

## IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

**SIRTURO®**

comprimidos

bedaquilina

## APRESENTAÇÕES

Comprimidos de 100 mg de bedaquilina em frasco plástico com 188 comprimidos.

## USO ORAL

## USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 12 ANOS E ACIMA DE 30 KG

## COMPOSIÇÃO

Cada comprimido contém 100 mg de bedaquilina (sob a forma de 120,89 mg de fumarato de bedaquilina).

Excipientes: lactose monoidratada, amido de milho, hipromelose, polissorbato 20, água purificada, celulose microcristalina, croscarmelose sódica, dióxido de silício coloidal, estearato de magnésio.

## INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

### 1. INDICAÇÕES

#### Pacientes Adultos e Pediátricos (12 anos a menores de 18 anos de idade)

**SIRTURO®** é indicado para pacientes adultos ( $\geq 18$  anos) e pediátricos (12 anos a menores de 18 anos de idade e pesando pelo menos 30 kg) como parte do tratamento combinado da tuberculose pulmonar (TB) causada por *Mycobacterium tuberculosis* resistente a múltiplas drogas, quando, de outra forma, não for possível constituir um regime de tratamento eficaz por razões relacionadas com a resistência ou tolerabilidade.

### 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

#### Pacientes Adultos

Um estudo de fase 2b, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo (C208) foi conduzido para avaliar a atividade antibacteriana, a segurança e a tolerabilidade de **SIRTURO®** em pacientes recém-diagnosticados com tuberculose pulmonar multidroga resistente (MDR-TB), com escarro positivo, incluindo pacientes com tuberculose pré-extensivamente resistente (pré-XDR-TB). Os pacientes foram randomizados para receber tratamento com **SIRTURO®** (n=79) ou placebo (n=81) durante 24 semanas em combinação com um regime de base preferido contendo 5 drogas para tratamento da MDR-TB composto por etionamida, canamicina, pirazinamida, ofloxacino e cicloserina/terizidona. Após um período de investigação de 24 semanas, o regime de base foi continuado até completar 18 a 24 meses de tratamento de MDR-TB. Uma avaliação final foi conduzida na Semana 120. Os principais dados demográficos foram os seguintes: 63,1% da população do estudo era do sexo masculino, com mediana de idade de 34 anos, a maioria [35% (n=56)] era negra e 15% (n=24) dos pacientes eram HIV positivos. Muitos pacientes tinham cavitação em um pulmão (57,5%); cavitação em ambos os pulmões foi observada em 16,3% dos pacientes. Entre a população da análise primária

de eficácia, 111 pacientes tinham isolados com caracterização completa do estado de resistência; 75,7% (84/111) dos pacientes estavam infectados com cepa MDR-TB e 24,3% (27/111) estavam infectados com cepa pré-XDR-TB.

**SIRTUO**<sup>®</sup> foi administrado na dose de 400 mg uma vez ao dia durante as duas primeiras semanas e 200 mg três vezes por semana durante as próximas 22 semanas. Após a fase de tratamento duplo-cego, os pacientes continuaram a receber o tratamento de base para MDR-TB até atingir a duração total do tratamento de 18 a 24 meses ou de pelo menos 12 meses após a primeira cultura negativa confirmada.

O parâmetro do desfecho primário foi o tempo para conversão da cultura do escarro (isto é, o intervalo em dias entre a primeira tomada de **SIRTUO**<sup>®</sup> e a data da primeira de duas culturas em meio líquido, consecutivas e negativas do escarro coletado com intervalo de pelo menos 25 dias) durante o tratamento com **SIRTUO**<sup>®</sup> ou placebo.

A adição de **SIRTUO**<sup>®</sup> a um regime de base preferido para tratamento da MDR-TB resultou em redução do tempo para conversão da cultura e melhora das taxas de conversão da cultura comparadas ao placebo. A mediana do tempo para conversão da cultura de acordo com o método de análise primária foi de 83 dias para o grupo **SIRTUO**<sup>®</sup> comparada a 125 dias para o grupo placebo [p<0,0001; razão de risco, 95% IC: 2,44 (1,57; 3,80)]. A proporção de pacientes na população de intenção de tratar modificada (mITT) com conversão da cultura do escarro depois de 24 semanas de tratamento com **SIRTUO**<sup>®</sup> ou placebo em combinação com o regime de base (pacientes que descontinuaram foram considerados como não respondedores), foi de 52/66 (78,8%) no grupo **SIRTUO**<sup>®</sup> e 38/66 (57,6%) no grupo placebo. No grupo **SIRTUO**<sup>®</sup> não foram observadas diferenças ou elas foram mínimas no tempo para conversão da cultura e nas taxas de conversão da cultura entre os pacientes com pré-XDR-TB e os pacientes com MDR-TB resistente apenas a rifampicina e isoniazida. As taxas de conversão da cultura em pacientes com MDR-TB resistente apenas a rifampicina e isoniazida foram de 82,1% (32/39) no grupo **SIRTUO**<sup>®</sup> e 62,2% (28/45) no grupo placebo. Além disso, no subgrupo de pacientes infectados com uma cepa de pré-XDR-TB, uma taxa maior de conversão da cultura foi observada no grupo **SIRTUO**<sup>®</sup> [73,3% (11/15)] versus grupo placebo [33,3% (4/12)].

A durabilidade da resposta observada no grupo de tratamento com **SIRTUO**<sup>®</sup> foi suportada pelos resultados demonstrados a seguir. A proporção de respondedores (pacientes que descontinuaram foram considerados como não respondedores) na Semana 120 foi de 41/66 (62,1%) no grupo **SIRTUO**<sup>®</sup> e 29/66 (43,9%) no grupo placebo.

**Tabela 1: Estado da conversão da cultura**

Estado de conversão da cultura, n (%)	População de mITT	
	<b>SIRTUO</b> <sup>®</sup> /RB N=66	Placebo/RB N=66
Respondedor geral na Semana 24	52 (78,8%)	38 (57,6%)
Não respondedor geral* na Semana 24	14 (21,2%)	28 (42,4%)
Respondedor geral na Semana 120	41 (62,1%)	29 (43,9%)
Não respondedor geral* na Semana 120	25 (37,9%)	37 (56,1%)
Falha para converter	8 (12,1%)	15 (22,7%)
Recidiva <sup>†</sup>	6 (9,1%)	10 (15,2%)
Descontinuado mas convertido	11 (16,7%)	12 (18,2%)

mITT = intenção de tratar modificada; RB = regime de base\* Os pacientes que morreram durante o estudo ou descontinuaram o estudo foram considerados como não respondedores.

† Recidiva foi definida no estudo clínico como tendo uma cultura positiva do escarro depois **ou durante** o tratamento depois de uma conversão anterior da cultura do escarro.

Um estudo de fase 2b, aberto (C209) foi conduzido para avaliar a segurança, a tolerabilidade e a eficácia de **SIRTUO**<sup>®</sup> como parte de um regime individualizado de tratamento da MDR-TB em 233 pacientes com MDR-TB pulmonar com esfregaço do escarro positivo (dentro de 6 meses antes da triagem). Os principais dados demográficos foram os seguintes: 64% da população do estudo era do sexo masculino, a idade mediana era de 32 anos, a maioria era asiática (39%) ou negra (32%) e 11 pacientes (5%) eram HIV positivos. Cerca de metade dos pacientes

(51,9%) tinha cavitação apenas em um pulmão, 11,6% tinham cavitação em ambos os pulmões e 36,5% não tinham cavitação. Entre a população da análise primária da eficácia, 174 pacientes tinham isolados com caracterização completa do estado de resistência: 53,4% (93/174) dos pacientes estavam infectados com cepa MDR, 25,3% (44/174) com cepa pré-XDR e 21,3% (37/174) com cepa XDR.

Os pacientes receberam **SIRTURO**<sup>®</sup> por 24 semanas em combinação com um regime de base individualizado de drogas antibacterianas: fluorquinolonas [89,3%; principalmente ofloxacino: (52,4%) e levofloxacino; (30,5%)], pirazinamida (76,0%), aminoglicosídeos (72,1%; principalmente canamicina: 50,2%) e etambutol (51,9%). Outras drogas do regime de base tomadas no momento basal por > 40% dos pacientes eram: ácido paraminossalicílico (46,4%) e etionamida (42,1%). **SIRTURO**<sup>®</sup> foi administrado na dose de 400 mg uma vez ao dia durante as duas primeiras semanas e 200 mg três vezes por semana durante as próximas 22 semanas. Após a conclusão das 24 semanas de tratamento com **SIRTURO**<sup>®</sup>, todos os pacientes continuaram a receber seu regime de base de acordo com as diretrizes do tratamento do programa nacional para TB. Uma avaliação final foi conduzida na Semana 120.

O desfecho primário de eficácia era o tempo para a conversão da cultura do escarro durante o tratamento com **SIRTURO**<sup>®</sup>. A mediana do tempo para a conversão da cultura do escarro excluindo os pacientes com TB sensível a drogas (DS-TB) e aqueles que não tinham cultura positiva do escarro na triagem e/ou no momento basal (mITT; 205 pacientes), foi de 57 dias. Na semana 24, 163 de 205 (79,5%) pacientes responderam ao tratamento com **SIRTURO**<sup>®</sup> de acordo com as taxas de conversão da cultura do escarro. As taxas de conversão da cultura na Semana 24 foram maiores (87,1%; 81/93) em pacientes com MDR-TB resistente a apenas rifampicina e isoniazida, 77,3% (34/44) em pacientes com pré-XDR-TB e menores (54,1%; 20/37) em pacientes com tuberculose extensivamente resistente (XDR-TB).

Na Semana 120, 148 de 205 (72,2%) dos pacientes responderam ao tratamento com **SIRTURO**<sup>®</sup>, conforme determinado pelas taxas de conversão de cultura de escarro. As taxas de conversão na Semana 120 foram maiores (73,1%; 68/93) em pacientes com MDR-TB resistente somente a rifampicina e isoniazida, 70,5% (31/44) nos pacientes em pré-XDR-TB e menores (62,2%; 23/37) nos pacientes XDR-TB.

Em ambas Semanas 24 e 120, as taxas de resposta foram maiores para os pacientes em 3 ou mais drogas ativas (*in vitro*) em seus regimes de base.

Dos 163 pacientes que foram respondedores na Semana 24, 139 pacientes (85,3%) ainda eram respondedores na Semana 120. Vinte e quatro desses respondedores de 24 semanas (14,7%) foram considerados não respondedores na Semana 120, dos quais 19 pacientes tinham interrompido prematuramente o estudo enquanto estavam convertendo cultura e 5 pacientes tinham apresentado recidiva. Dos 42 pacientes que eram não respondedores na Semana 24, foi confirmada a conversão de cultura após a Semana 24 (ou seja, após o término da administração de bedaquilina, mas o regime de base foi continuado) em 9 pacientes (21,4%) e se manteve na Semana 120.

Embora houvesse diferenças entre os estudos quanto aos regimes de base usados, os resultados de segurança foram, em geral, similares entre os estudos C208 e C209.

Não foi observada relação clara entre o aumento do nível pós-basal de MIC de bedaquilina e o desfecho microbiológico nestes estudos clínicos, nos quais a bedaquilina foi administrada durante 24 semanas, seguida por continuação do regime de base. Para mais informações sobre os mecanismos de resistência de bedaquilina, ver item “Mecanismo de resistência”.

#### **Pacientes pediátricos (12 anos a menores de 18 anos de idade)**

A farmacocinética, segurança e tolerabilidade de **SIRTURO**<sup>®</sup> em combinação com um regime de base foram avaliados no estudo C211 de Fase 2, braço único e aberto que incluiu 15 pacientes adolescentes de 12 anos a menores de 18 anos de idade com tuberculose multirresistente (MDR-TB) confirmada ou provável que completaram pelo menos 24 semanas de tratamento. **SIRTURO**<sup>®</sup> foi administrado em dose única de 400 mg uma vez por dia nas primeiras 2 semanas e 200 mg 3 vezes por semana nas 22 semanas seguintes.

Os 15 pacientes tinham média de idade de 16 anos (intervalo: 14-17 anos), com um intervalo de peso corporal de 38 kg a 75 kg, e 80% eram do sexo feminino, 53 % negros e 13% asiáticos.

No grupo de pacientes com MDR-TB com cultura positiva no início do estudo, o tratamento com bedaquilina resultou em uma negativação da cultura de 75,0% (6/8 dos pacientes avaliados microbiologicamente) na Semana 24.

## Referências

1. Diacon A, Pym A, Grobusch M, et al. Final 120-week results of a Phase II randomised, double-blind, placebo-controlled study of 24-weeks bedaquiline treatment for MDR-TB (C208). *Int J Tuberc Lung Dis* 2013;17(Suppl 2): S234-5 (abstract OP-176-02).
2. Pym A, Dicon A, Conradie F, et al. Bedaquiline as part of a multidrug-resistant tuberculosis therapy regimen: interim and final results of a single-arm, phase II trial (C209). *Int J Tuberc Lung Dis* 2013;17(Suppl 2): S236 (abstract OP-179-02).

## 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

### Propriedades farmacodinâmicas

A bedaquilina é uma diarilquinolina com atividade *in vitro* contra TB sensível a drogas (DS-TB), MDR-TB incluindo tuberculose extensa resistência a drogas anterior (pré-XDR-TB) e XDR-TB. A pré-XDR-TB é definida como resistência *in vitro* do isolado do paciente para: (1) isoniazida, (2) rifampicina e (3) uma fluorquinolona ou pelo menos uma de três drogas injetáveis de segunda linha (amicacina, capreomicina ou canamicina). A XDR-TB é definida como resistência *in vitro* do isolado do paciente para: (1) isoniazida, (2) rifampicina, (3) uma fluorquinolona e (4) pelo menos uma de três drogas injetáveis de segunda linha (amicacina, capreomicina ou canamicina).

### Mecanismo de ação

A bedaquilina é uma diarilquinolina com um mecanismo de ação novo. A bedaquilina inibe especificamente a ATP (adenosina 5'-trifosfato) sintase da micobactéria, uma enzima que é essencial para a geração de energia no *Mycobacterium tuberculosis*. A inibição da ATP sintase leva aos efeitos bactericidas em bacilos da tuberculose em replicação ou não.

A bedaquilina demonstra seletividade alta para a ATP sintase da micobactéria (procarótica), ao contrário da ATP sintase de mamíferos (eucarióticos). A bedaquilina tem atividade muito baixa para a ATP sintase humana nas mitocôndrias ( $IC_{50} > 100 \mu M$ ), resultando em um índice de seletividade de  $> 10000$  comparado com a ATP sintase micobacteriana ( $IC_{50} = 0,01 \mu M$ ).

### Efeitos farmacodinâmicos

A bedaquilina tem atividade contra o *M. tuberculosis* com concentração inibitória mínima (MIC) para cepas sensíveis assim como resistentes a drogas (MDR, incluindo cepas pré-XDR e cepas XDR) na faixa de  $\leq 0,008-0,12$  microgramas/mL. A bedaquilina é submetida, principalmente ao metabolismo oxidativo levando à formação do metabólito N-monodesmetil (M2). O M2 não contribui significativamente para a eficácia clínica considerando a sua exposição média menor (23% a 31%) em seres humanos e atividade antimicobacteriana menor (3 a 6 vezes menor) comparados ao composto precursor.

A atividade bactericida intracelular da bedaquilina em macrófagos peritoneais primários e em linhagem celular semelhante aos macrófagos foi maior que a sua atividade extracelular. A bedaquilina é também bactericida contra bacilos da tuberculose dormentes (não em replicação). No modelo de camundongo para a infecção por TB, a bedaquilina demonstrou atividades bactericida e esterilizante.

### Microbiologia

#### - Mecanismo de resistência

Os mecanismos da resistência adquirida que afetam as concentrações inibitórias mínimas (MICs) de bedaquilina incluem mutações no gene alvo *atpE*, codificando para o alvo ATP sintase e no gene *Rv0678*, regulando a expressão da bomba de efluxo de MmpS5-MmpL5. Mutações baseadas

nos alvos geradas em estudos pré-clínicos levaram ao aumento da MIC de bedaquilina de 8 a 133-vezes, resultando em MICs variando de 0,25 a 4 microgramas/mL. Mutações baseadas em efluxo foram observadas isoladamente em estudo clínico e pré-clínico. Isto levou a aumentos de 2 a 8 vezes nas MICs de bedaquilina, resultando em MICs de bedaquilina variando de 0,25 a 0,5 microgramas/mL. A maioria dos isolados fenotipicamente resistentes à bedaquilina têm resistência cruzada com a clofazimina. Isolados que são resistentes à clofazimina podem ainda ser suscetíveis à bedaquilina.

O impacto de altas MICs basais de bedaquilina, a presença de mutações basais em Rv0678 e/ou o aumento de MICs de bedaquilina pós-basais nos desfechos microbiológicos não é claro devido à baixa incidência de tais casos nos estudos de Fase 2.

Para informações adicionais sobre MICs de bedaquilina em estudos clínicos, ver também item “Resultados de Eficácia”.

#### **- Lista de Microrganismos**

A bedaquilina mostrou-se ativa contra muitos isolados de *Mycobacterium tuberculosis*, tanto *in vitro* como em infecções clínicas (ver “Indicações”).

#### **- Métodos de Teste da Sensibilidade**

Quando disponível, o laboratório de microbiologia clínica deve fornecer ao médico os resultados do teste de sensibilidade *in vitro* para os medicamentos antimicrobianos usados restritamente em hospitais como relatórios periódicos que descrevem o perfil de sensibilidade de patógenos nosocomiais ou adquiridos na comunidade. Estes relatórios devem auxiliar o médico a selecionar uma combinação de medicamentos antibacterianos para o tratamento.

#### **- Técnicas de diluição**

Métodos quantitativos são usados para determinar as concentrações inibitórias mínimas antimicrobianas (MICs). Estas MICs fornecem estimativas da sensibilidade da micobactéria para os compostos antimicrobianos e devem ser determinadas usando um procedimento padronizado. Os procedimentos padronizados são baseados em um método de diluição, ensaio em ágar ou microdiluição em caldo 7H9 ou equivalente, com concentrações padronizadas de inóculo e concentrações padronizadas de bedaquilina (ver abaixo). Os valores das MICs devem ser interpretados de acordo com os critérios fornecidos na Tabela 2.

#### **- Método para a determinação da Concentração Inibitória Mínima da bedaquilina em Meio de Ágar 7H11 ou 7H10 <sup>1,2</sup>**

Uma solução de trabalho contendo 200 microgramas/mL é preparada em dimetilsulfóxido (DMSO) e usada para preparar diluições em série 2 vezes em DMSO (de 200 microgramas/mL a 0,8 microgramas/mL). Estas soluções de trabalho de 100x são então diluídas 1/100 em meio de ágar 7H11 ou 7H10 para obter as concentrações finais do “Clinical and Laboratory Standards Institute” (CLSI) de 2; 1; 0,5; 0,25; 0,12; 0,06; 0,03; 0,015 e 0,008 microgramas/mL.

Os isolados de *M. tuberculosis* (MTB) são cultivados em meio 7H11 ou 7H10 (ou meio de Lowenstein-Jensen). Uma estante deve ser preparada contendo todos os tubos necessários para o isolado de MTB. No primeiro tubo controle, deve ser escrita a data da inoculação. O número necessário de tubos de diluição é enchido com a quantidade apropriada de água destilada. O número da cultura é fornecido em um frasco do tipo “Bijoux” de 5 mL e deve-se adicionar esferas de vidro estéril conforme procedimento local. Deve ser colocado papel absorvente na área de trabalho da cabine de segurança e embebido com Dettol 10% do frasco de lavagem. Todas as manipulações são realizadas em cima deste papel umedecido para evitar que gotas se espalhem.

A suspensão com turbidez igual ao padrão de McFarland 1 é preparada pela raspagem de vários ciclos completos (2 mg a 5 mg) da colônia do meio de cultura livre do fármaco. Deve ser feita uma tentativa para coletar porções de cada colônia. As micobactérias são transferidas para um tubo estéril de 16 x 125 mm com tampa de rosca contendo 6 a 8 esferas de vidro ou plástico e algumas gotas de meio líquido de albumina-Tween. A suspensão é homogeneizada com um misturador de tubo de ensaio por 5 a 10 minutos e deixada em repouso para as partículas maiores sedimentarem. O sobrenadante da suspensão é retirado e a densidade ajustada ao padrão de MacFarland 1 [ $\sim 5 \times 10^7$  unidades formadoras de colônia (UFC)/mL] com água destilada estéril ou salina.

Preparar diluições em série 10 vezes em água destilada ou salina. Usando uma pipeta nova, misturar a suspensão do tubo não diluído ( $10^0$ ) ( $\sim 5 \times 10^7$  UFC/mL) e transferir 0,1 mL a 0,9 mL do primeiro tubo de diluição ( $10^{-1}$ ) ( $\sim 5 \times 10^6$  UFC/mL). Inocular os tubos ou placas de ágar 7H10 ou 7H11 contendo bedaquilina com 0,1 mL da diluição  $10^{-1}$  atingindo placas com  $5 \times 10^5$  UFC.

Usando uma nova pipeta, diluições em série 10 vezes ( $10^{-3}$ ,  $10^{-4}$  e  $10^{-5}$ ) adicionais devem ser preparadas a partir do tubo de diluição  $10^{-1}$ . Os tubos ou placas controle 7H10 ou 7H11 são inoculadas com 0,1 mL de diluições  $10^{-3}$ ,  $10^{-4}$  e  $10^{-5}$ . Isto gerará 500 UFC/placa, 500 UFC/placa e 50 UFC/placa, respectivamente. É importante padronizar bem o tamanho do inoculo, uma vez que os resultados são influenciados por ele. O tamanho do inoculo deve estar dentro de 0,5 log do alvo para aceitar um MIC válido.

Os tubos são incubados na posição inclinada durante a noite em temperatura ambiente, certificando-se que a solução cubra a superfície dos tubos. No dia seguinte, os tubos são incubados na posição vertical de 35°C a 37°C + 4% a 5% de CO<sub>2</sub> durante pelo menos uma semana com a tampa solta. Se forem usadas placas, as placas devem ser incubadas com a tampa para cima por 1 a 2 dias, dentro da incubadora a 35° a 37°C, até o inoculo ficar seco. Então as placas são viradas de cabeça para baixo.

Nota: Uma vez secos os tubos/placas, devem ser colocados em um saco plástico se a incubadora estiver seca (sem água). Se for usada uma incubadora molhada (contendo água), não é necessário colocar os tubos/placas no saco plástico.

Reportar os resultados 21 dias após a inoculação. A MIC deverá ser avaliada como a menor concentração de fármaco que resulta em inibição completa do crescimento.

É importante ter um crescimento fresco em um meio sólido (21-28 dias de idade). Culturas mais velhas podem levar a resultados não confiáveis do teste de sensibilidade. As soluções de fármaco em DMSO devem ser congeladas em alíquotas a -20°C e armazenadas por até 3 meses. Uma vez descongelada, descartar as sobras e não armazenar ou congelar novamente. **O meio sólido deve estar em ágar 7H10 ou 7H11 (não Lowenstein-Jensen) e a placa/tubo deve estar em poliestireno (não polipropileno).**

Para as determinações de MIC de bedaquilina, um controle de qualidade é realizado pelo teste da cepa MTB H37Rv (ATCC – American Type Culture Collection – número 27294), uma cepa suscetível a bedaquilina, em cada novo lote de ágar 7H10 ou 7H11 usando a mesma configuração de concentrações usadas nos ensaios para isolados de MTB. As soluções de bedaquilina padrão devem fornecer a seguinte faixa de valor de MIC: 0,015 a 0,12 microgramas/mL.

### - Método para a determinação da Concentração Inibitória Mínima da bedaquilina em meio de caldo 7H9<sup>3</sup>

Uma solução de trabalho contendo 400 microgramas/mL é preparada em DMSO e diluições seriadas de 2 vezes (são feitas de 400 microgramas/mL a 1,6 microgramas/mL) em DMSO. Estas soluções de trabalho de são diluídas 1/100 em meio 7H9 para obter 2 vezes as concentrações do fármaco de 4; 2; 1; 0,5; 0,25; 0,12; 0,06; 0,03 e 0,015 microgramas/mL.

Os isolados de *M. tuberculosis* são cultivados em meio de ágar 7H11 (ou meio de Lowenstein-Jensen). As colônias são subcultivadas em caldo 7H9 Middlebrook, complementado (7H9-S) com 10% (ácido oleico, albumina, dextrose e catalase), 0,5% de glicerol e 0,1% de casitona, a 37°C por 7 dias. A turbidez da suspensão resultante é ajustada com solução salina tamponada com fosfato (PBS) para igualar aquela de uma suspensão padrão 1 de McFarland a qual corresponde a  $\sim 5 \times 10^7$  UFC/mL de microrganismos. Usando uma micropipeta calibrada, preparar inóculo 2 vezes

pela inoculação de 14,7 mL de 7H9-S em um tubo com 300 µL de suspensões de McFarland 1 (diluição de 50 vezes a partir da McFarland 1 ou  $1 \times 10^6$  UFC/mL).

Um volume de 100 µL de soluções de trabalho bedaquilina 2x é adicionado aos poços, exceto os poços de controle de crescimento, que recebem apenas 100 µL de 7H9-S. Usando um reservatório descartável de inoculo despeje o inoculo 2x para dentro do reservatório. Usando uma micropipeta de 8 ou 12 canais e pontas com filtros estéreis, 100 µL de 2x inoculo  $1 \times 10^6$  UFC / mL em caldo de 7H9-S é adicionado a todos os poços de microtitulação, incluindo o poço de controle de crescimento, mas não no poço contendo o controle negativo. Neste ponto, as concentrações finais do fármaco são 2; 1; 0,5; 0,25; 0,12; 0,06; 0,03; 0,015 e 0,008 microgramas/mL e o tamanho do inoculo é de  $5 \times 10^5$  UFC / mL. Após a inoculação, as placas são seladas em sacos de plástico e incubadas a 35°C até 37°C.

Ler as MICs no Dia 7, Dia 10 e Dia 14. Não deve ser feita mais leituras após o dia 14. Para uma melhor interpretação dos resultados, o crescimento deve ser comparado àquele observado no poço do controle (positivo). As placas de microtitulação devem ser avaliadas por inspeção visual, conforme procedimento local. A MIC de cada fármaco é interpretada como a menor concentração do antibiótico que impede completamente o crescimento visual. O controle positivo deve apresentar crescimento positivo e o controle negativo deve mostrar nenhum crescimento no período de incubação do protocolo. Se o controle negativo apresentar um crescimento, os procedimentos devem ser investigados para uma potencial manipulação cruzada e todos os reagentes devem ser verificados para uma possível fonte de contaminação.

Nota:

O meio 7H9-S deve ser armazenado a 4°C, protegido da luz.

É importante ter um crescimento fresco em um meio sólido (21-28 dias de idade). Culturas mais velhas podem resultar em resultados não confiáveis do teste de sensibilidade. As soluções do fármaco em DMSO podem ser congeladas em alíquotas a -20°C e armazenadas por até 3 meses. Uma vez descongeladas, descartar as sobras e não armazenar ou congelar novamente. A placa teste deve estar em isopor.

A incidência de contaminação varia de laboratório a laboratório dependendo de vários fatores. A recomendação é de que uma taxa de contaminação de até 5% é aceitável. Os meios líquidos são mais suscetíveis à contaminação que os meios sólidos. É extremamente importante tomar cuidado durante a manipulação e trabalhar com material estéril. Qualquer poço com uma aparência turva é suspeito de contaminação e o resultado deste poço não é válido.

**Tabela 2: Critérios para a interpretação do resultado do teste de sensibilidade para a bedaquilina**

Patógeno	Concentração Inibitória Mínima (microgramas/mL)	
	Ágar 7H11*	REMA† (caldo 7H9)
	Apenas sensível (S)	Apenas sensível (S)
<i>M.tuberculosis</i>	≤ 0,5	≤ 0,25

\* Estudos usando somente ágar 7H11.

† Estudos usando somente ensaio de microtitulação com resazurina (REMA).

Um relatório de sensibilidade indica que, provavelmente, o antimicrobiano inibe o crescimento do patógeno se o composto antimicrobiano atingir as concentrações no local da infecção necessárias para inibir o crescimento do patógeno. Isolados com MIC acima do *breakpoint* de sensibilidade podem não indicar a presença de um mecanismo de resistência. A concentração inibitória mínima do isolado na faixa não sensível pode estar dentro dos resultados da distribuição de sensibilidade do tipo selvagem reconhecida previamente; no entanto, a experiência com estes isolados é limitada em estudos clínicos.

#### - Controle de Qualidade

Procedimentos padronizados do teste de sensibilidade exigem o uso de controles de laboratório para monitorar e garantir a exatidão e a precisão dos suprimentos e reagentes usados no teste e as técnicas de dos indivíduos que realizam o teste. Para as determinações da MIC da bedaquilina, um controle de qualidade é realizado pelo teste da cepa H37Rv do *Mycobacterium tuberculosis* (ATCC-American Type Culture Collection – nº 27294), uma cepa sensível à bedaquilina, em cada lote novo de ágar 7H11 e caldo 7H9 usando o mesmo conjunto de concentrações usado no teste para os isolados de MTB. As soluções padrão de bedaquilina devem fornecer a faixa de valores de MIC mostrada na Tabela 3.

**Tabela 3. Faixas Aceitáveis do Controle de Qualidade para a bedaquilina**

Organismo de CQ	MIC de bedaquilina Recomendada (microgramas/mL)		
	Caldo 7H9	Ágar 7H10	Ágar 7H11
<i>M. tuberculosis</i> H37Rv	0,015 – 0,06	0,015 – 0,12	0,015 – 0,12

- Relação Farmacocinética/Farmacodinâmica

A área sob a curva de concentração-tempo mostrou melhor correlação com a eficácia em um modelo de camundongo para a infecção por TB.

- Efeito no intervalo QT/QTc e eletrofisiologia cardíaca

O efeito de uma dose supraterapêutica única de 800 mg de bedaquilina no intervalo QTc foi avaliado em um estudo do intervalo QT, duplo-cego, randomizado, controlado por placebo e por ativo (400 mg de moxifloxacino), de grupos paralelos, em 44 indivíduos adultos saudáveis. O aumento médio máximo ajustado para o placebo no intervalo QTcF foi de 5,2 ms (intervalo de confiança de 90%: 1,5; 8,9). O limite superior do IC de 90% foi inferior ao limiar de 10 ms, indicando que este estudo do QT não revelou um efeito clinicamente significativo da bedaquilina no intervalo QT. A sensibilidade do estudo (teste) foi demonstrada com o moxifloxacino.

Entretanto, nos estudos de fase 2 em adultos foi demonstrado um aumento no QTcF quando **SIRTURO**<sup>®</sup> foi usado (“Advertências e Precauções”).

### Propriedades farmacocinéticas

#### Absorção

A bedaquilina é bem absorvida após a administração oral. As concentrações plasmáticas máximas ( $C_{máx}$ ) são alcançadas, tipicamente, em cerca de 5 horas após a administração. A  $C_{máx}$  e a área sob a curva de concentração plasmática versus tempo (ASC) aumentaram proporcionalmente até as doses mais altas estudadas (700 mg em dose única e doses múltiplas de 400 mg uma vez ao dia). A administração da bedaquilina com alimento aumentou a biodisponibilidade relativa em cerca de três vezes comparada com a administração em condições de jejum. Portanto, a bedaquilina deve ser tomada com alimentos para aumentar a sua biodisponibilidade.

#### Distribuição

A ligação à proteína plasmática da bedaquilina é > 99,9% em todas as espécies testadas, incluindo seres humanos. Em animais, a bedaquilina e seu metabólito ativo N-monodesmetil (M2) são distribuídos extensivamente para muitos tecidos; no entanto, a captação pelo cérebro foi baixa.



### Metabolismo

A CYP3A4 é a principal isoenzima do CYP envolvida *in vitro* no metabolismo da bedaquilina e na formação do metabólito N-monodesmetil (M2).

### Excreção

Com base nos estudos pré-clínicos, a bedaquilina é eliminada principalmente pelas fezes. A excreção urinária da bedaquilina inalterada foi < 0,001% da dose em estudos clínicos, indicando que a depuração renal da droga inalterada é insignificante. Após atingir a  $C_{máx}$ , as concentrações da bedaquilina declinam triexponencialmente. A meia-vida de eliminação terminal média da bedaquilina e do metabólito ativo N-monodesmetil (M2) é cerca de 5,5 meses. Esta fase longa de eliminação terminal reflete, provavelmente, a liberação lenta da bedaquilina e do M2 dos tecidos periféricos.

### Populações especiais

- Pacientes pediátricos (menores de 18 anos de idade)

A farmacocinética da bedaquilina e do seu principal metabólito N-monodesmetil bedaquilina (M2) em 15 pacientes adolescentes de 14 anos a menores de 18 anos de idade com MDR-TB que receberam **SIRTURO**<sup>®</sup> (400 mg uma vez por dia durante as primeiras 2 semanas e 200 mg 3 vezes por semana nas 22 semanas seguintes) em combinação com um regime de base foi comparável à dos pacientes adultos com MDR-TB usando o mesmo regime de dose. Não houve impacto do peso corporal sobre a farmacocinética da bedaquilina nos pacientes adolescentes no estudo C211 (38 a 75 kg), semelhante ao observado em adultos.

As previsões individuais baseadas em modelos mostraram que o perfil de dados de farmacocinética da população de pacientes adolescentes foi semelhante ao perfil de dados de farmacocinética da população obtido de adultos.

A farmacocinética de **SIRTURO**<sup>®</sup> em pacientes pediátricos menores de 12 anos ou pensando menos que 30 kg não foi avaliada.

- Pacientes idosos ( $\geq 65$  anos de idade)

Os dados clínicos sobre o uso de **SIRTURO**<sup>®</sup> em pacientes com TB e idade  $\geq 65$  anos são limitados.

Na análise da farmacocinética da população de pacientes com TB tratados com **SIRTURO**<sup>®</sup>, a idade não influenciou a farmacocinética da bedaquilina.

- Insuficiência renal

**SIRTURO**<sup>®</sup> foi estudado principalmente em pacientes com função renal normal. A excreção renal da bedaquilina inalterada é insignificante (< 0,001%).

Em uma análise da farmacocinética da população de pacientes com TB tratados com 200 mg de **SIRTURO**<sup>®</sup> três vezes por semana, a depuração da creatinina não influenciou os parâmetros farmacocinéticos da bedaquilina. Portanto, não é esperado que a insuficiência renal leve ou moderada tenha efeito clinicamente relevante na exposição à bedaquilina, e nenhum ajuste da dose de bedaquilina é necessário em pacientes com insuficiência renal leve ou moderada. Entretanto, em pacientes com insuficiência renal grave ou doença renal terminal que exige hemodiálise ou diálise peritoneal, a bedaquilina deve ser usada com cuidado e com aumento do monitoramento para efeitos adversos, pois as concentrações de bedaquilina podem estar aumentadas devido à alteração da absorção, distribuição e metabolismo secundário à disfunção renal. Como a

bedaquilina apresenta ligação alta às proteínas do plasma, não é provável que ela seja removida significativamente do plasma por hemodiálise ou diálise peritoneal.

#### - Insuficiência hepática

Após a administração de uma dose única de **SIRTURO**<sup>®</sup> em 8 pacientes com insuficiência hepática moderada (Child Pugh B), a exposição à bedaquilina e ao M2 (ASC<sub>672h</sub>) foi 19% menor comparada com indivíduos saudáveis. Não é necessário ajustar a dose em pacientes com insuficiência hepática leve ou moderada. A bedaquilina não foi estudada em pacientes com insuficiência hepática grave e seu uso não é recomendado nesta população (ver “Posologia e Modo de Usar”).

### **Outras populações**

#### - Raça

Em uma análise da farmacocinética da população de pacientes com TB tratados com **SIRTURO**<sup>®</sup>, a exposição à bedaquilina foi menor em pacientes negros do que em pacientes de outras categorias raciais. Esta exposição baixa não foi considerada clinicamente relevante, pois não foi observada nenhuma relação clara entre a exposição à bedaquilina e a resposta em estudos clínicos. Além disso, as taxas de resposta em pacientes que completaram o período de tratamento com a bedaquilina foram comparáveis entre as diferentes categorias raciais nos estudos clínicos.

#### - Gênero

Em uma análise da farmacocinética da população de pacientes com TB tratados com **SIRTURO**<sup>®</sup> não foram observadas diferenças clinicamente relevantes na exposição entre homens e mulheres.

#### - Coinfecção por HIV

Os dados sobre o uso de **SIRTURO**<sup>®</sup> em pacientes que apresentam coinfecção por HIV são limitados (ver “Advertências e Precauções”).

### **Informações não clínicas**

Os estudos de toxicologia em animais foram conduzidos com a administração da bedaquilina por até 3 meses em camundongos, até 6 meses em ratos e até 9 meses em cães. A exposição da bedaquilina no plasma (ASC) em ratos e cães foi semelhante àquela observada em seres humanos. A bedaquilina foi associada com efeitos em órgãos alvo que incluíram o sistema monocítico fagocitário (MPS), músculo esquelético, fígado, estômago, pâncreas e músculo cardíaco. Todas estas toxicidades, exceto os efeitos no MPS, foram monitoradas clinicamente. No MPS de todas as espécies, macrófagos carregados de pigmento e/ou macrófagos espumosos foram vistos, também, em vários tecidos, consistente com fosfolipidose. A significância da fosfolipidose em seres humanos é desconhecida. Muitas das alterações observadas ocorreram após a administração diária prolongada e aumentos subsequentes nas concentrações da droga no plasma e nos tecidos. Após a interrupção do tratamento, todas as indicações de toxicidade exibiram pelo menos recuperação parcial a boa recuperação.

#### - Carcinogenicidade e mutagenicidade

A bedaquilina não foi carcinogênica em ratos machos em até 20 mg/kg/dia e fêmeas em até 10 mg/kg/dia. Comparado às exposições observadas em indivíduos com MDR-TB nos estudos clínicos de bedaquilina Fase 2, as exposições (ASC) em ratos no Nível de Efeitos Adversos Não

Observados (NOAEL) para carcinogenicidade foram similares em machos e 2 vezes maior em fêmeas para bedaquilina; e 3 vezes maior nos machos e fêmeas para M2.

Os testes de genotoxicidade *in vitro* e *in vivo* indicaram que a bedaquilina não teve quaisquer efeitos mutagênicos ou clastogênicos.

#### - Toxicologia reprodutiva e fertilidade

A bedaquilina não teve efeitos na fertilidade quando avaliada em ratas. Três de 24 ratos machos tratados com doses altas de bedaquilina falharam em gerar uma prole no estudo de fertilidade. Espermatogênese normal e quantidade normal de espermatozoides nos epidídimos foram notadas nestes animais. Não foram observadas anormalidades estruturais nos testículos e epidídimos depois de até 6 meses de tratamento com a bedaquilina. Não foram observados efeitos relevantes relacionados com a bedaquilina nos parâmetros da toxicidade para o desenvolvimento em ratos e coelhos. A exposição plasmática correspondente (ASC) foi 2 vezes maior em ratos comparados aos seres humanos. No rato, nenhum efeito adverso foi observado em um estudo do desenvolvimento pré-natal e pós-natal com exposição plasmática materna (ASC) semelhante àquela em seres humanos e exposição da ninhada 3 vezes maior do que em seres humanos adultos. Não houve efeito do tratamento materno com a bedaquilina em nenhum nível de dose na maturação sexual, desenvolvimento comportamental, desempenho no acasalamento, fertilidade ou capacidade reprodutiva dos animais da geração F1. Foram observadas reduções no peso dos filhotes em grupos de dose alta durante o período de lactação após a exposição à bedaquilina através leite e não foram consequência da exposição no útero. As concentrações de bedaquilina no leite foram 6 a 12 vezes maiores do que a concentração máxima observada no plasma materno.

#### 4. CONTRAINDICAÇÕES

Este medicamento não apresenta contraindicações conhecidas.

**SIRTURO®** é contraindicado em pacientes com hipersensibilidade conhecida ao produto ou a qualquer um de seus componentes da fórmula.

#### 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

A segurança e a eficácia de **SIRTURO®** para o tratamento da infecção latente devida ao *Mycobacterium tuberculosis* não foram estabelecidas. A segurança e a eficácia de **SIRTURO®** para o tratamento de TB sensível a drogas não foram estabelecidas. Além disso, não há dados clínicos sobre o tratamento da TB extrapulmonar (por ex., sistema nervoso central) com **SIRTURO®**. A segurança e eficácia de **SIRTURO®** para o tratamento de infecções causadas por micobactérias que não da tuberculose (NTM) não foi estabelecida. Portanto, o uso de **SIRTURO®** nestes cenários não é recomendado.

#### **Resistência à bedaquilina**

A bedaquilina só deve ser usada em um regime de combinação apropriado para o tratamento da MDR-TB, conforme recomendado pelas diretrizes oficiais, como da OMS, para reduzir o risco de desenvolvimento de resistência à bedaquilina.

Informe o paciente sobre as seguintes medidas de higiene:

A tuberculose pulmonar ou na garganta pode ser transmissível. A bactéria da tuberculose pode ser transmitida pelo ar de uma pessoa para outra quando a pessoa com tuberculose dos pulmões ou garganta tosse, fala ou espirra. Pessoas próximas podem respirar estas bactérias, se infectarem e ficarem doentes. A maneira mais efetiva de prevenir a transmissão da tuberculose é imediatamente iniciar o tratamento dos doentes, com a combinação apropriada de medicamentos para tratar a tuberculose, até a obtenção da cura. Outras medidas para prevenir a transmissão de tuberculose incluem deixar os ambientes bem ventilados com janelas abertas, especialmente em locais com multidão e cobrir a boca e nariz ao

tossir ou espirrar. As pessoas que entraram em contato com pacientes tuberculosos devem ser avaliadas para a infecção e doença, e, quando indicado, devem receber tratamento apropriado.

### **Mortalidade**

No estudo C208 de 120 semanas em adultos, onde **SIRTURO**<sup>®</sup> foi administrado durante 24 semanas em combinação com um regime de base, ocorreram mais mortes no grupo de tratamento com **SIRTURO**<sup>®</sup> do que com placebo (ver “Reações Adversas”). Após o recrutamento, 12,7% (10/79) pacientes morreram no grupo de tratamento com **SIRTURO**<sup>®</sup> (N=79) comparado a 3,7% (3/81) pacientes no grupo placebo (N=81). Uma morte ocorreu durante a administração de **SIRTURO**<sup>®</sup>. A mediana do tempo para a morte para os nove pacientes restantes foi de 344 dias após a última tomada de **SIRTURO**<sup>®</sup>. Uma das 10 mortes no grupo de tratamento com **SIRTURO**<sup>®</sup> e uma das mortes no grupo placebo ocorreu depois da janela da semana 120. No grupo de tratamento com **SIRTURO**<sup>®</sup>, a causa mais comum de óbito relatada pelo investigador foi TB (5 pacientes). As causas do óbito variaram nos pacientes restantes. O desequilíbrio entre as mortes é inexplicável. Além disso, não foi observado um padrão perceptível entre o óbito e a conversão da cultura do escarro, recidiva, sensibilidade para as outras drogas usadas para tratar a TB, estado para o vírus da imunodeficiência humana (HIV) ou gravidade da doença. Para informações adicionais sobre mortes no estudo C209, ver “Reações Adversas”.

### **Segurança cardiovascular**

Prolongamento do intervalo QTc foi observado durante os estudos clínicos com **SIRTURO**<sup>®</sup> em adultos (ver “Reações Adversas”). Um eletrocardiograma deve ser obtido antes e após o início do tratamento com **SIRTURO**<sup>®</sup> para monitorar o intervalo QTc. Os níveis séricos de potássio, cálcio e magnésio devem ser obtidos ao nível basal e corrigidos em caso de anormalidades. O acompanhamento de monitoramento de eletrólitos deve ser realizado caso seja detectado prolongamento no intervalo QT.

O início de tratamento com **SIRTURO**<sup>®</sup> não é recomendado nos pacientes com:

- Insuficiência cardíaca;
- intervalo QTc corrigido pelo método de Fridericia (QTcF) > 450 ms (confirmado pela repetição do ECG), ou;
- com história familiar ou pessoal de prolongamento congênito do QT;
- um histórico de ou hipotireoidismo;
- um histórico de ou bradiarritmia;
- um histórico de Torsade Pointes.

Se necessário, o início do tratamento com a bedaquilina pode ser considerado nestes pacientes após uma avaliação favorável do benefício e do risco e com monitoramento frequente do ECG.

O tratamento com **SIRTURO**<sup>®</sup> deve ser interrompido se o paciente desenvolver arritmia ventricular clinicamente significativa ou intervalo QTcF > 500 ms (confirmado pela repetição do ECG).

Um efeito aditivo ou sinérgico da bedaquilina no prolongamento do QT não pode ser excluído quando ela é coadministrada com outras drogas que prolongam o intervalo QT (incluindo delamanida) (ver “Interações Medicamentosas”). Recomenda-se cautela ao prescrever a bedaquilina concomitante com medicamentos com risco conhecido de prolongamento do QT. Se a administração concomitante de tais medicamentos com a bedaquilina for necessária, recomenda-se monitorar clinicamente o paciente, incluindo avaliação frequente do ECG.

A administração concomitante de **SIRTURO**<sup>®</sup> com antibióticos fluorquinolonas que têm potencial para causar prolongamento significativo do intervalo QT (gatifloxacino, moxifloxacino e esparfloxacino) deve ser evitada.

Em um estudo da fase 2b aberto (C209) em adultos, os aumentos médios no QTcF do momento basal foram maiores em pacientes com uso concomitante de clofazimina do que em pacientes que não usaram a clofazimina concomitantemente (ver “Interações”). Se o uso concomitante da clofazimina com a bedaquilina for necessário, recomenda-se o monitoramento clínico do paciente, incluindo avaliação frequente do ECG.

**SIRTURO** não foi estudado em pacientes com arritmias ventriculares ou infarto do miocárdio recente.

### **Segurança hepática**

Aumentos das transaminases ou elevações de aminotransferase acompanhado por total de bilirrubina  $\geq 2x$  LNS (Limite Superior da Normalidade) foram observados em estudos clínicos em pacientes adultos e pediátricos durante a administração de **SIRTURO**<sup>®</sup> com o regime de base (ver “Reações Adversas”).

Mais reações adversas hepáticas foram relatadas com o uso de **SIRTURO**<sup>®</sup> em combinação com outras drogas usadas para tratar a tuberculose em comparação com outras drogas usadas para tratar a tuberculose sem a adição de **SIRTURO**<sup>®</sup>. Álcool e outros fármacos hepatotóxicos devem ser evitados durante o tratamento com **SIRTURO**<sup>®</sup>, especialmente em pacientes com insuficiência hepática.

Monitorar os sintomas (como fadiga, anorexia, náuseas, icterícia, urina escura, sensibilidade ao fígado e hepatomegalia) e testes laboratoriais (ALT, AST, fosfatase alcalina e bilirrubina) no início, mensalmente durante o tratamento e, conforme necessário. Realizar teste de hepatite viral e interromper outros medicamentos hepatotóxicos se ocorrerem provas de disfunção hepática nova ou piora.

Interrompa **SIRTURO**<sup>®</sup> se:

- as elevações da aminotransferase forem acompanhadas de elevação total da bilirrubina superior a duas vezes o limite superior do normal
- as elevações da aminotransferase forem superiores a oito vezes o limite superior do normal
- as elevações da aminotransferase forem superiores a cinco vezes o limite superior do normal e persistem além de duas semanas

### **Intolerância à lactose e deficiência de lactase**

**SIRTURO**<sup>®</sup> contém lactose. Pacientes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, deficiência de lactase Lapp ou mal absorção de glucose-galactose não devem tomar este medicamento.

### **Interações medicamentosas**

- Indutores/inibidores da CYP3A4

A bedaquilina é metabolizada pela CYP3A4 e, portanto, a sua exposição pode estar reduzida durante a coadministração com indutores da CYP3A4 e aumentada durante a coadministração com inibidores da CYP3A4 (ver “Interações Medicamentosas”).

A administração concomitante de bedaquilina com drogas que induzem a CYP3A4 pode diminuir as concentrações plasmáticas da bedaquilina e reduzir o seu efeito terapêutico. A coadministração de indutores fortes de CYP3A4, tais como rifamicinas (ou seja, rifampicina, rifapentina e rifabutina), ou indutores moderados da CYP3A4 usados por via sistêmica, como efavirenz, deve ser evitada durante o tratamento com **SIRTURO**<sup>®</sup>.

A administração concomitante de bedaquilina com inibidores moderados ou fortes da CYP3A4 pode aumentar a exposição sistêmica à bedaquilina, o que poderia potencialmente aumentar o risco de reações adversas. Portanto, a combinação de bedaquilina com inibidores moderados ou fortes da CYP3A4, usados por via sistêmica por mais de 14 dias consecutivos, deve ser evitada.

- Pacientes com infecção concomitante com HIV e TB

Não há dados clínicos sobre o uso combinado de agentes antirretrovirais e **SIRTURO**<sup>®</sup> em pacientes com coinfeção por HIV/MDR-TB e os dados clínicos são limitados sobre o uso de **SIRTURO**<sup>®</sup> em pacientes adultos coinfectados com HIV/MDR-TB (n=22) que não estavam recebendo tratamento com antirretrovirais (ver “Interações Medicamentosas”).

### **Gravidez (Categoria B) e Lactação**

- Gravidez

Não há estudos adequados e bem controlados com **SIRTURO**<sup>®</sup> em mulheres grávidas. Em exposições clinicamente relevantes, os estudos em animais não indicam efeitos prejudiciais diretos ou indiretos com relação à toxicidade reprodutiva (ver “Informação Não Clínica”). Como medida de precaução, recomenda-se evitar o uso de **SIRTURO**<sup>®</sup> durante a gravidez exceto se o benefício do tratamento superar os riscos.

**Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.**

- Lactação

Não se sabe se a bedaquilina ou seus metabólitos são excretados no leite humano.

Em ratos, as concentrações da bedaquilina no leite foram 6 a 12 vezes maiores do que a concentração máxima observada no plasma materno. Redução do peso corporal dos filhotes foi observada em grupos que receberam dose alta durante o período de lactação (ver “Informação Não Clínica”).

Por causa do potencial para reações adversas em bebês lactentes, deve-se decidir entre interromper a amamentação ou descontinuar/não iniciar o tratamento com **SIRTURO**<sup>®</sup>, levando em consideração o benefício da amamentação para o bebê e o benefício do tratamento para a mãe.

### **Fertilidade**

Não há dados disponíveis em seres humanos sobre o efeito da bedaquilina na fertilidade. Em ratas, não houve efeito do tratamento com a bedaquilina no acasalamento ou na fertilidade. Três de 24 ratos machos tratados com doses altas de bedaquilina falharam em gerar uma prole no estudo de fertilidade. Espermatogênese normal e quantidade normal de espermatozoides nos epidídimos foram observadas nestes animais. Não foram observadas anormalidades estruturais nos testículos e epidídimos depois de 6 meses de tratamento com a bedaquilina (ver “Informação Não Clínica”).

### **Efeitos sobre a capacidade de dirigir ou operar máquinas**

Reações adversas tais como tontura, podem afetar a capacidade de dirigir ou operar máquinas, embora nenhum estudo deste efeito tenha sido conduzido com a bedaquilina. Os pacientes devem ser aconselhados a não dirigir ou operar máquinas se apresentarem tontura durante o tratamento com **SIRTURO**<sup>®</sup>.

## **6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**

A CYP3A4 é a principal isoenzima envolvida *in vitro* no metabolismo da bedaquilina e na formação do metabólito N-desmetil (M2).

*In vitro*, a bedaquilina não inibe significativamente a atividade de nenhuma das enzimas do CYP450 testadas (CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8/9/10, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4, CYP3A4/5 e CYP4A) e não induz as atividades da CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19 ou CYP3A4.

#### **Indutores/inibidores da CYP3A4**

A exposição da bedaquilina pode estar reduzida durante a coadministração com indutores da CYP3A4 e aumentada durante a coadministração com inibidores da CYP3A4.

Em um estudo de interação de dose única de bedaquilina e rifampicina uma vez ao dia em indivíduos adultos saudáveis, a exposição (ASC) à bedaquilina foi reduzida em 52% [IC 90% (-57; -46)]. Devido à possibilidade de redução no efeito terapêutico da bedaquilina por causa da diminuição na exposição sistêmica, a coadministração de indutores fortes de CYP3A4, como as rifamicinas (rifampicina, rifapentina e rifabutina) ou indutores moderados da CYP3A4 usados sistemicamente, como efavirenz, deve ser evitada durante o tratamento com **SIRTURO**<sup>®</sup>.

A administração concomitante em curto prazo de bedaquilina e cetoconazol em indivíduos adultos saudáveis aumentou a exposição (ASC) à bedaquilina em 22% [IC 90% (12; 32)]. Devido ao risco potencial de reações adversas por causa do aumento da exposição sistêmica, a administração concomitante prolongada de bedaquilina e inibidores fortes ou moderados usados sistemicamente por mais de 14 dias consecutivos deve ser evitada. Se for necessária a administração concomitante, recomenda-se monitorização mais frequente do eletrocardiograma e das transaminases.

#### **Outros medicamentos antimicrobianos**

A administração concomitante por um curto prazo de bedaquilina com isoniazida/pirazinamida em indivíduos adultos saudáveis não resultou em alterações clinicamente relevantes na exposição (ASC) à bedaquilina, isoniazida ou pirazinamida. Não é necessário ajustar a dose de isoniazida ou pirazinamida durante a coadministração com **SIRTURO**<sup>®</sup>. Em um estudo clínico controlado por placebo em pacientes adultos com MDR-TB, não foi observado nenhum impacto importante da coadministração do **SIRTURO**<sup>®</sup> na farmacocinética do etambutol, canamicina, pirazinamida, ofloxacino ou cicloserina.

#### **Medicamentos antirretrovirais**

- lopinavir/ritonavir

Em um estudo de interação de dose única de bedaquilina e doses múltiplas de lopinavir/ritonavir em adultos, a exposição (ASC) à bedaquilina aumentou em 22% [IC 90% (11; 34)]. Não há dados clínicos disponíveis sobre o uso combinado de lopinavir/ritonavir e de **SIRTURO**<sup>®</sup> em pacientes com infecção concomitante com HIV/MDR-TB (ver “Advertências e Precauções”). Se os benefícios superarem os riscos, **SIRTURO**<sup>®</sup> pode ser usado com cautela quando coadministrado com lopinavir/ritonavir.

- nevirapina

A coadministração de doses múltiplas de nevirapina em adultos não resultaram em alterações clinicamente relevantes na exposição de bedaquilina. Dados clínicos do uso combinado de nevirapina e **SIRTURO**<sup>®</sup> em pacientes coinfectados com HIV/MDR-TB não estão disponíveis (ver “Advertências e Precauções”).

#### **Drogas que prolongam o intervalo QT**

As informações sobre o potencial para uma interação farmacocinética entre a bedaquilina e as drogas que prolongam o intervalo QT são limitadas. Em um estudo de interação de bedaquilina e cetoconazol em adultos, um efeito maior no QTc foi observado após a administração

repetida de bedaquilina e cetoconazol em combinação do que após a administração repetida das drogas isoladas. Um efeito aditivo ou sinérgico da bedaquilina no prolongamento QT não pode ser excluído quando ela é coadministrada com outras drogas que prolongam o intervalo QT (ver “Advertências e Precauções”).

#### **Intervalo QT e uso concomitante da clofazimina**

Em um estudo de fase 2b aberto em adultos, os aumentos médios no QTcF foram maiores nos 17 indivíduos que estavam usando concomitantemente clofazimina na Semana 24 (variação média de referência de 31,9 ms) do que nos indivíduos que não estavam usando clofazimina concomitantemente na Semana 24 (variação média de referência de 12,3 ms) (ver “Advertências e Precauções”).

### **7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO**

**SIRTURO®** deve ser conservado em temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C), protegido da luz.

Este medicamento tem validade de 36 meses a partir da data de sua fabricação.

**Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.**

**Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.**

#### **Aspecto físico**

Os comprimidos de **SIRTURO®** são redondos, brancos a quase brancos, com gravação em relevo “T” sobre “207” de um lado e “100” do outro lado.

**Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.**

### **8. POSOLOGIA E MODO DE USAR**

**SIRTURO®** só deve ser administrado como parte de um esquema de tratamento para tuberculose resistente a múltiplas drogas (MDR-TB). Recomenda-se que **SIRTURO®** seja administrado através do tratamento diretamente observado (TDO). A MDR-TB é definida como resistência *in vitro* do isolado do paciente a, pelo menos, isoniazida e rifampicina.

O médico prescritor deve consultar as diretrizes internacionais (por exemplo, guias da OMS) e nacionais/locais para o tratamento da tuberculose para obter orientação sobre a seleção e a duração do uso das drogas combinadas com **SIRTURO®**. **SIRTURO®** só deve ser usado em combinação com pelo menos três drogas para as quais o isolado do paciente se mostrou sensível *in vitro*. Se os resultados do teste de sensibilidade *in vitro* não estiverem disponíveis, o tratamento pode ser iniciado com **SIRTURO®** em combinação com pelo menos outras 4 drogas para as quais o isolado do paciente provavelmente é sensível.

Durante o tratamento e depois da última tomada de **SIRTURO®**, os pacientes devem continuar a tomar as drogas da combinação de acordo com as diretrizes internacionais, nacionais/locais para o tratamento da TB e a prática local de tratamento da MDR-TB. Consulte a bula dos medicamentos usados em combinação com **SIRTURO®** para as recomendações específicas de dose.

#### **Posologia – Pacientes Adultos e Pediátricos (12 anos a menores de 18 anos de idade)**



A dose recomendada de **SIRTURO**<sup>®</sup> em pacientes adultos e pediátricos (12 anos a menores que 18 anos de idade) é mostrado na tabela 4:

<b>Tabela 4: Dose recomendada de SIRTURO<sup>®</sup></b>	
<b>População</b>	<b>Dose recomendada</b>
Adultos (18 anos e mais velhos)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Semanas 1 a 2: 400 mg uma vez ao dia</b></li> <li>• <b>Semanas 3 a 24: 200 mg 3 vezes por semana</b> (com intervalo de pelo menos 48 horas entre as doses).</li> </ul>
Pacientes pediátricos (12 anos a menores que 18 anos de idade e pesando pelo menos 30 kg)	

A duração total do tratamento com **SIRTURO**<sup>®</sup> é de 24 semanas. Os comprimidos de **SIRTURO**<sup>®</sup> devem ser tomados com alimentos.

#### **Dose esquecida**

Os pacientes devem ser alertados sobre a necessidade de tomar **SIRTURO**<sup>®</sup> conforme a prescrição. A adesão ao curso total do tratamento deve ser enfatizada.

Se houver esquecimento de uma dose durante as 2 primeiras semanas do tratamento, os pacientes não devem tomar a dose esquecida, mas devem continuar a tomar o medicamento de acordo com o esquema habitual.

A partir da 3<sup>a</sup> semana, se houver esquecimento de uma dose, os pacientes devem tomar a dose esquecida e ajustar o esquema de administração para garantir que a dose total de **SIRTURO**<sup>®</sup> tomada durante o período de 7 dias não exceda 600 mg (ou seja, 3 tomadas de 200 mg/dia, com intervalo de pelo menos 24 horas).

#### **Populações especiais**

- Pacientes pediátricos (menores de 12 anos de idade)

A segurança e a eficácia de **SIRTURO**<sup>®</sup> não foram estabelecidas em crianças com menos de 12 anos de idade ou pesando menos do que 30 kg.

- Pacientes idosos ( $\geq 65$  anos de idade)

Os dados sobre o uso de **SIRTURO**<sup>®</sup> em pacientes idosos são limitados.

- Pacientes com insuficiência renal

**SIRTURO**<sup>®</sup> foi estudado principalmente em pacientes com função renal normal. A excreção renal de bedaquilina inalterada é insignificante (<0,001%). Não é necessário ajustar a dose em pacientes com insuficiência renal leve ou moderada. **SIRTURO**<sup>®</sup> deve ser usado com cautela em pacientes com insuficiência renal grave ou com doença renal terminal que necessitam de hemodiálise ou diálise peritoneal (ver “Propriedades Farmacocinéticas – Insuficiência renal”).

- Pacientes com insuficiência hepática

A farmacocinética da bedaquilina foi avaliada depois da administração de dose única em indivíduos com insuficiência renal moderada (Child-Pugh B) (ver “Propriedades Farmacocinéticas – Insuficiência Hepática”). Com base nestes resultados, não é necessário ajustar a dose de

**SIRTURO**<sup>®</sup> em pacientes com insuficiência hepática leve ou moderada. A bedaquilina não foi estudada em pacientes com insuficiência hepática grave e seu uso não é recomendado nesta população.

#### Modo de usar

**SIRTURO**<sup>®</sup> deve ser tomado por via oral, com alimentos, pois a administração com alimentos aumenta a biodisponibilidade oral (ver “Propriedades farmacocinéticas”). Recomenda-se que o comprimido de **SIRTURO**<sup>®</sup> seja deglutido inteiro, com água.

Antes de iniciar o tratamento com **SIRTURO**<sup>®</sup>, obtenha o seguinte:

- Informações de suscetibilidade para o esquema de tratamento contra *M. tuberculosis* isoladamente, se possível;
- ECG;
- Concentrações séricas de potássio, cálcio e magnésio;
- Enzimas hepáticas.

## 9. REAÇÕES ADVERSAS

Ao longo desta seção são apresentadas as reações adversas. Reações adversas são eventos adversos que foram considerados como razoavelmente associados ao uso da bedaquilina com base na avaliação abrangente das informações disponíveis sobre o evento adverso. Uma relação causal com a bedaquilina não pode ser estabelecida com segurança em casos individuais. Além disso, como os estudos clínicos são conduzidos sob condições amplamente variáveis, as taxas de reações adversas observadas nos estudos clínicos de uma droga não podem ser comparadas diretamente com as taxas nos estudos clínicos de outra droga e podem não refletir as taxas observadas na prática clínica. Consulte a bula dos medicamentos usados em combinação com **SIRTURO**<sup>®</sup> para as recomendações específicas de dose.

#### Reações adversas de estudos clínicos em pacientes adultos

As reações adversas a medicamentos (RAM) para **SIRTURO**<sup>®</sup> foram identificadas a partir dos dados de estudos clínicos de fase 2b agrupados (controlados e não controlados), contendo 335 pacientes que receberam **SIRTURO**<sup>®</sup> em combinação com um regime de base de drogas para TB. A base da avaliação da causalidade entre as RAMs e **SIRTURO**<sup>®</sup> não estava restrita a estes estudos, mas envolveu também a revisão dos dados de segurança da fase 1 e fase 2a agrupadas.

As RAMs mais frequentes (>10,0% dos pacientes) durante o tratamento com **SIRTURO**<sup>®</sup> nos estudos controlados foram náusea, artralgia, cefaleia, vômito e vertigem.

As reações adversas a medicamentos para **SIRTURO**<sup>®</sup> são apresentadas na Tabela 5, listadas por classe de sistema orgânico (SOC) e frequência: muito comum ( $\geq 1/10$ ), comum ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ) e incomum ( $\geq 1/1000$  a  $< 1/100$ ).

**Tabela 5: Todas as Reações Adversas a Medicamentos de Estudos Controlados em adultos, durante o Tratamento com SIRTURO<sup>®</sup>**

Reações Adversas a Medicamentos	Frequência	<b>SIRTURO</b> <sup>®</sup> N=102 n (%)	Placebo N=105 n (%)
<b>Distúrbios do sistema nervoso</b>			
Cefaleia	Muito comum	24 (23,5)	12 (11,4)

Vertigem	Muito comum	13 (12,7)	12 (11,4)
<b>Distúrbios cardíacos</b>			
Prolongamento do QT no ECG	Comum	3 (2,9)	4 (3,8)
<b>Distúrbios gastrintestinais</b>			
Náusea	Muito comum	36 (35,3)	27 (25,7)
Vômito	Muito comum	21 (20,6)	24 (22,9)
Diarreia	Comum	6 (5,9)	12 (11,4)
<b>Distúrbios hepatobiliares</b>			
Aumento de transaminases*	Comum	7 (6,9)	1 (1,0)
<b>Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo</b>			
Artralgia	Muito comum	30 (29,4)	21 (20,0)
Mialgia	Comum	6 (5,9)	7 (6,7)

\* Termos representados por “aumento de transaminases” incluíram TGO aumentada, TGP aumentada, enzima hepática aumentada, função hepática anormal e transaminase aumentada.

Não foram identificadas RAMs adicionais em pacientes adultos do estudo não controlado C209 (N=233) nem dos estudos de fase 1 e 2a.

#### Mortes

No estudo C208 em pacientes adultos, houve mais relatos de morte no grupo de tratamento com **SIRTURO**<sup>®</sup> (ver “Advertências e Precauções”). No grupo de tratamento com **SIRTURO**<sup>®</sup>, a causa mais comum de óbito relatada pelo investigador foi TB (5 pacientes). Todos os óbitos devidos a TB ocorreram em pacientes cujo estado da cultura do escarro na última visita era “não convertido”. A causa do óbito variou nos pacientes restantes. Além disso, o desequilíbrio entre o número de mortes é inexplicável; nenhum padrão discernível foi observado entre o óbito e conversão do escarro, recidiva, sensibilidade às outras drogas usadas para tratar a TB, estado para HIV e gravidade da doença.

Durante o estudo, não houve evidência de antecedente de prolongamento QTcF significante ou disritmia clinicamente significante em nenhum dos pacientes que morreram. Ver a Tabela 6 para um resumo dos óbitos no estudo C208.

**Tabela 6: Resumo das mortes durante o Estudo C208 em adultos**

<b>Grupo SIRTURO<sup>®</sup>/RB</b>			
<b>Causa da morte</b>	<b>Duração da exposição * (dias)</b>	<b>Dias desde a última tomada da droga do estudo</b>	<b>Estado da cultura do escarro na última visita</b>
Tuberculose <sup>‡</sup>	168	344	Não convertido
Tuberculose <sup>‡</sup>	163	281	Não convertido
Doença <sup>§</sup> relacionada com a tuberculose	29	786	Não convertido
Doença <sup>§</sup> relacionada com a tuberculose	168	262	Não convertido
Doença <sup>§</sup> relacionada com a tuberculose	90	314	Não convertido
Intoxicação por álcool <sup>#</sup>	109	2	Convertido
Hepatite/cirrose hepática <sup>‡</sup>	168	86	Convertido
Choque séptico/peritonite <sup>‡</sup>	170	513	Convertido
Acidente vascular cerebral <sup>‡</sup>	168	556	Convertido
Acidente com veículo motorizado <sup>§</sup>	142	911	Não convertido

<b>Grupo Placebo/RB</b>			
<b>Causa da morte</b>	<b>Duração da exposição* (dias)</b>	<b>Dias desde a última tomada da droga do estudo</b>	<b>Estado da cultura do escarro na última visita</b>
Hemoptise †	168	105	Não convertido
Doença relacionada com a tuberculose‡	165	709	Não convertido
Doença relacionada com tuberculose	128	1048	Convertido

RB = Regime de Base de medicamentos para tuberculose resistente a múltiplas drogas, composto por etionamida, canamicina, pirazinamida, ofloxacino e cicloserina/terizidona.

\* A duração da exposição refere-se à administração cega da droga do estudo.

† Morreu depois do fim do período de investigação.

‡ Morreu depois da descontinuação prematura do estudo.

# Morreu durante o período de investigação quando **SIRTURO**<sup>®</sup> foi administrado.

No estudo aberto C209 em pacientes adultos, 6,9% (16/233) dos pacientes morreram. A causa mais comum de morte como reportado pelo investigador foi TB (9 pacientes). Todos pacientes, exceto um que morreu de TB, não havia se convertido ou apresentaram recidiva. As causas de morte nos pacientes que permaneceram variaram.

#### **Segurança cardiovascular**

No estudo de fase 2b controlado (C208) em pacientes adultos, foram observados aumentos médios no QTcF a partir da primeira avaliação sob tratamento (9,9 ms na Semana 1 para **SIRTURO**<sup>®</sup> e 3,5 ms para placebo). O maior aumento médio no QTcF durante as 24 semanas de tratamento com **SIRTURO**<sup>®</sup> foi de 15,7 ms (na Semana 18). Após o término do tratamento com **SIRTURO**<sup>®</sup> (isto é, depois da Semana 24), os aumentos do QTcF no grupo **SIRTURO**<sup>®</sup> se tornaram gradualmente menos pronunciados. O maior aumento médio no QTcF no grupo placebo durante as primeiras 24 semanas foi de 6,2 ms (na Semana 18) (ver “Advertências e Precauções”).

#### **Reações adversas de estudos clínicos em pacientes pediátricos (12 anos a menores de 18 anos de idade)**

A avaliação da segurança de bedaquilina é baseada na análise da Semana 24 do estudo de Fase 2 (C211) aberto, de braço único em 15 pacientes adolescentes. O estudo foi desenhado para recrutar pacientes de 12 anos a menores de 18 anos de idade (pacientes de 14 anos a menores de 18 anos de idade foram recrutados) com tuberculose multirresistente confirmada ou provável (MDR-TB) que receberam **SIRTURO**<sup>®</sup> (400 mg uma vez ao dia nas primeiras 2 semanas e 200 mg 3 vezes por semana nas 22 semanas seguintes) em combinação com regime de base (vide “Características farmacológicas”).

As reações adversas mais comuns foram artralgia em 6/15 dos pacientes (40%) e náusea em 2/15 dos pacientes (13%). Entre os 15 pacientes adolescentes, nenhuma morte ocorreu durante o tratamento com **SIRTURO**<sup>®</sup>. Anormalidades laboratoriais observadas foram comparáveis às dos adultos. Não foram identificadas novas reações adversas ao medicamento em comparação àquelas observadas em adultos.

**Atenção: este produto é um medicamento novo e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.**

#### **10. SUPERDOSE**

### **Sintomas e sinais**

Casos de superdose aguda intencional ou acidental não foram relatados para a bedaquilina durante os estudos clínicos. Em um estudo em 44 indivíduos adultos saudáveis recebendo uma dose única de 800 mg de **SIRTURO**<sup>®</sup>, as reações adversas foram consistentes com aquelas observadas nos estudos clínicos na dose recomendada (ver “Reações Adversas”).

### **Tratamento**

Não há experiência com o tratamento de superdose aguda de **SIRTURO**<sup>®</sup>. Medidas gerais para suportar as funções vitais, incluindo o monitoramento dos sinais vitais e do ECG (intervalo QT), devem ser adotadas no caso de ingestão deliberada ou superdose acidental. É aconselhável entrar em contato com um centro de informações sobre intoxicações a fim de obter as recomendações mais recentes para o gerenciamento de uma superdose. É aconselhável entrar em contato com um centro de informações sobre intoxicação para obter as recomendações mais recentes para o manejo de uma superdose. Como a bedaquilina está altamente ligada às proteínas, não é provável que ela seja removida significativamente do plasma por diálise. O monitoramento clínico deve ser considerado.

**Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.**

### **DIZERES LEGAIS**

MS- 1.1236.3422

Farm. Resp.: Erika Diago Rufino – CRF/SP nº 57.310

Registrado por:

**JANSSEN-CILAG FARMACÊUTICA LTDA.**

Av. Presidente Juscelino Kubitschek, 2041, São Paulo – SP – CNPJ 51.780.468/0001-87

Fabricado por:

Kemwell Biopharma Pvt. Ltd. – Bangalore – Índia

Importado por:

Janssen-Cilag Farmacêutica Ltda. – Rodovia Presidente Dutra, km 154 – São José dos Campos – SP - CNPJ 51.780.468/0002-68



<sup>®</sup> Marca Registrada

**VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.**

**Esta bula foi aprovada pela ANVISA em 07/04/2021.**



CCDS 1910

VPS TV 3.0