80 % eran mujeres, el 53,3 % de raza negra y el 13,3 % 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 el momento basal tenían un cultivo positivo de MDR-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:5-10 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 MDR-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 *Mycobacterium tuberculosis* multirresistente (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en población pediátrica).

Este medicamento se ha autorizado con una 'aprobación condicional'.

Esta modalidad de aprobación significa que se espera obtener más información sobre este medicamento.

La Agencia Europea de Medicamentos revisará la información nueva de este medicamento al menos una vez al año y ésta Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto (RCP) se actualizará cuando sea necesario.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Las propiedades farmacocinéticas de bedaquilina se han evaluado en adultos sanos y en pacientes infectados por tuberculosis multirresistente de 5 años de edad como mínimo. La exposición a bedaquilina fue menor en los pacientes infectados por tuberculosis multirresistente que en los sujetos sanos.

Absorción

Las concentraciones plasmáticas máximas ($C_{m\acute{a}x}$) se consiguen normalmente unas 5 horas después de administrar la dosis. La $C_{m\acute{a}x}$ y el área bajo la curva de la concentración plasmática-tiempo (AUC) aumentó proporcionalmente hasta las dosis más altas estudiadas (dosis única de 700 mg y dosis múltiples de 400 mg una vez al día). 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 *N*-monodesmetilo (M2) en seres humanos es, al menos, del 99,8%. En animales, bedaquilina y su metabolito activo *N*-monodesmetilo (M2) se distribuyen extensamente en la mayor parte de los tejidos; sin embargo, la distribución en el cerebro es baja.

Biotransformación

La CYP3A4 fue la principal isoenzima CYP implicada *in vitro* en el metabolismo de bedaquilina y la formación del metabolito *N*-monodesmetilo (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 del metabolito activo *N*-monodesmetilo (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 en los tejidos periféricos.

Poblaciones especiales

Insuficiencia hepática

Un estudio de una dosis única de SIRTURO realizado en 8 sujetos con insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh B) demostró que la exposición a bedaquilina y M2 (AUC_{672h}) fue un 19% menor que en los sujetos 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 secundario del principio activo como resultado de 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 $152 \mu g \cdot h/ml$ (intervalo de predicción del 90%: $54,3-313 \mu g \cdot h/ml$) 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: $229 \mu g \cdot h/ml$; intervalo de predicción del 90%: $68,0-484 \mu g \cdot h/ml$) en comparación con los pacientes adultos. Se estimó que la exposición media en plasma de bedaquilina (AUC_{168h}) en la semana 24 en los adultos era de $127 \mu g \cdot h/ml$ (intervalo de predicción del 90 %: $39,7-249 \mu g \cdot h/ml$).

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

Se dispone de datos clínicos limitados ($n = 2$) sobre el uso de SIRTURO en pacientes con tuberculosis de 65 años o más de edad.

En un análisis farmacocinético poblacional de pacientes con tuberculosis (de 18 a 68 años de edad) tratados con SIRTURO, no se observó que la edad influyera en la farmacocinética de bedaquilina.

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 baja exposición no se consideró clínicamente relevante, al no existir una relación clara entre la exposición a bedaquilina y la respuesta observada en ensayos clínicos. Además, las tasas de respuesta en pacientes que finalizaron el período de tratamiento con bedaquilina fueron comparables en las diferentes categorías de raza en los ensayos clínicos.

Sexo

En un análisis farmacocinético poblacional de pacientes con tuberculosis tratados con SIRTURO, no se observó ninguna diferencia clínicamente significativa 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 objeto de vigilancia clínica. 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 MDR-TB 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 materna (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 que 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: 11/enero/2021

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

11/2021

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