

RESUMEN DE INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN

Esta información destacada no incluye toda la información necesaria para utilizar SIRTURO® en forma segura y efectiva. Vea la información completa de prescripción de SIRTURO.

SIRTURO® (bedaquilina) comprimidos, para uso oral
Aprobación inicial de los EE. UU.: 20

ADVERTENCIA: MAYOR MORTALIDAD y PROLONGACIÓN DE QT
Consulte la información completa de prescripción para ver más detalles sobre el Recuadro de advertencia.

Aumento de la mortalidad

- Se observó un mayor riesgo de muerte en el grupo de tratamiento con SIRTURO (9/79, 11.4 %) en comparación con el grupo de tratamiento con placebo (2/81, 2.5 %) en un estudio controlado con placebo en adultos. Solamente use SIRTURO en pacientes de 5 años de edad en adelante cuando no se pueda proporcionar otro régimen terapéutico efectivo (5.1).

Prolongación de QT

- Con SIRTURO puede producirse la prolongación de QT. Utilizarlo con medicamentos que prolongan el intervalo QT puede ocasionar una prolongación aditiva de QT. Controle los ECG. Suspenda SIRTURO si se presenta arritmia ventricular importante o un intervalo QTcF > 500 ms (5.2).

CAMBIOS IMPORTANTES RECIENTES

Indicaciones y uso (1)	05/2020
Posología y forma de administración, dosis recomendada en pacientes adultos (2.3)	5/2020
Posología y forma de administración, dosis recomendada en pacientes pediátricos (a partir de 5 años) (2.4)	5/2020
Posología y forma de administración, método de administración (2.6)	5/2020
Advertencias y precauciones, aumento de la mortalidad (5.1)	8/2019
Advertencias y precauciones, riesgo de desarrollo de resistencia a la bedaquilina (5.3)	12/2019
Advertencias y precauciones, Hepatotoxicidad (5.4)	5/2020

INDICACIONES Y USO

SIRTURO es un medicamento antimicobacteriano a base de diarilquinolinas indicado como parte de una terapia combinada en pacientes adultos y pediátricos (a partir de los 5 años de edad y que pesen al menos 15 kg) con tuberculosis pulmonar resistente a múltiples medicamentos (MDR-TB). Reserve SIRTURO para utilizarlo cuando no se pueda proporcionar otro régimen terapéutico efectivo. (1)

Esta indicación cuenta con la aprobación acelerada basada en el tiempo hasta la conversión de cultivo de esputo. La continuación de la aprobación de esta indicación puede depender de la verificación y la descripción de los beneficios clínicos en los ensayos confirmatorios. (1, 14)

Limitaciones de uso: no utilice SIRTURO para el tratamiento de la tuberculosis latente, extrapulmonar o sensible a medicamentos o para el tratamiento de infecciones causadas por micobacterias no tuberculosas (1). No se ha establecido la seguridad y eficacia de SIRTURO en pacientes infectados por el VIH con MDR-TB, ya que los datos clínicos son limitados. (14)

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

- Administre SIRTURO mediante un tratamiento supervisado directamente (DOT). (2.1)
- Enfatice la necesidad de cumplir con el curso completo de la terapia. (2.1)
- Antes de la administración, obtenga ECG, enzimas hepáticas y electrolitos. Si es posible, obtenga información de susceptibilidad para el régimen de base frente al aislado de *Mycobacterium tuberculosis*. (2.2)
- Solamente use SIRTURO en combinación con al menos 3 otros medicamentos a los cuales el aislado de MDR-TB del paciente se haya mostrado susceptible *in vitro*. Si los resultados de los análisis *in vitro* no están disponibles, es posible comenzar a tomar SIRTURO en combinación

con al menos otros 4 medicamentos a los cuales el aislado de MDR-TB del paciente probablemente sea susceptible. (2.1)

- Dosis recomendada en pacientes adultos: 400 mg (4 de los comprimidos de 100 mg O 20 de los comprimidos de 20 mg) una vez al día durante 2 semanas seguida de 200 mg (2 de los comprimidos de 100 mg O 10 de los comprimidos de 20 mg) 3 veces por semana (con al menos 48 horas entre dosis) durante 22 semanas. (2.3)
- La dosis recomendada en pacientes pediátricos (a partir de 5 años y con un peso mínimo de 15 kg) se basa en el peso corporal. (2.4)
- Tome los comprimidos de SIRTURO con los alimentos. (2.6)
- Consulte la información completa de prescripción para ver los diferentes métodos de administración de los comprimidos de SIRTURO de 20 mg y la administración del comprimido de 100 mg.

FORMAS FARMACÉUTICAS Y CONCENTRACIONES

- Comprimidos: 20 mg, valorado funcionalmente (3)
- Comprimidos: 100 mg (3)

CONTRAINDICACIONES

Ninguna. (4)

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

- Con SIRTURO puede producirse la prolongación de QT. Controle los ECG y suspenda la administración de SIRTURO si se presenta arritmia ventricular importante o un intervalo QTcF > 500 ms. (5.2)
- Puede producirse hepatotoxicidad con el uso de SIRTURO. Controle los análisis de laboratorio relacionados con el hígado. Suspenda la administración de SIRTURO si se presenta evidencia de daño hepático. (5.4)

REACCIONES ADVERSAS

- Las reacciones adversas más comunes informadas en el 10 % de los pacientes adultos tratados con SIRTURO fueron náuseas, artralgia, dolor de cabeza, hemoptisis y dolor de pecho. (6.1)
- Las reacciones adversas más frecuentes notificadas en el 10 % o más de los pacientes pediátricos (de 12 a menos de 18 años de edad) tratados con SIRTURO fueron artralgia, náuseas y dolor abdominal. (6.1)
- La reacción adversa más frecuentes notificadas en el 10 % o más de los pacientes pediátricos (de 5 a menos de 12 años de edad) tratados con SIRTURO fue elevación de las enzimas hepáticas. (6.1)

Si **SOSPECHA** que ocurrió una **REACCIÓN ADVERSA**, notifíquela a **Janssen Therapeutics, una división de Janssen Products, LP llamando al 1-800-JANSSEN (1-800-526-7736) o a la Administración de Drogas y Alimentos (FDA) al 1-800-FDA-1088 o en www.fda.gov/medwatch.**

INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

- Evite el uso de inductores potentes y moderados de CYP3A4 con SIRTURO. (7.1, 7.3)
- Evite el uso de inhibidores sistémicos fuertes de CYP3A4 durante más de 14 días consecutivos con SIRTURO, a menos que el beneficio sea mayor que el riesgo. Controle las reacciones adversas relacionadas con SIRTURO. (7.1)

USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

- Lactancia: controle a los bebés expuestos a bedaquilina a través de la leche materna para detectar signos de reacciones adversas relacionadas con la bedaquilina, como hepatotoxicidad. (6, 8.2)
- Pediatría: no se ha establecido la seguridad y eficacia de SIRTURO en pacientes pediátricos menores de 5 años de edad o con un peso inferior a 15 kg. (8.4)
- Use con precaución en pacientes con afección hepática grave y únicamente cuando los beneficios sean mayores que los riesgos. Controle las reacciones adversas relacionadas con SIRTURO. (8.6)
- Utilícelo con precaución en los pacientes con insuficiencia renal grave. (8.7)

Consulte la **INFORMACIÓN DE ORIENTACIÓN PARA EL PACIENTE y la Guía del medicamento**

Revisado: 5/2020

INFORMACIÓN COMPLETA DE PRESCRIPCIÓN: ÍNDICE*

ADVERTENCIA: MAYOR MORTALIDAD y PROLONGACIÓN DE QT

- INDICACIONES Y USO
- POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN
 - Instrucciones de administración importantes
 - Pruebas requeridas antes de la administración

- 2.3 Dosis recomendada en pacientes adultos
- 2.4 Dosis recomendada en pacientes pediátricos (a partir de 5 años y con un peso mínimo de 15 kg)
- 2.5 Dosis faltante
- 2.6 Método de administración
- 3 FORMAS FARMACÉUTICAS Y CONCENTRACIONES
- 4 CONTRAINDICACIONES

- 5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES
 - 5.1 Aumento de la mortalidad
 - 5.2 Prolongación de QT
 - 5.3 Riesgo de desarrollo de resistencia a la bedaquilina
 - 5.4 Hepatotoxicidad
 - 5.5 Interacciones farmacológicas
 - 6 REACCIONES ADVERSAS
 - 6.1 Experiencia en estudios clínicos
 - 7 INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS
 - 7.1 Inductores/inhibidores del CYP3A4
 - 7.2 Otros medicamentos antibacterianos
 - 7.3 Medicamentos antirretrovirales
 - 7.4 Medicamentos que prolongan el intervalo QT
 - 8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS
 - 8.1 Embarazo
 - 8.2 Lactancia
 - 8.4 Uso pediátrico
 - 8.5 Uso geriátrico
 - 8.6 Insuficiencia hepática
 - 8.7 Insuficiencia renal
 - 10 SOBREDOSIS
 - 11 DESCRIPCIÓN
 - 12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA
 - 12.1 Mecanismo de acción
 - 12.2 Farmacodinámica
 - 12.3 Farmacocinética
 - 12.4 Microbiología
 - 13 TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA
 - 13.1 Carcinogénesis, mutagénesis y alteración de la fertilidad
 - 13.2 Toxicología y/o farmacología animal
 - 14 ESTUDIOS CLÍNICOS
 - 14.1 Pacientes adultos
 - 14.2 Pacientes pediátricos (de 5 años a menos de 18 años de edad)
 - 15 REFERENCIAS
 - 16 PRESENTACIÓN, ALMACENAMIENTO Y MANIPULACIÓN
 - 16.1 Forma de suministro
 - 16.2 Almacenamiento y manipulación
 - 17 INFORMACIÓN DE ORIENTACIÓN PARA EL PACIENTE
- * Las secciones o subsecciones omitidas de la información de prescripción completa no están listadas.
-

INFORMACIÓN COMPLETA DE PRESCRIPCIÓN

ADVERTENCIA: MAYOR MORTALIDAD y PROLONGACIÓN DE QT

Aumento de la mortalidad

- Se observó un mayor riesgo de muerte en el grupo de tratamiento con SIRTURO (9/79, 11.4 %) en comparación con el grupo de tratamiento con placebo (2/81, 2.5 %) en un estudio controlado con placebo en adultos. Utilice SIRTURO únicamente en pacientes de 5 años de edad o mayores cuando no pueda proporcionarse un régimen de tratamiento eficaz [*consulte Indicaciones y uso (1), Advertencias y precauciones (5.1) y Uso en poblaciones específicas (8.4)*].

Prolongación de QT

- Con SIRTURO puede producirse la prolongación de QT. Utilizarlo con medicamentos que prolongan el intervalo QT puede ocasionar una prolongación aditiva de QT. Controle los ECG. Suspenda la administración de SIRTURO si se presenta arritmia ventricular importante o una prolongación del intervalo QTcF superior a 500 ms [*consulte Advertencias y precauciones (5.2)*].

1 INDICACIONES Y USO

SIRTURO es un medicamento antimicobacteriano a base de diarilquinolinas indicado como parte de una terapia combinada en el tratamiento de pacientes adultos y pediátricos (a partir de los 5 años de edad y que pesen al menos 15 kg) con tuberculosis pulmonar resistente a múltiples medicamentos (MDR-TB). Reserve SIRTURO para utilizarlo cuando no se pueda proporcionar otro régimen terapéutico efectivo.

Esta indicación cuenta con la aprobación acelerada basada en el tiempo hasta la conversión de cultivo de esputo [*consulte Estudios clínicos (14)*]. La continuación de la aprobación de esta indicación puede depender de la verificación y la descripción de los beneficios clínicos en los ensayos confirmatorios.

Limitaciones de uso:

- No use SIRTURO para el tratamiento de:
 - Infección latente por *Mycobacterium tuberculosis*
 - Tuberculosis sensible a medicamentos
 - Tuberculosis extrapulmonar
 - Infecciones causadas por micobacterias no tuberculosas
- No se ha establecido la seguridad y eficacia de SIRTURO en el tratamiento de pacientes infectados por VIH con MDR-TB, ya que los datos clínicos son limitados [*consulte Estudios clínicos (14)*].

2 POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

2.1 Instrucciones de administración importantes

- Administre SIRTURO mediante un tratamiento supervisado directamente (DOT).
- Solamente use SIRTURO en combinación con al menos 3 otros medicamentos a los cuales el aislado de MDR-TB del paciente se haya mostrado susceptible *in vitro*. Si los resultados de los análisis *in vitro* no están disponibles, es posible iniciar el tratamiento con SIRTURO en combinación con al menos otros 4 medicamentos a los cuales el aislado de MDR-TB del paciente probablemente sea susceptible. Consulte la información de prescripción de los medicamentos en combinación con SIRTURO para obtener más información.
- SIRTURO (20 mg y 100 mg) debe tomarse con los alimentos.
- SIRTURO 20 mg son comprimidos ranurados funcionalmente que se pueden dividir en las líneas marcadas en dos mitades iguales de 10 mg cada una para proporcionar dosis inferiores a 20 mg [consulte Posología y forma de administración (2.6)].
- Como método alternativo de administración, los comprimidos de SIRTURO 20 mg pueden dispersarse en agua y administrarse o dispersarse en agua y mezclarse posteriormente con una bebida o comida blanda, o triturarse y mezclarse con comida blanda, o administrarse a través de una sonda nasogástrica [consulte Posología y forma de administración (2.6)].
- Enfatique la necesidad de cumplir con el curso completo de la terapia.

2.2 Pruebas requeridas antes de la administración

Antes del tratamiento con SIRTURO, obtenga lo siguiente:

- Si es posible, información de susceptibilidad para el régimen de base frente al aislado de *M. tuberculosis*. [consulte Posología y forma de administración (2.1)]
- ECG [consulte Advertencias y precauciones (5.2)]
- Concentraciones séricas de potasio, calcio y magnesio [consulte Advertencias y precauciones (5.2)]
- Enzimas hepáticas [consulte Advertencias y precauciones (5.4)]

2.3 Dosis recomendada en pacientes adultos

La dosis recomendada de SIRTURO en pacientes adultos es la siguiente:

Tabla 1: Dosis recomendada de SIRTURO en pacientes adultos	
Recomendación posológica	
Semanas 1 y 2	Semanas 3 a 24 ^a
400 mg (4 de los comprimidos de 100 mg O 20 de los comprimidos de 20 mg) por vía oral una vez al día	200 mg (2 de los comprimidos de 100 mg O 10 de los comprimidos de 20 mg) por vía oral tres veces por semana
a = Al menos 48 horas entre dosis	

La dosis recomendada en pacientes pediátricos se describe en la Tabla 2 a continuación [consulte Posología y forma de administración (2.4)].

La duración total del tratamiento con SIRTURO en adultos es de 24 semanas. Administre los comprimidos de SIRTURO con los alimentos.

2.4 Dosis recomendada en pacientes pediátricos (a partir de 5 años y con un peso mínimo de 15 kg)

La dosis recomendada de SIRTURO en pacientes pediátricos (a partir de 5 años y con un peso mínimo de 15 kg) se basa en el peso corporal y se muestra en la Tabla 2:

Peso corporal	Recomendación posológica	
	Semanas 1 y 2	Semanas 3 a 24 ^a
De 15 kg a menos de 30 kg	200 mg (2 de los comprimidos de 100 mg O 10 de los comprimidos de 20 mg) por vía oral una vez al día	100 mg (1 de los comprimidos de 100 mg O 5 de los comprimidos de 20 mg) por vía oral tres veces por semana
Mayor o igual que 30 kg	400 mg (4 de los comprimidos de 100 mg O 20 de los comprimidos de 20 mg) por vía oral una vez al día	200 mg (2 de los comprimidos de 100 mg O 10 de los comprimidos de 20 mg) por vía oral tres veces por semana

a = Al menos 48 horas entre dosis

La duración total del tratamiento con SIRTURO en pacientes pediátricos es de 24 semanas. Administre los comprimidos de SIRTURO con los alimentos.

2.5 Dosis faltante

Si se omite una dosis durante las primeras 2 semanas de tratamiento, no administre la dosis omitida (omita la dosis y luego continúe con el régimen posológico diario). Desde la semana 3 en adelante, si se omite una dosis, administre la dosis omitida lo antes posible y luego reanude el régimen posológico de 3 veces por semana. La dosis total de SIRTURO durante un período de 7 días no debe exceder la dosis semanal recomendada (con al menos 24 horas entre cada toma).

2.6 Método de administración

Existe un método de administración de comprimidos de SIRTURO 100 mg y cuatro métodos diferentes de administración de comprimidos de SIRTURO 20 mg de la siguiente manera:

- Para el comprimido de SIRTURO 100 mg, administre el comprimido entero con agua. Tómelo con los alimentos.
- Para el comprimido de SIRTURO 20 mg, a continuación se describen los cuatro métodos de administración diferentes. Cada método de administración requiere que SIRTURO se tome con los alimentos.

Métodos de administración del comprimido de SIRTURO 20 mg

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

Administre el comprimido de SIRTURO 20 mg entero o dividido por la mitad a lo largo de la línea de ranura funcional en dos mitades iguales de 10 mg cada una. Administre el comprimido de SIRTURO 20 mg con agua. Tómelo con los alimentos.

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

Dispersado en agua y administrado con bebidas o alimentos blandos

Para los pacientes que tienen dificultad para tragar comprimidos intactos, el comprimido de SIRTURO 20 mg puede dispersarse en agua y administrarse. Para ayudar con la administración, la mezcla dispersa en agua se puede mezclar con una bebida (p. ej., agua, productos lácteos, jugo de manzana, jugo de naranja, jugo de arándano o bebida carbonatada) o alimentos blandos (p. j., yogur, salsa de manzana, puré de plátano o papilla) de la siguiente manera:

- Disperse los comprimidos en agua (máximo de 5 comprimidos en 5 ml de agua) en una taza para beber.
- Mezcle bien el contenido de la taza hasta que los comprimidos estén completamente dispersos y luego administre por vía oral el contenido de la taza inmediatamente con la comida. Para ayudar con la administración, la mezcla dispersa en agua se puede mezclar más con al menos 5 ml de bebida o 1 cucharadita de comida blanda y luego administrar por vía oral el contenido de la taza inmediatamente.
- Si la dosis total requiere más de 5 comprimidos, repita los pasos de preparación anteriores con el número apropiado de comprimidos adicionales hasta alcanzar la dosis deseada.
- Asegúrese de que no queden residuos de los comprimidos en la taza, enjuague con bebida o agregue más alimentos blandos y administre el contenido de la taza por vía oral inmediatamente.

Triturado y mezclado con alimentos blandos

El comprimido de SIRTURO 20 mg se puede **triturar y mezclar con alimentos blandos** (por ejemplo, yogur, salsa de manzana, puré de plátano o papilla) inmediatamente antes de su uso y se puede administrar por vía oral. Asegúrese de que no queden residuos de los comprimidos en el recipiente, agregue más alimentos blandos y administre el contenido inmediatamente.

Administración a través de una sonda nasogástrica

El comprimido de SIRTURO 20 mg se puede administrar a través de **una sonda nasogástrica** (8 French o más) de la siguiente manera:

- Disperse 5 comprimidos o menos en 50 ml de agua sin gas y mezcle bien. La mezcla debe ser de color blanco a casi blanco y se esperan partículas visibles.
- Administrar a través de la sonda nasogástrica inmediatamente.
- Repita con comprimidos adicionales hasta alcanzar la dosis deseada.
- Enjuague con 25 ml de agua adicionales para asegurarse de que no queden residuos de comprimidos en los materiales utilizados para la preparación o en la sonda nasogástrica.

3 FORMAS FARMACÉUTICAS Y CONCENTRACIONES

- Comprimido de SIRTURO 20 mg: comprimido oblongo funcionalmente ranurado sin recubrimiento, de color blanco a casi blanco, con una línea ranurada en ambos lados, grabado con “2” y “0” en un lado y liso del otro.
- Comprimido de SIRTURO 100 mg: comprimido redondo biconvexo sin recubrimiento, de color blanco a casi blanco, grabado con “T” sobre “207” en un lado y “100” en el otro.

4 CONTRAINDICACIONES

Ninguna.

5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

5.1 Aumento de la mortalidad

Se observó un mayor riesgo de muerte en el grupo de tratamiento con SIRTURO (9/79, 11.4 %) en comparación con el grupo de tratamiento con placebo (2/81, 2.5 %) en un ensayo controlado con placebo en adultos (basado en la ventana de visita de 120 semanas). Se produjo una muerte durante las 24 semanas de administración de SIRTURO. El desequilibrio en las muertes no tiene explicación. No se pudo observar un patrón discernible entre la muerte y la conversión del cultivo de esputo, la recaída, la sensibilidad a otros medicamentos utilizados para tratar la tuberculosis, el estado de VIH o la gravedad de la enfermedad. Solamente use SIRTURO en pacientes de 5 años de edad en adelante cuando no se pueda proporcionar otro régimen terapéutico efectivo [*consulte Reacciones adversas (6.0)*].

5.2 Prolongación de QT

SIRTURO prolonga el intervalo de QT. Se debe realizar un ECG antes de iniciar el tratamiento, y como mínimo 2, 12 y 24 semanas después de comenzar el tratamiento con SIRTURO. Se deben obtener los valores séricos de potasio, calcio y magnesio al inicio del tratamiento y corregirlos si no fueran normales. Realice el control de seguimiento de los electrolitos si se detecta prolongación de QT [*consulte Reacciones adversas (6.1) e Interacciones farmacológicas (7.4)*]. SIRTURO no se ha estudiado en pacientes con arritmias ventriculares o infarto de miocardio reciente.

Lo sigui ente puede aumentar el riesgo de prolongación de QT cuando los pacientes estén recibiendo SIRTURO:

- Uso con otros medicamentos que prolonguen el QT, incluso fluoroquinolonas y medicamentos antibacterianos macrólidos y el medicamento antimicobacteriano, clofazimina
- Un historial de Torsade de Pointes (taquicardia ventricular polimorfa)
- Un historial de síndrome de QT largo congénito
- Un historial de hipotiroidismo o hipotiroidismo en curso
- Un historial de bradiarritmias o bradiarritmia en curso
- Un historial de insuficiencia cardíaca descompensada
- Niveles séricos de calcio, magnesio o potasio inferiores a los límites mínimos normales

Si es necesario, se podría considerar el inicio del tratamiento con bedaquilina en estos pacientes después de una evaluación beneficio-riesgo favorable y con un control de ECG frecuente.

Suspenda el uso de SIRTURO y todos los demás medicamentos que prolongan el QT si el paciente presenta lo siguiente:

- Arritmia ventricular clínicamente significativa
- Un intervalo QTcF mayor de 500 ms (confirmado por un ECG repetido)

Si se produce un síncope, realice un ECG para detectar la prolongación de QT.

5.3 Riesgo de desarrollo de resistencia a la bedaquilina

Existe un potencial de desarrollo de resistencia a la bedaquilina en *M. tuberculosis* [consulte *Microbiología (12.4)*]. La bedaquilina solo debe usarse en un régimen de combinación apropiado para el tratamiento de la MDR-TB pulmonar para reducir el riesgo de desarrollo de resistencia a bedaquilina [consulte *Indicaciones y uso (1)*].

5.4 Hepatotoxicidad

En los ensayos clínicos, se informaron más reacciones adversas relacionadas con el hígado en adultos que tomaban SIRTURO más otros medicamentos utilizados para tratar la tuberculosis en comparación con otros medicamentos utilizados para tratar la tuberculosis sin el agregado de SIRTURO. Se debe evitar el consumo de alcohol y otros medicamentos hepatotóxicos mientras esté tomando SIRTURO, especialmente en pacientes con una función hepática disminuida. También se han informado reacciones adversas relacionadas con el hígado en pacientes pediátricos a partir de los 5 años de edad [consulte *Reacciones adversas (6.1)*].

Controle los síntomas (como fatiga, anorexia, náuseas, ictericia, orina oscura, sensibilidad hepática y hepatomegalia) y los análisis de laboratorio (ALT, AST, fosfatasa alcalina y bilirrubina) al inicio del tratamiento, mensualmente durante el tratamiento y según sea necesario. Realice la prueba de hepatitis viral y suspenda la administración de otros medicamentos hepatotóxicos si se presenta evidencia de disfunción hepática nueva o que empeora. Suspenda el uso de SIRTURO si:

- las elevaciones de aminotransferasas están acompañadas por una elevación de la bilirrubina mayor al doble del límite máximo normal
- las elevaciones de aminotransferasas son mayores que ocho veces el límite máximo normal
- las elevaciones de aminotransferasas son mayores que cinco veces el límite máximo normal y persiste más allá de dos semanas

5.5 Interacciones farmacológicas

Inductores/inhibidores del CYP3A4

La bedaquilina es metabolizada por CYP3A4 y su exposición sistémica y efecto terapéutico pueden, por lo tanto, reducirse durante la administración conjunta con inductores de CYP3A4. Evite la administración conjunta de inductores potentes del CYP3A4, como rifamicinas (es decir, rifampina, rifapentina y rifabutina), o inductores moderados del CYP3A4, como efavirenz, durante el tratamiento con SIRTURO [*consulte Interacciones farmacológicas (7.1)*].

La administración conjunta de SIRTURO con inhibidores fuertes de CYP3A4 puede aumentar la exposición sistémica a la bedaquilina, lo que posiblemente podría aumentar el riesgo de sufrir reacciones adversas. Por lo tanto, evite usar inhibidores fuertes de CYP3A4 durante más de 14 días consecutivos mientras esté tomando SIRTURO, a menos que el beneficio del tratamiento con la combinación de medicamentos sea mayor que el riesgo [*consulte Interacciones farmacológicas (7.1)*]. Es recomendable realizar el control clínico correspondiente de las reacciones adversas relacionadas con el uso de SIRTURO.

6 REACCIONES ADVERSAS

Las siguientes reacciones adversas graves se tratan en otras secciones del prospecto:

- Aumento de la mortalidad [*consulte Advertencias y precauciones, aumento de la mortalidad (5.1)*]
- Prolongación de QT [*consulte Advertencias y precauciones, (5.2) y Farmacología clínica (12.2)*]
- Hepatotoxicidad [*consulte “Advertencias y precauciones” (5.4)*]
- Interacciones farmacológicas [*consulte Advertencias y Precauciones (5.5)*]

6.1 Experiencia en estudios clínicos

Como los estudios clínicos se realizan en condiciones muy variables, los índices de reacciones adversas observados en estudios clínicos de un medicamento no pueden compararse directamente con los índices en estudios clínicos de otro medicamento y podrían no reflejar los índices observados en la práctica.

Experiencia en ensayos clínicos en adultos

Se identificaron reacciones adversas para SIRTURO a partir de los datos de seguridad agrupados de 335 pacientes expuestos a SIRTURO que recibieron 8 semanas (estudio 2) y 24 semanas (estudios 1 y 3) a la dosis propuesta. Los estudios 1 y 2 fueron ensayos aleatorios, doble ciego, controlados con placebo en pacientes recientemente diagnosticados con MDR-TB pulmonar. En ambos brazos de tratamiento, los pacientes recibieron SIRTURO o placebo en combinación con otros medicamentos utilizados para tratar MDR-TB. El estudio 3 es un estudio abierto no comparativo en el que se administra SIRTURO como parte de un régimen terapéutico individualizado del MDRTB pulmonar en pacientes tratados anteriormente.

En el estudio 1, el 35 % de los participantes eran negros, el 17.5 % eran hispanos, el 12.5 % eran blancos, el 9.4 % eran asiáticos y el 25.6 % eran de otra raza. Ocho de los 79 (10.1 %) pacientes en el grupo de SIRTURO y 16 de los 81 pacientes (19.8 %) en el grupo de tratamiento con placebo eran pacientes infectados con VIH. Siete (8.9 %) pacientes tratados con SIRTURO y seis (7.4 %) pacientes tratados con placebo abandonaron el estudio 1 a causa de una reacción adversa.

Tabla 3: Reacciones adversas seleccionadas del estudio 1 que ocurrieron con más frecuencia durante el tratamiento con SIRTURO que con placebo

Reacciones adversas	Grupo de tratamiento con SIRTURO N=79 n (%)	Grupo de tratamiento con placebo N=81 n (%)
Náuseas	30 (38)	26 (32)
Artralgia	26 (33)	18 (22)
Dolor de cabeza	22 (28)	10 (12)
Hemoptisis	14 (18)	9 (11)
Dolor de pecho	9 (11)	6 (7)
Anorexia	7 (9)	3 (4)
Aumento de transaminasas*	7 (9)	1 (1)
Sarpullido	6 (8)	3 (4)
Aumento de amilasa en sangre	2 (3)	1 (1)

* Los términos representados por la frase “aumento de transaminasas” incluyeron aumento de transaminasas, aumento de AST, aumento de ALT, aumento de las enzimas hepáticas y funcionamiento hepático anormal.

No se identificaron reacciones adversas únicas adicionales del estudio 3 no controlado.

Tanto en el estudio 1 como en el estudio 2, se desarrollaron elevaciones de aminotransferasa reversible de como mínimo 3 veces el límite máximo normal con más frecuencia en el grupo de tratamiento con SIRTURO (11/102 [10.8 %] frente a 6/105 [5.7 %]) en el grupo de tratamiento con placebo. En el Estudio 3, 22/230 (9.6 %) pacientes tenían alanina aminotransferasa (ALT) o

aspartato aminotransferasa (AST) mayor o igual a 3 veces el límite máximo normal durante el período de tratamiento general.

Aumento de la mortalidad

En el estudio 1, hubo un aumento del riesgo de mortalidad estadísticamente significativo en la semana 120 en el grupo de tratamiento con SIRTURO en comparación con el grupo de tratamiento con placebo (9/79 (11.4 %) versus 2/81 (2.5 %), valor $p=0.03$, un intervalo de confianza exacto del 95 % de la diferencia (1.1 %, 18.2 %)]. Cinco de las 9 muertes en el grupo de SIRTURO y las 2 muertes en el grupo de placebo estuvieron relacionadas con la tuberculosis. Se produjo una muerte durante el período de tratamiento de 24 semanas con SIRTURO. El tiempo intermedio de muerte para los ocho sujetos en el grupo de tratamiento con SIRTURO fue de 329 días después de la última toma de SIRTURO. El desequilibrio en las muertes no tiene explicación; no se observó un patrón discernible entre la muerte y la conversión de esputo, la recaída, la sensibilidad a otros medicamentos utilizados para tratar la tuberculosis, el estado de VIH o la gravedad de la enfermedad.

En el Estudio 3 de etiqueta abierta, el 6.9 % (16/233) de los pacientes fallecieron. La causa más común de muerte según lo informado por el investigador fue la tuberculosis (9 pacientes). Todos menos uno de los pacientes que murieron de tuberculosis no se habían convertido o habían recaído. Las causas de muerte en los pacientes restantes variaron.

Experiencia de estudios clínicos en pacientes pediátricos

La evaluación de la seguridad de la bedaquilina se basa en el análisis de la semana 24 de 30 pacientes pediátricos en un ensayo en curso, de un solo grupo, de etiqueta abierta y de múltiples cohortes, (Estudio 4).

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

La primera cohorte se diseñó para inscribir pacientes de 12 a menos de 18 años de edad (se inscribieron quince pacientes de 14 a menos de 18 años de edad) con infección pulmonar MDR-TB confirmada o probable que recibieron SIRTURO (400 mg una vez al día durante las primeras 2 semanas y 200 mg 3 veces/semana durante las siguientes 22 semanas) en combinación con un régimen de base [*consulte Estudios clínicos (14.2)*].

Las reacciones adversas más frecuentes fueron artralgia en 6/15 (40 %) pacientes, náuseas en 2/15 (13 %) pacientes y dolor abdominal en 2/15 (13 %) pacientes. Entre los 15 pacientes, no se produjeron muertes durante el tratamiento con SIRTURO. Las anomalías de laboratorio observadas fueron comparables a las de los adultos.

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

La segunda cohorte se diseñó para inscribir pacientes de 5 a menos de 12 años de edad (se inscribieron quince pacientes de 5 a menos de 11 años de edad) con infección pulmonar MDR-TB confirmada o probable que recibieron SIRTURO (200 mg una vez al día durante las primeras 2 semanas y 100 mg 3 veces/semana durante las siguientes 22 semanas) en combinación con un régimen de base [*consulte Estudios clínicos (14.2)*].

Las reacciones adversas más frecuentes se relacionaron con elevaciones de las enzimas hepáticas (5/15, 33 %), y llevó a la interrupción de SIRTURO en tres pacientes. Las elevaciones de las enzimas hepáticas fueron reversibles al suspender la administración de SIRTURO y algunos de los medicamentos del régimen de base. Entre estos 15 pacientes, no se produjeron muertes durante el tratamiento con SIRTURO.

7 INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

7.1 Inductores/inhibidores del CYP3A4

La exposición a la bedaquilina puede reducirse durante la administración conjunta con inductores de CYP3A4 y puede aumentar durante la administración conjunta con inhibidores de CYP3A4.

Inductores de CYP3A4

Debido a la posibilidad de reducción del efecto terapéutico de la bedaquilina a causa de la disminución de la exposición sistémica, se debe evitar la administración conjunta de inductores potentes de CYP3A4 como rifamicinas (es decir, rifampina, rifapentina y rifabutina) u otros inductores moderados de CYP3A4 durante el tratamiento con SIRTURO [*consulte Farmacocinética (12.3)*].

Inhibidores del CYP3A4

Debido al posible riesgo de reacciones adversas a la bedaquilina a causa del aumento en la exposición sistémica, se debe evitar la administración conjunta prolongada de bedaquilina e inhibidores fuertes de CYP3A4, como ketoconazol o itraconazol, durante más de 14 días consecutivos a menos que el beneficio sea mayor que el riesgo [*consulte Farmacología clínica (12.3)*]. Es recomendable realizar el control clínico correspondiente de las reacciones adversas relacionadas con el uso de SIRTURO.

7.2 Otros medicamentos antibacterianos

No es necesario hacer un ajuste de la dosis de isoniacida o pirazinamida durante la administración conjunta con SIRTURO.

En un estudio clínico controlado con placebo en pacientes con MDR-TB, se observó que no hay un impacto importante de la administración conjunta de SIRTURO en la farmacocinética de etambutol, kanamicina, pirazinamida, ofloxacina o cicloserina.

7.3 Medicamentos antirretrovirales

Lopinavir/ritonavir

Aunque los datos clínicos en los pacientes coinfectados por HIV/MDR-TB con el uso combinado de lopinavir (400 mg)/ritonavir (100 mg) con SIRTURO no están disponibles, utilice SIRTURO con precaución cuando se administre conjuntamente con lopinavir/ritonavir y solo si el beneficio supera el riesgo [*consulte Farmacología clínica (12.3)*].

Nevirapina

No se requiere un ajuste de la dosis de bedaquilina cuando esta se administra conjuntamente con nevirapina [*consulte Farmacología clínica (12.3)*].

Efavirenz

Debe evitarse la administración concomitante de bedaquilina y efavirenz, u otros inductores moderados de CYP3A [*consulte Advertencias y precauciones (5.5)*].

7.4 Medicamentos que prolongan el intervalo QT

En un estudio de interacción farmacológica de bedaquilina y ketoconazol en adultos, se observó un efecto mayor en QTc después de dosis repetidas de bedaquilina y ketoconazol combinados que después de dosis repetidas con los medicamentos individuales. Se observó una prolongación de QT aditiva o sinérgica cuando se administró conjuntamente bedaquilina con otros medicamentos que prolongan el intervalo QT.

En el estudio 3, los aumentos promedios de QTc fueron más grandes en los 17 sujetos que estaban tomando clofazimina con bedaquilina en la semana 24 (cambio promedio de referencia de 31.9 ms) que en los sujetos que no estaban tomando clofazimina con bedaquilina en la semana 24 (cambio promedio del valor inicial de 12.3 ms). Controle los ECG si se coadministra SIRTURO a pacientes que reciben otros medicamentos que prolongan el intervalo QTc, y suspenda SIRTURO si hay evidencia de arritmia ventricular grave o intervalo QTcF mayor de 500 ms. [*consulte Advertencias y precauciones, (5.2) y Farmacología clínica (12.2)*].

8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

8.1 Embarazo

Resumen de los riesgos

Los datos disponibles de la literatura sobre el uso de SIRTURO en mujeres embarazada no son suficientes para evaluar el riesgo asociado con el fármaco de defectos importantes de nacimiento, aborto espontáneo o resultados maternos y fetales adversos. Existen riesgos asociados con la tuberculosis activa durante el embarazo (*consulte Consideraciones clínicas*).

Los estudios de reproducción realizados en ratas y conejos no han revelado evidencia de daño al feto debido a la administración oral de bedaquilina a ratas y conejas preñadas durante la organogénesis a exposiciones de hasta 6 veces la dosis clínica basada en comparaciones de AUC (*consulte Datos*).

Se desconoce el riesgo base estimado de defectos congénitos importantes y aborto involuntario para las poblaciones indicadas. Todos los embarazos tienen un riesgo de fondo de defectos de nacimiento, pérdidas u otros resultados adversos. En la población general de los EE. UU., el riesgo de base estimado de defectos significativos de nacimiento y aborto espontáneo en embarazos identificados clínicamente es del 2 % al 4 % y del 15 % al 20 %, respectivamente.

Consideraciones clínicas

Riesgo materno o embrionario/fetal asociado con enfermedades

La tuberculosis activa en el embarazo se asocia con resultados adversos maternos y neonatales, que incluyen anemia materna, parto por cesárea, parto prematuro, bajo peso al nacer, asfixia al nacer y muerte perinatal del lactante.

Datos

Datos en animales

Las ratas preñadas fueron tratadas con bedaquilina a los 5, 15 y 45 mg/kg (aproximadamente 0.7, 2 y 6 veces la dosis clínica basada en comparaciones de AUC) durante el período de organogénesis (días de gestación 6-17, inclusive). Las conejas preñadas fueron tratadas con bedaquilina a los 10, 30 y 100 mg/kg (aproximadamente 0.05, 0.2 y 1.5 veces la dosis clínica basada en comparaciones de AUC) durante el período de organogénesis (días de gestación 6-19, inclusive). No se encontraron efectos embriotóxicos en ratas o conejos con exposiciones de dosis de hasta 6 veces las exposiciones de dosis clínicas basadas en comparaciones de AUC.

8.2 Lactancia

Resumen de riesgos

No hay información sobre la presencia de bedaquilina en la leche materna. Se dispone de datos mínimos sobre los efectos del medicamento en los lactantes. No se dispone de datos sobre los efectos del medicamento en la producción de leche. La bedaquilina se concentra en la leche de ratas (*consulte Datos*). Cuando se detecta la presencia de medicamento en la leche animal, es probable que este esté presente en la leche humana. Los beneficios de la lactancia para el desarrollo y la salud se deben considerar junto con la necesidad clínica de SIRTURO de la madre y con cualquier efecto adverso posible en el niño lactante causado por SIRTURO o por las condiciones subyacentes de la maternidad.

Consideraciones clínicas

Controle a los bebés expuestos a bedaquilina a través de la leche materna para detectar signos de reacciones adversas relacionadas con la bedaquilina, como hepatotoxicidad [*consulte Reacciones adversas (6)*].

Datos

Las concentraciones de bedaquilina en la leche de rata fueron de 6 a 12 veces más altas que la concentración máxima observada en el plasma materno a exposiciones de 1 a 2 veces la exposición clínica (en función de las comparaciones del AUC). Las crías de estas madres estuvieron expuestas a bedaquilina a través de la leche durante el período de lactancia y presentaron menor peso corporal en comparación con los animales de control.

8.4 Uso pediátrico

No se ha establecido la seguridad y eficacia de SIRTURO en pacientes pediátricos de 5 años de edad en adelante y con un peso de al menos 15 kg. El uso de SIRTURO en esta población pediátrica está respaldado por la evidencia del estudio de SIRTURO en adultos junto con datos

farmacocinéticos y de seguridad adicionales del ensayo de un solo brazo, de etiqueta abierta y de múltiples cohortes que inscribió a 30 pacientes pediátricos de 5 años a menos de 18 años de edad con infección confirmada o probable de TB-MDR que iban a ser tratados con SIRTURO durante 24 semanas en combinación con un régimen de base.

No se ha establecido la seguridad, eficacia y posología de SIRTURO en pacientes pediátricos menores de 5 años o que pesen menos de 15 kg [*consulte Posología y forma de administración (2.4); Reacciones adversas (6.1), Farmacología clínica (12.3) y Estudios clínicos (14.2)*].

8.5 Uso geriátrico

Debido a los datos limitados, no se pueden descartar diferencias en los resultados o riesgos específicos con SIRTURO para pacientes de 65 años o más.

8.6 Insuficiencia hepática

Se evaluó la farmacocinética de bedaquilina después de la administración de una única dosis a pacientes adultos con insuficiencia hepática moderada (ChildPugh B) [*consulte Farmacología clínica (12.3)*]. Sobre la base de estos resultados, no se necesita un ajuste de dosis de SIRTURO en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada. No se ha estudiado SIRTURO en pacientes con afección hepática graves y debe utilizarse con precaución en estos pacientes únicamente cuando los beneficios sean mayores que los riesgos. Es recomendable realizar el control clínico de las reacciones adversas relacionadas con el uso de SIRTURO [*consulte Advertencias y precauciones (5.4)*].

8.7 Insuficiencia renal

SIRTURO se ha estudiado principalmente en pacientes adultos con funcionamiento renal normal. La excreción renal de bedaquilina no modificada no es sustancial (menor o igual al 0.001 %). No se necesita un ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. En pacientes con insuficiencia renal graves o enfermedad renal en etapa terminal que requieren hemodiálisis o diálisis peritoneal, SIRTURO debe utilizarse con precaución [*consulte Farmacología clínica (12.3)*]. Controle a los pacientes adultos y pediátricos para detectar reacciones adversas de SIRTURO cuando se administra a pacientes con insuficiencia renal grave o enfermedad renal en etapa terminal que requieran hemodiálisis o diálisis peritoneal.

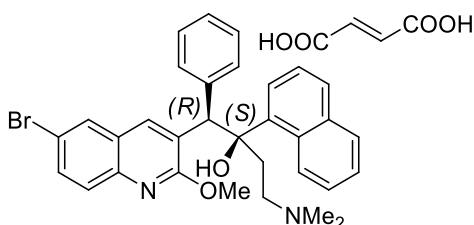
10 SOBREDOSIS

No hay experiencia con el tratamiento de la sobredosis aguda con SIRTURO. Tome medidas generales para soportar las funciones vitales básicas, incluso el control de los signos vitales y ECG (intervalo QT) en caso de sobredosis deliberada o accidental. Es recomendable ponerse en contacto con un centro de control de intoxicaciones para obtener las últimas recomendaciones para el manejo de una sobredosis. Como la bedaquilina está muy fijada a las proteínas, es poco probable que la diálisis elimine de manera significativa la bedaquilina del plasma.

11 DESCRIPCIÓN

SIRTURO® contiene fumarato de bedaquilina, un fármaco antimicobacteriano de diarilquinolina para administración oral. Cada comprimido de SIRTURO 20 mg contiene 20 mg de bedaquilina (equivalente a 24.18 mg de fumarato de bedaquilina). Cada comprimido de SIRTURO 100 mg contiene 100 mg de bedaquilina (equivalente a 120.89 mg de fumarato de bedaquilina).

El fumarato de bedaquilina es un polvo blanco o casi blanco que es prácticamente insoluble en un medio acuoso. El nombre químico del fumarato de bedaquilina es (1*R*, 2*S*)-1-(6-bromo-2-metoxi-3-quinolinil)-4-(dimetilamino)-2-(1-naftalenil)-1-fenil-2-butanol compuesto con ácido fumárico (1:1). Tiene una fórmula molecular de C₃₂H₃₁BrN₂O₂•C₄H₄O₄ y un peso molecular de 671.58 (555.50 + 116.07). La estructura molecular del fumarato de bedaquilina es la siguiente:



Los comprimidos de SIRTURO 20 mg contienen los siguientes ingredientes inactivos: dióxido de silicio coloidal, crospovidona, hipromelosa 2910 5 mPa.s, polisorbato 20, agua purificada (eliminada durante el procesamiento), celulosa microcristalina silicificada y estearilfumarato de sodio.

Los comprimidos de SIRTURO 100 mg contienen los siguientes ingredientes inactivos: dióxido de silicio coloidal, almidón de maíz, croscarmelosa sódica, hipromelosa 2910 15 mPa.s, lactosa monohidrato, estearato de magnesio, celulosa microcristalina, polisorbato 20, agua purificada (eliminada durante el procesamiento).

12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA

12.1 Mecanismo de acción

La bedaquilina es un medicamento antimicobacteriano a base de diarilquinolinas [consulte *Microbiología* (12.4)].

12.2 Farmacodinámica

La bedaquilina está principalmente sujeta al metabolismo oxidante que lleva a la formación del metabolito *N*-monodesmetil (M2). No se pretende que M2 contribuya significativamente a la eficacia clínica dada su baja exposición promedio (23 % al 31 %) en seres humanos y la baja actividad antimicobacteriana (4 a 6 veces menor) en comparación con el compuesto original. Sin embargo, las concentraciones plasmáticas de M2 aparentemente se correlacionaban con la prolongación de QT.

Electrofisiología cardíaca

En el estudio 1, en adultos, los aumentos intermedios en QTcF, corregidos mediante el uso del método de Fridericia, fueron mayores en el grupo de tratamiento con SIRTURO en comparación con el grupo de tratamiento con placebo desde la primera semana de tratamiento (9.9 ms en la semana 1 para SIRTURO y 3.5 ms para placebo). El aumento promedio más grande en QTcF durante las 24 semanas del tratamiento con SIRTURO fue de 15.7 ms en comparación con 6.2 ms en el grupo de tratamiento con placebo (en la semana 18). Una vez finalizado el tratamiento con bedaquilina, el QTcF disminuyó gradualmente y el valor medio fue similar al del grupo placebo en la semana 60 del estudio.

En el estudio 3, en el que los pacientes adultos sin opciones de tratamiento recibieron otros medicamentos que prolongan el QT utilizados para tratar la tuberculosis, incluso clofazimina, el uso conjunto con SIRTURO ocasionó una prolongación de QTcF aditiva, proporcional a la cantidad de medicamentos para prolongar el QT en el régimen terapéutico. Los pacientes que tomaron SIRTURO solo sin otro medicamento que prolongara el QT desarrollaron un aumento promedio de QTcF superior a la base de 23.7 ms sin duración del segmento de QTcF que superara los 480 ms, mientras que los pacientes que tomaron al menos otros 2 medicamentos que prolongaran el QTcF desarrollaron una prolongación promedio de QTcF de 30.7 ms sobre la base, lo que causó duraciones de segmentos de QTcF superiores a 500 ms en un paciente [consulte Advertencias y precauciones (5.2)].

12.3 Farmacocinética

En la Tabla 4, se proporcionan los parámetros farmacocinéticos de bedaquilina en pacientes adultos con MDR-TB con el régimen posológico recomendado de SIRTURO (400 mg durante 2 semanas seguido de 200 mg tres veces por semana durante 22 semanas) en combinación con un régimen de base.

Tabla 4: Parámetros farmacocinéticos de bedaquilina después de la administración de dosis repetidas de SIRTURO en la pauta posológica recomendada a pacientes adultos con MDR-TB en la semana 8 administrada con alimentos (N=18)

Parámetro farmacocinético	Bedaquilina Media (DE)
AUC_{24h} (ng•h/ml)	25,863 (13,259)
C_{máx} (ng/ml)	1,659 (722)
T_{máx} (h)*	5 (3-8)
C_{min} (ng/ml)	654 (498)

DE = desviación estándar
* Mediana (rango)

Absorción

Después de la administración de una dosis única de SIRTURO por vía oral, generalmente se alcanzan concentraciones máximas (C_{máx}) en plasma aproximadamente 5 horas después de la dosis. La C_{máx} y el área bajo la curva de concentración plasmática-tiempo (AUC) aumentaron proporcionalmente hasta 700 mg (1.75 veces la dosis de carga de 400 mg).

La administración de SIRTURO con una comida estándar que contenga aproximadamente 22 gramos de grasa (558 Kcal total) aumentó la biodisponibilidad relativa aproximadamente el doble en comparación con la administración en ayunas. Por lo tanto, SIRTURO debe tomarse con la comida para mejorar su biodisponibilidad oral.

Distribución

La proteína del plasma fijadora de bedaquilina es mayor al 99.9 %. Se calcula que el volumen de distribución en el compartimiento central es aproximadamente de 164 litros.

Eliminación

Después de alcanzar la $C_{máx}$, las concentraciones de bedaquilina disminuyen triexponencialmente. La vida media de eliminación terminal de bedaquilina y el metabolito *N*-monodesmetil (M2) es aproximadamente de 5.5 meses. Esta prolongada fase de eliminación terminal probablemente refleja la lenta liberación de bedaquilina y M2 de los tejidos periféricos.

Metabolismo

CYP3A4 fue la principal isoenzima CYP implicada en el metabolismo de bedaquilina *in vitro* y la formación del metabolito *N*-monodesmetil (M2).

Excreción

En función de los estudios preclínicos, la bedaquilina se excreta principalmente en las heces. La excreción urinaria de bedaquilina no modificada fue menor o igual al 0.001 % de la dosis en estudios clínicos, lo que indica que la eliminación renal del medicamento no modificado es insignificante.

Poblaciones específicas

Insuficiencia hepática: después de la administración de la dosis única de SIRTURO 400 mg a 8 pacientes adultos con insuficiencia hepática moderada (ChildPugh B), la exposición promedio a bedaquilina y M2 (AUC_{672h}) fue aproximadamente el 20 % inferior en comparación con sujetos sanos. No se estudió el uso de SIRTURO en pacientes con deterioro hepático grave. [*Consulte Advertencias y precauciones (5.4) y Uso en poblaciones específicas (8.6)*].

Insuficiencia renal: SIRTURO se ha estudiado principalmente en pacientes adultos con funcionamiento renal normal. La excreción renal de bedaquilina no modificada no es sustancial (menor o igual al 0.001 %).

En un análisis farmacocinético poblacional de pacientes con MDR-TB tratados con SIRTURO 200 mg tres veces por semana, se pudo averiguar que la eliminación de creatinina no influyó en los parámetros farmacocinéticos de bedaquilina. Por lo tanto, no se espera que la insuficiencia renal leve a moderada tenga un efecto clínicamente relevante en la exposición a la bedaquilina. Sin embargo, en pacientes con insuficiencia renal grave o con enfermedad renal en etapa terminal que requieren hemodiálisis o diálisis peritoneal, las concentraciones de bedaquilina pueden aumentar debido a la alteración de la absorción de los medicamentos, la distribución y el metabolismo consecuencia del mal funcionamiento renal. Dado que la bedaquilina está muy

unida a las proteínas plasmáticas, es poco probable que se elimine del plasma de forma significativa mediante hemodiálisis o diálisis peritoneal [*consulte Uso en poblaciones específicas (8.7)*].

Sexo: en un análisis farmacocinético poblacional de pacientes adultos con MDR-TB tratados con SIRTURO, no se observó una diferencia clínicamente relevante en la exposición entre hombres y mujeres.

Raza/Etnicidad: en un análisis farmacocinético poblacional de pacientes adultos con MDR-TB tratados con SIRTURO, se pudo averiguar que la exposición sistémica (ABC) a bedaquilina fue el 34 % inferior en pacientes negros que en pacientes de otras categorías raciales. Esta exposición inferior no se consideró clínicamente relevante ya que no se ha observado una relación clara entre la exposición a bedaquilina y la respuesta en los estudios clínicos de MDR-TB. Además, los índices de respuesta fueron similares en pacientes de diferentes categorías raciales que completaron 24 semanas del tratamiento con bedaquilina.

Coinfección de VIH: existen datos limitados sobre el uso de SIRTURO en pacientes coinfectados con VIH [*consulte Interacciones farmacológicas (7)*].

Población geriátrica: existen datos limitados sobre el uso de SIRTURO en pacientes de 65 años de edad o más con tuberculosis.

En un análisis farmacocinético poblacional de pacientes adultos con MDR-TB tratados con SIRTURO, fue posible averiguar que la edad no influye en la farmacocinética de la bedaquilina.

Población pediátrica:

Pacientes pediátricos de 12 años a menos de 18 años de edad con MDR-TB

Los parámetros farmacocinéticos de bedaquilina en 15 pacientes pediátricos (peso corporal al inicio del estudio: 38 a 75 kg) que recibieron el mismo régimen posológico para adultos de SIRTURO (400 mg una vez al día durante las primeras 2 semanas y 200 mg 3 veces/semana durante las siguientes 22 semanas) en combinación con un régimen de base fueron comparables a los de los adultos. No hubo impacto del peso corporal sobre la farmacocinética de bedaquilina en esta cohorte.

Pacientes pediátricos de 5 años a menos de 12 años de edad con MDR-TB

Quince pacientes pediátricos con MDR-TB (peso corporal al inicio del estudio: 14 a 36 kg) que recibieron SIRTURO (200 mg una vez al día durante las primeras 2 semanas y 100 mg 3 veces/semana durante las siguientes 22 semanas) en combinación con un régimen de base. De estos 15 pacientes pediátricos, se obtuvieron datos farmacocinéticos completos para 10 pacientes con la pauta posológica de SIRTURO antes mencionada. En 9 de estos 10 pacientes pediátricos que pesaban al menos 15 kg al inicio del estudio, la $C_{m\acute{a}x}$ media y AUC_{24h} de bedaquilina fueron similares a las de los pacientes adultos con MDR-TB que recibieron el régimen posológico para adultos recomendado. En 1 de estos 10 pacientes pediátricos que pesaban 14 kg al inicio del estudio, la $C_{m\acute{a}x}$

media y el AUC_{24h} de bedaquilina fueron 3.8 y 2.6 veces más altos, respectivamente, que la $C_{máx}$ media y el AUC_{24h} en pacientes adultos con MDR-TB a los que se les administró el régimen posológico recomendado para adultos. Se desconoce la importancia clínica de esta mayor exposición plasmática farmacocinética en este paciente pediátrico [consulte *Uso en poblaciones específicas* (8.4)].

Consulte la Tabla 5 para obtener un resumen de los parámetros farmacocinéticos en pacientes pediátricos de 5 años a menos de 18 años de edad.

Tabla 5: Parámetros farmacocinéticos de bedaquilina después de la administración de dosis repetidas de SIRTURO a pacientes pediátricos de 5 a menos de 18 años de edad con MDR-TB en la semana 12 administrada con alimentos (N=25)

Parámetro farmacocinético	Bedaquilina Media (DE)	
	De 14 años a menos de 18 años (N=15)	De 5 años a menos de 12 años (N=10)
AUC_{24h} (ng•h/ml)	26,300 (10,300)	32,200 (16,300)
$C_{máx}$ (ng/ml)	1,800 (736)	2,430 (1,670)
$T_{máx}$ (h)*	4 (2-8)	4 (2-8)
$C_{mín}$ (ng/ml)	544 (263)	461 (173)
DE = Desviación estándar		
* Mediana (rango)		

Interacciones farmacológicas

In vitro, la bedaquilina no inhibe significativamente la actividad de las siguientes enzimas CYP450 que se probaron: CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8/9/10, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4, CYP3A4/5 y CYP4A, y no induce actividades de CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19 o CYP3A4.

La bedaquilina es un sustrato *in vitro* de CYP3A4 y, debido a esto, se realizaron los siguientes estudios clínicos de interacción farmacológica.

Ketoconazol: la administración conjunta de bedaquilina de dosis múltiples (400 mg una vez al día durante 14 días) y ketoconazol de dosis múltiples (una vez al día de 400 mg durante 4 días) en sujetos sanos aumento la AUC_{24h} , $C_{máx}$ y $C_{mín}$ de bedaquilina en un 22 % (90 % CI [12; 32]), 9% (90 % CI [-2, 21]) and 33 % (90 % CI [24, 43]) respectivamente [consulte *Interacciones farmacológicas* (7.1) y (7.4)].

Rifampina: en un estudio de interacción farmacológica de bedaquilina de 300 mg de dosis única y rifampina de múltiple dosis (600 mg una vez al día durante 21 días) en sujetos adultos sanos, la exposición (ABC) a la bedaquilina se redujo en un 52 % (90 % CI [-57; -46]) [consulte *Interacciones farmacológicas* (7.1)].

Agentes antibacterianos: la combinación de bedaquilina 400 mg de múltiple dosis una vez al día con isoniacida/pirazinamida de múltiple dosis (300 mg/2000 mg una vez al día) en sujetos

adultos sanos no produjo cambios clínicamente relevantes en la exposición (ABC) a bedaquilina, isoniacida o pirazinamida [consulte *Interacciones farmacológicas* (7.2)].

En un estudio controlado con placebo en pacientes adultos con MDR-TB, no se observó un impacto importante de la administración conjunta de bedaquilina en la farmacocinética de etambutol, kanamicina, pirazinamida, ofloxacina o cicloserina.

Lopinavir/ritonavir: en un estudio de interacción farmacológica en voluntarios adultos sanos de bedaquilina de única dosis (400 mg) y lopinavir (400 mg)/ritonavir (100 mg) de múltiples dosis administrados dos veces al día durante 24 días, el AUC media de bedaquilina aumentó en un 22 % (90 % CI [11; 34]) mientras que la $C_{m\acute{a}x}$ promedio no se vio sustancialmente afectada [consulte *Interacciones farmacológicas* (7.3)].

Nevirapina: la administración conjunta de múltiples dosis de nevirapina de 200 mg dos veces al día durante 4 semanas en pacientes adultos infectados con VIH con una única dosis de bedaquilina 400 mg no ocasionó cambios clínicamente relevantes en la exposición a bedaquilina [consulte *Interacciones farmacológicas* (7.3)].

Efavirenz: la coadministración de una dosis única de bedaquilina 400 mg y efavirenz 600 mg al día durante 27 días a voluntarios adultos sanos causó una disminución de aproximadamente un 20 % en el AUC_{inf} de bedaquilina; la $C_{m\acute{a}x}$ de bedaquilina no se alteró. El AUC y la $C_{m\acute{a}x}$ del metabolito primario de bedaquilina (M2) aumentaron en un 70 % y 80 %, respectivamente. No se ha evaluado el efecto de efavirenz sobre la farmacocinética de bedaquilina y M2 tras la administración en estado estacionario de bedaquilina [consulte *Interacciones farmacológicas* (7.3)].

12.4 Microbiología

Mecanismo de acción

SIRTURO es un medicamento antimicobacteriano a base de diarilquinolinas que inhibe la sintasa ATP micobacteriana (adenosina 5' trifosfato), al unirse a una subunidad c de la enzima que es esencial para la generación de energía en *M. tuberculosis*.

Resistencia

Existe un potencial de desarrollo de resistencia a la bedaquilina en *M. tuberculosis*. La modificación del gen diana *atpE* o la regulación al alza de la bomba de salida MmpS5-MmpL5 (mutaciones *Rv0678*) se ha asociado con un aumento de los valores de CMI de bedaquilina en cepas de *M. tuberculosis*. Las mutaciones basadas en la diana generadas en estudios preclínicos conducen a aumentos de 8 a 133 veces en la CMI de bedaquilina, lo que da como resultado CMI que oscilan entre 0.25 y 4 microgramos por ml. Se han observado mutaciones basadas en el eflujo en aislados clínicos y preclínicos. Estos conducen a aumentos de 2 a 8 veces en las CIM de bedaquilina, lo que causa CMI de bedaquilina que oscilan entre 0.25 y 0.5 microgramos por ml.

Los aislados de *M. tuberculosis* de un estudio clínico en pacientes adultos con MDR-TB que desarrollaron un aumento de al menos 4 veces en la CIM de bedaquilina se asociaron con mutaciones en el gen *Rv0678* que conducen a una regulación positiva de la bomba de salida *MmpS5-MmpL5*. Los aislados con estas mutaciones basadas en el flujo de salida son menos susceptibles a la clofazimina. Los aislados que son fenotípicamente resistentes a la bedaquilina deben analizarse para determinar la resistencia cruzada a la clofazimina, si la clofazimina se considera parte del régimen de tratamiento. En los estudios 2 y 3 no hubo una relación clara entre la presencia de mutaciones de *Rv0678* al inicio del estudio y el resultado del tratamiento.

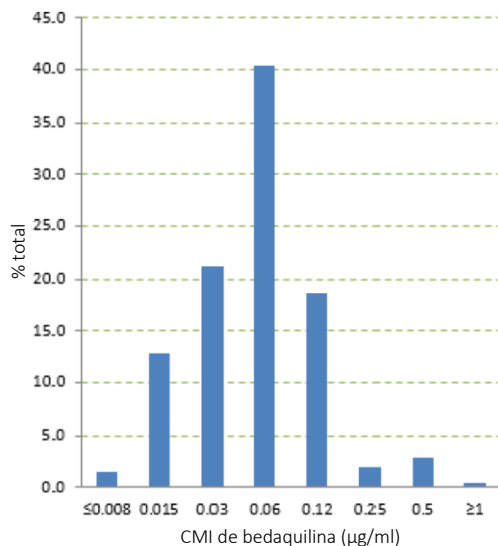
Actividad *in vitro* y en infecciones clínicas

Se ha demostrado que SIRTURO estuvo activo *in vitro* y en las infecciones clínicas contra la mayoría de los aislados de *M. tuberculosis* (consulte *Indicaciones y uso [1]* y *Estudios clínicos [14]*).

Prueba de susceptibilidad

A continuación, se proporcionan las distribuciones de CMI de agar (izquierda) y el ensayo de microtitulación de resazurina 1 (REMA, una microdilución de caldo 7H9 a la cual se agregó resazurina, un indicador de crecimiento bacteriano) (derecha) de bedaquilina en comparación con aislados clínicos resistentes a isoniacida y rifampina de los estudios 1, 2 y 3.

Distribución de concentración inhibitoria mínima (CMI) de agar de bedaquilina en comparación con los aislados clínicos iniciales de sujetos con intención de tratar modificada del Estudio 1, el Estudio 2 y Estudio 3 (MDR_{H&R}-TB, N=203)



Distribución de concentración inhibitoria mínima (CMI) del ensayo de microtitulación con resazurina (REMA) de bedaquilina en comparación con los aislados clínicos iniciales de sujetos con intención de tratar modificada del Estudio 1, el Estudio 2 y Estudio 3 (MDR_{H&R}-TB, N=200)

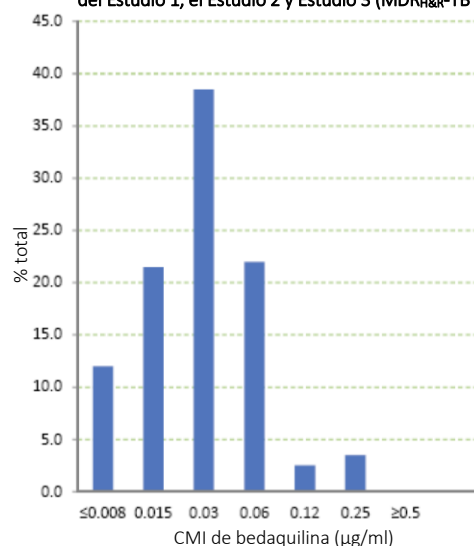


Figura 1: Distribución de CMI de bedaquilina en comparación con los aislados de MDR_{H&R}-TB de período inicial de los sujetos con intención de tratar modificada de los estudios 1, 2 y 3: método agar (izquierda) y método de caldo (REMA) (derecha)

En la Tabla 6 a continuación, se muestran las CMI para los aislados de *M. tuberculosis* al inicio del tratamiento de los pacientes en los estudios 1 y 3 y sus índices de conversión del cultivo de esputo en la semana 24. Según los datos disponibles, no hubo una tendencia de resultados microbiológicos deficientes relacionados con la CIM basal de bedaquilina.

Tabla 6: Índices de conversión del cultivo (selección de datos de la semana 24, sin anulación por suspensión) en la semana 24 por CMI de bedaquilina al inicio del tratamiento para pacientes con intención de tratar modificada del estudio 1 y el estudio 3.

CMI de bedaquilina al inicio del tratamiento (microgramos/ml)	Grupo de tratamiento con SIRTURO (bedaquilina) Índice de conversión del cultivo en la semana 24 n/N (%)	
	Agar 7H11	Caldo 7H9 (REMA)
≤0.008	2/2 (100)	21/25 (84.0)
0.015	13/15 (86.7)	33/39 (84.6)
0.03	36/46 (78.3)	70/92 (76.1)
0.06	82/107 (76.6)	45/56 (80.4)
0.12	36/42 (85.7)	6/7 (85.7)
0.25	3/4 (75.0)	3/4 (75.0)
0.5	5/6 (83.3)	0/1 (0)
≥1	0/1 (0)	

N = cantidad de pacientes con datos; n = cantidad de pacientes con ese resultado; MIC = concentración inhibitoria mínima; BR = régimen de fondo

Diecinueve pacientes de la población de eficacia del estudio 3 tenían resultados de las pruebas de susceptibilidad a la bedaquilina de aislamientos genotípicamente idénticos emparejados (basal y post basal, todos en la semana 24 o posterior). Doce de los 19 tuvieron un aumento post-basal ≥ 4 veces en la CIM de bedaquilina. Se realizó la secuenciación del genoma completo de 9 de estos 12 aislados post-basales y no se encontraron mutaciones en el operón de ATP sintasa. Se encontró que los 9 tenían una mutación en *Rv0678*. Once de los doce (11/12) aumentos se observaron en la CMI de bedaquilina en pacientes con TB pre-XDR o con TB-XDR. Pre-XDR-TB se define como aislamientos de MDR-TB resistentes a una fluoroquinolona o un medicamento inyectable de segunda línea, y XDR-TB como aislamientos de MDR-TB resistentes tanto a una fluoroquinolona como a un medicamento inyectable de segunda línea. Según los datos disponibles, la tasa de respuesta (conversión del cultivo en el punto final de la semana 120) fue similar en pacientes con aumentos ≥ 4 veces en la CMI de bedaquilina (5/12) y pacientes con aumentos de < 4 veces (3/7).

Para obtener información específica sobre los criterios de las pruebas de susceptibilidad y los métodos de prueba asociados y los estándares de control de calidad reconocidos por la FDA para este medicamento, consulte: www.fda.gov/STIC.

13 TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA

13.1 Carcinogénesis, mutagénesis y alteración de la fertilidad

La bedaquilina no fue carcinogénica en ratas hasta la dosis máxima tolerada de 10 mg/kg/día. Las exposiciones a esta dosis en ratas (AUC) estuvieron entre 1 y 2 veces más que las observadas en pacientes adultos en los ensayos clínicos.

No se detectaron efectos mutagénicos o clastogénico en análisis *in vitro* de mutación reversa en animales no mamíferos (Ames), el ensayo *in vitro* de mutación directa en mamíferos (linfoma de ratón) y un ensayo *in vivo* de micronúcleo en la médula ósea de ratones.

SIRTURO no afectó la fertilidad cuando se evaluó en ratas macho y hembra a aproximadamente el doble de la exposición clínica según las comparaciones del AUC. No hubo efecto del tratamiento materno sobre la maduración sexual, el rendimiento de apareamiento o la fertilidad en la generación F1 expuesta a bedaquilina *en el útero* a aproximadamente el doble de la exposición humana.

13.2 Toxicología y/o farmacología animal

La bedaquilina es un medicamento catiónico y anfífilo que indujo la fosfolipidosis (casi en todas las posologías, incluso después de exposiciones muy breves) en animales tratados con el medicamento, principalmente en células del sistema fagocítico mononuclear (SMF). Todas las especies evaluadas mostraron aumentos relacionados con el medicamento en la carga de pigmentos o macrófagos espumosos, en su mayoría en los ganglios linfáticos, el bazo, el hígado, el estómago, los músculos esqueléticos, el páncreas o el útero. Después de la finalización del tratamiento, estos resultados pudieron revertirse lentamente. Se observó la degeneración de los músculos en varias especies con la máxima dosis probada. Por ejemplo, el diafragma, el esófago, los cuádriceps y la lengua de las ratas se vieron afectados después de 26 semanas de tratamiento a dosis similares a las exposiciones clínicas en función de las comparaciones de ABC. Estos resultados no se observaron después de un período de recuperación de 12 semanas sin tratamiento y no estuvieron presentes en las ratas a las que se les administró la misma dosis cada quince días. También se observó una degeneración de la mucosa del fondo del estómago, hipertrofia hepatocelular y pancreatitis.

14 ESTUDIOS CLÍNICOS

14.1 Pacientes adultos

Se realizó un estudio aleatorio, doble ciego, controlado con placebo (estudio 1) en pacientes recientemente diagnosticados con *M. tuberculosis* pulmonar resistentes diagnosticada por extendido de esputo. Todos los pacientes recibieron una combinación de otros cinco medicamentos antimicobacterianos utilizados para tratar la MDR-TB (es decir, etionamida, kanamicina, pirazinamida, ofloxacina y cicloserina/terizidona o alternativa disponible) por una duración total de 18 a 24 meses o al menos 12 meses después del primer cultivo negativo confirmado. Además de este régimen, los pacientes fueron aleatorizados para recibir 24 semanas de tratamiento con 400 mg de SIRTURO una vez al día durante las primeras 2 semanas, seguido de 200 mg 3 veces por semana durante 22 semanas o un placebo equivalente durante la misma duración. En general, 79 pacientes fueron asignados al azar al grupo de SIRTURO y 81 al grupo de placebo. Se realizó una evaluación final en la semana 120.

Sesenta y siete pacientes aleatorizados a SIRTURO y 66 pacientes aleatorizados a placebo tenían MDR-TB confirmada, según las pruebas de susceptibilidad (tomadas antes de la aleatorización) o el historial médico si no se disponía de resultados de susceptibilidad, y se incluyeron en los análisis de eficacia. Los datos demográficos fueron los siguientes: el 63 % de la población eran hombres con un promedio de edad de 34 años, el 35 % eran negros y el 15 % eran VIH positivo (recuento de células CD4 medio de 468 células/ μ L). La mayoría de los pacientes tuvo cavitación en un pulmón (62 %) y el 18 % de los pacientes tuvo cavitación en los dos pulmones.

El tiempo de conversión del cultivo de esputo se definió como el intervalo en días entre la primera dosis del medicamento del estudio y la fecha del primero de dos cultivos de esputo negativos consecutivos recolectados como mínimo con 25 días de separación durante el tratamiento. En este ensayo, el grupo de tratamiento con SIRTURO tuvo una disminución del tiempo de conversión del cultivo y mejores índices de conversión del cultivo en comparación con el grupo de tratamiento con placebo en la semana 24. La mediana del tiempo de conversión del cultivo fue de 83 días para el grupo de tratamiento con SIRTURO en comparación con 125 días para el grupo de tratamiento con placebo. La tabla 7 muestra la proporción de pacientes con conversión del cultivo de esputo en la semana 24 y la semana 120.

Tabla 7: Estado de conversión del cultivo en pacientes con MDR-TB en la semana 24 y 120 en el estudio 1

Estado microbiológico	SIRTURO (24 semanas) + combinación de otros medicamentos antimicobacterianos N=67	Placebo (24 semanas) + combinación de otros medicamentos antimicobacterianos N=66	Diferencia (95 % CI) Valor de p
Semana 24			
Conversión del cultivo de esputo	78 %	58 %	20.0 % [4.5 %, 35.6 %] 0.014
Fracaso del tratamiento*	22 %	42 %	
Fallecido	1 %	0 %	
Falta de conversión	21 %	35 %	
Suspensión	0 %	8 %	
Semana 120**			
Conversión del cultivo de esputo	61 %	44 %	17.3 % [0.5 %, 34.0 %] 0.046
Fracaso del tratamiento*	39 %	56 %	
Fallecido	12 %	3 %	
Falta de conversión/recaída	16 %	35 %	
Suspensión	10 %	18 %	

* El motivo del fracaso del tratamiento de un paciente se contó solo en la primera fila para la cual el paciente califica.

** Los pacientes recibieron 24 semanas de SIRTURO o placebo durante las primeras 24 semanas y recibieron una combinación de otros fármacos antimicobacterianos durante un máximo de 96 semanas.

El estudio 2 fue un estudio más pequeño controlado con placebo diseñado de modo similar al estudio 1, excepto que se administró SIRTURO o placebo únicamente durante 8 semanas en lugar de 24 semanas. Los pacientes se dividieron de manera aleatoria para recibir SIRTURO y otros medicamentos para tratar MDR-TB (grupo de tratamiento con SIRTURO) (n=23) o placebo y otros medicamentos para tratar MDR-TB (grupo de tratamiento con placebo) (n=24). Veintiún pacientes asignados al grupo de tratamiento con SIRTURO y 23 pacientes asignados al grupo de tratamiento con placebo tenían MDR-TB confirmada en función del aislado de *M. tuberculosis* de base de los sujetos obtenido antes de la asignación aleatoria. El grupo de tratamiento con SIRTURO tuvo una disminución del tiempo de conversión del cultivo y mejores índices de conversión del cultivo en comparación con el grupo de tratamiento con placebo en la semana 8. En las semanas 8 y 24, las diferencias en las proporciones de conversión de cultivos

fueron del 38.9 % (IC del 95 %: [12.3 %, 63.1 %] y valor p: 0.004), 15.7 % (95 % CI: [-11.9 %, 41.9 %] y valor p: 0.32), respectivamente.

El estudio 3 fue un estudio de fase 2b no controlado para evaluar la seguridad, tolerabilidad y eficacia de SIRTURO como parte de un régimen de tratamiento individualizado de TB-MDR en 233 pacientes con extendido de esputo positivo (en los 6 meses anteriores a la detección) para MDR-TB pulmonar. Los pacientes recibieron SIRTURO durante 24 semanas en combinación con medicamentos antibacterianos. Una vez finalizado el tratamiento de 24 semanas con SIRTURO, todos los pacientes continuaron recibiendo su régimen de base de acuerdo con las pautas de tratamiento del programa nacional de tuberculosis (NTP). Se realizó una evaluación final en la semana 120. Las respuestas al tratamiento con SIRTURO en la semana 120 fueron generalmente consistentes con las del Estudio 1.

14.2 Pacientes pediátricos (de 5 años a menos de 18 años de edad)

El ensayo pediátrico, (Estudio 4, NCT02354014), se diseñó como un ensayo de un solo brazo, de etiqueta abierta y de múltiples cohortes para evaluar la farmacocinética, la seguridad y la tolerabilidad de SIRTURO en combinación con un régimen de base en pacientes de 5 a menos de 18 años de edad con infección pulmonar MDR-TB confirmada o probable.

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

En la primera cohorte, se inscribieron quince pacientes de 14 años a menos de 18 años. La mediana de edad fue de 16 años, el 80 % eran mujeres, el 53 % eran negros, el 33 % eran blancos y el 13 % eran asiáticos. En esta cohorte no se incluyó a ningún paciente de 12 a menos de 14 años de edad. Se administró SIRTURO de 400 mg una vez al día durante las primeras 2 semanas y de 200 mg 3 veces por semana durante las 22 semanas posteriores, con el comprimido de 100 mg.

En el subconjunto de pacientes con cultivo de MDR-TB pulmonar positivo al inicio del estudio, el tratamiento con bedaquilina dio como resultado la conversión a un cultivo negativo en el 75.0 % (6/8 pacientes) en la semana 24.

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

En la segunda cohorte, se inscribieron quince pacientes de 5 años a menos de 10 años. La mediana de edad fue de 7 años, el 60 % eran mujeres, el 60 % eran negros, el 33 % eran blancos y el 7 % eran asiáticos. En esta cohorte no se incluyó a ningún paciente mayor de 10 años de edad y menor de 12 años de edad. El rango de peso corporal fue de 14 kg a 36 kg; solo se inscribió un paciente que pesaba 14 kg. Se administró SIRTURO de 200 mg una vez al día durante las primeras 2 semanas y de 100 mg 3 veces por semana durante las 22 semanas posteriores, con el comprimido de 20 mg.

En el subconjunto de pacientes con cultivo de MDR-TB pulmonar positivo al inicio del estudio, el tratamiento con bedaquilina dio como resultado la conversión a un cultivo negativo en el 100 % (3/3 pacientes) en la semana 24.

15 REFERENCIAS

1. Martin A, Portaels F, Palomino JC. Colorimetric redox-indicator methods for the rapid detection of multidrug resistance in *Mycobacterium tuberculosis*: a systematic review and meta-analysis. J Antimicrob Chemother. 2007; 59 (2): 175-83.

16 PRESENTACIÓN, ALMACENAMIENTO Y MANIPULACIÓN

16.1 Forma de suministro

SIRTURO® Comprimidos 20 mg es un comprimido oblongo funcionalmente ranurado sin recubrimiento, de color blanco a casi blanco, con una línea ranurada en ambos lados, grabado con “2” y “0” en un lado y liso del otro.

SIRTURO Comprimidos 100 mg es un comprimido redondo, biconvexo no recubierto de color blanco a blanquizco de 100 mg con la leyenda “T” sobre “207” en un lado y “100” en el otro.

Los comprimidos de SIRTURO se envasan en frascos de polietileno de alta densidad (HDPE) blancos con un cierre de polipropileno (PP) resistente a los niños con revestimiento sellado por inducción en las siguientes configuraciones:

- Comprimidos de 20 mg: frascos de 60 comprimidos. Cada frasco contiene material secante de gel de sílice (NDC 59676-702-60).
- Comprimidos de 100 mg: frascos de 188 comprimidos (NDC 59676-701-01).

16.2 Almacenamiento y manipulación

Comprimido de SIRTURO 20 mg

Almacene en el envase original. El fresco contiene desecante. No deseche el material secante. Proteja de la luz y la humedad. Mantenga el recipiente cerrado herméticamente.

Almacene a 25 °C (77 °F); se permiten oscilaciones de 15 °C a 30 °C (59 °F a 86 °F). (Consulte Temperatura ambiente controlada de la USP)

Comprimido de SIRTURO 100 mg

Sumínístrelo en el contenedor original. Almacene los comprimidos suministrados fuera del contenedor original en un contenedor hermético resistente a la luz con una fecha de vencimiento que no supere los 3 meses. Proteger de la luz. Mantenga el recipiente cerrado herméticamente.

Almacene a una temperatura de entre 25 °C (77 °F); se permiten oscilaciones de 15 °C a 30 °C (59 °F a 86 °F) [consulte Temperatura ambiente controlada de la USP].

17 INFORMACIÓN DE ORIENTACIÓN PARA EL PACIENTE

Aconseje al paciente que lea el prospecto para el paciente aprobado por la FDA (Guía del medicamento).

Reacciones adversas graves

Informe a los pacientes que con el uso de SIRTURO se pueden producir los siguientes efectos secundarios graves: muerte, anormalidades del ritmo cardíaco o hepatitis. Además, también informe a los pacientes acerca de otros posibles efectos secundarios: náuseas, dolor de las articulaciones, aumento de la amilasa en sangre, hemoptisis, dolor de pecho, anorexia, sarpullido o dolor abdominal. Es posible que se necesiten realizar análisis adicionales para supervisar o reducir la probabilidad de sufrir efectos adversos.

Cumplimiento del tratamiento

Indique a los pacientes que tomen SIRTURO junto con otros medicamentos antimicobacteriano según lo recetado. Enfatique que deben cumplir con el curso completo de la terapia. Informe a los pacientes que la omisión de la dosis o no completar todo el tratamiento puede (1) disminuir la efectividad del tratamiento y (2) aumentar la probabilidad de que su micobacteria desarrolle resistencia y la enfermedad no pueda tratarse con SIRTURO u otros medicamentos antibacterianos en el futuro.

Si se omite una dosis durante las primeras 2 semanas de tratamiento, informe a los pacientes que no deben compensar la dosis omitida, sino que deben continuar con el esquema habitual. Desde la semana 3 en adelante, si omiten una dosis, informe a los pacientes que deben tomarse la dosis omitida lo antes posible y luego reanudar el régimen de 3 veces por semana. Asegúrese de que la dosis total de SIRTURO durante un período de 7 días no exceda la dosis semanal recomendada (con al menos 24 horas entre cada toma).

Instrucciones de administración

Aconseje a los pacientes que tomen SIRTURO con los alimentos.

Informe a los pacientes que tienen dificultad para tragar comprimidos que los comprimidos de SIRTURO 20 mg se pueden administrar mediante los siguientes métodos:

- Disperse en agua y la mezcla se administra inmediatamente. Para ayudar con la administración, la mezcla dispersa en agua se puede mezclar con una bebida (p. ej., agua, productos lácteos, jugo de manzana, jugo de naranja, jugo de arándano o bebida carbonatada) o alimentos blandos (p. j., yogur, salsa de manzana, puré de plátano o papilla) y luego administre de inmediato.
- Triturado y mezclado con alimentos blandos y la mezcla se administra inmediatamente.
- Administrado a través de una sonda nasogástrica [*consulte Posología y administración (2.6)*].

Uso con alcohol y otros medicamentos

Aconseje a los pacientes que se abstengan del consumo de alcohol, medicamentos hepatotóxicos o productos a base de hierbas.

Aconseje a los pacientes que hablen con su médico acerca de los demás medicamentos que están tomando y otras afecciones médicas que pudieran tener antes de comenzar el tratamiento con SIRTURO.

Lactancia

Aconseje a los pacientes o cuidadores que controlen a los bebés expuestos a la bedaquilina a través de la leche materna para detectar signos de reacciones adversas relacionadas con la bedaquilina, como hepatotoxicidad (coloración amarillenta de los ojos y cambios en el color de la orina o las heces) [*consulte Reacciones adversas (6) y Uso en poblaciones específicas (8.2)*].

Producto de la India

Producto terminado fabricado por: Recipharm Pharmservices Pvt. Ltd., Bangalore, India

Fabricado para:

Janssen Therapeutics, Division of Janssen Products, LP

Titusville, NJ 08560

© 2012 Janssen Products, LP

**GUÍA DEL MEDICAMENTO
SIRTURO® (ser toor' oh)
(bedaquilina)
comprimidos, para uso oral**

Lea este prospecto antes de comenzar a usar SIRTURO® y cada vez que tenga un reabastecimiento. Es posible que este material contenga información nueva. Esta información no reemplaza la conversación con su proveedor de atención médica acerca de su enfermedad o tratamiento.

¿Cuál es la información más importante que debo conocer acerca de SIRTURO?

SIRTURO puede causar efectos secundarios graves, como:

- **Mayor riesgo de muerte.** Algunas personas que tenían tuberculosis pulmonar resistente a otros antibióticos (tuberculosis multirresistente) y fueron tratadas con SIRTURO, tenían un mayor riesgo de muerte.
- **Un problema grave del ritmo cardíaco llamado prolongación del intervalo QT.** Esta afección puede causar latidos cardíacos anormales en las personas que toman SIRTURO y puede provocar la muerte. Su proveedor de atención médica debe controlar su corazón y realizar análisis de sangre antes y durante el tratamiento con SIRTURO. Informe a su proveedor de atención médica de inmediato si sufre un cambio en la frecuencia cardíaca (latidos rápidos o irregulares), se siente mareado o si se desmaya.

¿Qué es SIRTURO?

SIRTURO es un medicamento recetado antibiótico de diarilquinolina que se usa en personas de 5 años de edad o mayores con tuberculosis pulmonar resistente a múltiples fármacos (MDR-TB) cuando no son posibles otras opciones de tratamiento eficaces.

Se desconoce si SIRTURO es seguro y eficaz para:

- personas que tienen una infección de tuberculosis (TB), pero que no muestran síntomas de TB (también conocida como TB latente).
- personas que tienen tuberculosis que no es resistente a los antibióticos.
- personas que tienen otros tipos de tuberculosis que no sea tuberculosis pulmonar.
- personas que tienen una infección causada por bacterias distintas de la tuberculosis.
- personas que están en tratamiento por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y que también tienen MDR-TB.
- niños menores de 5 años o que pesen menos de 33 libras (15 kg).

Antes de administrarse SIRTURO, informe al proveedor de atención médica sobre todas las demás enfermedades que padezca, incluso:

- si toma cualquier otro medicamento para el corazón.
- tiene un ritmo cardíaco anormal (ECG) u otros problemas cardíacos.
- tiene antecedentes familiares de un problema cardíaco llamado “síndrome de QT largo congénito” o insuficiencia cardíaca.
- tiene disminución de la función de la glándula tiroides (hipotiroidismo).
- tiene problemas en el hígado o los riñones.
- tiene infección por VIH.
- está embarazada o planea quedar embarazada. Se desconoce si SIRTURO podría hacer daño a un bebé por nacer.
- está amamantando o tiene previsto hacerlo. Se desconoce si SIRTURO pasa a la leche materna. Hable con su proveedor de atención médica sobre la mejor forma de alimentar a su bebé mientras esté tomando SIRTURO.
 - Si usted y su proveedor de atención médica deciden que amamante mientras toma SIRTURO, informe **a su proveedor de atención médica de inmediato si su bebé tiene:**
 - coloración amarilla de los ojos.
 - heces de color más claro de lo normal o heces pálidas o de color marrón claro.
 - color de la orina más oscuro de lo habitual.

Comuníquelo a su proveedor de atención médica acerca de todos los medicamentos que toma, incluso los medicamentos con receta y de venta libre, las vitaminas o los suplementos naturales.

No debe tomar ciertos medicamentos o suplementos herbales hígado mientras esté tomando SIRTURO.

¿Cómo debo tomar SIRTURO?

- Tome SIRTURO exactamente como se lo indica su proveedor de atención médica.
- Tomará SIRTURO durante un total de 24 semanas. Es posible que deba tomar otros medicamentos para la tuberculosis durante más de 24 semanas. Si no está seguro, debe hablar con su proveedor de atención médica.
- SIRTURO siempre debe tomarse con otros medicamentos para tratar la tuberculosis. Su proveedor de atención médica decidirá qué otros medicamentos debe tomar con SIRTURO.
- Es importante completar todo el tratamiento con SIRTURO y no omitir ninguna dosis. La omisión de dosis puede disminuir la eficacia del tratamiento y aumentar la probabilidad de que la tuberculosis no pueda tratarse con SIRTURO u otros medicamentos.

Semana 1 y semana 2:

Tome su dosis recetada **1 vez al día.**

Semana 3 a semana 24:

- Tome su dosis recetada **3 veces por semana.**
- Tome las dosis de SIRTURO con un intervalo de al menos 48 horas. Por ejemplo, puede tomar SIRTURO los lunes, miércoles y viernes todas las semanas, desde la semana 3 hasta la semana 24.

- **No omita dosis de SIRTURO.** Si omite dosis, o no completa el total de 24 semanas de SIRTURO, es posible que el tratamiento no funcione tan bien y que la tuberculosis sea más difícil de tratar.
- Si toma más SIRTURO de lo que debería, hable con su proveedor de atención médica de inmediato.

Si omite la dosis de SIRTURO durante la semana 1 o la semana 2:

- **No duplique** la dosis para compensar una dosis que haya omitido. Tome la siguiente dosis de manera habitual.

Si omite la dosis de SIRTURO durante la semana 3 a la semana 24:

- Tome la dosis omitida lo antes posible y continúe tomando SIRTURO en el esquema de 3 veces por semana.
- Asegúrese de que transcurran al menos 24 horas entre la toma de la dosis omitida y la siguiente dosis programada.
- No tome más de la dosis semanal prescrita en un período de 7 días.
- **Si omite una dosis y no está seguro de lo que debe hacer, hable con su proveedor de atención médica.**
- **No** deje de tomar SIRTURO o cualquier otro medicamento sin antes consultar con su proveedor de atención médica.

Comprimido de SIRTURO 20 mg

- Tome SIRTURO con los alimentos.
 - **Puede tragar comprimidos enteros:**
 - Trague los comprimidos enteros con agua **o**
 - Divida las tabletas por la mitad en la línea marcada en el medio de la tableta en 2 partes iguales de 10 mg cada una, luego trague ambas mitades de SIRTURO con agua.
 - **No puede tragar comprimidos enteros:**
 - Use 1 cucharadita (5 ml) de agua para un máximo de 5 comprimidos de SIRTURO. Mezcle bien en una taza para beber.
 - Trague la mezcla inmediatamente, **o**
 - Para ayudar a tomar SIRTURO, puede agregar al menos 1 cucharadita más (5 ml) de bebida o comida blanda y mezclar. Se pueden usar bebidas como agua, productos lácteos, jugo de manzana, jugo de naranja, jugo de arándano o bebidas carbonatadas. Se pueden usar alimentos blandos como yogur, salsa de manzana, puré de plátano o papilla.
 - Trague la mezcla inmediatamente.
 - Asegúrese de que no quede ningún medicamento restante en la taza, enjuague con bebidas o alimentos blandos y trague la mezcla inmediatamente.
 - Si necesita más de 5 comprimidos de SIRTURO para obtener su dosis total, repita los pasos anteriores hasta que alcance la dosis recetada.
 - Triture los comprimidos y mézclelos con alimentos blandos. Se pueden usar alimentos blandos como yogur, salsa de manzana, puré de plátano o papilla. Trague la mezcla inmediatamente. Asegúrese de que no quede ningún medicamento restante en el recipiente, agregue más alimentos blandos y trague la mezcla inmediatamente.

- Su proveedor de atención médica también puede administrar comprimidos de SIRTURO 20 mg a través de determinadas sondas nasogástricas.

Comprimido de SIRTURO 100 mg

- Tome SIRTURO con los alimentos. Trague los comprimidos enteros con agua.

¿Qué debo evitar mientras esté tomando SIRTURO?

- No debe consumir alcohol mientras esté tomando SIRTURO.

¿Cuáles son los posibles efectos secundarios de SIRTURO?

SIRTURO puede causar efectos secundarios graves, como:

- **Consulte “¿Cuál es la información más importante que debo conocer acerca de SIRTURO?”**
- **Problemas hepáticos (hepatotoxicidad).** Su proveedor de atención médica debería realizarse análisis de sangre para comprobar el funcionamiento del hígado antes de comenzar a tomar SIRTURO y durante el tratamiento. Llame a su proveedor de atención médica de inmediato si tiene síntomas que no pueden explicarse, como náuseas o vómitos, dolor de estómago, fiebre, debilidad, picazón, cansancio inusual, pérdida del apetito, evacuaciones intestinales de color claro, orina de color oscuro, color amarillento de la piel o de la esclerótica de los ojos.

Los efectos secundarios más comunes de SIRTURO en adultos incluyen náuseas, dolor en las articulaciones, dolor de cabeza, tos con sangre o dolor en el pecho.

Los efectos secundarios más comunes de SIRTURO en niños de 12 a menos de 18 años incluyen dolor en las articulaciones, náuseas y dolor de estómago.

El efecto secundario más común en niños de 5 años a menos de 12 años es un aumento del nivel de enzimas hepáticas en la sangre.

Estos no son todos los posibles efectos secundarios de SIRTURO. Para obtener más información, hable con su proveedor de atención médica o farmacéutico.

Llame al médico para recibir asesoramiento sobre los efectos secundarios. Puede informar la aparición de efectos secundarios a la FDA al 1-800-FDA-1088.

¿Cómo debo almacenar SIRTURO?

- Almacene SIRTURO a temperatura ambiente entre 20 °C y 25 °C (68 °F a 77 °F).
- Almacenar en el envase original.
- Proteja SIRTURO de la luz.
- El recipiente de SIRTURO 20 mg contiene un paquete de material secante para conservar seco el medicamento (protegerlo de la humedad). No tire (deseche) el material secante.

Mantenga SIRTURO y todos los medicamentos fuera del alcance de los niños.

Información general acerca del uso seguro y efectivo de SIRTURO:

En esta Guía del medicamento se resume la información más importante sobre SIRTURO. Si desea obtener más información, hable con su médico. Puede solicitar al médico o farmacéutico información sobre SIRTURO que se redactó para profesionales médicos.

¿Cuáles son los ingredientes de SIRTURO?

Ingrediente activo: fumarato de bedaquilina

Los comprimidos de SIRTURO 20 mg contienen los siguientes ingredientes inactivos: dióxido de silicio coloidal, crospovidona, hipromelosa 2910 5 mPa s, polisorbato 20, agua purificada (eliminada durante el procesamiento), celulosa microcristalina silicificada y estearilfumarato de sodio.

Los comprimidos de SIRTURO 100 mg contienen los siguientes ingredientes inactivos: dióxido de silicón coloidal, almidón de maíz, croscarmelosa sódica, hipromelosa 2910, lactosa monohidrato, estearato de magnesio, celulosa microcristalina, polisorbato 20, agua purificada (eliminada durante el procesamiento).

Producto de la India

Producto terminado fabricado por: Recipharm Pharmservices Pvt. Ltd., Bangalore, India

Fabricado para: Janssen Therapeutics, una división de Janssen Products, LP Titusville, NJ 08560

© 2012 Janssen Products, LP

Esta Guía del medicamento fue aprobada por la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA).

Revisado: 05/2020

cp-237219v1