

ALLEGATO I
RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

Agenzia Italiana del Farmaco

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

SIRTURO 20 mg compresse
SIRTURO 100 mg compresse

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

SIRTURO 20 mg compresse

Ogni compressa contiene bedaquilina fumarato equivalente a 20 mg di bedaquilina.

SIRTURO 100 mg compresse

Ogni compressa contiene bedaquilina fumarato equivalente a 100 mg di bedaquilina.

Eccipiente con effetti noti

Ogni compressa contiene 145 mg di lattosio (come monoidrato).

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

SIRTURO 20 mg compresse

Compressa.

Compressa non rivestita di forma oblunga (12,0 mm di lunghezza x 5,7 mm di larghezza), bianca o biancastra, con linea di incisione su ambo i lati, con impressi "2" e "0" su un lato e liscia dall'altro.

La compressa può essere divisa in dosi uguali.

SIRTURO 100 mg compresse

Compressa.

Compressa non rivestita rotonda biconvessa bianca o biancastra, di 11 mm di diametro, con impresso "T" sopra "207" su un lato, e "100" sull'altro.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

SIRTURO è indicato per l'uso nei pazienti adulti e pediatrici (di età compresa fra i 5 anni e i 18 anni non compiuti e di peso pari ad almeno 15 kg) come parte di un appropriato regime di associazione per la tubercolosi polmonare multiresistente (MDR-TB) quando non può essere utilizzato altro efficace regime terapeutico per motivi di resistenza o tollerabilità (vedere paragrafi 4.2, 4.4 e 5.1).

Si devono prendere in considerazione le linee guida ufficiali sull'uso appropriato degli agenti antibatterici.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento con SIRTURO deve essere iniziato e monitorato da un medico con esperienza nel trattamento dell'infezione da *Mycobacterium tuberculosis* multiresistente.

Le linee guida dell'OMS devono essere tenute in debita considerazione quando viene selezionato il regime di combinazione appropriato.

Usare SIRTURO solo in associazione con altri medicinali ai quali il ceppo MDR-TB isolato dal paziente si sia dimostrato sensibile *in vitro*, o è probabilmente sensibile. Fare riferimento al Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto relativo ai medicinali utilizzati in combinazione con SIRTURO per le loro raccomandazioni specifiche di dosaggio.

Si raccomanda di somministrare SIRTURO secondo la strategia "Diretta Osservazione del Trattamento" (DOT).

Posologia

Pazienti adulti

La posologia raccomandata per SIRTURO nei pazienti adulti (di almeno 18 anni di età) è riportata nella Tabella 1.

Tabella 1. Posologia raccomandata per SIRTURO nei pazienti adulti

Popolazione	Posologia raccomandata	
	Settimane da 1 a 2	Settimane da 3 a 24 ^a
Adulti (età pari o superiore a 18 anni)	400 mg per via orale una volta al giorno	200 mg per via orale tre volte a settimana

^a Almeno 48 ore tra le dosi

La durata totale del trattamento con SIRTURO è di 24 settimane. SIRTURO deve essere assunto a stomaco pieno.

Pazienti pediatrici

La posologia raccomandata per SIRTURO nei pazienti pediatrici (da 5 a meno di 18 anni di età) si basa sul peso corporeo ed è riportata nella Tabella 2.

Tabella 2. Posologia raccomandata per SIRTURO nei pazienti pediatrici (da 5 a meno di 18 anni di età)

Peso corporeo	Posologia raccomandata	
	Settimane da 1 a 2	Settimane da 3 a 24 ^a
Da ≥15 kg a <20 kg	160 mg per via orale una volta al giorno	80 mg per via orale tre volte a settimana
Da ≥20 kg a <30 kg	200 mg per via orale una volta al giorno	100 mg per via orale tre volte a settimana
≥30 kg	400 mg per via orale una volta al giorno	200 mg per via orale tre volte a settimana

^a Almeno 48 ore tra le dosi

La durata totale del trattamento con SIRTURO è di 24 settimane. SIRTURO deve essere assunto a stomaco pieno.

Durata del trattamento

La durata totale del trattamento con SIRTURO è di 24 settimane. I dati su un trattamento di durata maggiore sono molto limitati. Quando si ritiene necessario proseguire il trattamento con SIRTURO

oltre le 24 settimane al fine di ottenere un trattamento curativo, la durata più lunga del trattamento si può considerare solo sotto stretto controllo del profilo di sicurezza (vedere paragrafo 4.8).

Dosi dimenticate

Si deve raccomandare ai pazienti di assumere SIRTURO esattamente come prescritto e di completare l'intero ciclo di terapia.

Se si dimentica una dose durante le prime due settimane di trattamento, i pazienti non devono assumere la dose saltata ma devono continuare con lo schema posologico usuale.

Se si dimentica una dose dalla terza settimana in avanti, i pazienti devono prendere la dose dimenticata appena possibile e quindi riprendere lo schema posologico di tre volte alla settimana. La dose totale di SIRTURO per un periodo di 7 giorni non deve superare la dose settimanale raccomandata (con almeno 24 ore tra un'assunzione e l'altra).

Popolazione anziana (≥ 65 anni di età)

I dati clinici sull'uso di SIRTURO nei pazienti anziani ($n = 2$) sono limitati.

Compromissione epatica

Non è necessario alcun aggiustamento della dose di SIRTURO nei pazienti con compromissione epatica lieve o moderata (vedere paragrafo 5.2). SIRTURO deve essere usato con cautela nei pazienti con compromissione epatica moderata (vedere paragrafo 5.2). SIRTURO non è stato studiato nei pazienti con compromissione epatica severa, e pertanto non è raccomandato in questa popolazione.

Compromissione renale

Non è necessario alcun aggiustamento della dose in pazienti con compromissione renale lieve o moderata. Nei pazienti con compromissione renale severa (clearance della creatinina < 30 mL/min) o malattia renale allo stadio terminale con necessità di emodialisi o dialisi peritoneale, SIRTURO deve essere usato con cautela (vedere paragrafo 5.2).

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di SIRTURO nei bambini di età < 5 anni o di peso inferiore ai 15 kg non sono state ancora stabilite. Non ci sono dati disponibili.

SIRTURO può essere incluso nel regime terapeutico per i bambini di età ≥ 5 anni e di peso pari ad almeno 15 kg, con confermata o probabile MDR-TB diagnosticata sulla base di segni clinici e sintomi di MDR-TB polmonare, appropriato contesto epidemiologico e in conformità alle linee guida internazionali/locali (vedere paragrafo 4.1).

Modo di somministrazione

SIRTURO deve essere assunto per via orale con il cibo, poiché la somministrazione con il cibo aumenta la biodisponibilità orale di circa 2 volte (vedere paragrafo 5.2). Per la compressa di SIRTURO da 100 mg vi è un solo modo di somministrazione, mentre per la compressa di SIRTURO da 20 mg sono possibili quattro diverse opzioni. Ogni modo di somministrazione richiede l'assunzione di SIRTURO a stomaco pieno.

SIRTURO 20 mg compresse

Somministrazione di compresse da 20 mg a pazienti in grado di deglutire compresse intere:

La compressa di SIRTURO da 20 mg deve essere deglutita intera, oppure in due metà uguali dividendola lungo la linea di incisione funzionale, accompagnata con acqua e a stomaco pieno.

Somministrazione di compresse da 20 mg a pazienti non in grado di deglutire compresse intere:

Dissolta in acqua e assunta con una bevanda o cibi morbidi

Per i pazienti che hanno difficoltà a deglutire compresse intatte, la compressa di SIRTURO da 20 mg può essere dissolta in acqua e somministrata. Per facilitare la somministrazione, la miscela dissolta in

acqua può essere ulteriormente mescolata con una bevanda (ad es., acqua, prodotto lattiero, succo di mela, succo d'arancia, succo di mirtillo o bevande gassate) o cibi morbidi (ad es., yogurt, purea di mele, purea di banana o porridge) come segue:

- dissolvere le compresse in acqua (massimo 5 compresse in 5 mL di acqua) in un bicchiere
- miscelare bene il contenuto del bicchiere fino a quando le compresse non si saranno completamente dissolte, quindi somministrare per via orale il contenuto del bicchiere immediatamente con del cibo. Per facilitare la somministrazione, la miscela dissolta in acqua può essere ulteriormente mescolata con almeno 5 mL di una bevanda o 1 cucchiaino di cibo morbido, quindi somministrare immediatamente il contenuto del bicchiere per via orale
- se la dose totale richiede più di 5 compresse, ripetere i suddetti passaggi per la preparazione con il numero appropriato di compresse aggiuntive fino a raggiungere la dose desiderata
- assicurarsi che non vi siano residui di compresse nel bicchiere, sciacquare con altra bevanda o aggiungere altro cibo morbido e somministrare immediatamente il contenuto del bicchiere per via orale.

Frantumata e miscelata con cibi morbidi

La compressa di SIRTURO da 20 mg può essere frantumata e miscelata con cibi morbidi (ad es., yogurt, purea di mele, purea di banana o porridge) immediatamente prima dell'uso e somministrata per via orale. Assicurarsi che non vi siano residui di compressa nel contenitore, aggiungere altro cibo morbido e somministrare il contenuto immediatamente.

Per informazioni sulla somministrazione attraverso un sondino di alimentazione vedere paragrafo 6.6.

SIRTURO 100 mg compresse

Le compresse di SIRTURO da 100 mg devono essere deglutite intere con un po' d'acqua.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Non ci sono dati clinici sull'uso di SIRTURO per il trattamento di:

- tubercolosi extra-polmonare (es. sistema nervoso centrale, ossa)
- infezioni causate da specie micobatteriche diverse da *Mycobacterium tuberculosis*
- infezione latente da *Mycobacterium tuberculosis*

Non ci sono dati clinici sull'uso di SIRTURO come parte di un regime di associazione per il trattamento del *Mycobacterium tuberculosis* farmaco-sensibile.

Resistenza a bedaquilina

Bedaquilina deve essere utilizzata solo in un regime di combinazione appropriato per il trattamento della MDR-TB come raccomandato dalle linee guida ufficiali, come ad esempio dall'OMS, per prevenire lo sviluppo di resistenza alla bedaquilina.

Mortalità

Nello studio C208 di 120 settimane negli adulti, in cui SIRTURO è stato somministrato per 24 settimane in associazione con un regime di base, si sono verificati più decessi nel gruppo in trattamento con SIRTURO che nel gruppo placebo (vedere paragrafo 5.1). Lo squilibrio nel numero di decessi non ha una spiegazione. Non sono state trovate prove di una relazione causale con il trattamento con SIRTURO. Per ulteriori informazioni sui decessi nello studio clinico C209, vedere paragrafo 5.1.

Sicurezza cardiovascolare

Bedaquilina prolunga l'intervallo QTc. Si deve eseguire un elettrocardiogramma prima dell'inizio del trattamento ed almeno mensilmente dopo l'inizio del trattamento con bedaquilina. I livelli sierici basali di potassio, calcio e magnesio devono essere valutati e corretti se anormali. Deve essere effettuato un controllo di follow-up degli elettroliti nel caso venga rilevato un prolungamento del QT (vedere paragrafi 4.5 e 4.8).

Quando bedaquilina è co-somministrata insieme ad altri medicinali che prolungano l'intervallo QTc (inclusi delamanid e levofloxacina) non può essere escluso un effetto additivo o sinergico sul prolungamento dell'intervallo QT (vedere paragrafo 4.5). Si raccomanda cautela quando si prescrive bedaquilina in concomitanza a medicinali con rischio noto associato di prolungamento del QT. Nell'eventualità in cui la somministrazione concomitante di tali medicinali e bedaquilina sia necessaria, è raccomandato un monitoraggio clinico, che includa una valutazione elettrocardiografica frequente.

In caso sia necessaria la co-somministrazione di clofazimina e bedaquilina, è raccomandato un monitoraggio clinico, che includa una valutazione elettrocardiografica frequente (vedere paragrafo 4.5).

Non è raccomandato iniziare il trattamento con SIRTURO nei pazienti con le seguenti condizioni, a meno che i benefici di bedaquilina non vengano considerati superiori ai rischi potenziali:

- insufficienza cardiaca;
- intervallo QT corretto con metodo Fridericia (QTcF) > 450 ms (confermato dalla ripetizione dell'elettrocardiogramma);
- storia personale o familiare di prolungamento congenito del QT;
- storia di ipotiroidismo o ipotiroidismo in corso;
- storia di bradiaritmia o bradiaritmia in corso;
- storia di torsione di punta;
- somministrazione concomitante di antibiotici fluorochinolonici che hanno il potenziale di prolungare significativamente il QT (cioè, gatifloxacina, moxifloxacina e sparfloxacina);
- ipopotassiemia.

Il trattamento con SIRTURO deve essere interrotto se il paziente sviluppa:

- aritmia ventricolare clinicamente significativa
- intervallo QTcF > 500 ms (confermato dalla ripetizione dell'elettrocardiogramma).

Se si verifica sincope, deve essere effettuato un elettrocardiogramma per rilevare qualsiasi prolungamento del QT.

Sicurezza epatica

Sono stati osservati aumenti delle transaminasi o aumenti della aminotransferasi con bilirubina totale $\geq 2x$ ULN negli studi clinici in pazienti adulti e pediatrici durante la somministrazione di SIRTURO associato alla terapia di base (vedere paragrafo 4.8). I pazienti devono essere monitorati durante il corso del trattamento poiché l'aumento degli enzimi epatici è avvenuto lentamente ed è aumentato gradualmente durante le 24 settimane. Monitorare i sintomi ed effettuare i test di laboratorio (ALT, AST, fosfatasi alcalina e bilirubina) al basale, mensilmente durante il trattamento e in caso di necessità. Se AST o ALT superano di 5 volte il limite superiore della norma il regime deve essere rivisto, e SIRTURO e/o qualsiasi medicinale notoriamente epatotossico deve essere interrotto. L'assunzione di altri medicinali epatotossici e di alcol deve essere sospesa durante la terapia con SIRTURO, soprattutto nei pazienti con ridotta riserva epatica.

Pazienti pediatrici

Negli adolescenti con peso compreso tra i 30 ed i 40 kg, l'esposizione media è più alta se confrontata con i pazienti adulti (vedere paragrafo 5.2). Questo può essere associato ad un aumentato rischio di prolungamento dell'intervallo QT o di epatotossicità.

Interazioni con altri medicinali

Induttori di CYP3A4

Bedaquilina è metabolizzata dal CYP3A4. La somministrazione concomitante di bedaquilina e medicinali che inducono il CYP3A4 può diminuire le concentrazioni plasmatiche di bedaquilina e ridurre il suo effetto terapeutico. Pertanto deve essere evitata la co-somministrazione sistemica di bedaquilina e induttori di CYP3A4 moderati o forti (vedere paragrafo 4.5).

Inibitori di CYP3A4

La somministrazione concomitante di bedaquilina e inibitori di CYP3A4 moderati o forti può aumentare l'esposizione sistemica a bedaquilina, il che può potenzialmente aumentare il rischio di reazioni avverse (vedere paragrafo 4.5). Pertanto deve essere evitata la co-somministrazione sistemica di bedaquilina con inibitori del CYP3A4 moderati o forti per più di 14 giorni consecutivi. Se la somministrazione concomitante è necessaria, si raccomanda un più frequente monitoraggio elettrocardiografico e il monitoraggio delle transaminasi.

Pazienti con infezione da virus dell'immunodeficienza umana (HIV)

Non ci sono dati clinici sulla sicurezza e l'efficacia di bedaquilina quando co-somministrata con agenti antiretrovirali.

Ci sono solo dati clinici limitati sull'efficacia di bedaquilina nei pazienti adulti con infezione da virus dell'HIV che non hanno ricevuto terapia antiretrovirale (ARV). I pazienti studiati avevano tutti la conta di cellule CD4+ maggiore di 250×10^6 cellule/L (N = 22; vedere paragrafo 4.5).

Intolleranza al lattosio e deficienza di lattasi

SIRTURO 100 mg compresse

Le compresse di SIRTURO da 100 mg contengono lattosio. I pazienti con rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, deficit di lattasi totale o malassorbimento di glucosio-galattosio non devono assumere le compresse di SIRTURO da 100 mg.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

L'eliminazione di bedaquilina non è stata completamente caratterizzata *in vivo*. Il CYP3A4 è il principale isoenzima CYP coinvolto *in vitro* nel metabolismo di bedaquilina e nella formazione del metabolita *N*-monodesmetile (M2). L'escrezione urinaria di bedaquilina è trascurabile. Bedaquilina e M2 non sono substrati o inibitori della glicoproteina-P.

Induttori del CYP3A4

L'esposizione a bedaquilina può risultare ridotta durante la somministrazione concomitante di induttori del CYP3A4.

In uno studio di interazione con bedaquilina in dose singola e rifampicina (forte induttore) una volta al giorno in soggetti adulti sani, l'esposizione (AUC) a bedaquilina è risultata ridotta del 52% [IC 90% (-57; -46)]. A causa della possibilità di una riduzione dell'effetto terapeutico di bedaquilina dovuta ad una diminuzione dell'esposizione sistemica, la somministrazione sistemica concomitante di bedaquilina e altri induttori moderati o forti del CYP3A4 (ad es. efavirenz, etravirina, rifamicine incluso rifampicina, rifapentina e rifabutina, carbamazepina, fenitoina, Erba di San Giovanni (*Hypericum perforatum*)) deve essere evitata.

Inibitori del CYP3A4

L'esposizione a bedaquilina può risultare aumentata durante la somministrazione concomitante di inibitori del CYP3A4.

La somministrazione concomitante a breve termine di bedaquilina e ketoconazolo (forte inibitore di CYP3A4) in soggetti adulti sani ha aumentato l'esposizione (AUC) a bedaquilina del 22% [IC 90% (12; 32)]. Un effetto più pronunciato su bedaquilina può essere osservato durante una prolungata somministrazione concomitante di ketoconazolo o altri inibitori di CYP3A4.

Non ci sono dati di sicurezza negli studi con bedaquilina a dosi multiple che hanno utilizzato una dose superiore a quella indicata. Dato il potenziale rischio di reazioni avverse dovute all'aumento dell'esposizione sistemica, deve essere evitata la somministrazione sistemica concomitante di bedaquilina e inibitori moderati o forti del CYP3A4 (ad es. ciprofloxacina, eritromicina, fluconazolo, claritromicina, ketoconazolo, ritonavir) che si prolunghi per più di 14 giorni consecutivi. Nel caso in cui la co-somministrazione sia necessaria, è raccomandato un più frequente monitoraggio elettrocardiografico e il monitoraggio delle transaminasi (vedere paragrafo 4.4).

Altri medicinali antitubercolari

La somministrazione concomitante a breve termine di bedaquilina con isoniazide/pirazinamide in soggetti adulti sani non ha determinato variazioni clinicamente rilevanti dell'esposizione (AUC) a bedaquilina, isoniazide o pirazinamide. Non è necessario alcun aggiustamento della dose di isoniazide o di pirazinamide durante la co-somministrazione con bedaquilina.

In uno studio clinico controllato verso placebo in pazienti con *Mycobacterium tuberculosis* multiresistente, non è stato osservato alcun impatto importante della somministrazione concomitante di bedaquilina sulla farmacocinetica di etambutolo, kanamicina, pirazinamide, ofloxacina e cicloserina.

Medicinali antiretrovirali

In uno studio di interazione con bedaquilina in dose singola e lopinavir/ritonavir in dosi multiple negli adulti, l'esposizione (AUC) a bedaquilina è risultata aumentata del 22% [IC 90% (11; 34)]. Un effetto più pronunciato sull'esposizione plasmatica di bedaquilina può essere osservato durante una somministrazione concomitante prolungata di lopinavir/ritonavir. Dati pubblicati riguardanti pazienti adulti trattati con bedaquilina come parte della terapia per il trattamento della TB farmaco-resistente e della terapia antiretrovirale (ART) con lopinavir/ritonavir hanno dimostrato che l'esposizione a bedaquilina (AUC) era aumentata di circa 2 volte in 48 ore. Questo aumento è simile a quello causato da ritonavir. Se il beneficio supera il rischio, SIRTURO può essere usato con cautela quando co-somministrato con lopinavir/ritonavir. Si prevede l'aumento dell'esposizione plasmatica a bedaquilina quando è co-somministrata con altri inibitori della proteasi dell'HIV potenziati con ritonavir. Da notare come, nessun cambiamento nel dosaggio di bedaquilina sia consigliato in caso di co-somministrazione di lopinavir/ritonavir o altri inibitori della proteasi di HIV potenziati con ritonavir. Non sono disponibili dati a supporto sull'uso di una dose ridotta di bedaquilina in tali circostanze.

La somministrazione concomitante di bedaquilina in dose singola e nevirapina in dosi multiple negli adulti non ha determinato variazioni clinicamente rilevanti dell'esposizione a bedaquilina. Non sono disponibili dati clinici sulla co-somministrazione di bedaquilina e di agenti antiretrovirali in pazienti adulti coinfecti con virus dell'immunodeficienza umana e il *Mycobacterium tuberculosis* multiresistente (vedere paragrafo 4.4). Efavirenz è un induttore moderato dell'attività del CYP3A4 e la co-somministrazione di questo medicinale con bedaquilina può portare ad una riduzione dell'esposizione a bedaquilina e una perdita di attività e, di conseguenza, non è raccomandata.

Medicinali che prolungano l'intervallo QT

Ci sono informazioni limitate riguardo ad una potenziale interazione farmacodinamica tra bedaquilina e medicinali che prolungano l'intervallo QT. In uno studio di interazione di bedaquilina e

ketoconazolo negli adulti, è stato osservato un effetto maggiore sul QTc dopo somministrazioni ripetute di bedaquilina e ketoconazolo in associazione rispetto a somministrazioni ripetute dei singoli medicinali. Non può essere escluso un effetto additivo o sinergico di bedaquilina sul prolungamento del QT quando è somministrata con altri medicinali che prolungano l'intervallo QT ed è raccomandato un monitoraggio frequente (vedere paragrafo 4.4).

Intervallo QT e uso concomitante di clofazimina

In uno studio clinico di Fase IIb in aperto, l'aumento medio del QTcF è risultato maggiore nei 17 soggetti adulti che stavano assumendo in concomitanza clofazimina alla settimana 24 (differenza media dal riferimento di 31,9 ms) rispetto ai soggetti che non stavano assumendo in concomitanza clofazimina alla settimana 24 (differenza media dal riferimento di 12,3 ms) (vedere paragrafo 4.4).

Popolazione pediatrica

Sono stati effettuati studi d'interazione solo negli adulti.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Ci sono dati limitati sull'uso di SIRTURO in donne in gravidanza. Gli studi nell'animale non indicano effetti dannosi diretti o indiretti riguardo la tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3).

Come misura precauzionale, evitare l'uso di SIRTURO durante la gravidanza, a meno che il beneficio della terapia sia considerato superiore ai rischi.

Allattamento

Bedaquilina è escreto nel latte materno. La limitata letteratura riporta concentrazioni di bedaquilina più elevate nel latte materno rispetto alle concentrazioni nel plasma materno. In un neonato allattato al seno, una singola concentrazione plasmatica casuale di bedaquilina risultava simile alla concentrazione plasmatica materna; la madre aveva un'alta concentrazione di bedaquilina nel latte materno, con un rapporto latte-plasma di 14:1. Questo è coerente con i dati degli studi sugli animali (vedere paragrafo 5.3). Le informazioni disponibili indicano che l'esposizione sistemica nei neonati allattati al seno può raggiungere valori simili a quelli osservati nelle madri trattate con bedaquilina che allattano. L'effetto di questa esposizione è sconosciuto. L'allattamento deve essere interrotto durante il trattamento con bedaquilina.

Fertilità

Non ci sono dati disponibili sull'effetto di bedaquilina sulla fertilità umana. In ratti femmina non ci sono stati effetti del trattamento con bedaquilina su accoppiamento e fertilità, tuttavia sono stati osservati alcuni effetti nei maschi (vedere paragrafo 5.3).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Bedaquilina potrebbe alterare lievemente la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. Alcuni pazienti che assumevano bedaquilina hanno riferito la presenza di capogiri e questi devono essere tenuti in considerazione nella valutazione della capacità di un paziente di guidare veicoli o di usare macchinari (vedere paragrafo 4.8).

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse con SIRTURO sono state identificate dai dati aggregati degli studi clinici di Fase IIb (sia controllati sia non controllati, C208 e C209) relativi a 335 pazienti adulti che hanno

ricevuto SIRTURO in associazione con un regime antitubercolare di base. La valutazione di causalità tra le reazioni avverse e SIRTURO non è stata basata solo su questi studi, ma anche sulla revisione dei dati aggregati di sicurezza degli studi di Fase I e Fase IIa negli adulti. Le reazioni avverse più frequenti (> 10,0% dei pazienti) durante il trattamento con SIRTURO negli studi controllati sono state nausea (35,3% nel gruppo SIRTURO vs 25,7% nel gruppo placebo), artralgia (29,4% vs 20,0%), cefalea (23,5% vs 11,4%), vomito (20,6% vs 22,9%) e capogiri (12,7% vs 11,4%). Far riferimento al Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto dei medicinali usati in combinazione con SIRTURO per le rispettive reazioni avverse.

Tabella delle reazioni avverse

Le reazioni avverse con SIRTURO riportate negli studi controllati in 102 pazienti adulti trattati con SIRTURO sono presentate nella tabella seguente.

Le reazioni avverse sono elencate secondo la classificazione per sistemi ed organi (SOC) e per frequenza, utilizzando la seguente convenzione: molto comune ($\geq 1/10$), comune (da $\geq 1/100$ a $< 1/10$) e non comune (da $\geq 1/1\ 000$ a $< 1/100$).

Classificazione per organi e sistemi (SOC)	Categoria di frequenza	ADR
Patologie del sistema nervoso	Molto comune	Cefalea, capogiri
Patologie cardiache	Comune	QT dell'elettrocardiogramma prolungato
Patologie gastrointestinali	Molto comune	Nausea, vomito
	Comune	Diarrea
Patologie epatobiliari	Comune	Transaminasi aumentate*
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Molto comune	Artralgia
	Comune	Mialgia

* I termini rappresentati da "transaminasi aumentate" includevano AST aumentata, ALT aumentata, enzimi epatici aumentati, funzionalità epatica anormale e transaminasi aumentate (vedere paragrafo seguente).

Descrizioni delle reazioni avverse selezionate

Cardiovascolare

Nello studio controllato di Fase IIb (C208) sono stati osservati aumenti rispetto al basale del QTcF medio a partire dalla prima valutazione durante il trattamento in poi (9,9 ms alla settimana 1 per SIRTURO e 3,5 ms per placebo). L'aumento medio di QTcF di maggiore entità rispetto al basale durante le 24 settimane di trattamento con SIRTURO è stato di 15,7 ms (alla settimana 18). Dopo il termine del trattamento con SIRTURO (cioè dopo la settimana 24), gli aumenti di QTcF nel gruppo SIRTURO sono diventati gradualmente meno pronunciati. L'aumento medio di QTcF di maggiore entità rispetto al basale nel gruppo placebo durante le prime 24 settimane è stato di 6,2 ms (anche alla settimana 18) (vedere paragrafo 4.4).

Nello studio clinico in aperto di fase IIb (C209), dove i pazienti senza opzione di trattamento hanno ricevuto altri medicinali che prolungano l'intervallo QT usati per trattare la tubercolosi, inclusa la clofazimina, il concomitante uso di SIRTURO ha portato ad un effetto additivo sul prolungamento dell'intervallo QT, proporzionale al numero di medicinali che prolungano l'intervallo QT usati nel regime di trattamento.

I pazienti che hanno ricevuto SIRTURO da solo senza medicinali che prolungano l'intervallo QT hanno sviluppato un incremento massimale medio di QTcF rispetto al basale di 23,7 ms con una durata del QT non superiore a 480 ms, mentre i pazienti in trattamento con almeno altri 2 medicinali che prolungano il QT hanno sviluppato un incremento massimale medio del QTcF di 30,7 ms rispetto al basale, risultando in un paziente in una durata del QTcF superiore ai 500 ms.

Nel database sulla sicurezza non sono stati documentati casi di torsione di punta (vedere paragrafo 4.4).

Vedere paragrafo 4.5, intervallo QT ed uso concomitante di clofazimina, per ulteriori informazioni riguardo i pazienti che utilizzano in concomitanza la clofazimina.

Transaminasi aumentate

Nello studio C208 (stadio 1 e 2), innalzamenti dell'aminotransferasi di almeno 3xULN si sono verificati più frequentemente nel gruppo in trattamento con SIRTURO (11/102 [10,8%] *versus* 6/105 [5,7%]) che nel gruppo placebo. Nel gruppo SIRTURO questi aumenti sono avvenuti per la maggior parte durante tutte le 24 settimane di trattamento e sono stati reversibili. Durante la fase di sperimentazione nello stadio 2 dello studio C208, è stato riportato un aumento delle amino transferasi in 7/79 pazienti (8,9%) nel gruppo di trattamento con SIRTURO rispetto a 1/81 pazienti (1,2%) nel gruppo placebo.

Popolazione pediatrica

La valutazione di sicurezza di bedaquilina si basa sui dati ottenuti da 30 pazienti pediatrici di età ≥ 5 anni con infezione da MDR-TB confermata o probabile (vedere paragrafo 5.1).

Nel complesso non è stata riscontrata alcuna differenza nel profilo di sicurezza negli adolescenti di età compresa fra 14 anni e meno di 18 anni (N = 15) rispetto a quello osservato nella popolazione adulta.

Nei pazienti pediatrici di età compresa fra 5 anni e meno di 11 anni (N = 15), le reazioni avverse più comuni erano associate ad aumenti degli enzimi epatici (5/15, 33%), riportati come ALT/AST aumentate ed epatotossicità; quest'ultima ha portato all'interruzione di SIRTURO in tre pazienti. L'incremento degli enzimi epatici è risultato reversibile a seguito dell'interruzione di SIRTURO e del regime di base. Tra questi 15 pazienti pediatrici, durante il trattamento con SIRTURO non si sono verificati decessi.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V.

4.9 Sovradosaggio

Non sono stati riportati casi di overdose acuta intenzionale o accidentale con bedaquilina durante gli studi clinici. In uno studio in 44 soggetti adulti sani che hanno ricevuto una singola dose di 800 mg di SIRTURO, le reazioni avverse erano in linea con quelle osservate negli studi clinici alla dose raccomandata (vedere paragrafo 4.8).

Non c'è esperienza di trattamento dell'overdose acuta con SIRTURO. In caso di overdose deliberata o accidentale si devono attuare le misure generali di supporto delle funzioni vitali basilari, che includono monitoraggio dei segni vitali e monitoraggio elettrocardiografico (intervallo QT). Ulteriori misure devono essere pianificate come clinicamente indicato o come raccomandato dai centri nazionali anti-veleno, ove disponibili. Poiché bedaquilina ha un elevato legame proteico, è improbabile che la dialisi rimuova in modo significativo la bedaquilina dal plasma. Deve essere considerato un monitoraggio clinico.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Antimicobatterici, farmaci per il trattamento della tubercolosi, codice ATC: J04AK05

Meccanismo d'azione

Bedaquilina è una diarilchinolina. Bedaquilina inibisce in modo specifico l'ATP (adenosina 5'-trifosfato) sintetasi micobatterica, un enzima essenziale per la generazione di energia da parte del *Mycobacterium tuberculosis*. L'inibizione dell'ATP sintetasi ha effetti battericidi sui bacilli tubercolari sia replicanti che non-replicanti.

Effetti farmacodinamici

Bedaquilina è attiva contro *Mycobacterium tuberculosis* con una concentrazione minima inibente (MIC) per i ceppi sensibili così come per quelli resistenti (i multiresistenti comprendono ceppi pre-estensivamente resistenti e ceppi estensivamente resistenti) nel range $\leq 0,008-0,12$ mg/l. Il metabolita *N*-monodesmetile (M2) non si ritiene che contribuisca significativamente all'efficacia clinica, data la sua bassa esposizione media (23-31%) nell'uomo e la minor attività antimicobatterica (3-6 volte inferiore) rispetto al principio attivo di origine.

L'attività battericida intracellulare di bedaquilina nei macrofagi peritoneali primari e in una linea cellulare *macrophage-like* è risultata essere maggiore della sua attività extracellulare. Bedaquilina è battericida anche nei confronti dei bacilli tubercolari dormienti (non-replicanti). Nel modello murino di infezione tubercolare, bedaquilina ha dimostrato attività battericida e sterilizzante.

Bedaquilina è batteriostatico per molte specie di micobatteri non tubercolari. *Mycobacterium xenopi*, *Mycobacterium novocastrense*, *Mycobacterium shimoidei* e specie non micobatteriche sono considerati intrinsecamente resistenti alla bedaquilina.

Relazione farmacocinetica/farmacodinamica

All'interno del range di concentrazione ottenuto con la dose terapeutica, non sono state osservate nei pazienti relazioni farmacocinetiche/farmacodinamiche.

Meccanismi di resistenza

I meccanismi di resistenza acquisita che influenzano le MIC di bedaquilina includono mutazioni del gene *atpE* che codifica il target dell'ATP sintasi e del gene *Rv0678*, che regola l'espressione della pompa di efflusso *MmpS5-MmpL5*.

Mutazioni del target generate negli studi preclinici comportano aumenti della MIC di bedaquilina da 8 a 133 volte, con conseguente MIC compresa tra 0,25 e 4 mg/l. Mutazioni dell'efflusso sono state viste in studi preclinici e clinici isolati. Queste comportano un aumento della MIC di bedaquilina da 2 a 8 volte, con conseguente MIC di bedaquilina compresa tra 0,25 e 0,5 mg/l. La maggior parte degli isolati che sono fenotipicamente resistenti a bedaquilina hanno resistenza crociata alla clofazimina. Isolati che sono resistenti a clofazimina possono ancora essere sensibili a bedaquilina.

L'impatto delle MIC di bedaquilina elevate a livello basale, la presenza di mutazioni basate su *Rv0678* al basale e/o le MIC di bedaquilina aumentata a livello post-basale sui risultati microbiologici non sono chiari a causa della bassa incidenza di tali casi negli studi di fase 2.

Breakpoint dei test di sensibilità

Qualora fosse disponibile, il laboratorio di microbiologia clinica deve fornire al medico i risultati dei test di sensibilità *in vitro* per gli antimicrobici usati negli ospedali locali sotto forma di rapporti periodici che descrivono il profilo di sensibilità dei patogeni nosocomiali e acquisiti in comunità. Questi report devono aiutare il medico nella scelta della associazione di antibatterici per il trattamento.

Breakpoint

I breakpoint per la concentrazione minima inibente (MIC) sono i seguenti:

Cut-Off epidemiologico (ECOFF)	0,25 mg/l
Breakpoint clinici	S ≤ 0,25 mg/l; R > 0,25 mg/l
S = sensibile	
R = resistente	

Specie comunemente sensibili

Mycobacterium tuberculosis

Organismi intrinsecamente resistenti

Mycobacterium xenopi

Mycobacterium novocastrense

Mycobacterium shimoidei

Specie non-micobatteriche

Efficacia e sicurezza clinica

Si applicano le seguenti definizioni per le categorie di resistenza usate:

Mycobacterium tuberculosis multiresistente (MDR_{H&R}-TB): il ceppo isolato resiste almeno ad isoniazide e rifampicina, ma è sensibile a fluorochinoloni ed agenti iniettabili di seconda linea.
Tubercolosi pre-estensivamente resistente (pre-XDR-TB): l'isolato resiste a isoniazide, rifampicina e o a qualsiasi fluorochinolone o ad almeno un agente iniettabile di seconda linea (ma non ad entrambi fluorochinoloni e agenti iniettabili di seconda linea).
Tubercolosi estensivamente resistente (XDR-TB): il ceppo isolato resiste a isoniazide, rifampicina, qualsiasi fluorochinolone e almeno ad un agente iniettabile di seconda linea.

Uno studio di Fase IIb (C208) randomizzato, in doppio cieco, controllato verso placebo, ha valutato l'attività antibatterica, la sicurezza e la tollerabilità di SIRTURO nei pazienti adulti con nuova diagnosi sulla base della positività allo striscio dell'espettorato per MDR_{H&R}- e pre-XDR-TB. I pazienti hanno ricevuto il trattamento con SIRTURO (n = 79) o placebo (n = 81) per 24 settimane, entrambi in associazione con regime di base preferenziale di 5 farmaci composto da etionamide, kanamicina, pirazinamide, ofloxacina e cicloserina/terizidone. Dopo il periodo sperimentale di 24 settimane, il regime di base è continuato fino a completare un totale di 18-24 mesi di trattamento del *Mycobacterium tuberculosis* multiresistente. È stata eseguita una valutazione finale alla settimana 120. Le caratteristiche demografiche principali sono state le seguenti: il 63,1% era di sesso maschile, età mediana 34 anni, il 35% era di razza nera e il 15% era positivo ad HIV. Cavitazione in un polmone è stata osservata nel 58% dei pazienti e cavitazione in entrambi i polmoni nel 16% dei pazienti. Per i pazienti con caratterizzazione completa dello stato di resistenza, 76% (84/111) era infetto con un ceppo MDR_{H&R}-TB e il 24% (27/111) con un ceppo pre-XDR-TB.

SIRTURO è stato somministrato alla dose di 400 mg una volta al giorno per le prime 2 settimane, e di 200 mg 3 volte/settimana per le successive 22 settimane.

La misura principale di esito di efficacia è stata rappresentata dal tempo alla conversione della coltura dell'escreato (cioè l'intervallo tra la prima somministrazione di SIRTURO e la prima di due colture liquide consecutive negative di escreato raccolto ad almeno 25 giorni di distanza) durante il trattamento con SIRTURO o placebo (tempo mediano alla conversione è stato 83 giorni per il gruppo SIRTURO, 125 giorni per il gruppo placebo (hazard ratio, 95% IC: 2,44 [1,57; 3,80]), p < 0,0001).

Nel gruppo SIRTURO si sono osservate differenze solo minime, o nulle, nel tempo di conversione della coltura e nel tasso di conversione della coltura tra i pazienti pre-XDR-TB e i pazienti MDR_{H&R}-TB.

I tassi di risposta alla settimana 24 e alla settimana 120 (cioè circa 6 mesi dopo l'interruzione della terapia) sono presentati in tabella 3.

Tabella 3. Stato di conversione della coltura				
Stato di conversione della coltura, n (%)	Popolazione mITT			
	N	SIRTURO/RB	N	Placebo/RB
Responder globale alla Settimana 24	66	52 (78,8%)	66	38 (57,6%)
Pazienti con MDR _{H&R} -TB	39	32 (82,1%)	45	28 (62,2%)
Pazienti infetti con pre-XDR-TB	15	11 (73,3%)	12	4 (33,3%)
Non-responder* globale alla Settimana 24	66	14 (21,2%)	66	28 (42,4%)
Responder globale alla Settimana 120	66	41 (62,1%)	66	29 (43,9%)
Pazienti con MDR _{H&R} -TB	39 [#]	27 (69,2%)	46 ^{# §}	20 (43,5%)
Pazienti infetti con pre-XDR-TB	15 [#]	9 (60,0%)	12 [#]	5 (41,7%)
Non-responder* globale alla Settimana 120	66	25 (37,9%)	66	37 (56,1%)
Mancata conversione	66	8 (12,1%)	66	15 (22,7%)
Recidiva [†]	66	6 (9,1%)	66	10 (15,2%)
Uscito dallo studio ma convertito	66	11 (16,7%)	66	12 (18,2%)

* I pazienti deceduti durante lo studio o che hanno interrotto lo studio sono stati considerati non-responder.

[†] La recidiva nello studio è stata definita come la presenza di una coltura dell'escreato positiva dopo o durante il trattamento, in seguito a una precedente conversione della coltura.

[#] L'estensione della resistenza basata sui risultati dei test di sensibilità del laboratorio centrale non è stata disponibile per 20 soggetti nella popolazione mITT (12 nel gruppo SIRTURO e 8 nel gruppo placebo). Questi soggetti sono stati esclusi dall'analisi del sottogruppo per grado di resistenza del ceppo *M tuberculosis*.

[§] I risultati dei test di sensibilità del laboratorio centrale si sono resi disponibili per un ulteriore soggetto del gruppo placebo dopo l'analisi ad interim alla settimana 24.

Lo studio C209 ha valutato la sicurezza, la tollerabilità e l'efficacia del trattamento in aperto con SIRTURO di 24 settimane come parte di un regime personalizzato di trattamento in 233 pazienti adulti con striscio dell'espettorato positivo entro i 6 mesi precedenti lo screening. Questo studio include pazienti di tutte e tre le categorie di resistenza (MDR_{H&R}-, pre-XDR- e XDR-TB).

La misura principale di esito di efficacia è stata il tempo alla conversione della coltura dell'espettorato durante il trattamento con SIRTURO (mediana dei giorni 57, per 205 pazienti con dati sufficienti). Alla settimana 24, la conversione della coltura dell'espettorato è stata osservata in 163/205 (79,5%) pazienti. I tassi di conversione alla settimana 24 sono stati più elevati nei pazienti con MDR_{H&R}-TB, (87,1%; 81/93), e nei pazienti con pre-XDR-TB (77,3%; 34/44), più bassi (54,1%; 20/37) in pazienti con XDR-TB. La determinazione del grado di resistenza sulla base dei risultati del test di sensibilità proveniente dal laboratorio centralizzato non è stata disponibile per 32 soggetti nella popolazione mITT. Questi soggetti sono stati esclusi dall'analisi di sottogruppo per il ceppo estensivamente resistente *Mycobacterium tuberculosis*.

Alla settimana 120, è stata osservata la conversione della coltura dell'espettorato in 148/205 (72,2%) pazienti. Le percentuali di conversione alla settimana 120 sono state più alte (73,1%; 68/93) nei

pazienti con MDR_{H&R}-TB, 70,5% (31/44) nei pazienti pre-XDR-TB e più basse (62,2%; 23/37) nei pazienti XDR-TB.

Sia alla settimana 24 che alla settimana 120, le percentuali di *responder* sono state più alte per i pazienti che avevano un regime di trattamento di background con 3 o più sostanze attive (*in vitro*).

Dei 163 pazienti che erano *responder* alla settimana 24, 139 pazienti (85,3%) erano ancora *responder* alla settimana 120. Ventiquattro di questi *responder* alla settimana 24 (14,7%) erano considerati *non-responder* alla settimana 120, di cui 19 pazienti avevano prematuramente interrotto lo studio pur avendo la coltura convertita e 5 pazienti sono risultati recidivanti. Dei 42 pazienti che erano *non-responder* alla settimana 24, la conferma della conversione della coltura alla settimana 24 (ovvero, dopo la conclusione della dose di bedaquilina ma con continuazione del regime di *background*) si è verificata in 9 pazienti (21,4%) e si è mantenuta alla settimana 120.

Mortalità

Nello studio di fase IIb randomizzato (C208, stadio 2) è stato osservato un alto tasso di decessi nel gruppo di trattamento con SIRTURO (12,7%; 10/79 dei pazienti) rispetto al gruppo in trattamento con placebo (3,7%; 3/81 dei pazienti). Sono stati riportati dopo la finestra della settimana 120, un decesso nel gruppo SIRTURO e un decesso nel gruppo placebo. Nel gruppo SIRTURO tutti i cinque decessi causati dalla tubercolosi si sono verificati nei pazienti in cui, all'ultima visita, lo stato della coltura dell'espessorato è risultato essere di "non conversione". Le cause di morte dei restanti pazienti nel gruppo SIRTURO sono state intossicazione da alcol, epatite/cirrosi epatica, shock settico/peritonite, accidente cerebrovascolare ed incidente automobilistico. Uno dei dieci decessi nel gruppo SIRTURO (causato dall'intossicazione da alcol) si è verificato durante la settimana 24 di trattamento. Gli altri nove decessi tra i pazienti trattati con SIRTURO si sono verificati dopo il completamento del trattamento con questo farmaco (intervallo 86-911 giorni post-SIRTURO; mediana dei giorni 344). Lo squilibrio osservato nei decessi tra i due gruppi di trattamento non ha una spiegazione. Non si è potuto osservare alcuno schema che associasse i decessi con la conversione della coltura dell'espessorato, la ricaduta, la sensibilità ad altri medicinali usati per trattare la tubercolosi, lo stato relativo al virus dell'HIV o la gravità della malattia. Durante lo studio non c'è stata evidenza di un antecedente prolungamento significativo del QT o di disritmia clinicamente significativa in nessuno dei pazienti deceduti.

Nello studio di fase IIb, in aperto (C209), il 6,9% (16/233) dei pazienti sono deceduti. La causa più comune di decesso, come riportata dagli sperimentatori, è stata la tubercolosi (9 pazienti). Tutti i pazienti deceduti per la tubercolosi, ad eccezione di uno, non sono risultati convertiti o hanno avuto una recidiva. Nei pazienti rimanenti le cause di decesso sono risultate variabili.

Popolazione pediatrica

La farmacocinetica, la sicurezza e la tollerabilità di SIRTURO in associazione con un regime di base sono state valutate nello studio C211, uno studio a braccio singolo, in aperto, multicorte di Fase II, in 30 pazienti con infezione da MDR-TB confermata o probabile.

Pazienti pediatrici (da 12 a meno di 18 anni di età)

Quindici pazienti avevano un'età media di 16 anni (range: 14-17 anni), un peso tra i 38 e i 75 kg, l'80% era di sesso femminile, il 53,3% nero e il 13,3% asiatico.

I pazienti dovevano completare almeno 24 settimane di trattamento con SIRTURO somministrato alla dose di 400 mg una volta al giorno per le prime 2 settimane e 200 mg 3 volte / settimana per le successive 22 settimane utilizzando compresse da 100 mg.

Nel sottoinsieme dei pazienti con coltura polmonare positiva a MDR-TB al basale, il trattamento con un regime comprendente bedaquilina ha portato a una conversione a coltura negativa nel 75,0% (6/8 pazienti microbiologicamente valutabili) alla settimana 24.

Pazienti pediatrici (da 5 anni a meno di 12 anni di età)

Quindici pazienti avevano un'età mediana di 7 anni (intervallo: 5-10 anni), pesavano da 14 a 36 kg ed erano per il 60% di sesso femminile, per il 60% neri, per il 33% bianchi e per il 7% asiatici. I pazienti dovevano completare almeno 24 settimane di trattamento con SIRTURO somministrato alla dose di 200 mg una volta al giorno per le prime 2 settimane e 100 mg 3 volte/settimana per le successive 22 settimane usando compresse da 20 mg.

Nel sottogruppo di pazienti con coltura polmonare positiva per MDR-TB al basale, il trattamento con un regime comprendente bedaquilina ha comportato la conversione a una coltura negativa nel 100% dei pazienti (3/3 valutabili microbiologicamente) alla settimana 24.

L'Agenzia europea per i medicinali ha rinviato l'obbligo di presentare i risultati degli studi con SIRTURO in uno o più sottogruppi della popolazione pediatrica per il trattamento del *Mycobacterium tuberculosis* multiresistente (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

Questo medicinale è stato autorizzato con procedura "subordinata a condizioni". Ciò significa che devono essere forniti ulteriori dati su questo medicinale.

L'Agenzia europea per i medicinali esaminerà almeno annualmente le nuove informazioni su questo medicinale e il riassunto delle caratteristiche del prodotto verrà aggiornato, se necessario.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Le proprietà farmacocinetiche di bedaquilina sono state valutate in soggetti adulti sani e in pazienti con infezione tubercolare multiresistente dai 5 anni di età in su. L'esposizione a bedaquilina è stata minore nei pazienti con infezione tubercolare multiresistente che nei soggetti sani.

Assorbimento

Le concentrazioni plasmatiche massime (C_{max}) vengono raggiunte tipicamente circa 5 ore dopo la somministrazione. La C_{max} e l'area sotto la curva di concentrazione plasmatica (AUC) sono aumentate in maniera proporzionale alle dosi fino alle dosi più alte studiate (700 mg in dose singola e 400 mg in dosi multiple una volta al giorno). La somministrazione di bedaquilina con il cibo ha aumentato la biodisponibilità relativa di circa 2 volte rispetto alla somministrazione in condizioni di digiuno. Pertanto bedaquilina deve essere assunta con il cibo per migliorare la biodisponibilità orale.

Distribuzione

Il legame di bedaquilina alle proteine plasmatiche è > 99,9% in tutte le specie testate, incluso l'uomo. Il legame proteico plasmatico del metabolita *N*-monodesmetile (M2) nell'uomo è almeno il 99,8%. Negli animali, bedaquilina e il suo metabolita attivo *N*-monodesmetile (M2) sono ampiamente distribuiti alla maggior parte dei tessuti, tuttavia la captazione cerebrale è bassa.

Biotrasformazione

Il CYP3A4 è il principale isoenzima CYP coinvolto *in vitro* nel metabolismo di bedaquilina e nella formazione del metabolita *N*-monodesmetile (M2).

In vitro, bedaquilina non ha inibito significativamente l'attività di nessuno degli enzimi del CYP450 testati (CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8/9/10, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4, CYP3A4/5 e CYP4A) e non induce l'attività di CYP1A2, CYP2C9 o CYP2C19.

Bedaquilina e M2 non sono risultati substrati di P-gp *in vitro*. Bedaquilina è un debole substrato di OCT1, OATP1B1 e OATP1B3 *in vitro*, mentre M2 non lo è. Bedaquilina non è un substrato di MRP2 e BCRP *in vitro*. Bedaquilina e M2 non hanno inibito i trasportatori P-gp, OATP1B1, OATP1B3, BCRP, OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, MATE1 e MATE2 a concentrazioni clinicamente rilevanti *in vitro*. Uno studio *in vitro* ha indicato un potenziale per bedaquilina di inibire BCRP alle concentrazioni raggiunte nell'intestino dopo somministrazione orale. La rilevanza clinica non è nota.

Eliminazione

Sulla base degli studi preclinici, la maggior parte della dose somministrata è eliminata nelle feci. Negli studi clinici l'escrezione urinaria di bedaquilina immodificata è risultata < 0,001% della dose, ad indicare che la clearance renale della sostanza attiva immodificata è irrilevante. Dopo aver raggiunto la C_{max} , le concentrazioni di bedaquilina declinano in modo tri-esponenziale. L'emivita di eliminazione terminale media di bedaquilina e del metabolita attivo *N*-monodesmetile (M2) è di circa 5 mesi (intervallo da 2 a 8 mesi). Questa lunga fase di eliminazione terminale probabilmente riflette il lento rilascio di bedaquilina e di M2 dai tessuti periferici.

Popolazioni speciali

Compromissione epatica

Uno studio a dose singola di SIRTURO in 8 soggetti con compromissione epatica moderata (Child-Pugh B), ha dimostrato che l'esposizione a bedaquilina e M2 (AUC_{672h}) era inferiore del 19% rispetto ai soggetti sani. Non si ritiene necessario alcun aggiustamento della dose nei pazienti con compromissione epatica lieve o moderata. Bedaquilina non è stata studiata nei pazienti con compromissione epatica severa (vedere paragrafo 4.2).

Compromissione renale

SIRTURO è stato studiato principalmente nei pazienti con funzione renale normale. L'escrezione renale di bedaquilina immodificata è irrilevante (< 0,001%).

In un'analisi della farmacocinetica di popolazione di pazienti tubercolotici trattati con SIRTURO 200 mg tre volte la settimana, la clearance della creatinina (range: 40 - 227 mL/min) non ha mostrato di influenzare i parametri farmacocinetici di bedaquilina. Pertanto non è atteso che la compromissione renale lieve o moderata abbia un effetto clinicamente rilevante sull'esposizione a bedaquilina. Tuttavia, nei pazienti con compromissione renale severa (clearance della creatinina < 30 mL/min) o malattia renale in stadio terminale con necessità di emodialisi o dialisi peritoneale, le concentrazioni di bedaquilina possono essere aumentate a causa delle alterazioni dell'assorbimento, distribuzione e metabolismo del principio attivo secondari alla disfunzione renale. Poiché bedaquilina è altamente legata alle proteine plasmatiche, è improbabile che possa essere rimossa in modo significativo dal plasma per mezzo di emodialisi o dialisi peritoneale.

Pazienti pediatrici

Nei pazienti pediatrici di età compresa fra 5 anni e meno di 18 anni e con peso pari ad almeno 15 kg ma inferiore a 30 kg, si stima che, se trattati con il regime posologico raccomandato in base al peso, il valore medio dell'esposizione plasmatica di bedaquilina (AUC_{168h}) alla settimana 24 sarà di 152 mcg*h/mL (intervallo di previsione al 90%: 54,3-313 mcg*h/mL). Nei pazienti pediatrici di peso compreso tra 30 e 40 kg, l'esposizione plasmatica media di bedaquilina (AUC_{168h}) alla settimana 24 è stata stimata più alta (media: 229 mcg*h/mL; intervallo di previsione del 90%: 68,0-484 mcg*h/mL) rispetto ai pazienti adulti. Nei pazienti pediatrici di età compresa fra 5 anni e meno di 18 anni e di peso superiore ai 40 kg, si stima che, se trattati con il regime posologico raccomandato in base al peso, il valore medio dell'esposizione plasmatica di bedaquilina (AUC_{168h}) alla settimana 24 sarà di 165 mcg*h/mL (intervallo di previsione al 90%: 51,2-350 mcg*h/mL). L'esposizione plasmatica media di bedaquilina (AUC_{168h}) alla settimana 24 negli adulti è stata stimata pari a 127 mcg*h/mL (intervallo di previsione del 90%: 39,7-249 mcg*h/mL).

La farmacocinetica di SIRTURO non è stata stabilita nei pazienti pediatrici al di sotto dei 5 anni di età o di peso inferiore ai 15 kg.

Pazienti anziani

Ci sono dati clinici limitati (n = 2) sull'uso di SIRTURO nei pazienti tubercolotici di età uguale o maggiore a 65 anni.

In un'analisi della farmacocinetica di popolazione di pazienti tubercolotici (range di età 18 anni - 68 anni) trattati con SIRTURO l'età non ha dimostrato di influenzare la farmacocinetica di bedaquilina.

Razza

In un'analisi della farmacocinetica di popolazione di pazienti tubercolotici trattati con SIRTURO, l'esposizione a bedaquilina è risultata inferiore nei pazienti Neri rispetto ai pazienti delle altre razze. Questa bassa esposizione non è stata considerata clinicamente rilevante poiché negli studi clinici non si è osservata alcuna chiara relazione tra l'esposizione a bedaquilina e la risposta. Inoltre, negli studi clinici i tassi di risposta nei pazienti che hanno completato il periodo di trattamento con bedaquilina sono risultati comparabili tra le differenti razze.

Genere

In un'analisi di farmacocinetica di popolazione di pazienti tubercolotici trattati con SIRTURO non è stata osservata alcuna differenza clinicamente rilevante nell'esposizione tra uomini e donne.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Gli studi di tossicologia nell'animale sono stati condotti con somministrazione di bedaquilina fino a 3 mesi nel topo, fino a 6 mesi nel ratto e fino a 9 mesi nel cane. L'esposizione plasmatica a bedaquilina (AUC) nel ratto e nel cane è stata simile a quella osservata nell'uomo. Bedaquilina si è associata a effetti su organi bersaglio, che comprendevano il sistema monocitico-fagocitico (MPS), il muscolo scheletrico, il fegato, lo stomaco, il pancreas e il muscolo cardiaco. Tutte queste tossicità, ad eccezione degli effetti sul MPS, sono state monitorate clinicamente. Nel MPS di tutte le specie, inoltre, sono stati osservati in vari tessuti, macrofagi carichi di pigmenti e/o schiumosi, congrui con un quadro di fosfolipidosi. Non è nota l'importanza della fosfolipidosi nell'uomo. La maggior parte delle modificazioni osservate si è verificata dopo una prolungata somministrazione quotidiana e conseguente aumento delle concentrazioni plasmatiche e tissutali del principio attivo. Dopo l'interruzione del trattamento tutte gli indici di tossicità hanno mostrato un recupero da parziale a buono.

In uno studio di carcinogenicità nel ratto, bedaquilina, ad alte dosi, 20 mg/kg/giorno nei maschi e 10 mg/kg/giorno nelle femmine, non ha indotto nessun aumento di incidenza di tumore correlato al trattamento. Rispetto alla esposizione (AUC) osservata nei soggetti con MDR-TB nello studio clinico di fase II su bedaquilina, l'esposizione (AUC) nei ratti ad alte dosi è risultata simile nei maschi e 2 volte più elevata nelle femmine per bedaquilina, e 3 volte più alte nei maschi 2 volte più alte nelle femmine per M2.

I test di genotossicità *in vitro* e *in vivo* hanno indicato che bedaquilina non possiede effetti mutageni o clastogeni.

Bedaquilina non ha avuto effetti sulla fertilità valutata in ratti femmina. Tre ratti maschi su 24 trattati con bedaquilina ad alte dosi non hanno prodotto prole nello studio di fertilità. In questi animali si sono osservati spermatogenesi normale e una quantità normale di spermatozoi negli epididimi. Non era presente alcuna anomalia strutturale nei testicoli e negli epididimi dopo un trattamento con bedaquilina fino a 6 mesi. Nessun effetto rilevante correlato a bedaquilina sui parametri di tossicità durante lo sviluppo, è stato osservato in ratti e conigli. La corrispondente esposizione plasmatica (AUC) è stata 2 volte più elevata nel ratto rispetto all'uomo. Nel ratto, non si sono osservati effetti avversi in uno studio dello sviluppo pre- e post-natale a livelli di esposizione plasmatica materna (AUC) simili a quelli umani, e di esposizione della prole 3 volte maggiore di quella in uomini adulti. Non c'è stato alcun effetto del trattamento delle madri con bedaquilina, a nessun livello di dose, sulla maturazione sessuale, sullo sviluppo del comportamento, sulla performance di accoppiamento, sulla fertilità o sulla capacità riproduttiva degli animali della generazione F1. Sono state osservate, dopo esposizione a bedaquilina tramite il latte, diminuzioni del peso corporeo nei piccoli nei gruppi a dose elevata durante il periodo di allattamento, che non erano attribuibili a un'esposizione *in utero*. Le concentrazioni di bedaquilina nel latte sono risultate 6-12 volte maggiori della concentrazione massima rilevata nel plasma delle madri.

In uno studio di tossicità condotto su ratti giovani, il livello al quale non si osservano effetti avversi (NOAEL) è risultato pari a 15 mg/kg/giorno (dose massima: 45 mg/kg/giorno) per osservazioni di infiammazione e/o degenerazione diffusa della muscolatura scheletrica (reversibile), dell'esofago (reversibile) e della lingua (reversibile), ipertrofia del fegato (reversibile) e mineralizzazione cortico-midollare renale (recupero parziale nei maschi e nessun recupero nelle femmine entro 8 settimane dopo la fine dell'esposizione). Il NOAEL corrisponde a una AUC_{24h} plasmatica pari a 13,1 e 35,6 mcg*h/mL per bedaquilina (~0,7 volte la dose clinica) e 10,5 e 16,3 mcg*h/mL per il metabolita N-monodesmetil di bedaquilina (M2) rispettivamente nei maschi e nelle femmine (~1,8 volte la dose clinica).

Valutazione del rischio ambientale (Environmental Risk Assessment, ERA)

Gli studi di valutazione del rischio ambientale hanno mostrato che bedaquilina è potenzialmente persistente, bioaccumulabile e tossica per l'ambiente (vedere paragrafo 6.6).

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

SIRTURO 20 mg compressa

Cellulosa microcristallina
Crospovidone
Silice, anidra colloidale
Ipromellosa
Polisorbato 20
Sodio stearil fumarato

SIRTURO 100 mg compressa

Lattosio monoidrato
Amido di mais
Ipromellosa
Polisorbato 20
Cellulosa microcristallina
Croscarmellosa sodica
Silice, colloidale anidra
Magnesio stearato

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

SIRTURO 20 mg compresse

- 3 anni

SIRTURO 100 mg compresse :

- 3 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede una temperatura particolare di conservazione.

SIRTURO 20 mg compresse

Conservare nel contenitore originale e tenere il contenitore ben chiuso per proteggere il medicinale dalla luce e dall'umidità. Non rimuovere l'essiccante.

SIRTURO 100 mg compresse

Conservare nel contenitore originale o confezione per proteggere il medicinale dalla luce.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

SIRTURO 20 mg compresse

Flacone in polietilene ad alta densità (HDPE) bianco opaco con chiusura in polipropilene (PP) a prova di bambino con rivestimento in alluminio sigillato a induzione. Ogni flacone contiene 60 compresse e gel di silice come essiccante.

SIRTURO 100 mg compresse

Flacone di HDPE bianco, con chiusura in PP a prova di bambino con rivestimento in alluminio sigillato a induzione contenente 188 compresse.

Confezione contenente 4 blister strip (ogni strip contiene 6 compresse). Le compresse sono confezionate in blister alluminio/alluminio.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Questo medicinale può rappresentare un rischio per l'ambiente (vedere paragrafo 5.3).

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente (vedere paragrafo 5.3).

SIRTURO 20 mg compresse può essere somministrato anche attraverso un sondino di alimentazione (da 8 French o superiore) come segue:

- dissolvere 5 compresse o meno in 50 mL di acqua non gassata e mescolare bene. La miscela deve essere di colore bianco o biancastro ed è prevista la presenza di particelle visibili
- somministrare immediatamente attraverso un sondino di alimentazione
- ripetere con ulteriori compresse fino al raggiungimento della dose desiderata
- risciacquare e lavare con 25 mL di acqua per garantire che non rimangano residui delle compresse nei materiali usati per la preparazione o nel sondino di alimentazione.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/13/901/001
EU/1/13/901/002
EU/1/13/901/003

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 5 marzo 2014

Data dell'ultimo rinnovo dell'autorizzazione: 20 dicembre 2022

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

MM/AAAA

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali: <http://www.ema.europa.eu>.

Agenzia Italiana del Farmaco

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**
- E. OBBLIGO SPECIFICO DI COMPLETARE LE MISURE POST-AUTORIZZATIVE PER L'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO SUBORDINATA A CONDIZIONI**

A. PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo del(dei) produttore(i) responsabile(i) del rilascio dei lotti

Janssen Pharmaceutica NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgio

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere allegato I: riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2).

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

• Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della direttiva 2001/83/CE e successivi aggiornamenti e pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

• Piano di gestione del rischio (RMP)

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e qualsiasi successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea per i medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

E. OBBLIGO SPECIFICO DI COMPLETARE LE ATTIVITÀ POST-AUTORIZZATIVE PER L'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO SUBORDINATA A CONDIZIONI

La presente autorizzazione all'immissione in commercio è subordinata a condizioni, pertanto ai sensi dell'articolo 14-*bis*, paragrafo 4, del regolamento (CE) 726/2004, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve completare, entro la tempistica stabilita, le seguenti attività:

Descrizione	Scadenza
<p>Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio continuerà a valutare i dati aggiuntivi di efficacia e sicurezza di bedaquilina nei differenti regimi di trattamento rispetto a un regime che non include bedaquilina (studio di fase III di conferma) seguendo un protocollo concordato.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Aggiornamenti annuali sull'avanzamento dello studio al momento della presentazione del rinnovo annuale • Analisi finale - Clinical Study Report 4Q 2023

Agenzia Italiana del Farmaco