

ASPECTOS DESTACADOS DE LA INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN

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

SIRTURO® (bedaquiline) comprimidos, para uso oral
Aprobación inicial en EE. UU.: 2012

ADVERTENCIA: PROLONGACIÓN DE QTc

Consulte la información completa de prescripción para obtener detalles sobre las advertencias enmarcadas.

Prolongación de QTc

Con SIRTURO puede producirse la prolongación de QTc. Utilizarlo con medicamentos que prolongan el intervalo QTc puede ocasionar una prolongación aditiva de QTc. Controle los ECG. Suspenda SIRTURO si se presenta arritmia ventricular importante o un intervalo QTc mayor a 500 ms. (5.1)

CAMBIOS IMPORTANTES RECIENTES

Indicaciones y uso (1) 7/2025

Posología y forma de administración (2.4) 7/2025

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 2 años de edad y que pesen al menos 8 kg) con tuberculosis (TB) pulmonar causada por *Mycobacterium tuberculosis* resistente al menos a rifampin e isoniazid. (1)

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)

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

- Administre SIRTURO mediante un tratamiento supervisado directamente (DOT). (2.1)
- Enfatice la necesidad de cumplir con el curso completo del tratamiento. (2.1)
- Antes de la administración, obtenga ECG, enzimas hepáticas y electrolitos. Si es posible, obtenga información de susceptibilidad para el régimen de antecedentes 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 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 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 BIEN 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 2 años y con un peso mínimo de 8 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

- En los ensayos clínicos realizados en pacientes tratados con SIRTURO con TB pulmonar por *Mycobacterium tuberculosis* resistente al menos a rifampin se observó un desequilibrio de la mortalidad. (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 en el Estudio 1 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 adultos tratados con SIRTURO (grupo de 40 semanas) en el Estudio 4 fueron prolongación del QTc, náuseas, vómitos, artralgia, aumento de las transaminasas, dolor abdominal, prurito, mareos, cefalea, dolor en el pecho, sarpullido, insomnio, piel seca y palpitations. (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 frecuente notificada 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)
- La reacción adversa más frecuente notificada en el 10 % o más de los pacientes pediátricos (de 2 a menos de 5 años de edad) tratados con SIRTURO fue vómitos. (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 Alimentos y Medicamentos (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)
- Vigile estrechamente la seguridad del paciente (por ejemplo, la función hepática) cuando SIRTURO se coadministra con inhibidores de CYP3A4. (5.4, 7.1)

USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

- Lactancia: No se recomienda la lactancia materna a menos que no se disponga de fórmula para lactantes. Si un bebé se expone a bedaquiline a través de la leche materna, contrólole para detectar signos de reacciones adversas relacionadas con la bedaquiline, como hepatotoxicidad. (6, 8.2)
- Pacientes pediátricos: No se ha establecido la seguridad y eficacia de SIRTURO en pacientes pediátricos menores de 2 años de edad o con un peso inferior a 8 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 sección 17 para ver la INFORMACIÓN DE ORIENTACIÓN PARA EL PACIENTE y la Guía del medicamento.

Revisado: 7/2025

INFORMACIÓN COMPLETA DE PRESCRIPCIÓN: ÍNDICE*

ADVERTENCIA: PROLONGACIÓN DE QTc

1 INDICACIONES Y USO

2 POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

- 2.1 Instrucciones de administración importantes
- 2.2 Pruebas requeridas antes de la administración
- 2.3 Dosis recomendada en pacientes adultos
- 2.4 Dosis recomendada en pacientes pediátricos (a partir de 2 años y con un peso mínimo de 8 kg)
- 2.5 Omisión de la dosis
- 2.6 Método de administración

3 FORMAS FARMACÉUTICAS Y CONCENTRACIONES

4 CONTRAINDICACIONES

5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

- 5.1 Prolongación de QTc
- 5.2 Desequilibrio de la mortalidad en los ensayos clínicos
- 5.3 Riesgo de desarrollo de resistencia a la bedaquiline
- 5.4 Hepatotoxicidad
- 5.5 Interacciones farmacológicas

6 REACCIONES ADVERSAS

- 6.1 Experiencia en estudios clínicos

7 INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

- 7.1 Efecto de otros medicamentos sobre SIRTURO

- 7.2 Otros medicamentos antibacterianos
- 7.3 Medicamentos que prolongan el intervalo QTc
- 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 disminución de la fertilidad
 - 13.2 Toxicología o farmacología animal
 - 14 ESTUDIOS CLÍNICOS**
 - 14.1 Uso de SIRTURO en pacientes adultos con tuberculosis pulmonar
 - 14.2 Uso de SIRTURO en pacientes pediátricos (de 2 a menos de 18 años de edad) con tuberculosis pulmonar
 - 16 PRESENTACIÓN/ALMACENAMIENTO Y MANIPULACIÓN**
 - 16.1 Presentación
 - 16.2 Almacenamiento y manipulación
 - 17 INFORMACIÓN DE ORIENTACIÓN PARA EL PACIENTE**
 - * No se mencionan las secciones o subsecciones omitidas de la información completa de prescripción.
-

INFORMACIÓN COMPLETA DE PRESCRIPCIÓN

ADVERTENCIA: PROLONGACIÓN DE QTc

Con SIRTURO puede producirse la prolongación de QTc. Utilizarlo con medicamentos que prolongan el intervalo QTc puede ocasionar una prolongación aditiva de QTc. Controle los ECG. Suspenda la administración de SIRTURO si se presenta arritmia ventricular importante o un intervalo QTc superior a 500 ms [consulte Advertencias y precauciones (5.1)].

1 INDICACIONES Y USO

SIRTURO es un medicamento antimicobacteriano a base de diarilquinolinas indicado como parte de una terapia combinada para el tratamiento de pacientes adultos y pediátricos (a partir de los 2 años de edad que pesen al menos 8 kg) con tuberculosis (TB) pulmonar causada por *Mycobacterium tuberculosis* resistente al menos a rifampin e isoniazid.

Limitaciones de uso

- No use SIRTURO para el tratamiento de:
 - Infección latente por *Mycobacterium tuberculosis* (*M. tuberculosis*)
 - Tuberculosis pulmonar sensible a los medicamentos
 - Tuberculosis extrapulmonar
 - Infecciones causadas por micobacterias no tuberculosas

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 tres otros medicamentos a los cuales el aislado de 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 cuatro medicamentos a los cuales el aislado de 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)].
- Enfatice la necesidad de cumplir con el curso completo del tratamiento.

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 antecedentes frente al aislado de *M. tuberculosis*. [consulte Posología y forma de administración (2.1)]
- ECG [consulte Advertencias y precauciones (5.1)]
- Concentraciones séricas de potasio, calcio y magnesio [consulte Advertencias y precauciones (5.1)]
- 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 BIEN 20 de los comprimidos de 20 mg) por vía oral una vez al día	200 mg (2 de los comprimidos de 100 mg O BIEN 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)].

Administre los comprimidos de SIRTURO con los alimentos. La duración total del tratamiento con SIRTURO en adultos es de 24 semanas. Cuando se considere necesario el tratamiento con SIRTURO más allá de las 24 semanas, podrá continuarse el tratamiento con una dosis de 200 mg tres veces por semana [consulte Estudios clínicos (14.1)].

2.4 Dosis recomendada en pacientes pediátricos (a partir de 2 años y con un peso mínimo de 8 kg)

La dosis recomendada de SIRTURO en pacientes pediátricos (a partir de 2 años y con un peso mínimo de 8 kg) se basa en el peso corporal y se muestra en la Tabla 2:

Tabla 2: Dosis recomendada de SIRTURO en pacientes pediátricos (a partir de 2 años y con un peso mínimo de 8 kg)

Peso corporal	Recomendación posológica	
	Semanas 1 y 2	Semanas 3 a 24 ^a
De 8 kg a menos de 10 kg	80 mg (4 de los comprimidos de 20 mg) por vía oral una vez al día	40 mg (2 de los comprimidos de 20 mg) por vía oral tres veces por semana
De 10 kg a menos de 15 kg	120 mg (6 de los comprimidos de 20 mg) por vía oral una vez al día	60 mg (3 de los comprimidos de 20 mg) por vía oral tres veces a la semana

De 15 kg a menos de 30 kg	200 mg (2 de los comprimidos de 100 mg O BIEN 10 de los comprimidos de 20 mg) por vía oral una vez al día	100 mg (1 de los comprimidos de 100 mg O BIEN 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 BIEN 20 de los comprimidos de 20 mg) por vía oral una vez al día	200 mg (2 de los comprimidos de 100 mg O BIEN 10 de los comprimidos de 20 mg) por vía oral tres veces por semana

^a Al menos 48 horas entre dosis

Administre los comprimidos de SIRTURO con los alimentos. La duración total del tratamiento con SIRTURO es de 24 semanas. Cuando se considere necesario el tratamiento con SIRTURO más allá de las 24 semanas en pacientes mayores de 16 años y que pesen al menos 30 kg, podrá continuarse el tratamiento con una dosis de 200 mg tres veces por semana [*consulte Estudios clínicos (14.1)*].

2.5 Omisión de la dosis

Si se omite una dosis durante las primeras 2 semanas de tratamiento, no administre la dosis omitida (omite 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, siempre se debe tomar con alimentos:

- 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 alimentos además de cualquier alimento blando o bebida utilizado para administrar SIRTURO según los diferentes métodos para pacientes que no puedan tragar comprimidos intactos de 20 mg de SIRTURO.

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 partido 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 mezclado 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 antes de la administración con alimentos. Si se necesita 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. ej., 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. Si se necesita para ayudar con la administración por vía oral, 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.
- Tomar con alimentos además de las bebidas o alimentos blandos utilizados para facilitar la administración.

Triturado y mezclado con alimentos blandos

El comprimido de SIRTURO 20 mg se puede **triturar y mezclar con alimentos blandos** (p. ej., yogur, salsa de manzana, puré de plátano o papilla) inmediatamente antes de su uso y se puede administrar por vía oral. Para asegurarse de que no queden residuos de los comprimidos en el recipiente, agregue más alimentos blandos y administre el contenido inmediatamente. Tomar con alimentos además de las bebidas o alimentos blandos utilizados para facilitar la administración.

Administración mediante un tubo de alimentación

El comprimido de SIRTURO 20 mg se puede administrar a través de **un tubo de alimentación** (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.
- Administre a través del tubo de alimentación inmediatamente.
- Repita con los 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 el tubo de alimentación.
- Administre con alimentos.

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 Prolongación de QTc

SIRTURO prolonga el intervalo QTc [*consulte Farmacología clínica (12.2)*]. Utilizarlo con medicamentos que prolongan el intervalo QTc puede ocasionar una prolongación aditiva de QTc [*consulte Reacciones adversas (6)*]. En el Estudio 4, en el que SIRTURO se administró con los medicamentos prolongadores de QTc clofazimine y levofloxacin, el 5 % de los pacientes del grupo de tratamiento con SIRTURO de 40 semanas experimentó un QTc ≥ 500 ms y el 43 % de los pacientes experimentó un aumento del QTc ≥ 60 ms con respecto a los valores iniciales. De los pacientes tratados con clofazimine y levofloxacin en la sección de control de 40 semanas, el 7 % de los pacientes experimentó un QTc ≥ 500 ms y el 39 % experimentó un aumento del QTc ≥ 60 ms con respecto a los valores iniciales.

Obtenga un ECG antes del inicio del tratamiento, 2 semanas después del inicio, durante el tratamiento, según esté clínicamente indicado y en el momento previsto de máximo aumento del intervalo QTc de los medicamentos prolongadores del QTc administrados concomitantemente (según corresponda). Obtenga electrolitos al inicio y durante el tratamiento y corrija los electrolitos según esté clínicamente indicado.

Lo siguiente puede aumentar el riesgo de prolongación de QTc cuando los pacientes estén tomando SIRTURO:

- Uso con otros medicamentos prolongadores del QTc
- Un historial de Torsade de Pointes (taquicardia ventricular polimorfa)
- Un historial de síndrome de QTc 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

Suspenda el uso de SIRTURO si el paciente presenta lo siguiente:

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

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

5.2 Desequilibrio de la mortalidad en los ensayos clínicos

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 (Estudio 1: sobre la base del período de visita a las 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. En un ensayo controlado activo posterior en adultos (Estudio 4), se produjeron fallecimientos en la semana 132 en 11/211 (5.2 %) pacientes del grupo de tratamiento con SIRTURO de 40 semanas, en 8/202 (4 %) pacientes del grupo de tratamiento de control activo, incluidos cuatro de 29 pacientes que recibieron SIRTURO como parte de un tratamiento de rescate, y en 2/143 (1.4 %) pacientes del grupo de tratamiento con SIRTURO de 28 semanas [*consulte Reacciones adversas (6.1)*].

5.3 Riesgo de desarrollo de resistencia a la bedaquiline

Existe un potencial de desarrollo de resistencia a la bedaquiline en *M. tuberculosis* [*consulte Microbiología (12.4)*]. La bedaquiline solo debe usarse en un régimen de combinación apropiado para el tratamiento de la TB pulmonar debido a *M. tuberculosis* resistente al menos a la rifampin e isoniazid, para reducir el riesgo de desarrollo de resistencia a bedaquiline [*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 TB en comparación con otros medicamentos utilizados para tratar la TB 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 transaminasa están acompañadas por una elevación de la bilirrubina mayor al doble del límite máximo normal
- las elevaciones de transaminasa son mayores que ocho veces el límite máximo normal
- las elevaciones de transaminasa son mayores que cinco veces el límite máximo normal y persisten más allá de dos semanas

5.5 Interacciones farmacológicas

Inductores de CYP3A4

La coadministración de SIRTURO con un inductor moderado o fuerte del CYP3A4 disminuye la exposición sistémica de la bedaquiline y puede reducir el efecto terapéutico de SIRTURO. Evite la coadministración de SIRTURO con inductores moderados o potentes del CYP3A4, como efavirenz y rifamycins (es decir, rifampin, rifapentine y rifabutin) [*consulte Interacciones farmacológicas (7.1)*].

Inhibidores de CYP3A4

La coadministración de SIRTURO con inhibidores de CYP3A4 aumenta la exposición sistémica de la bedaquiline, lo que podría aumentar el riesgo de sufrir reacciones adversas. Vigile estrechamente la seguridad del paciente (por ejemplo, la función hepática) cuando SIRTURO se coadministra con inhibidores de CYP3A4 [*consulte Interacciones farmacológicas (7.1)*].

6 REACCIONES ADVERSAS

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

- Prolongación de QTc [*consulte Advertencias y precauciones (5.1) y Farmacología clínica (12.2)*]
- Desequilibrio de la mortalidad en ensayos clínicos [*consulte Advertencias y Precauciones (5.2)*]
- 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. Consulte la información de prescripción de los medicamentos usados en combinación con SIRTURO para conocer las respectivas reacciones adversas.

Experiencia en estudios clínicos en adultos

Las reacciones adversas de SIRTURO se identificaron a partir de los datos de seguridad de 335 pacientes que recibieron SIRTURO durante ocho semanas (Estudio 2) y 24 semanas (Estudios 1 y 3), y 354 pacientes que recibieron SIRTURO durante 40 o 28 semanas (Estudio 4). En estos estudios, los pacientes recibieron SIRTURO en combinación con otros medicamentos antimicobacterianos.

Los estudios 1 y 2 fueron ensayos aleatorios, doble ciego, controlados con placebo en pacientes recientemente diagnosticados con TB pulmonar debido a *M. tuberculosis* resistente al menos a rifampin e isoniazid. El estudio 3 fue un estudio abierto, no comparativo, con SIRTURO administrado como parte de un régimen terapéutico individualizado en pacientes previamente tratados con tuberculosis pulmonar debida a *M. tuberculosis* resistente al menos a rifampin e isoniazid, incluidos pacientes resistentes a inyectables de segunda línea o fluroquinolonas.

En el estudio 1, el 35 % de los participantes eran negros, el 17 % eran hispanos, el 13 % eran blancos, el 9 % eran asiáticos y el 26 % eran de otra raza. Ocho de los 79 (10 %) pacientes en el grupo de SIRTURO y 16 de los 81 pacientes (20 %) 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.

El estudio 4 fue un ensayo abierto, aleatorizado, de control activo en pacientes con TB pulmonar debida a *M. tuberculosis* resistente al menos a la rifampin que evaluó un grupo de 40 semanas de SIRTURO en combinación con otros medicamentos antimicobacterianos administrados por vía oral en comparación con un grupo de control activo de 40 semanas que incluía un medicamento antimicobacteriano inyectable en combinación con otros medicamentos antimicobacterianos administrados por vía oral. En el ensayo también se evaluó una sección de 28 semanas que incluía SIRTURO, un inyectable y otros medicamentos antimicobacterianos, pero el reclutamiento se interrumpió antes de tiempo debido a cambios en el tratamiento estándar. En la población tratada en las dos secciones de 40 semanas (N=413), la mediana de edad fue de 32.8 años, el 61 % eran hombres, el 46 % asiáticos, el 36 % negros, el 18 % blancos y el 16 % eran pacientes infectados con VIH.

Reacciones adversas comunes

La Tabla 3 presenta reacciones adversas seleccionadas que se produjeron con mayor frecuencia en la sección de SIRTURO que en la sección de placebo en el Estudio 1. Las reacciones adversas más comunes informadas en el 10 % o más de los pacientes tratados con SIRTURO y que ocurrieron con más frecuencia que en la sección de placebo fueron náuseas, artralgia, dolor de cabeza, hemoptisis y dolor en el pecho.

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 en el 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.

Elevaciones de transaminasas

Tanto en el Estudio 1 como en el Estudio 2, se desarrollaron elevaciones de transaminasa 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.

En el Estudio 4, durante la fase de tratamiento, se produjeron elevaciones de las transaminasas de al menos 3 veces el límite superior de la normalidad en 45/211 (21 %) en el grupo de tratamiento de 40 semanas con SIRTURO, 45/202 (22 %) en el grupo de comparador activo de 40 semanas y 23/143 (16 %) en el grupo de tratamiento con SIRTURO de 28 semanas.

La Tabla 4 presenta reacciones adversas seleccionadas que se produjeron en el 5 % o más de los pacientes que recibieron SIRTURO en combinación con otros medicamentos antimicobacterianos en la sección de SIRTURO de 40 semanas en el Estudio 4. Las reacciones adversas más frecuentes notificadas en el 10 % o más de los pacientes en la sección de 40 semanas con SIRTURO fueron prolongación del QTc, náuseas, vómitos, artralgia, aumento de las transaminasas, dolor abdominal, prurito, mareos, cefalea, dolor en el pecho, sarpullido, insomnio, piel seca y palpitaciones.

Tabla 4: Reacciones adversas seleccionadas que se produjeron en el 5 % o más de los pacientes que recibieron la pauta de 40 semanas de SIRTURO en el Estudio 4

Reacciones adversas	SIRTURO ^a N=211 n (%)	Control activo ^{b,c} N=202 n (%)
Prolongación de QTc	128 (61)	113 (56)
Náuseas	114 (54)	126 (62)
Vómitos	112 (53)	125 (62)
Artralgia	93 (44)	67 (33)
Aumento de transaminasas ^d	63 (30)	59 (29)
Dolor abdominal ^e	60 (28)	48 (24)
Prurito ^f	58 (27)	44 (22)
Mareos	37 (18)	42 (21)
Dolor de cabeza	36 (17)	36 (18)
Dolor en el pecho	33 (16)	24 (12)
Sarpullido ^g	30 (14)	17 (8)
Insomnio	30 (14)	19 (9)
Piel seca	25 (12)	16 (8)
Palpitaciones	21 (10)	13 (6)
Mialgia	19 (9)	6 (3)
Parestesia	16 (8)	8 (4)
Diarrea	12 (6)	17 (8)

^a 40 semanas, bedaquiline, levofloxacin, clofazimine, ethambutol y pyrazinamide, complementados con altas dosis de isoniazid y prothionamide en las primeras 16 semanas (fase intensiva).

^b Tratamiento de control de 40 semanas de moxifloxacin o levofloxacin, clofazimine, ethambutol y pyrazinamide, complementados con kanamycin inyectable, altas dosis de isoniazid y prothionamide en las primeras 16 semanas (fase intensiva).

^c El Estudio 4 no se diseñó para evaluar comparaciones significativas de la incidencia de reacciones adversas en los grupos de tratamiento con SIRTURO y de control activo.

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

^e Los términos representados por “dolor abdominal” incluían dolor abdominal, dolor abdominal superior, dolor abdominal inferior y sensibilidad abdominal.

^f Los términos representados por “prurito” incluían prurito, prurito generalizado y sarpullido pruriginoso.

^g Los términos representados por “sarpullido” incluían sarpullido, sarpullido papular y sarpullido maculopapular.

En la sección de 28 semanas que contenía SIRTURO (N=143), en la que SIRTURO se utilizó en combinación con otros medicamentos antimicobacterianos, las reacciones adversas seleccionadas más frecuentes (superiores al 10 %) fueron prolongación del QTc (56 %), artralgia (55 %), náuseas (43 %), vómitos (29 %), prurito (25 %), aumento de las transaminasas (21 %), mareos (21 %), dolor en el pecho (17 %), dolor abdominal (17 %), cefalea (16 %), sarpullido (12 %) y hemoptisis (11 %).

Desequilibrio de la mortalidad en los estudios clínicos

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 %) frente a 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 TB. Se produjo una muerte durante el período de tratamiento de 24 semanas con SIRTURO. El tiempo intermedio de muerte para los

ocho pacientes restantes 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 abierto, 16/233 (6.9 %) pacientes fallecieron. La causa más común de muerte según lo informado por el investigador fue la tuberculosis (nueve pacientes).

En el Estudio 4, los pacientes asignados originalmente a regímenes que no contenían SIRTURO podían recibir SIRTURO como terapia de rescate cuando el tratamiento original no se toleraba o era ineficaz. En la semana 132, se observaron muertes en 11/211 (5.2 %) pacientes de la sección de 40 semanas de SIRTURO frente a 8/202 (4.0 %) pacientes de la sección de control activo de 40 semanas. En la sección de SIRTURO de 40 semanas, la causa más frecuente de muerte estuvo relacionada con la tuberculosis (cinco pacientes). En la sección de control activo de 40 semanas, que incluyó a cuatro de los 29 pacientes que recibieron SIRTURO como parte de un tratamiento de rescate, la causa más frecuente de muerte estuvo relacionada con enfermedades respiratorias (por ejemplo, tuberculosis, neumonía lobar, dificultad respiratoria en un paciente VIH positivo). La diferencia ajustada en la proporción de reacciones adversas mortales entre la sección de SIRTURO de 40 semanas y la sección de control activo de 40 semanas fue del 1.2 % [IC del 95 % (-2.8 %; 5.2 %)]. En la sección de SIRTURO de 28 semanas, en la semana 132 fallecieron 2/143 (1.4 %) pacientes; una de las dos muertes también estaba relacionada con la tuberculosis. La mortalidad global de los pacientes tratados con SIRTURO fue de 17/383 (4.4 %).

Experiencia de ensayos clínicos en pacientes pediátricos

La evaluación de la seguridad de SIRTURO en pacientes pediátricos se basa en los datos de 45 pacientes pediátricos de un ensayo en curso de un solo grupo, abierto y de varias cohortes.

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 TB pulmonar confirmada o probable debida a *M. tuberculosis* resistente al menos a la rifampin 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 antecedentes [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 notificaron muertes durante el estudio (análisis de la semana 120). 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 TB pulmonar confirmada o probable debida a *M. tuberculosis* resistente al menos a la rifampin 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 antecedentes [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 antecedentes. Entre estos 15 pacientes pediátricos, no se notificaron muertes durante el estudio (análisis de la semana 120).

Pacientes pediátricos (de 2 años a menos de 5 años de edad)

En la tercera cohorte se inscribieron 15 pacientes de 2 a menos de 5 años de edad con TB pulmonar confirmada o probable debida a *M. tuberculosis* resistente al menos a la rifampin que recibieron SIRTURO (80 a 120 mg una vez al día durante las primeras 2 semanas y 40 y a 60 mg 3 veces/semana durante las siguientes 22 semanas según el peso) en combinación con un régimen de antecedentes [consulte Estudios clínicos (14.2)].

La reacción adversa más frecuente fueron los vómitos en 3/15 (20 %) pacientes. Entre estos 15 pacientes pediátricos, no se notificaron muertes durante el tratamiento con SIRTURO (análisis de la semana 24).

7 INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

7.1 Efecto de otros medicamentos sobre SIRTURO

Inductores potentes y moderados de CYP3A4

La coadministración de SIRTURO con inductores moderados o potentes de CYP3A4 puede disminuir la exposición sistémica de la bedaquiline. Evite la coadministración de SIRTURO con inductores potentes o moderados de CYP3A4 [consulte Farmacología clínica (12.3)].

Inhibidores de CYP3A4

La coadministración de SIRTURO con inhibidores de CYP3A4 aumenta la exposición sistémica de la bedaquiline, lo que podría aumentar el riesgo de sufrir reacciones adversas. Vigile estrechamente la seguridad del paciente (por ejemplo, la función hepática) cuando SIRTURO se coadministra con inhibidores de CYP3A4. No es necesario ajustar la dosis de SIRTURO cuando se coadministra con inhibidores CYP3A4 [consulte Farmacología Clínica (12.3)].

7.2 Otros medicamentos antibacterianos

No es necesario hacer un ajuste de la dosis de isoniazid o pyrazinamide durante la coadministración con SIRTURO.

En un ensayo clínico controlado con placebo en pacientes adultos, se observó que no hay un impacto importante de la coadministración de SIRTURO en la farmacocinética de ethambutol, kanamycin, pyrazinamide, ofloxacin o cycloserine.

7.3 Medicamentos que prolongan el intervalo QTc

En ensayos clínicos con pacientes adultos, se observó una prolongación adicional del intervalo QTc durante el tratamiento combinado con SIRTURO y otros medicamentos prolongadores del QTc.

En el Estudio 3, el uso simultáneo de clofazimine con SIRTURO produjo una prolongación del QTc: los aumentos promedios de QTc fueron más grandes en los 17 sujetos que estaban tomando clofazimine con bedaquiline en la semana 24 (cambio promedio del día 1 de 32 ms) que en los sujetos que no estaban tomando clofazimine con bedaquiline en la semana 24 (cambio promedio del día 1 de 12 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 QTc mayor de 500 ms [*consulte Advertencias y precauciones (5.1) y Farmacología clínica (12.2)*]. La monitorización del ECG debe realizarse antes del inicio y en el momento previsto de máximo aumento del intervalo QTc de los medicamentos prolongadores del QTc administrados concomitantemente.

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 embarazadas 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 TB 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 bedaquiline 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 de base estimado de defectos significativos de nacimiento y aborto espontáneo para las poblaciones indicadas. Todos los embarazos tienen un riesgo de base 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 TB 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

Se trataron ratas preñadas con bedaquiline con dosis de 5, 15 y 45 mg/kg (aproximadamente 0.7, 2 y 6 veces la dosis clínica en función de las comparaciones de AUC) durante el período de organogénesis (días de gestación 6 a 17, inclusive). Se trataron conejas preñadas con bedaquiline con dosis de 10, 30 y 100 mg/kg (aproximadamente 0.05, 0.2 y 1.5 veces la dosis clínica en función de las comparaciones de AUC) durante el período de organogénesis (días de gestación 6 a 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 los riesgos

Los datos de un estudio clínico de lactancia publicado demuestran concentraciones más altas de bedaquiline en la leche materna en comparación con el plasma materno, lo que sugiere que la bedaquiline se acumula en la leche materna (*consulte Datos*). Los datos son insuficientes para determinar los efectos del medicamento en los lactantes. No se dispone de datos sobre los efectos del medicamento en la producción de leche. Debido al potencial de reacciones adversas graves en un lactante, incluida la hepatotoxicidad, advierta a los pacientes que no se recomienda la lactancia materna durante el tratamiento con SIRTURO y durante 27.5 meses (5 veces la vida media) después de la última dosis, a menos que no se disponga de fórmula para lactantes.

Consideraciones clínicas

Si un bebé se expone a bedaquiline a través de la leche materna, contrólole para detectar signos de reacciones adversas relacionadas con la bedaquiline, como hepatotoxicidad [*consulte Reacciones adversas (6)*].

Datos

Se realizó un estudio clínico de lactancia en dos mujeres lactantes que tenían aproximadamente 7 semanas de posparto. Los niveles de bedaquiline y M2, su metabolito activo, se midieron entre aproximadamente 27 y 48 horas después de la última dosis de bedaquiline, y las concentraciones de bedaquiline y M2 oscilaron entre 2.61 y 8.11 mg/l y entre 0.27 y 0.81 mg/l, respectivamente. Las relaciones entre leche y plasma para bedaquiline y M2 entre 27 y 48 horas después de la última dosis de bedaquiline oscilaron aproximadamente entre 19 y 29 y entre 4 y 6, respectivamente.

8.4 Uso pediátrico

No se ha establecido la seguridad y eficacia de SIRTURO en pacientes pediátricos de 2 años de edad en adelante y con un peso de al menos 8 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 45 pacientes pediátricos de 2 años a menos de 18 años de edad con TB confirmada o probable causada por *M. tuberculosis* resistente al menos a la rifampin que fueron tratados con SIRTURO durante 24 semanas en combinación con un régimen de antecedentes [*consulte Posología y forma de administración (2.4); Reacciones adversas (6.1), Farmacología clínica (12.3) y Estudios clínicos (14.2)*].

No se ha establecido la seguridad, eficacia y posología de SIRTURO en pacientes pediátricos menores de 2 años de edad o con un peso inferior a 8 kg.

8.5 Uso geriátrico

Los estudios clínicos de SIRTURO no incluyeron una cantidad suficiente de pacientes mayores de 65 años para determinar si estos pacientes responden de manera diferente a los pacientes adultos más jóvenes [*consulte Farmacología clínica (12.3)*].

8.6 Insuficiencia hepática

Se evaluó la farmacocinética de bedaquiline 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 insuficiencia hepática grave 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 bedaquiline 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 grave 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.

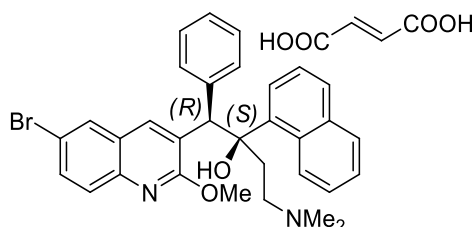
10 SOBREDOSIS

No hay experiencia con el tratamiento de la sobredosis aguda con SIRTURO. Tome medidas generales para apoyar las funciones vitales básicas, incluso el control de los signos vitales y ECG (intervalo QTc) 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 bedaquiline está muy fijada a las proteínas, es poco probable que la diálisis elimine de manera significativa la bedaquiline del plasma.

11 DESCRIPCIÓN

SIRTURO® contiene bedaquiline fumarate, un medicamento antimicobacteriano a base de diarilquinolinas para administración oral. Cada comprimido de SIRTURO 20 mg contiene 20 mg de bedaquiline (equivalente a 24.18 mg de bedaquiline fumarate). Cada comprimido de SIRTURO 100 mg contiene 100 mg de bedaquiline (equivalente a 120.89 mg de bedaquiline fumarate).

El bedaquiline fumarate es un polvo blanco o casi blanco que es prácticamente insoluble en un medio acuoso. El nombre químico del bedaquiline fumarate 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 $C_{32}H_{31}BrN_2O_2 \cdot C_4H_4O_4$ y un peso molecular de 671.58 (555.50 + 116.07). La estructura molecular del bedaquiline fumarate es la siguiente:



Los comprimidos de SIRTURO 20 mg contienen los siguientes componentes 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 componentes inactivos: dióxido de silicona 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 bedaquiline es un medicamento antimicobacteriano a base de diarilquinolinas [*consulte Microbiología (12.4)*].

12.2 Farmacodinámica

La bedaquiline tiene actividad contra *M. tuberculosis*. No se pretende que el metabolito principal, M2, contribuya significativamente a la eficacia clínica dada su baja exposición promedio (23 % al 31 %) en seres humanos y la baja actividad antimicobacteriana (3 a 6 veces menor) en comparación con el compuesto original. Sin embargo, las concentraciones plasmáticas de M2 se correlacionan con la prolongación de QTc.

Electrofisiología cardíaca

En el Estudio 1, el aumento promedio más grande en QTc durante las 24 semanas del tratamiento con SIRTURO fue de 16 ms en comparación con 6 ms en el grupo de tratamiento con placebo (en la semana 18). Una vez finalizado el tratamiento con SIRTURO, el QTc disminuyó gradualmente y el valor medio fue similar al del grupo de placebo en la semana 60 del estudio.

En el Estudio 4, el cambio medio desde el valor inicial en el QTc para la sección que contenía SIRTURO fue de 22 ms (IC del 95 %: 19; 24) en la semana 2 (es decir, al final del periodo de carga de 2 semanas de SIRTURO), y 8 ms (IC del 95 %: 2; 13) en el subgrupo de la sección de control que contenía levofloxacin.

En el Estudio 4, la media del QTc aumentó con respecto a los valores iniciales durante las primeras 12 semanas, tanto en la sección que contenía SIRTURO como en la sección de control que no contenía SIRTURO, cuando se alcanzó una meseta. El mayor aumento medio del QTc con respecto a los valores iniciales fue de 35 ms (IC del 95 %: 32 a 38 ms) para la sección que contiene SIRTURO y 28 ms (IC del 95 %: 21 a 34 ms) para el subgrupo de la sección de control que contenía levofloxacin [*consulte Advertencias y precauciones (5.1) e Interacciones farmacológicas (7.3)*].

12.3 Farmacocinética

Parámetros farmacocinéticos (FC)

Las propiedades farmacocinéticas de la bedaquiline se resumen en la Tabla 5 como media (SD) en pacientes adultos.

Tabla 5: Parámetros farmacocinéticos derivados del modelo de bedaquiline y M2 (media [SD]) después de múltiples dosis de SIRTURO al régimen posológico recomendado

Parámetros farmacocinéticos	Bedaquiline
Absorción	
Efecto de los alimentos	La comida rica en grasas (22 gramos de grasa, 558 Kcal totales) aumentó la $C_{\text{máx}}$ y el AUC en 2 veces. Por lo tanto, SIRTURO debe tomarse con la comida para mejorar su biodisponibilidad oral.
$T_{\text{máx}}$	Alrededor de 5 horas después de la administración de una dosis única por vía oral de SIRTURO
$C_{\text{máx}}$ de bedaquiline	Semana 2: 3060 (1124) ng/ml Semana 24: 1838 (684) ng/ml Semana 40: 1787 (666) ng/ml
$C_{\text{máx}}$ de M2	Semana 2: 326 (135) ng/ml Semana 24: 234 (85) ng/ml Semana 40: 246 (103) ng/ml
Exposición	
AUC _{168 h} de bedaquiline (AUC _{24 h} para la semana 2)	Semana 2: 41510 (15064) ng.h/ml Semana 24: 163924 (55710) (ng.h/ml) Semana 40: 168376 (74476) ng.h/ml
AUC _{168 h} de M2 (AUC _{24 h} para la semana 2)	Semana 2 7267 (3029) ng.h/ml Semana 24: 37255 (13998) ng.h/ml Semana 40: 39540 (17220) ng.h/ml
Distribución	
Porcentaje unido a la proteína plasmática humana	superior al 99.9 %.
Volumen central aparente de distribución	aproximadamente 117 litros.
Proporcionalidad	La $C_{\text{máx}}$ y el AUC aumentaron proporcionalmente hasta 700 mg (1.75 veces la dosis de carga de 400 mg).
Eliminación	Después de alcanzar la $C_{\text{máx}}$, las concentraciones de bedaquiline disminuyen triexponencialmente.
Depuración aparente de la bedaquiline	2.62 l/h

Depuración aparente de M2	4.95 l/h
Vida media terminal	~ 5.5 meses tanto para la bedaquiline como para N metabolito monodesmetilado (M2)
Metabolismo	Metabolizado a M2 por CYP3A4; Exposición relativa M2 frente a bedaquiline: 23 %~31 %
Excreción	
Ruta principal de excreción	La excreción fecal es la principal vía de eliminación
% excretado sin cambios en la orina	inferior o igual al 0.001 % de la dosis en estudios clínicos

DE=Desviación estándar

Poblaciones específicas

Pacientes con 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 bedaquiline y M2 ($AUC_{672\text{ h}}$) fue aproximadamente el 20 % inferior en comparación con adultos sanos. No se ha estudiado SIRTURO en pacientes con insuficiencia hepática grave [consulte Advertencias y precauciones (5.4) Uso en poblaciones específicas (8.6)].

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

En un análisis farmacocinético poblacional de pacientes adultos con 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 bedaquiline. Por lo tanto, no se espera que la insuficiencia renal leve a moderada tenga un efecto clínicamente relevante en la exposición a la bedaquiline. Sin embargo, en pacientes con insuficiencia renal grave o con enfermedad renal en etapa terminal que requieren hemodiálisis o diálisis peritoneal, las concentraciones de bedaquiline 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 bedaquiline 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)].

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

Raza o grupo étnico: En un análisis farmacocinético poblacional de pacientes adultos con TB tratados con SIRTURO, se pudo averiguar que la exposición sistémica (AUC) a bedaquiline fue el 34 % inferior en pacientes negros que en pacientes de otras categorías raciales. Esta menor exposición a la bedaquiline en los pacientes negros no se asoció a una menor eficacia en los ensayos clínicos.

Coinfección de VIH: La exposición a la bedaquiline en pacientes coinfectados con VIH fue similar a la de los pacientes no infectados con VIH.

Pacientes geriátricos: Existen datos limitados sobre el uso de SIRTURO en pacientes de 65 años de edad o más con TB.

En un análisis farmacocinético poblacional de pacientes adultos con TB tratados con SIRTURO, fue posible averiguar que la edad no influye en la farmacocinética de la bedaquiline. En cinco pacientes de 65 a 69 años de edad, la exposición sistémica a la bedaquiline fue similar a la de otros adultos.

Pacientes pediátricos:

Pacientes pediátricos de 12 años a menos de 18 años con TB debida a M. tuberculosis resistente al menos a rifampin

Los parámetros farmacocinéticos de bedaquiline 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 dos semanas y 200 mg tres veces/semana durante las siguientes 22 semanas) en combinación con un régimen de antecedentes fueron comparables a los de los adultos. No hubo impacto del peso corporal sobre la farmacocinética de bedaquiline en esta cohorte.

Pacientes pediátricos de 5 años a menos de 12 años con TB debida a M. tuberculosis resistente al menos a rifampin

Quince pacientes pediátricos (peso corporal al inicio del estudio: 14 a 36 kg) que recibieron SIRTURO (200 mg una vez al día durante las primeras dos semanas y 100 mg tres veces/semana durante las siguientes 22 semanas) en combinación con un régimen de antecedentes. De estos 15 pacientes pediátricos, se obtuvieron datos farmacocinéticos completos para 10 pacientes con la pauta posológica de SIRTURO antes mencionada. En nueve de estos 10 pacientes pediátricos que pesaban al menos 15 kg al inicio del estudio, la $C_{m\acute{a}x}$ media y $AUC_{24\ h}$ de bedaquiline fueron similares a las de aquellos pacientes adultos que recibieron el régimen posológico para adultos recomendado. En uno de estos 10 pacientes pediátricos que pesaban 14 kg al inicio del estudio, la $C_{m\acute{a}x}$ media y el $AUC_{24\ h}$ de bedaquiline fueron 3.8 y 2.6 veces más altos, respectivamente, que la $C_{m\acute{a}x}$ media y el $AUC_{24\ h}$ en pacientes adultos 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.

Pacientes pediátricos de 2 años a menos de 5 años con TB debida a M. tuberculosis resistente al menos a rifampin

Quince pacientes pediátricos (peso corporal al inicio del estudio: 10 a 16 kg) recibieron SIRTURO en una dosis de 8 mg/kg una vez al día durante 2 semanas (intervalo de dosis: 80 a 120 mg; régimen de dosis no aprobado) seguido de 4 mg/kg tres veces por semana (intervalo de dosis: 40 a 60 mg;

régimen de dosis no aprobado) en combinación con un régimen de antecedentes. Los resultados mostraron que los pacientes pediátricos que recibieron las pautas posológicas utilizadas en este estudio pediátrico tenían unos valores medios de $C_{\text{máx}}$ y $AUC_{24\text{ h}}$ de bedaquiline similares a los de los pacientes adultos que recibieron la pauta posológica recomendada para adultos [*consulte Uso en poblaciones específicas (8.4)*].

Los regímenes de dosis recomendados para pacientes pediátricos de 8 kg a menos de 15 kg de peso difieren de los utilizados en el estudio clínico pediátrico. En pacientes pediátricos de 8 kg a menos de 15 kg de peso, las pautas posológicas recomendadas [*consulte Posología y forma de administración (2.4)*] se determinaron utilizando un método de modelización y simulación farmacocinética basado en datos farmacocinéticos clínicos para alcanzar exposiciones comparables a las observadas en adultos tratados con SIRTURO tabletas [*consulte Uso en poblaciones específicas (8.4)*].

Consulte la Tabla 6 para obtener un resumen de los parámetros farmacocinéticos en la semana 12 en pacientes pediátricos de 2 años a menos de 18 años de edad.

Tabla 6: Parámetros farmacocinéticos de bedaquiline después de la administración de dosis repetidas de SIRTURO a pacientes pediátricos de 2 a menos de 18 años de edad en la semana 12 administrada con alimentos

Parámetro farmacocinético	Bedaquiline Media (SD)		
	De 14 años a menos de 18 años (N=15)	De 5 años a menos de 12 años (N=10)	De 2 años a menos de 5 años de edad (N=15)
$AUC_{24\text{ h}}$ (ng•h/ml)	26,300 (10,300)	32,200 (16,300)	26,700 (7,270) ^a
$C_{\text{máx}}$ (ng/ml)	1,800 (736)	2,430 (1,670)	1,810 (872)
$T_{\text{máx}}$ (h) ^b	4 (2 a 8)	4 (2 a 8)	6 (2 a 24)
$C_{\text{mín}}$ (ng/ml)	544 (263)	461 (173)	486 (161)

DE=Desviación estándar

^a N=10

^b Mediana (rango)

Estudios de interacciones farmacológicas

In vitro, la bedaquiline no inhibió 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 bedaquiline es un sustrato in vitro de CYP3A4 y, debido a esto, se realizaron los siguientes estudios clínicos de interacción farmacológica.

Estudios clínicos

Ketoconazole: La coadministración de bedaquiline de dosis múltiples (400 mg una vez al día durante 14 días) y ketoconazole de dosis múltiples (una vez al día de 400 mg durante 4 días) en sujetos sanos aumento la $AUC_{24\text{ h}}$, $C_{\text{máx}}$ y $C_{\text{mín}}$ de bedaquiline en un 22 % (IC del 90 % [12; 32]),

9 % (IC del 90 % [-2, 21]) y 33 % (IC del 90 % [24, 43]) respectivamente [*consulte Interacciones farmacológicas (7.1) y (7.3)*].

Clarithromycin: La coadministración de una dosis única de 100 mg de SIRTURO con clarithromycin en estado estable en adultos sanos aumentó la media [IC del 90 %] de la exposición a bedaquiline AUC_{240 h} en un 14 % [9 %; 19 %].

Clofazimine: En el Estudio 3, la coadministración a largo plazo de clofazimine y SIRTURO, como parte de una terapia combinada de hasta 24 semanas, no afectó a la exposición a la bedaquiline.

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

Agentes antibacterianos: La combinación de bedaquiline 400 mg de múltiple dosis una vez al día con isoniazid/pyrazinamide de múltiple dosis (300 mg/2000 mg una vez al día) en sujetos adultos sanos no produjo cambios clínicamente relevantes en la exposición (AUC) a bedaquiline, isoniazid o pyrazinamide [*consulte Interacciones farmacológicas (7.2)*].

En un estudio controlado con placebo en pacientes adultos, no se observó un impacto importante de la coadministración de bedaquiline en la farmacocinética de ethambutol, kanamycin, pyrazinamide, ofloxacin o cycloserine

Lopinavir/ritonavir: En un estudio de interacción farmacológica en adultos sanos de bedaquiline 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 bedaquiline aumentó en un 22 % (IC del 90 % [11; 34]) mientras que la C_{máx} promedio no se vio sustancialmente afectada. En el Estudio 4, la coadministración de SIRTURO con lopinavir/ritonavir en pacientes coinfectados con VIH aumentó la exposición a la bedaquiline, con un aumento estimado del 68 % [IC del 90 % (29 %; 117 %)] en la media del AUC_{168 h} en la semana 24 y del 72 % [IC del 90 % (32 %; 123 %)] en la semana 40, en pacientes negros VIH positivos tratados con lopinavir/ritonavir (N=16) en comparación con pacientes negros VIH positivos y negativos sin tratamiento con lopinavir/ritonavir (N=67) [*consulte Interacciones farmacológicas (7.1)*].

Nevirapine: La coadministración de múltiples dosis de nevirapine de 200 mg dos veces al día durante 4 semanas en pacientes adultos infectados con VIH con una única dosis de bedaquiline 400 mg no ocasionó cambios clínicamente relevantes en la exposición a bedaquiline. En el Estudio 4, la coadministración de nevirapine y SIRTURO como parte del tratamiento combinado durante un máximo de 40 semanas en pacientes coinfectados con VIH, dio lugar a una disminución del 29 % [IC del 90 % (0; 50 %)] en la exposición a la bedaquiline (AUC_{168 h}).

Efavirenz: La coadministración de una dosis única de bedaquiline 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 bedaquiline; la C_{máx} de bedaquiline no se alteró. El AUC y la C_{máx} del

metabolito primario de bedaquiline (M2) aumentaron en un 70 % y 80 %, respectivamente. No se ha evaluado el efecto de efavirenz sobre la farmacocinética de bedaquiline y M2 tras la administración en estado estacionario de bedaquiline [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 bedaquiline 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 CIM de bedaquiline 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 CIM de bedaquiline, lo que da como resultado CIM 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 bedaquiline, lo que causa CIM de bedaquiline que oscilan entre 0.25 y 0.5 microgramos por ml.

Los aislados de *M. tuberculosis* que desarrollaron un aumento de al menos 4 veces en la CIM de bedaquiline 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 clofazimine. Los aislados que son fenotípicamente resistentes a la bedaquiline deben analizarse para determinar la resistencia cruzada a la clofazimine, si la clofazimine se considera parte del régimen de tratamiento. En los Estudios 2, 3 y 4 no hubo una relación clara entre la presencia de mutaciones de *Rv0678* al inicio del estudio y el resultado del tratamiento.

Actividad antimicrobiana

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

En la Tabla 7 a continuación, se muestran las CIM 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 y de pacientes en la sección de SIRTURO de 40 semanas del Estudio 4 en la semana 76. Según los datos disponibles, no hubo una relación entre los resultados microbiológicos deficientes relacionados y la CIM basal de bedaquiline.

Tabla 7: Tasas de conversión de cultivos en los grupos de tratamiento con SIRTURO en la semana 24 (Estudio 1 y 3) y en la semana 76 (Estudio 4), por CIM inicial de bedaquiline (población mITT)^a

CIM de bedaquiline al inicio del tratamiento (microgramos/ml)	Grupo de tratamiento con SIRTURO Índice de conversión del cultivo en la semana 24 (Estudio 1 y Estudio 3) n/N (%)	Grupo de tratamiento SIRTURO Tasa de conversión de cultivos a las 76 semanas (Estudio 4, sección de 40 semanas) ^b n/N (%)
≤0.008	2/2 (100)	5/5 (100)
0.015	13/15 (86.7)	26/26 (100)
0.03	36/46 (78.3)	67/69 (97.1)
0.06	82/107 (76.6)	51/51 (100)
0.12	36/42 (85.7)	20/20 (100)
0.25	3/4 (75.0)	2/2 (100)
0.5	5/6 (83.3)	0
≥1	0/1 (0)	0

N=número de pacientes con datos por categoría de valores iniciales de CIM de BDQ; n=número de pacientes con conversión de cultivos; CIM=concentración inhibidora mínima.

^a Agar 7H11. Los pacientes que abandonaron prematuramente el tratamiento se clasificaron como con cultivo convertido (o no) en función de los datos disponibles. Se utilizaron todos los datos disponibles, independientemente de los cambios de tratamiento.

^b Además, en la semana 76 de la sección de SIRTURO de 40 semanas, había 6 pacientes para los que no se disponía de datos iniciales de CIM. Los 6 pacientes tuvieron cultivos convertidos.

Diecinueve pacientes de la población de eficacia del Estudio 3 tenían resultados de las pruebas de susceptibilidad a la bedaquiline de aislamientos genótipicamente idénticos emparejados de *M. tuberculosis* (inicial y posterior al inicio, todos en la semana 24 o posterior). Doce de los 19 tuvieron un aumento posterior al inicio ≥ 4 veces en la CIM de bedaquiline. Se realizó la secuenciación del genoma completo de nueve de estos 12 aislados posteriores al inicio y no se encontraron mutaciones en el operón de ATP sintasa. Se encontró que los nueve tenían una mutación en *Rv0678*. Once de los doce (11/12) aumentos de la CIM de bedaquiline se observaron en pacientes con cepas que también mostraron un aumento de la CIM a fluoroquinolonas o inyectables de segunda línea.

Según los datos disponibles, la tasa de respuesta (criterio de valoración de conversión del cultivo de la semana 120) fue similar en pacientes con aumentos ≥ 4 veces en la CIM de bedaquiline (5/12) y pacientes con aumentos de <4 veces (3/7).

En la sección de 40 semanas de SIRTURO del Estudio 4, se dispuso de resultados de pruebas de susceptibilidad (CIM) de aislados emparejados (inicial y posterior al inicio, genótipicamente idénticos) para 30 de los 196 pacientes de la población mITT. En la semana 132, tres de cinco pacientes con un aumento ≥ 4 veces de la CIM de bedaquiline y 25 de 25 pacientes con aumentos de <4 veces tuvieron cultivos convertidos. Del mismo modo, en la sección de 28 semanas del Estudio 4, para 25 de 134 pacientes en la población mITT con aislamientos emparejados, dos de cuatro pacientes, con un aumento de ≥ 4 veces en la CIM de bedaquiline y 20 de 21 pacientes con aumentos de <4 veces tuvieron cultivos convertidos. En función de los datos limitados, no hubo una relación clara entre el CIM de bedaquiline y los resultados microbiológicos.

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 disminución de la fertilidad

La bedaquiline 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 clastogénicos 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 bedaquiline en el útero a aproximadamente el doble de la exposición humana.

13.2 Toxicología o farmacología animal

La bedaquiline es un medicamento catiónico y anfifílico 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 AUC. 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 Uso de SIRTURO en pacientes adultos con tuberculosis pulmonar

El Estudio 1 (NCT00449644, Fase 2) fue un ensayo aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo que se llevó a cabo en pacientes con tuberculosis pulmonar resistente diagnosticada por extendido de esputo recientemente diagnosticada debido a *M. tuberculosis* resistente al menos a rifampin e isoniazid. Los pacientes se asignaron aleatoriamente para recibir una combinación de SIRTURO o placebo con cinco medicamentos antimicobacterianos (es decir, ethionamide, kanamycin, pyrazinamide, ofloxacin y cycloserine/terizidone o alternativa disponible) por una duración total de 18 a 24 meses o al menos 12 meses después del primer cultivo negativo confirmado. El tratamiento fue 24 semanas de tratamiento con 400 mg de SIRTURO una vez al día durante las primeras dos semanas, seguido de 200 mg tres 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 TB pulmonar confirmada debido a *M. tuberculosis* resistente al menos a rifampin e isoniazid, 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 64 % de la población del estudio eran hombres, con una mediana de edad de 33 años, el 38 % eran negros, el 17 % hispanos, el 11 % blancos, el 11 % asiáticos y el 24 % de otra raza; y el 14 % eran VIH positivos (mediana del recuento de células CD4: 446 células/ μ L). La mayoría de los pacientes tuvo cavitación en un pulmón (62 %) y el 20 % 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 8 muestra la proporción de pacientes con conversión del cultivo de esputo en la semana 24 y la semana 120.

Tabla 8: Estado de conversión del cultivo y resultado clínico 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 [IC del 95 %] Valor p
Semana 24			
Conversión del cultivo de esputo	78 %	58 %	20.0 % [4.5 %, 35.6 %] 0.014
Fracaso del tratamiento ^a	22 %	42 %	
Fallecido	1 %	0 %	
Falta de conversión	21 %	35 %	
Suspensión	0 %	8 %	
Semana 120^b			
Conversión del cultivo de esputo	61 %	44 %	17.3 % [0.5 %, 34.0 %] 0.046
Fracaso del tratamiento ^a	39 %	56 %	
Fallecido	12 %	3 %	
Falta de conversión/recaída	16 %	35 %	
Suspensión	10 %	18 %	

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

^b 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 (NCT00449644, Fase 1) fue un estudio más pequeño controlado con placebo diseñado de modo similar al estudio 1, excepto que se administró SIRTURO o placebo únicamente durante ocho semanas en lugar de 24 semanas. Los pacientes se dividieron de manera aleatoria para recibir SIRTURO y otros medicamentos para tratar la TB pulmonar debida a *M. tuberculosis* resistente al menos a rifampin e isoniazid (grupo de tratamiento con SIRTURO) (n=23) o placebo y otros medicamentos para tratar 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 TB pulmonar confirmada debida a *M. tuberculosis* resistente al menos a rifampin e isoniazid en función del aislado de *M. tuberculosis* inicial 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 % [IC del 95 %: (-11.9 %; 41.9 %) y valor p: 0.32], respectivamente.

El Estudio 3 (NCT00910871) fue un estudio de fase 2b, no controlado, para evaluar la seguridad, tolerabilidad y eficacia de SIRTURO como parte de un régimen terapéutico individualizado en 233 pacientes con baciloscopia de esputo positiva (en los 6 meses anteriores a la evaluación) de tuberculosis pulmonar debida a *M. tuberculosis* resistente al menos a rifampin e isoniazid, incluidos pacientes con cepas resistentes a inyectables de segunda línea y/o fluoroquinolonas. Los pacientes recibieron SIRTURO durante 24 semanas en combinación con medicamentos antimicobacterianos. Una vez finalizado el tratamiento de 24 semanas con SIRTURO, todos los pacientes continuaron recibiendo su régimen de antecedentes 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 coherentes con las del Estudio 1.

El Estudio 4 (NCT02409290) fue un ensayo de fase 3, abierto, multicéntrico, controlado y aleatorizado para evaluar la eficacia y la seguridad de SIRTURO, coadministrado con otros medicamentos antituberculosos orales durante 40 semanas en pacientes con tuberculosis pulmonar con baciloscopia de esputo positiva causada por *M. tuberculosis* resistente al menos a la rifampin. Los pacientes en los que se sabía que la cepa de *M. tuberculosis* era resistente en el momento de la evaluación a los agentes inyectables de segunda línea o a las fluoroquinolonas fueron excluidos de la inscripción. Cuando las pruebas de susceptibilidad fenotípica de los aislados de referencia estuvieron disponibles tras la aleatorización, los pacientes infectados con *M. tuberculosis* resistente a los agentes inyectables de segunda línea o a las fluoroquinolonas se mantuvieron en el estudio; sin embargo, aquellos con *M. tuberculosis* resistente tanto a los inyectables de segunda línea como a las fluoroquinolonas se retiraron del estudio.

Los pacientes fueron asignados de forma aleatoria a una de cuatro secciones de tratamiento:

- Sección A (N=32), el tratamiento utilizado localmente de acuerdo con las directrices de tratamiento de la OMS de 2011 con una duración recomendada de 20 meses.

- Sección B (N=202), un tratamiento de 40 semanas de moxifloxacin (N=140) o levofloxacin (N=62), clofazimine, ethambutol y pyrazinamide, complementados con kanamycin inyectable, altas dosis de isoniazid y prothionamide en las primeras 16 semanas (fase intensiva).
- Sección C (N=211), un tratamiento de 40 semanas por vía oral de SIRTURO con levofloxacin, clofazimine, ethambutol y pyrazinamide, complementados con altas dosis de isoniazid y prothionamide en las primeras 16 semanas (fase intensiva).
- Sección D (N=143), un tratamiento de 28 semanas que consiste en SIRTURO, levofloxacin, clofazimine y pyrazinamide, complementado con kanamycin inyectable y una dosis más alta de isoniazid durante las ocho primeras semanas (fase intensiva).

Se administró SIRTURO de 400 mg una vez al día durante las primeras dos semanas y de 200 mg tres veces por semana durante las 38 semanas posteriores (en la Sección C) o 26 semanas (en la Sección D).

Todos los pacientes debían tener un seguimiento hasta la finalización del estudio en la semana 132. Durante la realización del estudio, se interrumpió la inscripción en las secciones A y D debido a cambios en el tratamiento estándar de la tuberculosis. Los pacientes ya asignados aleatoriamente a estas secciones del estudio debían completar el tratamiento y el seguimiento asignados.

El objetivo primario era evaluar si la proporción de pacientes con un resultado de eficacia favorable en la sección C no era inferior a la de la sección B en la semana 76.

La medida de eficacia primaria fue la proporción de pacientes con un resultado favorable en la semana 76. Un resultado favorable en la semana 76 se definió como los dos últimos cultivos consecutivos negativos, y sin resultado desfavorable. Un resultado desfavorable en la semana 76 se evaluó como un criterio de valoración compuesto, que abarcaba tanto aspectos clínicos como microbiológicos, tales como cambios en el tratamiento de la tuberculosis, mortalidad por todas las causas, al menos uno de los dos últimos resultados de cultivo positivos, o ningún resultado de cultivo dentro de la ventana de la semana 76. En caso de fracaso del tratamiento, recurrencia o toxicidad grave con el tratamiento asignado, se administró un tratamiento de rescate que podía incluir SIRTURO, según el criterio del investigador.

La población modificada con intención de tratamiento (mITT) fue la población de eficacia primaria e incluyó a todos los pacientes aleatorizados con un cultivo de esputo positivo para *M. tuberculosis* que fuera resistente al menos a la rifampin y no resistente tanto a los inyectables de segunda línea como a las fluoroquinolonas, según los resultados de susceptibilidad (tomados antes de la aleatorización). Un total de 196 y 187 pacientes fueron incluidos en la población mITT en la sección C y la sección B, respectivamente. En general, en ambas secciones de tratamiento, el 62 % eran hombres con una mediana de edad de 33 años, el 47 % asiáticos, el 34 % negros, el 19 % blancos y el 14 % coinfectados con VIH. La mayoría de los pacientes presentaban cavitación pulmonar (74 %), con cavidades múltiples en el 63 % y el 47 % de los pacientes de la sección C y la sección B, respectivamente. El perfil de resistencia a los medicamentos en los valores iniciales de *M. tuberculosis* para las secciones C y B fue el siguiente: El 14 % presentaba resistencia a la rifampin mientras que era sensible a la isoniazid, el 75 % presentaba resistencia a la rifampin y la

isoniazid, y el 10 % presentaba resistencia a la rifampin, la isoniazid y un inyectable de segunda línea o una fluoroquinolona.

Para los análisis de eficacia más allá de la semana 76, la recogida de datos se interrumpió en el momento en que se preveía que el último paciente reclutado llegaría a la semana 96. Por lo tanto, los datos de eficacia a largo plazo incluyen datos hasta al menos la semana 96 para todos los pacientes, y hasta la semana 132 para 146/196 (74.5 %) pacientes de la sección C y 145/187 (77.5 %) pacientes de la sección B.

La Tabla 9 muestra los resultados favorables y desfavorables en la semana 76 y en la semana 132 del Estudio 4.

Tabla 9: Resultados clínicos en la semana 76 y en la semana 132 en la población mITT del Estudio 4

	SIRTURO^a (N=196)	Control activo^b (N=187)
Resultado favorable en la semana 76 n (%)	162 (82.7)	133 (71.1)
Diferencia ^c SIRTURO ^a frente a control activo ^b (IC del 95 %)	11.0 % (2.9 %, 19.0 %)	
Resultado desfavorable en la semana 76 n (%)	34 (17.3)	54 (28.9)
Razones del resultado desfavorable hasta la semana 76 ^d		
Tratamiento modificado o ampliado	16 (8.2)	43 (23.0)
Ningún resultado de cultivo en la ventana de la semana 76	12 (6.1)	7 (3.7)
Fallecimiento hasta la semana 76	5 (2.6)	2 (1.1)
Al menos uno de los 2 últimos cultivos positivo en la semana 76	1 (0.5)	2 (1.1)
Resultado favorable en la semana 132 n (%)^e	154 (78.6)	129 (69.0)
Diferencia ^c SIRTURO ^a frente a control activo ^c (IC del 95 %)	9.0 % (0.6 %, 17.5 %)	

mITT=intención de tratamiento modificada

^a Sección C. Un régimen de 40 semanas por vía oral de SIRTURO con ofloxacina, clofazimina, etambutol y pirazinamida, complementados con altas dosis de isoniazid y prothionamida en las primeras 16 semanas (fase intensiva).

^b Tratamiento de control de 40 semanas de moxifloxacina o levofloxacina, clofazimina, etambutol, pirazinamida, complementados con kanamicina inyectable, altas dosis de isoniazid y prothionamida en las primeras 16 semanas (fase intensiva).

^c La diferencia ajustada de proporciones se estimó mediante un análisis estratificado de la diferencia de riesgo de cada estrato utilizando ponderaciones de Cochran Mantel-Haenszel. El análisis se estratificó según el protocolo de aleatorización y el estado del VIH y el recuento de células CD4.

^d Los pacientes se clasificaron por el primer acontecimiento que los hizo desfavorables. De los pacientes con un resultado desfavorable en la semana 76 en el grupo de control, 29 recibieron una modificación del tratamiento asignado que incluía SIRTURO como parte de un régimen de rescate.

^e El resultado de la semana 132 refleja el seguimiento de la eficacia hasta que el último paciente alcanzó la semana 96.

14.2 Uso de SIRTURO en pacientes pediátricos (de 2 a menos de 18 años de edad) con tuberculosis pulmonar

El ensayo pediátrico, (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 antecedentes en pacientes de 2 a menos de 18 años de edad con TB pulmonar confirmada o probable debida a *M. tuberculosis* resistente al menos a rifampin.

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 de edad. 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 dos semanas y de 200 mg tres veces por semana durante las 22 semanas posteriores, con el comprimido de 100 mg.

En el subgrupo de pacientes con TB pulmonar positiva para el cultivo de tubo indicador de crecimiento de micobacterias (MGIT) resistente al menos a rifampin en el momento basal, el tratamiento con SIRTURO dio lugar a la conversión a un cultivo negativo en el 75 % (6/8 pacientes) en la semana 24, que se mantuvo en la semana 120.

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

En la segunda cohorte, se inscribieron quince pacientes de 5 años a 10 años. La mediana de edad fue de siete 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 dos semanas y de 100 mg tres veces por semana durante las 22 semanas posteriores, con la tableta de 20 mg.

En el subgrupo de pacientes con TB pulmonar positiva para el cultivo de tubo indicador de crecimiento de micobacterias (MGIT) resistente al menos a rifampin en el momento basal, el tratamiento con SIRTURO dio lugar a la conversión a un cultivo negativo en el 100 % (3/3 pacientes) en la semana 24, que se mantuvo en la semana 120.

Pacientes pediátricos (de 2 años a menos de 5 años de edad)

En la primera cohorte, se inscribieron quince pacientes de 2 a menos de 5 años de edad. La mediana de edad fue de 4 años, el 47 % eran mujeres, el 27 % eran negros y el 73 % eran asiáticos. En el momento basal, el peso corporal osciló entre 10 kg y 16 kg. SIRTURO se administró en dosis de 8 mg/kg una vez al día durante las dos primeras semanas (intervalo de dosis: 80 a 120 mg; régimen de dosis no aprobado) seguido de 4 mg/kg tres veces por semana (intervalo de dosis: 40 a 60 mg; régimen de dosis no aprobado) seguido de 22 semanas con el comprimido de 20 mg.

En el paciente con cultivo de TMG positivo, tuberculosis pulmonar resistente al menos a rifampin en el momento basal, el tratamiento con SIRTURO dio lugar a la conversión a un cultivo negativo (1/1 paciente evaluable con cultivo de TMG) en la semana 24, que se mantuvo en la semana 120.

16 PRESENTACIÓN/ALMACENAMIENTO Y MANIPULACIÓN

16.1 Presentación

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 casi blanco 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 frasco contiene desecante. No deseche el material secante. Proteja de la luz y la humedad. Mantenga el recipiente cerrado herméticamente.

Conserve a una temperatura de 25 °C (77 °F); variaciones permitidas entre 15 °C y 30 °C (59 °F y 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. Proteja 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: anormalidades del ritmo cardíaco, muerte o hepatitis. Además, también informe a los pacientes acerca de otros posibles efectos secundarios: náuseas, vómitos, dolor de las articulaciones, aumento de las transaminasas, mareos, cefalea, mialgia, diarrea, aumento de la amilasa en sangre, hemoptisis, dolor en el 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 antimicobacterianos según lo recetado. Enfatice que deben cumplir con el curso completo del tratamiento. 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 antimicobacterianos 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 tomar 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 administre la mezcla 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 un tubo de alimentación [*consulte Posología y forma de 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 enfermedades que pudieran tener antes de comenzar el tratamiento con SIRTURO.

Lactancia

Aconseje a las pacientes que no amamenten durante el tratamiento con SIRTURO y durante 27.5 meses después de la última dosis, a menos que no dispongan de fórmula para lactantes. Si un bebé se expone a bedaquiline a través de la leche materna, aconseje a los cuidadores que controlen al bebé expuesto para detectar signos de reacciones adversas relacionadas con la bedaquiline, 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)*].

Fabricado para:

Janssen Products, LP

Horsham, PA 19044, EE. UU.

Para información de patentes: www.janssenpatents.com

© Johnson & Johnson and its affiliates 2012-2025

GUÍA DEL MEDICAMENTO

SIRTURO® (ser toor' oh)

(bedaquiline)

comprimidos, para uso oral

Lea esta Guía del medicamento 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:

un problema grave del ritmo cardíaco llamado prolongación del intervalo QTc. Esta afección puede causar latidos cardíacos anormales en las personas que toman SIRTURO. 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 antibiótico de diarylquinoline recetado que se utiliza como parte de un tratamiento combinado en adultos y niños (a partir de 2 años de edad y que pesen al menos 17.6 libras) con tuberculosis pulmonar (TB) de los pulmones resistente al menos a rifampin e isoniazid.

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 de los pulmones 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.
- niños menores de 2 años o que pesen menos de 17.6 libras (8 kg).

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

- si toma cualquier medicamento para el corazón.
- tiene un ritmo cardíaco anormal (ECG) u otros problemas cardíacos.
- tiene antecedentes familiares de un problema cardíaco llamado "síndrome de QTc 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. **No** amamante mientras esté tomando SIRTURO, y durante 27.5 meses (2 años 3 meses y 2 semanas) después de su última dosis, a menos que no disponga de leche de fórmula. 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 tiene que amantar porque no dispone de leche de fórmula, **informe inmediatamente a su proveedor de atención médica si su bebé tiene:**
 - coloración amarilla de los ojos.
 - color de la orina más oscuro de lo habitual.
 - heces de color más claro de lo normal o heces pálidas o de color marrón claro.

Informe al proveedor de atención médica sobre todos los medicamentos que toma, incluidos los medicamentos de venta con receta y los de venta libre, las vitaminas y los suplementos a base de hierbas.

No debe tomar ciertos medicamentos o suplementos herbales para el 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 los comprimidos por la mitad en la línea marcada en el medio del comprimido 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 determinados tubos de alimentación.

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 al proveedor de atención médica de inmediato si presenta síntomas inexplicables como:
 - náuseas o vómitos
 - fiebre
 - comezón
 - pérdida del apetito
 - orina oscura
 - dolor de estómago
 - debilidad
 - cansancio inusual
 - heces de color pálido
 - tonalidad amarilla de la piel o la parte blanca de los ojos

Los efectos secundarios más comunes de SIRTURO en adultos incluyen:

- problema grave del ritmo cardíaco (prolongación del intervalo QTc)
- vómitos
- sarpullido
- dolor de estómago
- mareos
- dolor en el pecho
- piel seca
- tos con sangre
- náuseas
- dolor en las articulaciones
- aumento de las enzimas hepáticas
- comezón
- dolor de cabeza
- problemas para dormir
- palpitaciones cardíacas

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.

El efecto secundario más frecuente de SIRTURO en niños de 2 años a menos de 5 años de edad son los vómitos.

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 pedir asesoría médica sobre los efectos secundarios. Puede informar los efectos secundarios llamando 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).
- Almacene SIRTURO 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 sobre el 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 proveedor de atención médica. Puede solicitar al médico o farmacéutico información sobre SIRTURO que se redactó para profesionales médicos.

¿Cuáles son los componentes de SIRTURO?

Componente activo: bedaquiline fumarate

Los comprimidos de SIRTURO 20 mg contienen los siguientes componentes 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 componentes 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).

Fabricado para: Janssen Products, LP, Horsham, PA 19044, EE. UU.
Para información de patentes: www.janssenpatents.com

© Johnson & Johnson and its affiliates 2012-2025

Esta guía del medicamento ha sido aprobada por la Administración de Medicamentos y Alimentos

Revisado: 7/2025

cp-237219v8