

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

▼ 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 100 mg compresse

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

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

Compresa.

Compresa 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 negli adulti e negli adolescenti (di età compresa fra i 12 anni e i 18 anni non compiuti e di peso pari ad almeno 30 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.

SIRTURO deve essere usato in associazione con almeno 3 medicinali ai quali il ceppo isolato dal paziente si sia dimostrato sensibile *in vitro*. Se non sono disponibili risultati di test *in vitro*, il trattamento può essere iniziato con SIRTURO in associazione con almeno quattro medicinali ai quali il ceppo isolato dal paziente è probabilmente sensibile. Le linee guida dell'OMS devono essere tenute in debita considerazione quando viene selezionato il regime di combinazione appropriato. Il trattamento con gli altri agenti nel regime deve continuare dopo il completamento del trattamento con SIRTURO. 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

Il dosaggio raccomandato di SIRTURO è riportato nella tabella seguente:

Tabella 1: Dosaggio raccomandato di SIRTURO

Popolazione	Dosaggio raccomandato
Adulti (dai 18 anni in su)	<ul style="list-style-type: none">• Settimane 1-2: 400 mg (4 compresse da 100 mg) una volta al giorno• Settimane 3-24: 200 mg (2 compresse da 100 mg) tre volte la settimana (con almeno 48 ore di distanza tra le dosi).
Adolescenti (di età compresa fra i 12 anni e i 18 anni non compiuti e di peso pari ad almeno 30 kg)	

Durata del trattamento

La durata totale del trattamento con SIRTURO è di 24 settimane. I dati sulla durata più lunga della terapia sono molto limitati. Nei pazienti con una estesa farmacoresistenza, in cui si ritiene necessario proseguire SIRTURO dopo 24 settimane al fine di ottenere un trattamento curativo, la durata più lunga della terapia si può considerare solo caso per caso e controllando attentamente la 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 di 200 mg appena possibile e quindi riprendere lo schema posologico di tre volte alla settimana.

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 soggetti di età < 12 anni o di peso inferiore ai 30 kg non sono state ancora stabilite.

Non ci sono dati disponibili.

SIRTURO può essere incluso nel regime terapeutico per gli adolescenti di età ≥ 12 anni e di peso pari ad almeno 30 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). Le compresse di SIRTURO 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 addittivo 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);
- Ipotassiemia.

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 contiene lattosio. I pazienti con rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, deficit di lattasi totale o malassorbimento di glucosio-galattosio non devono assumere questo medicinale.

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

Non è noto se bedaquilina o i suoi metaboliti siano escreti nel latte umano.

Nei ratti le concentrazioni di bedaquilina nel latte sono 6-12 volte maggiori della concentrazione massima osservata nel plasma materno. Sono state rilevate, durante il periodo di allattamento, diminuzioni del peso corporeo dei piccoli nei gruppi a dose elevata (vedere paragrafo 5.3).

A causa delle potenziali reazioni avverse nei lattanti, la decisione se interrompere l'allattamento o interrompere/sospendere la terapia con SIRTURO deve essere presa tenendo conto del beneficio dell'allattamento per il bambino e del beneficio della terapia per la madre.

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 I/II (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 II 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	Prolungamento del QT all'elettrocardiogramma
Patologie gastrointestinali	Molto comune	Nausea, vomito
	Comune	Diarrea
Patologie epatobiliari	Comune	Aumento delle transaminasi*
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Molto comune	Artralgia
	Comune	Mialgia

* I termini rappresentati da 'aumento delle transaminasi' 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.

Aumento delle transaminasi

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 15 adolescenti di età ≥ 14 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 in questi adolescenti rispetto a quello osservato nella popolazione adulta.

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 2.

Tabella 2: 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%)
<i>Mancata conversione</i>	66	8 (12,1%)	66	15 (22,7%)
<i>Recidiva[†]</i>	66	6 (9,1%)	66	10 (15,2%)

<i>Uscito dallo studio ma convertito</i>	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'espettorato 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'espettorato, 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 di Fase II, che ha arruolato 15 pazienti che 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% di colore e il 13,3% asiatico.

I pazienti avevano infezione da MDR-TB confermata o probabile e dovevano completare almeno 24 settimane di trattamento. SIRTURO è stato 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.

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.

L'Agenzia europea dei 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 dei 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 14 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 alla dose 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

La concentrazione plasmatica media di bedaquilina (AUC_{168h}) alla settimana 24 è stata stimata in 178 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ (IC del 90%: 55,8-383 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$) in adolescenti di età compresa tra 12 e 18 anni non compiuti e di peso almeno 30 kg che ricevono il regime posologico per adulti di SIRTURO (400 mg una volta al giorno per le prime 2 settimane e 200 mg 3 volte / settimana per le successive 22 settimane). Negli adolescenti di peso compreso tra 30 e 40 kg, la concentrazione plasmatica media di bedaquilina (AUC_{168h}) alla settimana 24 è stata stimata più alta (media: 224 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$; IC del 90%: 77,4-474 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$) rispetto ai pazienti adulti. La concentrazione plasmatica media di bedaquilina

(AUC_{168h}) alla settimana 24 negli adulti è stata stimata in 127 µg*h/mL (IC del 90%: 39,7-249 µg*h/mL).

La farmacocinetica di SIRTURO non è stata valutata nei pazienti pediatrici al di sotto dei 14 anni di età o di peso inferiore ai 38 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.

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

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

Compresse confezionate in:

- Blister di alluminio/alluminio: 3 anni
- Flaconi bianchi di polietilene ad alta densità (HDPE): 3 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede una temperatura particolare di conservazione.

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

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flacone di HDPE bianco, con chiusura a prova di bambino in polipropilene (PP) con sigillo in alluminio 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

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).

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

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 5 marzo 2014
Data dell'ultimo rinnovo dell'autorizzazione: 11 gennaio 2019

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

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

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 dei periodic safety update reports per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 quater, par. 7 della direttiva 2001/83/CE e successivi aggiornamenti e pubblicato sul sito web dei medicinali europei.

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 gli interventi di farmacovigilanza richiesti e dettagliati nel RMP concordato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e qualsiasi successivo aggiornamento concordato 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 al risultato del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

E. OBBLIGO SPECIFICO DI COMPLETARE LE MISURE 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, par. 7 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 • Raccomandazione ad interim IDMC quando metà dei pazienti raggiunge W76: 4Q 2020 • Analisi finale - Clinical Study Report 4Q 2023

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**ASTUCCIO ESTERNO****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

SIRTURO 100 mg compresse
bedaquilina

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO ATTIVO

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

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene lattosio.
Vedere il foglio illustrativo per ulteriori informazioni.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

188 compresse

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso orale.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

SCAD

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

Questo medicinale può rappresentare un rischio per l'ambiente.
Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

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

EU/1/13/901/001

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

sirturo 100 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso

18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI

PC:
SN:
NN:

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO PRIMARIO

ETICHETTA DEL FLACONE

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

SIRTURO 100 mg compresse
bedaquilina

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO ATTIVO

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

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene lattosio.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

188 compresse

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso orale.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

SCAD

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

Questo medicinale può rappresentare un rischio per l'ambiente.
Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

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

EU/1/13/901/001

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**ASTUCCIO ESTERNO****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

SIRTURO 100 mg compresse
bedaquilina

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO ATTIVO

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

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene lattosio.
Vedere il foglio illustrativo per ulteriori informazioni.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

24 compresse

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso orale.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

SCAD

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

Questo medicinale può rappresentare un rischio per l'ambiente.
Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

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

EU/1/13/901/002

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

sirturo 100 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso

18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI

PC:
SN:
NN:

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP

BLISTER

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

SIRTURO 100 mg compresse
bedaquilina

2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Janssen Cilag International NV

3. DATA DI SCADENZA

Scad

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. ALTRO

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Foglio illustrativo: informazioni per il paziente

SIRTURO 100 mg compresse bedaquilina

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Lei può contribuire segnalando qualsiasi effetto indesiderato riscontrato durante l'assunzione di questo medicinale. Vedere la fine del paragrafo 4 per le informazioni su come segnalare gli effetti indesiderati.

Legga attentamente questo foglio prima di prendere questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio:

1. Che cos'è SIRTURO e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di prendere SIRTURO
3. Come prendere SIRTURO
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare SIRTURO
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Che cos'è SIRTURO e a cosa serve

SIRTURO contiene il principio attivo bedaquilina.

SIRTURO è un tipo di antibiotico. Gli antibiotici sono medicinali che uccidono i batteri che causano malattie.

SIRTURO è usato per trattare la tubercolosi che colpisce i polmoni, quando questa malattia è diventata resistente agli altri antibiotici. Questa condizione è chiamata tubercolosi polmonare multiresistente ai farmaci.

SIRTURO deve essere sempre preso insieme agli altri medicinali per il trattamento della tubercolosi. È utilizzato in adulti e in adolescenti (di età compresa fra i 12 anni e i 18 anni non compiuti e di peso pari ad almeno 30 kg).

2. Cosa deve sapere prima di prendere SIRTURO

Non prenda SIRTURO se

- è allergico alla bedaquilina o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6). Non prenda SIRTURO se questa condizione la riguarda. Se ha dubbi si rivolga al medico o al farmacista prima di prendere SIRTURO.

Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere prima di prendere SIRTURO se:

- ha avuto un tracciato anormale all'elettrocardiogramma (ECG) o uno scompenso cardiaco;
- ha una storia personale o familiare di un problema cardiaco chiamato "sindrome del QT lungo congenita";

- ha una riduzione della funzionalità della ghiandola tiroidea. Questo può essere stabilito da un esame del sangue;
- ha una malattia del fegato o se beve alcolici abitualmente;
- ha l'infezione da virus dell'immunodeficienza umana (HIV).

Se una qualsiasi delle condizioni elencate sopra la riguarda (o non ne è sicuro), informi il suo medico, il farmacista, o l'infermiere prima di prendere SIRTURO.

Bambini e adolescenti

Negli adolescenti di peso compreso tra 30 e 40 kg, i livelli di SIRTURO nel sangue erano previsti più alti rispetto agli adulti. Questo potrebbe essere associato ad un aumentato rischio di alterazione dell'elettrocardiogramma (prolungamento dell'intervallo QT) o aumento degli enzimi epatici (mostrato negli esami del sangue).

Non dia questo medicinale a bambini al di sotto dei 12 anni di età o peso inferiore ai 30 kg poiché non vi sono studi in questi pazienti.

Altri medicinali e SIRTURO

Altri medicinali possono influenzare l'azione di SIRTURO. Informi il medico o il farmacista se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale.

I seguenti sono esempi di medicinali che i pazienti con tubercolosi multiresistente ai farmaci possono assumere e che possono avere una interazione potenziale con SIRTURO:

Medicinale (nome del principio attivo)	Utilizzo del medicinale
rifampicina, rifapentina, rifabutina	per trattare alcune infezioni come la tubercolosi (antimicobatterici)
ketoconazolo, fluconazolo	per trattare infezioni fungine (antifungini)
efavirenz, etravirina, lopinavir/ritonavir	per trattare l'infezione da HIV (inibitori non nucleosidici della trascrittasi inversa, inibitori delle proteasi retrovirali)
clofazimina	per trattare alcune infezioni come la lebbra (antimicobatterici)
carbamazepina, fenitoina	per trattare le crisi epilettiche (anticonvulsivanti)
Erba di San Giovanni (<i>Hypericum perforatum</i>)	prodotto erboristico per alleviare l'ansia
ciprofloxacina, eritromicina, claritromicina	per trattare le infezioni batteriche (antibatterici)

SIRTURO con alcol

Non deve bere alcolici mentre sta prendendo SIRTURO.

Gravidanza e allattamento

Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza, o se sta allattando con latte materno chiedi consiglio al medico o al farmacista prima di prendere questo medicinale.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Potrebbe avere capogiri dopo avere preso SIRTURO. Se ciò accade, non guidi veicoli e non usi macchinari.

SIRTURO contiene lattosio monoidrato

SIRTURO contiene "lattosio" (un tipo di zucchero). Se ha un'intolleranza a qualche zucchero, contatti il medico prima di prendere questo medicinale.

3. Come prendere SIRTURO

Prenda questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico o del farmacista. Se ha dubbi consulti il medico o il farmacista.

SIRTURO deve essere sempre preso insieme agli altri medicinali per il trattamento della tubercolosi. Il medico deciderà quali altri medicinali deve prendere con SIRTURO.

Uso in adulti e adolescenti (dai 12 anni di età in su e di peso pari ad almeno 30 kg)

Quanto deve prenderne

Deve prendere SIRTURO per un ciclo di cura di 24 settimane.

Prime 2 settimane:

- Prenda 400 mg (4 compresse da 100 mg) **una volta al giorno.**

Dalla settimana 3 alla settimana 24:

- Prenda 200 mg (2 compresse da 100 mg) una volta al giorno **per solo 3 giorni di ogni settimana.**
- Devono passare almeno 48 ore tra una assunzione di SIRTURO e la successiva. Per esempio, può prendere SIRTURO il lunedì, il mercoledì e il venerdì di ogni settimana dalla settimana 3 in poi.

Potrebbe avere bisogno di continuare a prendere gli altri medicinali per la tubercolosi per un periodo più lungo di 6 mesi. Controlli con il medico o farmacista.

Quando prende questo medicinale

- Prenda SIRTURO con il cibo. Il cibo è importante per ottenere i giusti livelli di medicinale nell'organismo.
- Le compresse devono essere inghiottite intere con dell'acqua.

Se prende più SIRTURO di quanto deve

Se prende più SIRTURO di quanto deve, contatti immediatamente il medico. Porti con sé la confezione del medicinale.

Se dimentica di prendere SIRTURO

Durante le prime 2 settimane

- Salti la dose dimenticata e prenda la dose successiva come al solito.
- Non prenda una dose doppia per compensare la dimenticanza della dose.

Dalla settimana 3 in poi

- Prenda la dose dimenticata di 200 mg il prima possibile.
- Riprenda ad assumere il medicinale tre volte alla settimana.

Se ha dimenticato una dose e ha dei dubbi su cosa fare, si rivolga al medico o al farmacista.

Se interrompe il trattamento con SIRTURO

Non smetta di prendere SIRTURO senza prima parlarne con il medico.

Saltare le dosi o non completare l'intero ciclo di terapia può:

- rendere il trattamento inefficace e la tubercolosi potrebbe peggiorare e
- aumentare la probabilità che i batteri diventino resistenti al medicinale. Ciò significa che in futuro la malattia potrebbe non essere trattabile con SIRTURO o con altri medicinali.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Molto comune (può riguardare più di 1 persona su 10):

- mal di testa
- dolore alle articolazioni
- sensazione di capogiro
- nausea o vomito.

Comune (può riguardare fino a 1 persona su 10):

- diarrea
- aumento degli enzimi del fegato (dimostrato dagli esami del sangue)
- muscoli indolenziti o doloranti, non a causa dell'esercizio fisico
- anomalia nella lettura dell'elettrocardiogramma chiamata "prolungamento del QT". Contatti subito il medico se ha uno svenimento.

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Lei può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite [il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'Allegato V](#).

Segnalando gli effetti indesiderati lei può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare SIRTURO

Tenere questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sulla scatola dopo "SCAD". La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Conservi SIRTURO nel contenitore originale o nella confezione per proteggerlo dalla luce.

Questo medicinale può rappresentare un rischio per l'ambiente. Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico o nei rifiuti domestici. Chiedi al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene SIRTURO

- Il principio attivo è bedaquilina. Ogni compressa contiene bedaquilina fumarato equivalente a 100 mg di bedaquilina.
- Gli altri componenti sono: silice colloidale anidra, croscarmellosa sodica, ipromellosa, lattosio monoidrato, magnesio stearato, amido di mais, cellulosa microcristallina, polisorbato 20.

Descrizione dell'aspetto di SIRTURO e contenuto della confezione

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.

Flacone di plastica contenente 188 compresse.

Confezione contenente 4 blister strip (ogni strip contiene 6 compresse).

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e produttore

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

Produttore
Janssen Pharmaceutica NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgium

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

België/Belgique/Belgien

Janssen-Cilag NV
Antwerpseweg 15-17
B-2340 Beerse
Tel/Tél: +32 14 64 94 11

Lietuva

UAB "JOHNSON & JOHNSON"
Konstitucijos pr. 21C
LT-08130 Vilnius
Tel: +370 5 278 68 88

България

„Джонсън & Джонсън България” ЕООД
ж.к. Младост 4
Бизнес Парк София, сграда 4
София 1766
Тел.: +359 2 489 94 00

Luxembourg/Luxemburg

Janssen-Cilag NV
Antwerpseweg 15-17
B-2340 Beerse
Belgique/Belgien
Tél/Tel: +32 14 64 94 11

Česká republika

Janssen-Cilag s.r.o.
Walterovo náměstí 329/1
CZ158 00 Praha 5 – Jinonice
Tel: +420 227 012 227

Magyarország

Janssen-Cilag Kft.
Nagyenyed u. 8-14
H-Budapest, 1123
Tel.: +36 1 884 2858

Danmark

Janssen-Cilag A/S
Bregnerødvej 133
DK-3460 Birkerød
Tlf: +45 45 94 82 82

Malta

AM MANGION LTD.
Mangion Building, Triq Ġdida fi Triq Valletta
MT-Hal-Luqa LQA 6000
Tel: +356 2397 6000

Deutschland

Janssen-Cilag GmbH
Johnson & Johnson Platz 1
D-41470 Neuss
Tel: +49 2137 955-955

Nederland

Janssen-Cilag B.V.
Graaf Engelbertlaan 75
NL-4837 DS Breda
Tel: +31 76 711 1111

Eesti

UAB "JOHNSON & JOHNSON" Eesti filiaal
Lõdtsa 2
EE-11415 Tallinn
Tel: +372 617 7410

Norge

Janssen-Cilag AS
Postboks 144
NO-1325-Lysaker
Tlf: +47 24 12 65 00

Ελλάδα

Janssen-Cilag Φαρμακευτική Α.Ε.Β.Ε.
Λεωφόρος Ειρήνης 56
GR-151 21 Πεύκη, Αθήνα
Τηλ: +30 210 80 90 000

España

Janssen-Cilag, S.A.
Paseo de las Doce Estrellas, 5-7
E-28042 Madrid
Tel: +34 91 722 81 00

France

Janssen-Cilag
1, rue Camille Desmoulins, TSA 91003
F-92787 Issy Les Moulineaux, Cedex 9
Tél: 0 800 25 50 75 / +33 1 55 00 40 03

Hrvatska

Johnson & Johnson S.E. d.o.o.
Oreškovićevo 6h
10010 Zagreb
Tel: +385 1 6610 700

Ireland

Janssen Sciences Ireland UC
Barnahely
Ringaskiddy
IRL – Co. Cork P43 FA46
Tel: +353 1 800 709 122

Ísland

Janssen-Cilag AB
c/o Vistor hf.
Hörgatúni 2
IS-210 Garðabær
Sími: +354 535 7000

Italia

Janssen-Cilag SpA
Via M.Buonarroti, 23
I-20093 Cologno Monzese MI
Tel: +39 02 2510 1

Κύπρος

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Λτδ,
Λεωφόρος Γιάννου Κρανιδιώτη 226
Λατσιά
CY-2234 Λευκωσία
Τηλ: +357 22 207 700

Österreich

Janssen-Cilag Pharma GmbH
Vorgartenstraße 206B
A-1020 Wien
Tel: +43 1 610 300

Polska

Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.
ul. Hżdecka 24
PL-02-135 Warszawa
Tel.: +48 22 237 60 00

Portugal

Janssen-Cilag Farmacêutica, Lda.
Lagoas Park, Edifício 9
2740-262 PORTO SALVO
PORTUGAL
Tel: +351 214 368 600

România

Johnson & Johnson România SRL
Str. Tipografilor nr. 11-15
Clădirea S-Park, Corp B3-B4, Etaj 3
013714 București, ROMÂNIA
Tel: +40 21 207 1800

Slovenija

Johnson & Johnson d.o.o.
Šmartinska cesta 53
SI-1000 Ljubljana
Tel: +386 1 401 18 00

Slovenská republika

Johnson & Johnson s.r.o.
CBC III, Karadžičova 12
SK-821 08 Bratislava
Tel: +421 232 408 400

Suomi/Finland

Janssen-Cilag Oy
Vaisalantie/Vaisalavägen 2
FI-02130 Espoo/Esbo
Puh/Tel: +358 207 531 300

Sverige

Janssen-Cilag AB
Box 4042
SE-16904 Solna
Tel: +46 8 626 50 00

Latvija

UAB "JOHNSON & JOHNSON" filiāle Latvijā
Mūkusalas iela 101
Rīga, LV-1004
Tel: +371 678 93561

United Kingdom

Janssen-Cilag Ltd.
50-100 Holmers Farm Way
High Wycombe
Buckinghamshire HP12 4EG - UK
Tel: +44 1 494 567 444

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il MM/AAAA.

A questo medicinale è stata rilasciata una “approvazione condizionata”. Ciò significa che devono essere forniti ulteriori dati su questo medicinale. L’Agenzia Europea dei Medicinali esaminerà almeno annualmente le nuove informazioni su questo medicinale e questo foglio illustrativo verrà aggiornato, se necessario.

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