

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas. Para saber como notificar reações adversas, ver secção 4.8.

1. NOME DO MEDICAMENTO

SIRTURO 20 mg comprimidos
SIRTURO 100 mg comprimidos

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

SIRTURO 20 mg comprimidos

Cada comprimido contém fumarato de bedaquilina equivalente a 20 mg de bedaquilina.

SIRTURO 100 mg comprimidos

Cada comprimido contém fumarato de bedaquilina equivalente a 100 mg de bedaquilina.

Excipiente com efeito conhecido

Cada comprimido contém 145 mg de lactose (sob a forma mono-hidratada)

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

SIRTURO 20 mg comprimidos

Comprimido.

Comprimido não revestido, branco a quase branco, oblongo (12,0 mm de comprimento x 5,7 mm de largura), ranhurado em ambas as faces, com as marcações “2” e “0” numa das faces e liso na outra face.

O comprimido pode ser dividido em doses iguais.

SIRTURO 100 mg comprimidos

Comprimido.

Comprimido não revestido, branco a quase branco, biconvexo, com 11 mm de diâmetro, com a marcação “T” sobre “207” numa das faces e “100” na outra face.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

SIRTURO é indicado em doentes adultos e pediátricos (dos 5 anos até uma idade inferior a 18 anos e peso mínimo de 15 kg) como parte de uma terapêutica de associação apropriada para a tuberculose pulmonar multirresistente (MDR-TB) quando, de outra forma, não é possível constituir um regime de tratamento eficaz por razões relacionadas com a resistência ou tolerabilidade (ver secções 4.2, 4.4 e 5.1). Deverá ser prestada a devida atenção às orientações oficiais relativamente ao uso apropriado de agentes antibacterianos.

4.2 Posologia e modo de administração

O tratamento com SIRTURO deve ser iniciado e supervisionado por um médico com experiência no tratamento de *Mycobacterium tuberculosis* multirresistente.

Devem ser consideradas as orientações da OMS quando selecionado o regime de associação apropriado.

Utilizar SIRTURO apenas em associação com outros medicamentos para os quais o isolado de MDR-TB do doente demonstrou ser suscetível *in vitro*, ou é provável ser suscetível. Consultar no Resumo das Características do Medicamento dos medicamentos usados em combinação com Sirturo as suas recomendações específicas de dosagem.

Recomenda-se que SIRTURO seja administrado através de tratamento sob observação direta (TOD).

Posologia

Doentes Adultos

A posologia recomendada de SIRTURO em doentes adultos (idade igual ou superior a 18 anos) é exibida na Tabela 1.

Tabela 1: Posologia Recomendada de SIRTURO em Doentes Adultos

População	Posologia Recomendada	
	Semanas 1 a 2	Semanas 3 a 24 ^a
Adultos (idade igual ou superior a 18 anos)	400 mg por via oral uma vez por dia	200 mg por via oral três vezes por semana

^a Pelo menos 48 horas entre doses

A duração total do tratamento com SIRTURO é de 24 semanas. SIRTURO deve ser tomado com alimentos.

Doentes Pediátricos

A posologia recomendada de SIRTURO em doentes pediátricos (dos 5 anos até uma idade inferior a 18 anos) baseia-se no peso corporal e é exibida na Tabela 2.

Tabela 2: Posologia Recomendada de SIRTURO em Doentes Pediátricos (dos 5 anos até idade inferior a 18 anos)

Peso Corporal	Posologia Recomendada	
	Semanas 1 a 2	Semanas 3 a 24 ^a
Igual ou superior a 15 kg até inferior a 20 kg	160 mg por via oral uma vez por dia	80 mg por via oral três vezes por semana
Igual ou superior a 20 kg até inferior a 30 kg	200 mg por via oral uma vez por dia	100 mg por via oral três vezes por semana
Igual ou superior a 30 kg	400 mg por via oral uma vez por dia	200 mg por via oral três vezes por semana

^a Pelo menos 48 horas entre doses

A duração total do tratamento com SIRTURO é de 24 semanas. SIRTURO deve ser tomado com alimentos.

Duração do tratamento

A duração total do tratamento com SIRTURO é de 24 semanas. Os dados relativos a tratamentos mais prolongados são muito limitados. Quando é considerado o tratamento com SIRTURO para além das 24 semanas para obter um tratamento curativo, pode ser considerado um tratamento mais prolongado sob vigilância apertada (ver secção 4.8).

Doses omitidas

Os doentes devem ser aconselhados a tomar SIRTURO exatamente como prescrito e a completar o curso total da terapêutica.

Se uma dose for omitida durante as primeiras duas semanas de tratamento, os doentes não devem tomar a dose omitida e devem continuar com o esquema posológico habitual.

Se uma dose for omitida a partir da semana três, os doentes devem tomar a dose omitida assim que possível e devem seguidamente retomar o esquema de três vezes por semana. A dose total de SIRTURO durante um período de 7 dias não deve exceder a dose semanal recomendada (com pelo menos 24 horas entre cada toma).

População idosa (≥ 65 anos de idade)

Os dados clínicos (n = 2) sobre a utilização de SIRTURO em doentes idosos são limitados.

Compromisso hepático

Não é necessário efetuar qualquer ajuste posológico de SIRTURO em doentes com compromisso hepático ligeiro ou moderado (ver secção 5.2). SIRTURO deve ser administrado com precaução em doentes com compromisso hepático moderado (ver secção 5.2). SIRTURO não foi estudado em doentes com compromisso hepático grave e não é recomendado nesta população.

Compromisso renal

Não é necessário efetuar qualquer ajuste posológico em doentes com compromisso renal ligeiro ou moderado. SIRTURO deve ser administrado com precaução em doentes com compromisso renal grave (depuração da creatinina < 30 ml/min) ou doença renal de fase terminal que necessitam de hemodiálise ou diálise peritoneal (ver secção 5.2).

População pediátrica

A segurança e eficácia de SIRTURO em crianças com idade < 5 anos ou peso inferior a 15 kg ainda não foram estabelecidas.

Não existem dados disponíveis.

SIRTURO pode ser incluído no regime de tratamento para crianças com idade superior ou igual a 5 anos e peso mínimo de 15 kg com doença MDR-TB confirmada ou provável, diagnosticada com base em sinais e sintomas clínicos de MDR-TB pulmonar, contexto epidemiológico apropriado e em linha com as orientações internacionais/locais (ver secção 4.1).

Modo de administração

SIRTURO deve ser tomado por via oral com alimentos, uma vez que a administração com alimentos aumenta a biodisponibilidade oral em cerca de 2 vezes (ver secção 5.2). Existe um método de administração para os comprimidos de SIRTURO 100 mg e quatro diferentes opções para a administração dos comprimidos de SIRTURO 20 mg. Todos os métodos de administração requerem a administração de SIRTURO com alimentos.

SIRTURO 20 mg comprimidos

Administração de Comprimidos de 20 mg a Doentes que Conseguem Engolir Comprimidos Intactos:

Os comprimidos de SIRTURO 20 mg devem ser engolidos inteiros, ou em duas metades iguais divididas ao longo da ranhura funcional, com água e tomados com alimentos.

Administração de Comprimidos de 20 mg a Doentes que Não Conseguem Engolir Comprimidos Intactos:

Disperso em Água e Administrado com Bebidas ou Alimentos Semissólidos

Para doentes que têm dificuldade em engolir comprimidos inteiros, os comprimidos de SIRTURO 20 mg podem ser dispersos em água e administrados. Para ajudar a administração, a mistura dispersa em água pode ser adicionalmente misturada com uma bebida (ex., água, produto à base de leite, sumo de maçã, sumo de laranja, sumo de arando ou bebida gaseificada) ou um alimento semissólido (ex., iogurte, puré de maçã, banana esmagada ou papa de aveia) da seguinte forma:

- Disperse os comprimidos em água (máximo de 5 comprimidos em 5 ml de água) num copo.
- Misture bem o conteúdo do copo até que os comprimidos estejam completamente dispersos e, de seguida, administre imediatamente por via oral o conteúdo do copo com alimentos. Para auxiliar a administração, a mistura dispersa em água pode ser adicionalmente misturada com pelo menos 5 ml de bebida ou 1 colher de chá cheia de alimento semissólido e, posteriormente, administre o conteúdo do copo imediatamente.
- Se a dose total requerer mais de 5 comprimidos, repita os passos de preparação descritos acima com o número adequado de comprimidos adicionais até atingir a dose desejada.
- Assegure-se que não restam resíduos de comprimidos no copo, adicione bebida ou mais alimento semissólido e administre imediatamente por via oral o conteúdo do copo.

Esmagado e Misturado com Alimentos Semissólidos

Os comprimidos de SIRTURO 20 mg podem ser esmagados e misturados com alimentos semissólidos (ex., iogurte, puré de maçã, banana esmagada ou papa de aveia) imediatamente antes da utilização e administrados por via oral. Assegure-se que não restam resíduos de comprimidos no recipiente, adicione mais alimento semissólido e administre imediatamente o conteúdo.

Para informação acerca da administração através de uma sonda de alimentação, ver secção 6.6.

SIRTURO 100 mg comprimidos

Os comprimidos de SIRTURO 100 mg devem ser engolidos inteiros com água.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Não existem dados clínicos sobre a utilização de SIRTURO no tratamento de:

- tuberculose extrapulmonar (p.ex. sistema nervoso central, osso)
- infeções por espécies de micobactérias que não *Mycobacterium tuberculosis*
- infeção latente por *Mycobacterium tuberculosis*

Não existem dados clínicos sobre a utilização de SIRTURO como parte de um regime de associação utilizado para o tratamento de *Mycobacterium tuberculosis* suscetível a fármacos.

Resistência à bedaquilina

A bedaquilina tem de ser utilizada apenas num regime de associação apropriado para o tratamento da MDR-TB conforme recomendado pelas normas orientadoras oficiais, tais como as da OMS, para prevenir o desenvolvimento de resistência à bedaquilina.

Mortalidade

No ensaio C208 de 120 semanas em adultos, no qual SIRTURO foi administrado durante 24 semanas em combinação com um regime de base, ocorreram mais mortes no grupo de tratamento de SIRTURO do que no grupo do placebo (ver secção 5.1). O desequilíbrio no número de mortes não é explicável; não foi encontrada evidência de uma relação causal com o tratamento com SIRTURO. Para informações adicionais sobre as mortes no ensaio C209, ver a secção 5.1.

Segurança cardiovascular

A bedaquilina prolonga o intervalo QTc. Deve ser obtido um eletrocardiograma antes do início do tratamento e, pelo menos, mensalmente após o início do tratamento com bedaquilina. O nível sérico de potássio, cálcio e magnésio deve ser obtido no início do tratamento e corrigido se for anormal. Deve ser efetuada uma monitorização para seguimento dos eletrólitos caso seja detetado um prolongamento do intervalo QT (ver secções 4.5 e 4.8).

Quando a bedaquilina é administrada concomitantemente com outros medicamentos que prolongam o intervalo QT (incluindo delamanid e levofloxacina), não se pode excluir um efeito aditivo ou sinérgico no prolongamento do intervalo QT (ver secção 4.5). Recomenda-se precaução quando se prescreve bedaquilina concomitantemente com outros medicamentos que apresentam um risco conhecido de prolongamento do intervalo QT. No caso de ser necessária a administração concomitante destes medicamentos com bedaquilina, recomenda-se uma monitorização clínica com avaliação frequente do eletrocardiograma.

No caso de ser necessário efetuar a administração concomitante de clofazimina com bedaquilina, recomenda-se uma monitorização clínica com avaliação frequente do eletrocardiograma (ver secção 4.5).

Não se recomenda iniciar o tratamento com SIRTURO em doentes com as seguintes situações, exceto se se considerar que os benefícios da bedaquilina superam os potenciais riscos:

- Insuficiência cardíaca;
- Intervalo QT corrigido pelo método de Fridericia (QTcF) > 450 ms (confirmado por repetição de eletrocardiograma);
- História pessoal ou familiar de prolongamento do intervalo QT congénito;
- História ou existência atual de hipotiroidismo;
- História ou existência atual de bradiarritmia;
- História de Torsade de Pointes;
- Administração concomitante de antibióticos do tipo fluoroquinolonas que têm um potencial para prolongamento significativo do intervalo QT (i.e., gatifloxacina, moxifloxacina e sparfloxacina).
- Hipocaliemia.

O tratamento com SIRTURO tem de ser descontinuado se o doente desenvolver:

- Arritmia ventricular clinicamente significativa
- Um intervalo QTcF > 500 ms (confirmado por repetição de eletrocardiograma).

Se ocorrer síncope, deve ser obtido um eletrocardiograma para detetar um eventual prolongamento do intervalo QT.

Segurança hepática

Foram observados aumentos nas transaminases ou nas transaminases acompanhadas por bilirrubina total 2 x LSN, durante a administração de SIRTURO com o regime de base em ensaios clínicos com doentes adultos e pediátricos (ver secção 4.8). Os doentes devem ser monitorizados ao longo do curso de tratamento, dado que os aumentos nas enzimas hepáticas surgiram lentamente e aumentaram gradualmente durante as 24 semanas. Os sintomas e as análises laboratoriais (ALT, AST, fosfatase alcalina e bilirrubina) devem ser monitorizados no início do tratamento, mensalmente durante o tratamento, e conforme necessário. Se a AST ou a ALT exceder 5 vezes o limite superior normal, o regime deve ser revisto e SIRTURO e/ou qualquer medicamento de base que seja hepatotóxico devem ser descontinuados.

Devem ser evitados outros medicamentos hepatotóxicos e álcool durante o tratamento com SIRTURO, especialmente em doentes com reserva hepática diminuída.

Doentes pediátricos

Em adolescentes com peso entre 30 e 40 kg, prevê-se que a exposição média seja superior comparada com doentes adultos (ver secção 5.2). Isto pode estar associado com risco aumentado do prolongamento QT ou hepatotoxicidade.

Interações medicamentosas

Indutores CYP3A4

A bedaquilina é metabolizada pelo CYP3A4. A administração concomitante de bedaquilina e medicamentos que induzem o CYP3A4 pode diminuir as concentrações plasmáticas de bedaquilina e reduzir o seu efeito terapêutico. Assim, deve-se evitar a administração concomitante de bedaquilina com indutores moderados ou fortes do CYP3A4 utilizados sistemicamente (ver secção 4.5).

Inibidores do CYP3A4

A administração concomitante de bedaquilina e inibidores moderados ou fortes do CYP3A4 pode aumentar a exposição sistémica à bedaquilina, o que pode potencialmente aumentar o risco de reações adversas (ver secção 4.5). Assim, deve-se evitar a associação de bedaquilina com inibidores moderados ou fortes do CYP3A4 utilizados sistemicamente durante mais de 14 dias consecutivos. Se a administração concomitante for necessária, recomenda-se uma monitorização mais frequente através do eletrocardiograma e uma monitorização das transaminases.

Doentes infetados com o vírus da imunodeficiência humana (VIH)

Não existem dados clínicos sobre a segurança e eficácia de bedaquilina quando administrada concomitantemente com agentes antirretrovirais.

Apenas existem dados clínicos limitados sobre a eficácia de bedaquilina em doentes adultos infetados por VIH que não estavam a receber terapêutica antirretroviral (TAR). Todos estes doentes estudados apresentavam contagens de células CD4 + superiores a 250×10^6 células/l (N = 22; ver secção 4.5).

Intolerância à lactose e deficiência de lactase

SIRTURO 100 mg comprimidos

SIRTURO 100 mg comprimidos contém lactose. Doentes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, deficiência total de lactase ou malabsorção de glucose-galactose não devem tomar SIRTURO 100 mg comprimidos.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

A eliminação de bedaquilina não foi completamente caracterizada *in vivo*. O CYP3A4 é o principal isoenzima CYP envolvido no metabolismo *in vitro* da bedaquilina e na formação do metabolito N-monodesmetilo (M2). A excreção urinária de bedaquilina é negligenciável. A bedaquilina e o M2 não são substratos ou inibidores da glicoproteína-P.

Indutores do CYP3A4

A exposição da bedaquilina pode ser reduzida durante a administração concomitante com indutores do CYP3A4.

Num estudo de interação de dose única de bedaquilina e rifampicina uma vez por dia (forte indutor) em indivíduos adultos saudáveis, a exposição (AUC) à bedaquilina foi reduzida em 52% [IC 90% (-57; -46)]. Devido à possibilidade de redução do efeito terapêutico da bedaquilina resultante da diminuição da exposição sistémica, a administração concomitante de bedaquilina e indutores fortes ou moderados do CYP3A4 (ex. efavirenz, etravirina, rifamicinas incluindo rifampicina, rifapentina e rifabutina, carbamazepina, fenitoína, hipericão (*Hypericum perforatum*)) utilizados sistemicamente deve ser evitada.

Inibidores do CYP3A4

A exposição da bedaquilina pode ser aumentada durante a administração concomitante com inibidores do CYP3A4.

A administração concomitante a curto prazo de bedaquilina e cetoconazol (forte inibidor do CYP3A4) em indivíduos adultos saudáveis aumentou a exposição (AUC) da bedaquilina em 22% [IC 90% (12; 32)]. Pode ser observado um efeito mais acentuado da bedaquilina durante a administração concomitante prolongada com cetoconazol ou outros inibidores do CYP3A4.

Não existem dados de segurança provenientes de ensaios de dose múltipla com bedaquilina em que se tenha utilizado uma dose mais elevada do que a dose recomendada. Devido ao potencial risco de reações adversas causadas pelo aumento da exposição sistémica, deve-se evitar a administração concomitante prolongada da bedaquilina com inibidores moderados ou fortes do CYP3A4 (ex. ciprofloxacina, eritromicina, fluconazol, claritromicina, cetoconazol, ritonavir) utilizados sistemicamente durante mais de 14 dias consecutivos. Se esta administração concomitante for necessária, recomenda-se a monitorização mais frequente através do eletrocardiograma e monitorização das transaminases (ver secção 4.4).

Outros medicamentos para a tuberculose

A administração concomitante de curto prazo da bedaquilina com isoniazida/pirazinamida em indivíduos adultos saudáveis não resultou em alterações clínicas relevantes na exposição (AUC) da bedaquilina, isoniazida ou pirazinamida. Não é necessário qualquer ajuste posológico da isoniazida ou pirazinamida durante a administração concomitante com bedaquilina.

Num estudo clínico controlado com placebo realizado em doentes com *Mycobacterium tuberculosis* multirresistente, não foi observado qualquer impacto significativo da administração concomitante de bedaquilina na farmacocinética do etambutol, canamicina, pirazinamida, ofloxacina ou cicloserina.

Medicamentos antirretrovirais

Num estudo de interação de dose única de bedaquilina e dose múltipla de lopinavir/ritonavir em adultos, a exposição (AUC) da bedaquilina aumentou em 22% [IC 90% (11; 34)]. Pode ser observado um efeito mais pronunciado nas exposições plasmáticas da bedaquilina durante a administração concomitante prolongada de lopinavir/ritonavir. Dados publicados relativamente a doentes adultos tratados com bedaquilina, como parte de um tratamento para a tuberculose resistente e TAR baseada em lopinavir/ritonavir, demonstraram que a exposição (AUC) da bedaquilina ao longo de 48 horas aumentou aproximadamente 2 vezes. Este aumento é provavelmente devido ao ritonavir. Se o benefício for superior ao risco, SIRTURO pode ser utilizado com precaução quando coadministrado com lopinavir/ritonavir. Os aumentos na exposição plasmática a bedaquilina são expectáveis quando é administrada concomitantemente com outros inibidores da protease do VIH potenciados com ritonavir. De notar que não é recomendada qualquer alteração posológica da bedaquilina em caso de tratamento concomitante com lopinavir/ritonavir ou outros inibidores da protease do VIH potenciados com ritonavir. Não existem dados para suportar uma menor dose de bedaquilina em tais circunstâncias.

A administração concomitante de uma dose única de bedaquilina e dose múltipla de nevirapina em adultos não resultou em alterações clinicamente relevantes na exposição a bedaquilina. Não estão disponíveis dados clínicos sobre a administração concomitante de bedaquilina e agentes antirretrovirais em doentes adultos infetados simultaneamente com o vírus da imunodeficiência humana e *Mycobacterium tuberculosis* multirresistente (ver secção 4.4). O efavirenz é um indutor moderado da atividade do CYP3A4 e a administração concomitante da bedaquilina pode resultar numa exposição reduzida a bedaquilina e perda de atividade, pelo que não recomendada.

Medicamentos que prolongam o intervalo QT

Existe informação limitada disponível sobre o potencial para uma interação farmacodinâmica entre a bedaquilina e medicamentos que prolongam o intervalo QT. Num estudo de interação da bedaquilina e cetoconazol em adultos, observou-se um maior efeito sobre o intervalo QTc após administração de dose repetida de bedaquilina e cetoconazol em associação, em comparação com a dose repetida dos medicamentos individualmente. Não se pode excluir um efeito aditivo ou sinérgico da bedaquilina sobre o prolongamento do intervalo QT quando administrada concomitante com outros medicamentos que prolongam o intervalo QT, sendo portanto recomendado efetuar uma monitorização frequente (ver secção 4.4).

Intervalo QT e utilização concomitante de clofazimina

Num ensaio aberto de Fase IIb, os aumentos médios no QTcF foram superiores nos 17 indivíduos adultos que estavam a utilizar clofazimina concomitantemente na semana 24 (alteração média de 31,9 ms relativamente à referência) em comparação com os indivíduos que não estavam a utilizar a clofazimina concomitantemente na semana 24 (alteração média de 12,3 ms relativamente à referência) (ver secção 4.4).

População pediátrica

Os estudos de interação só foram realizados em adultos.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

Os dados sobre a utilização de SIRTURO em mulheres grávidas são limitados. Os estudos em animais não indicam efeitos nefastos diretos ou indiretos no que respeita à toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3).

Como medida de precaução, evitar a utilização de SIRTURO durante a gravidez exceto se os benefícios da terapêutica forem superiores aos riscos.

Amamentação

A bedaquilina é excretada no leite humano. A limitada literatura publicada relata maiores concentrações de bedaquilina no leite humano do que no plasma materno. Num lactente amamentado, uma única concentração plasmática aleatória de bedaquilina foi semelhante à concentração plasmática materna; a mãe apresentou uma concentração elevada de bedaquilina no leite materno, com uma razão leite/plasma de 14:1. Isto é consistente com os dados de estudos animais (ver secção 5.3). As informações disponíveis indicam que a exposição sistémica em lactentes amamentados pode atingir níveis semelhantes aos observados nas mães que amamentam tratadas com bedaquilina. A consequência clínica desta exposição é desconhecida. As mulheres que são tratadas com bedaquilina não devem amamentar.

Fertilidade

Não estão disponíveis dados sobre o efeito da bedaquilina na fertilidade em humanos. Em ratos fêmea, não se verificaram efeitos sobre o acasalamento ou fertilidade com o tratamento com bedaquilina, no entanto, foram observados alguns efeitos em ratos macho (ver secção 5.3).

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

A bedaquilina pode ter uma pequena influência na capacidade de conduzir e utilizar máquinas. Foram notificadas tonturas em alguns doentes a tomar bedaquilina e estas devem ser consideradas quando se avalia a capacidade do doente conduzir ou utilizar máquinas (ver secção 4.8).

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

Foram identificadas reações adversas medicamentosas com SIRTURO a partir de dados agrupados provenientes de ensaios clínicos de Fase IIb (quer controlados quer não controlados, C208 e C209), abrangendo 335 doentes adultos que receberam SIRTURO em associação com um regime de base de medicamentos para a tuberculose. A base de avaliação da causalidade entre as reações adversas medicamentosas e SIRTURO não foi restringida a estes ensaios clínicos, tendo também incluído a revisão dos dados de segurança em adultos de Fase I e Fase IIa agrupados. As reações adversas medicamentosas mais frequentes (> 10,0% dos doentes) durante o tratamento com SIRTURO nos ensaios clínicos controlados foram náuseas (35,3% no grupo de tratamento com SIRTURO vs 25,7% no grupo com placebo), artralgia (29,4% vs 20,0%), cefaleias (23,5% vs 11,4%), vômitos (20,6% vs 22,9%) e tonturas (12,7% vs 11,4%). Consultar no Resumo das Características do Medicamento dos medicamentos usados em combinação com Sirturo as suas reacções adversas respetivas.

Lista tabular de reações adversas

As reações adversas medicamentosas de SIRTURO notificadas nos ensaios controlados envolvendo 102 doentes adultos tratados com SIRTURO são apresentadas na tabela abaixo.

As reações adversas medicamentosas estão listadas por classes de sistemas de órgãos (CSO) e frequência. As categorias de frequência são definidas de acordo com a convenção que se segue: muito frequentes ($\geq 1/10$), frequentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), pouco frequentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$).

Classe de sistema de órgãos (CSO)	Categoria de frequência	RAMs
Doenças do sistema nervoso	Muito frequentes	Cefaleia, tonturas
Cardiopatias	Frequentes	Prolongamento do intervalo QT no eletrocardiograma
Doenças gastrointestinais	Muito frequentes	Náuseas, vômitos
	Frequentes	Diarreia
Afeções hepatobiliares	Frequentes	Aumento das transaminases*
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	Muito frequentes	Artralgia
	Frequentes	Mialgia

* Os termos representados por “aumento das transaminases” incluem aumento da AST, aumento da ALT, aumento das enzimas hepáticas, alteração da função hepática e aumento das transaminases (ver secção abaixo).

Descrição das reações adversas selecionadas

Cardiovascular

No estudo controlado de Fase IIb (C208), foram observados aumentos médios nos valores de QTcF relativamente aos basais, a partir da primeira avaliação com o tratamento (9,9 ms na semana 1 para o SIRTURO e 3,5 ms para o placebo). O aumento médio mais elevado relativamente aos valores basais do QTcF durante as 24 semanas de tratamento com SIRTURO foi de 15,7 ms (na semana 18). Após o final do tratamento com SIRTURO (i.e. após a semana 24), os aumentos do QTcF no grupo de SIRTURO tornaram-se gradualmente menos pronunciados. O aumento médio mais elevado relativamente aos valores basais do QTcF no grupo de placebo durante as primeiras 24 semanas foi de 6,2 ms (também na semana 18) (ver secção 4.4).

No estudo aberto de Fase IIb (C209), no qual os doentes sem opções de tratamento receberam outros medicamentos para o tratamento da tuberculose que prolongam o intervalo QT, incluindo clofazimina, a utilização concomitante com SIRTURO resultou num prolongamento aditivo do intervalo QT, proporcional ao número de medicamentos que prolongam o intervalo QT que fazem parte do regime de tratamento.

Os doentes a receberem SIRTURO isoladamente sem qualquer outro medicamento que prolonga o intervalo QT, desenvolveram um aumento médio máximo do QTcF de 23,7 ms relativamente aos valores basais, não se verificando qualquer duração do QTcF acima dos 480 ms, enquanto que os doentes com, pelo menos, 2 outros medicamentos que prolongam o intervalo QTcF desenvolveram um

aumento médio máximo do QTcF de 30,7 ms relativamente aos valores basais, verificando-se uma duração do QTcF acima dos 500 ms num dos doentes.

Não ocorreram casos documentados de Torsades de Pointes na base de dados de segurança (ver secção 4.4). Ver secção 4.5, Intervalo QT e utilização concomitante de clofazimina, para obter informação adicional sobre os doentes em tratamento concomitante com clofazimina.

Aumento das transaminases

No estudo C208 (estadio 1 e 2), verificou-se a ocorrência de aumentos nas aminotransferase de, pelo menos, 3 vezes o LSN com maior frequência no grupo de tratamento com SIRTURO (11/102 [10,8%] versus 6/105 [5,7%]) do que no grupo de tratamento com placebo. No grupo de tratamento com SIRTURO, a maioria destes aumentos ocorreu ao longo das 24 semanas de tratamento e foram reversíveis. Durante a fase de investigação do Estadio 2 do estudo C208, foram notificados aumentos das aminotransferases em 7/79 (8,9%) dos doentes no grupo de tratamento com SIRTURO em comparação com 1/81 (1,2%) no grupo de tratamento com placebo.

População pediátrica

A avaliação de segurança da bedaquilina é baseada em dados de 30 doentes pediátricos com idade superior ou igual a 5 anos com infeção MDR-TB confirmada ou provável (ver secção 5.1).

No geral, não houve qualquer indicação de diferenças no perfil de segurança em adolescentes dos 14 anos até uma idade inferior a 18 anos (N=15) comparativamente ao observado na população adulta.

Em doentes pediátricos dos 5 anos até uma idade inferior a 11 anos (N=15), as reações adversas a medicamentos mais frequentes estiveram relacionadas com elevações das enzimas hepáticas (5/15, 33%), e foram notificadas como ALT/AST aumentada e hepatotoxicidade; a hepatotoxicidade levou à descontinuação de SIRTURO em três doentes. As elevações das enzimas hepáticas foram reversíveis após descontinuação de SIRTURO e do regime de base. Nestes 15 doentes pediátricos, não ocorreu nenhuma morte durante o tratamento com SIRTURO.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. **Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V.**

4.9 Sobredosagem

Não foram notificados casos de sobredosagem aguda intencional ou acidental com bedaquilina durante os ensaios clínicos. Num estudo com 44 indivíduos adultos saudáveis a receber uma dose única de 800 mg de SIRTURO, as reações adversas foram consistentes com as observadas nos ensaios clínicos com a dose recomendada (ver secção 4.8).

Não existe experiência no tratamento da sobredosagem aguda com SIRTURO. Em caso de sobredosagem deliberada ou acidental, devem ser adotadas as medidas gerais de suporte básico de funções vitais, incluindo monitorização dos sinais vitais e eletrocardiograma (intervalo QT). A gestão adicional deverá ser efetuada conforme indicado clinicamente ou conforme recomendado pelo centro antivenenos nacional, se disponível. Uma vez que a bedaquilina tem uma elevada ligação às proteínas, é provável que a diálise não remova significativamente a bedaquilina do plasma. Deve ser considerada uma monitorização clínica.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Antimicobacterianos, fármacos para o tratamento da tuberculose, código ATC: J04AK05

Mecanismo de ação

A bedaquilina é uma diarilquinolina. A bedaquilina inibe especificamente a ATP sintase micobacteriana (5-trifosfato de adenosina), uma enzima essencial para a geração de energia no *Mycobacterium tuberculosis*. A inibição de ATP sintase conduz a efeitos bactericidas para os bacilos da tuberculose tanto com ou sem replicação.

Efeitos farmacodinâmicos

A bedaquilina tem atividade contra *Mycobacterium tuberculosis* numa concentração mínima inibitória (MIC) para estirpes sensíveis a fármacos e para estirpes resistentes (estirpes multirresistentes incluindo estirpes pré-extensivamente e extensivamente resistentes) que se situa num intervalo de $\leq 0,008$ - $0,12$ mg/l. Pensa-se que o metabolito N-monodesmetilo (M2) não contribui significativamente para a eficácia clínica, dada a sua inferior exposição média (23% a 31%) em humanos e inferior atividade antimicobacteriana (3 a 6 vezes menor) em comparação com o fármaco inalterado.

A atividade bactericida intracelular da bedaquilina nos macrófagos peritoneais primários e numa linha celular do tipo macrófagos foi superior à sua atividade extracelular. A bedaquilina também é bactericida contra os bacilos da tuberculose inativos (sem replicação). No modelo do rato para a infeção da TB, a bedaquilina demonstrou ter atividades bactericida e esterilizantes.

A bedaquilina é bacteriostática para muitas espécies de micobactérias não-tuberculosas. *Mycobacterium xenopi*, *Mycobacterium novocastrense*, *Mycobacterium shimoidei* e as espécies não-micobacterianas são consideradas intrinsecamente resistentes à bedaquilina.

Relação farmacocinética/farmacodinâmica

Não foi observada qualquer relação farmacocinética/farmacodinâmica nos doentes, dentro do intervalo de concentração alcançado com a dose terapêutica.

Mecanismos de resistência

Os mecanismos de resistência adquirida que afetam as MICs de bedaquilina incluem mutações no gene *atpE*, que codifica para o alvo ATP sintase, e no gene *Rv0678*, que regula a expressão da bomba de efluxo MmpS5-MmpL5. As mutações baseadas nos alvos geradas em estudos pré-clínicos levam a aumentos de 8 a 133 vezes na MIC de bedaquilina, resultando em intervalos de MICs de 0,25 a 4 mg/l. As mutações baseadas em efluxo foram observadas em isolados pré-clínicos e clínicos. Estas levaram a aumentos de 2 a 8 vezes nas MICs de bedaquilina resultando em intervalos de MICs de 0,25 a 0,5 mg/l. A maioria dos isolados que são fenotipicamente resistentes à bedaquilina apresentam resistência cruzada à clofazimina. Os isolados que são resistentes à clofazimina podem ainda ser suscetíveis à bedaquilina.

O impacto de MICs de bedaquilina basais elevadas, a presença de mutações basais no *Rv0678* e/ou o aumento pós-basal das MICs de bedaquilina nos resultados microbiológicos não é claro devido à baixa incidência destes casos nos ensaios clínicos de Fase II.

Testes de determinação dos limites de suscetibilidade

Quando disponível, o laboratório de microbiologia clínica deve fornecer ao médico os resultados dos testes de suscetibilidade *in vitro* para os medicamentos antimicrobianos utilizados em hospitais, bem

como relatórios periódicos que descrevam o perfil de suscetibilidade de patógenos nosocomiais e adquiridos na comunidade. Estes relatórios devem auxiliar o médico a selecionar a associação de medicamentos antibacterianos para o tratamento.

Limites de suscetibilidade

Os limites de suscetibilidade da concentração inibitória mínima (CIM) são os que se seguem:

Limite epidemiológico (ECOFF)	0,25 mg/l
Limites de suscetibilidade clínica	S ≤ 0,25 mg/l; R > 0,25 mg/l
S = suscetível	
R = resistente	

Espécies frequentemente suscetíveis

Mycobacterium tuberculosis

Organismos intrinsecamente resistentes

Mycobacterium xenopi

Mycobacterium novocastrense

Mycobacterium shimoidei

Espécies não-micobacterianas

Eficácia e segurança clínicas

As seguintes denominações aplicam-se às categorias de resistências usadas:

Mycobacterium tuberculosis multiresistente (MDR_{H&R}-TB): Isolado resistente a, pelo menos, izoniazida e rifampicina, mas susceptível a fluoroquinolonas e a agentes injetáveis de segunda linha.
Tuberculose pré-extensivamente resistente (pre-XDR-TB): Isolado resistente a isoniazida, rifampicina, e *também* a qualquer fluoroquinolona *ou* pelo menos a um agente injetável de segunda linha (mas não a ambos – a fluoroquinolona e um agente injetável de segunda linha).
Tuberculose extensivamente resistente (XDR-TB): isolado resistente a isoniazida, rifampicina, a qualquer fluoroquinolona e, pelo menos, um agente injetável de segunda linha.

Um ensaio de Fase IIb, controlado com placebo, de dupla ocultação e aleatorizado (C208) avaliou a atividade antibacteriana, segurança e tolerabilidade de SIRTURO em doentes adultos recentemente diagnosticados com esfregaço de expectoração pulmonar positivo para MDR_{H&R}-TB e pré-XDR-TB. Os doentes receberam SIRTURO (n = 79) ou placebo (n = 81), durante 24 semanas, ambos em associação com um regime de base (RB) preferencial de 5 fármacos consistindo em etionamida, canamicina, pirazinamida, ofloxacina e cicloserina/terizidona. Após o período de investigação de 24 semanas, o regime de base foi continuado até completar os 18 a 24 meses do tratamento total para *Mycobacterium tuberculosis* multiresistente. Foi realizada uma avaliação final na Semana 120. Os dados demográficos principais foram os seguintes: 63,1% eram do sexo masculino, idade mediana de 34 anos, 35% de raça negra e 15% VIH positivos. A cavitação num pulmão foi observada em 58% dos doentes e em ambos os pulmões em 16%. Para doentes com caracterização total do estado de resistência, 76% (84/111) estavam infetados com uma estirpe MDR_{H&R}-TB e 24% (27/111) com uma estirpe pre-XDR-TB.

SIRTURO foi administrado na forma de 400 mg, uma vez por dia, durante as primeiras 2 semanas, e na forma de 200 mg, 3 vezes/semana, durante as 22 semanas seguintes.

O parâmetro de resultado primário consistia no tempo para a conversão da cultura de expectoração (i.e. o intervalo entre a primeira toma de SIRTURO e a primeira das duas culturas líquidas de expectoração consecutivamente negativas colhidas com, pelo menos, 25 dias de intervalo entre ambas) durante o tratamento com SIRTURO ou placebo (o tempo mediano para a conversão foi de 83 dias para o grupo de SIRTURO, 125 dias para o grupo do placebo (taxa de risco, IC 95%: 2,44 [1,57; 3,80]), p < 0,0001).

No grupo de SIRTURO, nenhuma ou apenas pequenas diferenças foram observadas no tempo para conversão da cultura e nas taxas da conversão da cultura entre os doentes com pré-XDR-TB e doentes com MDR_{H&R}-TB.

As taxas de resposta à semana 24 e à semana 120 (i.e. cerca de 6 meses após a interrupção de toda a terapêutica) são apresentadas na tabela 3.

Tabela 3: Estado da conversão da cultura

Estado de conversão da cultura, n (%)	População mITT			
	N	SIRTURO/RB	N	Placebo/RB
Respondedor Geral à Semana 24	66	52 (78,8%)	66	38 (57,6%)
Doentes com MDR _{H&R} -TB	39	32 (82,1%)	45	28 (62,2%)
Doentes infetados com pré-XDR-TB	15	11 (73,3%)	12	4 (33,3%)
Não-respondedor geral* à Semana 24	66	14 (21,2%)	66	28 (42,4%)
Respondedor Geral à Semana 120	66	41 (62,1%)	66	29 (43,9%)
Doentes com MDR _{H&R} -TB	39 [#]	27 (69,2%)	46 ^{# §}	20 (43,5%)
Doentes infetados com pre-XDR-TB	15 [#]	9 (60,0%)	12 [#]	5 (41,7%)
Não-respondedor geral* à Semana 120	66	25 (37,9%)	66	37 (56,1%)
<i>Falência na conversão</i>	66	8 (12,1%)	66	15 (22,7%)
<i>Recaída</i> [†]	66	6 (9,1%)	66	10 (15,2%)
<i>Descontinuado mas com conversão</i>	66	11 (16,7%)	66	12 (18,2%)

* Doentes que morreram durante o ensaio ou descontinuaram o ensaio foram considerados como não-respondedores

[†] Recaída foi definida no ensaio como tendo uma cultura de expectoração positiva após ou durante o tratamento após uma prévia conversão da cultura de expectoração.

[#] A extensão da resistência com base nos resultados dos testes de suscetibilidade realizados no laboratório central não ficou disponível para 20 indivíduos na população mITT (12 no grupo de SIRTURO e 8 no grupo do placebo). Estes indivíduos foram excluídos da análise dos subgrupos por extensão de resistência da estirpe *M tuberculosis*.

[§] Os resultados dos testes de suscetibilidade ficaram disponíveis para um indivíduo adicional do grupo placebo após a análise interina à semana 24.

O estudo aberto C209 avalia a segurança, tolerabilidade e eficácia do tratamento com SIRTURO durante 24 semanas, como parte de um regime de tratamento individualizado, em 233 doentes adultos que tinham esfregaços de expectoração positivos nos 6 meses anteriores ao rastreio. Este ensaio inclui doentes de todas as categorias de resistência (MDR_{H&R}-, pré-XDR e XDR-TB).

O objetivo primário de eficácia consistiu no tempo para conversão da cultura de expectoração durante o tratamento com SIRTURO (mediana 57 dias, para 205 doentes com dados suficientes). Na semana 24, a conversão da cultura de expectoração foi observada em 163/205 (79,5%) doentes. As taxas de conversão na semana 24 foram mais elevadas (87,1%; 81/93) em doentes com MDR_{H&R}-TB, 77,3% (34/44) em doentes pré-XDR-TB e mais baixa (54,1%; 20/37) em doentes XDR-TB. A extensão da resistência baseada nos testes de suscetibilidade realizados no laboratório central não ficou disponível para os 32 indivíduos da população mITT. Estes indivíduos foram excluídos da análise dos subgrupos por extensão de resistência da estirpe *Mycobacterium tuberculosis*.

Na semana 120, a conversão da cultura de expectoração foi observada em 148/205 (72,2%) doentes. As taxas de conversão na semana 120 foram mais elevadas (73,1%; 68/93) em doentes com

MDR_{H&R}-TB, 70,5% (31/44) em doentes pré-XDR-TB e mais baixa (62,2%; 23/37) em doentes XDR-TB.

Na semana 24 e na semana 120, as taxas de resposta foram superiores para os doentes a fazer três ou mais substâncias ativas (*in vitro*) como regime de base de medicamentos.

Dos 163 doentes que eram respondedores à semana 24, 139 doentes (85,3%) ainda continuavam respondedores à semana 120. Vinte e quatro destes respondedores às 24 semanas (14,7%) foram considerados não respondedores na semana 120, dos quais 19 doentes interromperam prematuramente o ensaio enquanto se verificava a conversão da cultura e 5 doentes recaíram. Dos 42 doentes que eram não respondedores à semana 24, confirmou-se conversão da cultura após a semana 24 (ou seja, após ter terminado a administração de bedaquilina, mantendo-se o regime de base de medicamentos) em 9 doentes (21,4%) e manteve-se à semana 120.

Mortalidade

No estudo aleatorizado de Fase IIb (C208, estadio 2), foi observada uma taxa mais elevada de mortes no grupo de tratamento com SIRTURO (12,7%; 10/79 doentes), em comparação com o grupo de tratamento com placebo (3,7%; 3/81 doentes). Após a janela da semana 120, foi notificada uma morte no grupo de SIRTURO e uma morte no grupo de placebo. No grupo de tratamento com SIRTURO, o total das cinco mortes devido a tuberculose ocorreram em doentes cujo estado da cultura de expectoração na última visita era “não convertido”. As causas de morte para os restantes doentes que estavam a tomar SIRTURO foram intoxicação por álcool, hepatite/cirrose hepática, choque séptico/peritonite, acidente vascular cerebral e acidente com veículo motorizado. Uma das dez mortes ocorridas no grupo de SIRTURO (devido a intoxicação por álcool) ocorreu durante o período de tratamento de 24 semanas. As outras nove mortes nos doentes tratados com SIRTURO ocorreram após a conclusão do tratamento com este agente (intervalo de 86-911 dias pós-SIRTURO; mediana de 344 dias). O desequilíbrio observado no número de mortes entre os dois grupos de tratamento não é explicável. Não foi possível observar um padrão discernível entre a morte e conversão da cultura de expectoração, recaída, sensibilidade a outros medicamentos usados no tratamento da tuberculose, estado relativamente à infeção pelo vírus da imunodeficiência humana ou gravidade da doença. Durante o ensaio, não houve qualquer evidência de prolongamento significativo do intervalo QT antecedente ou disritmia clinicamente significativa em nenhum dos doentes que morreu.

No estudo aberto de Fase IIb (C209), 6,9% (16/233) dos doentes morreram. Conforme notificado pelo investigador, a causa mais frequente de morte foi a tuberculose (9 doentes). À exceção de um doente, todos os doentes que morreram de tuberculose não converteram ou recaíram. As causas de morte nos restantes doentes foram variáveis.

População pediátrica

A farmacocinética, segurança e tolerabilidade de SIRTURO em associação com um regime de base foram avaliadas no ensaio C211, de Fase II, aberto, de braço único, multi-coorte, em 30 doentes com infeção MDR-TB confirmada ou provável.

Doentes pediátricos (dos 12 anos até uma idade inferior a 18 anos)

Quinze doentes tinham uma idade mediana de 16 anos (intervalo: 14-17 anos), peso de 38 a 75 Kg e eram 80% do sexo feminino, 53,3% de raça negra e 13,3% de raça asiática. Os doentes completaram, pelo menos, 24 semanas de tratamento com SIRTURO administrado na forma de 400 mg uma vez por dia, durante as primeiras 2 semanas e na forma de 200 mg, 3 vezes/semana, durante as 22 semanas seguintes usando comprimidos de 100 mg.

No subgrupo de doentes com cultura de MDR-TB pulmonar positiva no início do estudo, o tratamento com um regime incluindo bedaquilina resultou na conversão para cultura negativa em 75,0% (6/8 doentes microbiologicamente avaliáveis) na semana 24.

Doentes pediátricos (dos 5 anos até uma idade inferior a 12 anos)

Quinze doentes tinham uma idade mediana de 7 anos (intervalo: 5-10 anos), peso de 14 a 36 Kg e eram 60% do sexo feminino, 60% de raça negra, 33% caucasianos e 7% de raça asiática. Os doentes completaram, pelo menos, 24 semanas de tratamento com SIRTURO administrado na forma de 200 mg uma vez por dia, durante as primeiras 2 semanas e na forma de 100 mg, 3 vezes/semana, durante as 22 semanas seguintes usando comprimidos de 20 mg.

No subgrupo de doentes com cultura de MDR-TB pulmonar positiva no início do estudo, o tratamento com um regime incluindo bedaquilina resultou na conversão para cultura negativa em 100% (3/3 doentes microbiologicamente avaliáveis) na semana 24.

A Agência Europeia de Medicamentos diferiu a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com SIRTURO em um ou mais subgrupos da população pediátrica no tratamento de *Mycobacterium tuberculosis* multirresistente (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

Este medicamento foi autorizado sob uma “aprovação condicional”. Isto significa que se aguarda evidência adicional relativamente a este produto.

A Agência Europeia do Medicamento irá rever a nova informação deste medicamento, pelo menos, anualmente e este RCM irá ser atualizado, se necessário.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

As propriedades farmacocinéticas da bedaquilina foram avaliadas em indivíduos adultos saudáveis e em doentes com idade igual ou superior a 5 anos, infetados com tuberculose multirresistente. A exposição à bedaquilina foi inferior nos doentes infetados com tuberculose multirresistente em comparação com os indivíduos saudáveis.

Absorção

As concentrações plasmáticas máximas (C_{max}) são tipicamente atingidas cerca de 5 horas após a toma da dose. A C_{max} e a área sob a curva da concentração plasmática versus tempo (AUC) aumentou proporcionalmente até às doses mais elevadas estudadas (700 mg em dose única e múltiplas doses de 400 mg uma vez por dia). A administração de bedaquilina com alimentos aumentou a biodisponibilidade relativa em cerca de 2 vezes, em comparação com a administração em condições de jejum. Assim, a bedaquilina deve ser administrada com alimentos para melhorar a sua biodisponibilidade oral.

Distribuição

A ligação de bedaquilina às proteínas plasmáticas é > 99,9% em todas as espécies estudadas, incluindo a humana. A ligação às proteínas plasmáticas do metabolito *N*-monodesmetilo (M2) nos humanos é de, pelo menos, 99,8%. Em animais, a bedaquilina e o seu metabolito ativo *N*-monodesmetilo (M2) são distribuídos de forma extensiva na maioria dos tecidos, contudo a captação no cérebro foi reduzida.

Biotransformação

O CYP3A4 foi o principal isoenzima CYP envolvido *in vitro* no metabolismo da bedaquilina e na formação do metabolito *N*-monodesmetilo (M2).

In vitro, a bedaquilina não inibiu significativamente a atividade de qualquer das enzimas CYP450 testados (CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8/9/10, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4, CYP3A4/5 e CYP4A) e não induziu a atividade dos CYP1A2, CYP2C9 ou CYP2C19.

A bedaquilina e o M2 não são substratos da gp-P *in vitro*. A bedaquilina foi um substrato fraco do OCT1, OATP1B1 e OATP1B3 *in vitro*, o mesmo não aconteceu com o M2. A bedaquilina não foi um substrato da MRP2 e BCRP *in vitro*. A bedaquilina e o M2 não inibiram os transportadores gp-P,

OATP1B1, OATP1B3, BCRP, OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, MATE1 e MATE2 em concentrações clinicamente relevantes, *in vitro*. Um estudo *in vitro* indicou um potencial da bedaquilina para inibir o BCRP em concentrações alcançadas no intestino após administração oral. A relevância clínica é desconhecida.

Eliminação

Tendo como base estudos pré-clínicos, a maior parte da dose administrada é eliminada nas fezes. Em estudos clínicos, a excreção urinária de bedaquilina inalterada foi < 0,001% da dose, indicando que a eliminação renal da substância ativa inalterada é insignificante. Depois de atingir a C_{max} , as concentrações de bedaquilina diminuem de forma triexponencial. A semivida de eliminação terminal média da bedaquilina e do metabolito ativo *N*-monodesmetilo (M2) é cerca de 5 meses (variando de 2 a 8 meses). Esta longa fase de eliminação terminal provavelmente reflete a libertação lenta de bedaquilina e de M2 dos tecidos periféricos.

Populações especiais

Compromisso hepático

Um estudo de dose única de SIRTURO em 8 indivíduos com compromisso hepático moderado (Child-Pugh B) demonstrou que a exposição à bedaquilina e ao M2 (AUC_{672h}) foi 19% inferior em comparação com indivíduos saudáveis. Não é considerado necessário qualquer ajuste posológico em doentes com compromisso hepático ligeiro ou moderado. A bedaquilina não foi estudada em doentes com compromisso hepático grave (ver secção 4.2).

Compromisso renal

SIRTURO tem sido principalmente estudado em doentes com função renal normal. A excreção renal de bedaquilina inalterada é insignificante (< 0,001%).

Numa análise de farmacocinética populacional de doentes com tuberculose tratados com 200 mg de SIRTURO, três vezes por semana, a depuração da creatinina (intervalo: 40 a 227 ml/min) não demonstrou influenciar os parâmetros farmacocinéticos da bedaquilina. Assim, não é expectável que o compromisso renal ligeiro ou moderado venha a ter um efeito clínico relevante na exposição à bedaquilina. No entanto, em doentes com compromisso renal grave (depuração da creatinina < 30 ml/min) ou doença renal de fase terminal que requerem hemodiálise ou diálise peritoneal, as concentrações de bedaquilina podem aumentar devido à alteração da absorção da substância ativa, distribuição e metabolismo secundário à disfunção renal. Dado que a bedaquilina se liga extensivamente às proteínas plasmáticas, não é provável que esta seja significativamente removida do plasma através de hemodiálise ou diálise peritoneal.

Doentes pediátricos

Em doentes pediátricos dos 5 anos até uma idade inferior a 18 anos e com peso a partir de 15 kg e inferior a 30 kg, a exposição média plasmática de bedaquilina (AUC_{168h}) na semana 24 é prevista como sendo 152 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ (90% intervalo de predição: 54,3-313 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$) quando tratados com o regime posológico recomendado com base no peso. Nos doentes pediátricos com peso entre 30 e 40 kg, a exposição média plasmática de bedaquilina (AUC_{168h}) na semana 24 é prevista ser superior (média: 229 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$; 90% intervalo de predição: 68,0-484 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$) comparado com doentes adultos. Em doentes pediátricos com 5 anos de idade e até menos de 18 anos de idade e com peso superior a 40 kg, a exposição média de bedaquilina (AUC_{168h}) na semana 24 é prevista ser 165 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ (90% intervalo predição: 51,2-350 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$) quando tratados com o regime de dose baseado no peso. A exposição média plasmática de bedaquilina (AUC_{168h}) na semana 24 em adultos foi prevista como sendo 127 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ (90% intervalo de predição: 39,7-249 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$).

A farmacocinética de SIRTURO em doentes pediátricos com idade inferior a 5 anos ou peso inferior a 15 Kg não foi estabelecida.

Doentes idosos

Os dados clínicos (n = 2) sobre a utilização de SIRTURO em doentes com tuberculose com idade igual ou superior a 65 anos são limitados.

Numa análise de farmacocinética populacional de doentes com tuberculose (intervalos de idades entre os 18 e os 68 anos) tratados com SIRTURO, verificou-se que a idade não influencia a farmacocinética da bedaquilina.

Raça

Numa análise de farmacocinética populacional de doentes com tuberculose tratados com SIRTURO, verificou-se que a exposição à bedaquilina é inferior em doentes de raça negra em comparação com os doentes de outras raças. Esta exposição reduzida não foi considerada clinicamente relevante, uma vez que nos ensaios clínicos não foi observada uma relação clara entre a exposição à bedaquilina e a resposta. Além disso, nos ensaios clínicos, as taxas de resposta de doentes que completaram o período de tratamento com bedaquilina foram comparáveis entre as diferentes categorias de raças.

Género

Numa análise de farmacocinética populacional de doentes com tuberculose tratados com SIRTURO, não foi observada qualquer diferença clinicamente relevante na exposição entre homens e mulheres.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Foram realizados estudos de toxicidade animal com a administração de bedaquilina por um período de até aos 3 meses em ratinhos, até aos 6 meses em ratos e até aos 9 meses em cães. A exposição plasmática de bedaquilina (AUC) em ratos e cães foi semelhante à observada em humanos. A bedaquilina foi associada a efeitos nos órgãos alvo que incluem o sistema monocítico fagocitário (SMF), músculo-esquelético, fígado, estômago, pâncreas e músculo cardíaco. Todas estas toxicidades, exceto os efeitos no SMF, foram monitorizadas clinicamente. No SMF de todas as espécies, macrófagos carregados de pigmento e/ou espumosos foram também observados em vários tecidos, de forma consistente com fosfolipidose. A importância da fosfolipidose em humanos é desconhecida. A maioria das alterações observadas ocorreu após a administração diária prolongada e subsequentes aumentos das concentrações da substância ativa no plasma e nos tecidos. Após a finalização do tratamento, todos os indícios de toxicidade apresentaram, pelo menos, uma recuperação parcial a boa.

Num estudo de carcinogenicidade em ratos, a bedaquilina, em doses elevadas de 20 mg/kg/dia em machos e 10 mg/kg/dia em fêmeas, não induziu qualquer aumento da incidência de tumores relacionados com o tratamento. Em comparação com as exposições (AUC) observadas em indivíduos com MDR-TB nos ensaios de Fase II com bedaquilina, as exposições (AUC) em ratos a doses elevadas foram similares em machos e 2 vezes superiores em fêmeas para a bedaquilina, e 3 vezes superior em machos e 2 vezes superior em fêmeas para o M2.

Os testes de genotoxicidade *in vitro* e *in vivo* indicaram que a bedaquilina não tinha quaisquer efeitos mutagénicos ou clastogénicos.

A bedaquilina não teve efeitos na fertilidade quando avaliada em ratos fêmea. Três dos 24 ratos macho tratados com doses elevadas de bedaquilina falharam na produção de crias no estudo de fertilidade. Neste animais, foi detetada uma espermatogénese normal e uma quantidade normal de espermatozoides nos epidídimos. Não foram observadas alterações estruturais nos testes e nos epidídimos após um período de até 6 meses de tratamento com a bedaquilina. Em ratos e coelhos, não foram observados efeitos relevantes relacionados com a bedaquilina nos parâmetros de toxicidade do desenvolvimento. A exposição plasmática correspondente (AUC) foi 2 vezes mais elevada nos ratos do que em humanos. No rato, não foram observados efeitos adversos no estudo de desenvolvimento pré e pós-natal com uma exposição plasmática materna (AUC) similar à dos humanos e uma exposição nas crias 3 vezes superior à dos humanos adultos. Não houve qualquer efeito do tratamento materno com bedaquilina, em qualquer nível de dose, sobre a maturação sexual, desenvolvimento comportamental, desempenho no acasalamento, fertilidade ou capacidade reprodutiva nos animais de geração F1. Durante o período de lactação, foram observadas diminuições do peso corporal das crias

nos grupos com dose elevada, após exposição à bedaquilina através do leite, não sendo uma consequência da exposição no útero. As concentrações de bedaquilina no leite foram 6 a 12 vezes superiores à concentração máxima observada no plasma materno.

Num estudo de toxicidade em ratos juvenis, o nível sem efeitos adversos observáveis (*No Observed Adverse Effect Level*, NOAEL) foi de 15 mg/kg/dia (dose máxima 45 mg/kg/dia) para observações de inflamação difusa e/ou degeneração no músculo esquelético (reversível), do esófago (reversível) e da língua (reversível), hipertrofia hepática (reversível) e mineralização corticomedular renal (recuperação parcial nos machos e ausência de recuperação nas fêmeas nas 8 semanas após o fim da exposição). O NOAEL corresponde a uma AUC_{24h} plasmática de 13,1 e 35,6 mcg.h/ml para a bedaquilina (~0,7x a dose clínica) e 10,5 e 16,3 µg.h/ml para o metabolito N-monodesmetil da bedaquilina (M2) em machos e fêmeas (~1,8x a dose clínica), respetivamente.

Avaliação do risco ambiental (ARA)

Os estudos de avaliação do risco ambiental demonstraram que a bedaquilina é potencialmente persistente, bioacumulável e tóxica para o ambiente (ver secção 6.6).

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Comprimido de SIRTURO 20 mg

Celulose microcristalina
Crospovidona
Sílica coloidal anidra
Hipromelose
Polissorbato 20
Estearil fumarato de sódio

Comprimido de SIRTURO 100 mg

Lactose mono-hidratada
Amido de milho
Hipromelose
Polissorbato 20
Celulose microcristalina
Croscarmelose sódica
Sílica coloidal anidra
Estearato de magnésio

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

SIRTURO 20 mg comprimidos

- 3 anos

SIRTURO 100 mg comprimidos

- 3 anos

6.4 Precauções especiais de conservação

O medicamento não necessita de qualquer temperatura especial de conservação.

SIRTURO 20 mg comprimidos

Conservar na embalagem de origem e manter a embalagem bem fechada para proteger da luz e da humidade. Não remover o excipiente.

SIRTURO 100 mg comprimidos

Conservar no recipiente ou embalagem de origem para proteger da luz.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

SIRTURO 20 mg comprimidos

Frasco branco, opaco, de polietileno de alta densidade (PEAD) com um fecho de polipropileno (PP) resistente à abertura por crianças com um revestimento de selo de indução de alumínio. Cada frasco contém 60 comprimidos e um excipiente de sílica gel.

SIRTURO 100 mg comprimidos

Frasco branco de PEAD com um fecho de PP resistente à abertura por crianças com um revestimento de selo da indução de alumínio contendo 188 comprimidos.

Cartonagem contendo 4 tiras de blisters violáveis por compressão (contendo 6 comprimidos por tira). Os comprimidos são embalados em blisters com folhas de alumínio/alumínio.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Este medicamento pode representar um risco para o ambiente (ver secção 5.3).

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais (ver secção 5.3).

Os comprimidos de SIRTURO 20 mg também podem ser administrados através de uma sonda de alimentação (8 French ou superior) da seguinte forma:

- Disperse 5 comprimidos ou menos em 50 ml de água não gaseificada e misture bem. A mistura deve ser branca ou esbranquiçada, sendo expectável a existência de partículas visíveis.
- Administre através da sonda de alimentação imediatamente.
- Repita com comprimidos adicionais até que a dose pretendida seja atingida.
- Enxague e lave com 25 ml de água adicionais para assegurar que não restam resíduos dos comprimidos nos materiais utilizados para a preparação ou na sonda de alimentação.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 5 de março de 2014

Data da última renovação: 20 de dezembro de 2022

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**
- E. OBRIGAÇÕES ESPECÍFICAS PARA COMPLETAR AS MEDIDAS DE PÓS-AUTORIZAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO CONDICIONADA**

A FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço do(s) fabricante(s) responsável(veis) pela libertação do lote

Janssen Pharmaceutica NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Bélgica

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento sujeito a receita médica restrita (ver anexo I: Resumo das Características do Medicamento, secção 4.2).

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

- **Relatórios periódicos de segurança (RPS)**

Os requisitos para a apresentação de RPS para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

- **Plano de gestão do risco (PGR)**

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da autorização de introdução no mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

E. OBRIGAÇÕES ESPECÍFICAS PARA COMPLETAR AS MEDIDAS DE PÓS-AUTORIZAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO CONDICIONADA

Sendo esta uma autorização de introdução no mercado condicionada e de acordo com o n.º 4 do artigo 14.º-A do Regulamento (CE) n.º 726/2004, o Titular da AIM deverá completar, dentro dos prazos indicados, as seguintes medidas:

Descrição	Data limite
De acordo com um protocolo definido, o Titular da AIM irá avaliar dados de eficácia e segurança adicionais da bedaquilina em diferentes regimes terapêuticos, em comparação com um regime que não inclua bedaquilina (estudo de Fase III confirmatório).	<ul style="list-style-type: none"> <li data-bbox="900 192 1382 320">• Atualizações anuais relativas ao progresso do estudo, enquadradas na submissão de renovações anuais <li data-bbox="900 327 1382 380">• Análise final- Relatório do Estudo Clínico do 4º Trimestre de 2023

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

CARTONAGEM EXTERIOR

1. NOME DO MEDICAMENTO

SIRTURO 20 mg comprimidos
bedaquilina

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido contém fumarato de bedaquilina equivalente a 20 mg de bedaquilina.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Ver o folheto informativo para mais informações.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

60 comprimidos

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via oral.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar na embalagem de origem e manter a embalagem bem fechada para proteger da luz e da humidade. Não remover o excicante.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

Este medicamento pode representar um risco para o ambiente. Os medicamentos não utilizados devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/13/901/003

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

sirturo 20 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO

RÓTULO DO FRASCO

1. NOME DO MEDICAMENTO

SIRTURO 20 mg comprimidos
bedaquilina

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido contém fumarato de bedaquilina equivalente a 20 mg de bedaquilina.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

60 comprimidos

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via oral.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar na embalagem de origem e manter a embalagem bem fechada para proteger da luz e da humidade. Não remover o excicante.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

Este medicamento pode representar um risco para o ambiente. Os medicamentos não utilizados devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/13/901/003

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

CARTONAGEM EXTERIOR

1. NOME DO MEDICAMENTO

SIRTURO 100 mg comprimidos
bedaquilina

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido contém fumarato de bedaquilina equivalente a 100 mg de bedaquilina.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém lactose.
Ver o folheto informativo para mais informações.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

188 comprimidos

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via oral.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

Este medicamento pode representar um risco para o ambiente. Os medicamentos não utilizados devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/13/901/001

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

sirturo 100 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**RÓTULO DO FRASCO****1. NOME DO MEDICAMENTO**

SIRTURO 100 mg comprimidos
bedaquilina

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido contém fumarato de bedaquilina equivalente a 100 mg de bedaquilina.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém lactose.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

188 comprimidos

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via oral.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

Este medicamento pode representar um risco para o ambiente. Os medicamentos não utilizados devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/13/901/001

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

CARTONAGEM EXTERIOR

1. NOME DO MEDICAMENTO

SIRTURO 100 mg comprimidos
bedaquilina

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido contém fumarato de bedaquilina equivalente a 100 mg de bedaquilina.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém lactose.
Ver o folheto informativo para mais informações.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

24 comprimidos

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via oral.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

Este medicamento pode representar um risco para o ambiente. Os medicamentos não utilizados devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/13/901/002

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

sirturo 100 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NOS BLISTERS OU TIRAS

BLISTER

1. NOME DO MEDICAMENTO

SIRTURO 100 mg comprimidos
bedaquilina

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Janssen-Cilag International NV

3. PRAZO DE VALIDADE

VAL

4. NÚMERO DO LOTE

Lote

5. OUTROS

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o doente

SIRTURO 20 mg comprimidos bedaquilina

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Poderá ajudar, comunicando quaisquer efeitos indesejáveis que tenha. Para saber como comunicar efeitos indesejáveis, veja o final da secção 4.

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a tomar este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Ver secção 4.

O que contém este folheto:

1. O que é SIRTURO e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de tomar SIRTURO
3. Como tomar SIRTURO
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar SIRTURO
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é SIRTURO e para que é utilizado

SIRTURO contém a substância ativa bedaquilina.

SIRTURO é um tipo de antibiótico. Os antibióticos são medicamentos que matam bactérias que causam doenças.

SIRTURO é utilizado para tratar a tuberculose que afeta os pulmões, quando a doença se tornou resistente a outros antibióticos. Esta é denominada de tuberculose pulmonar multirresistente.

SIRTURO tem de ser sempre tomado com outros medicamentos para o tratamento da tuberculose.

É utilizado em adultos e crianças (idade igual ou superior a 5 anos, com um peso mínimo de 15 kg).

2. O que precisa de saber antes de tomar SIRTURO

Não tome SIRTURO

- se tem alergia à bedaquilina ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6). Não tome SIRTURO se isto se aplica a si. Se não tem a certeza, fale com o seu médico ou farmacêutico antes de tomar SIRTURO.

Advertências e precauções

Fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro antes de tomar SIRTURO se:

- tem um traçado anormal do coração no eletrocardiograma (ECG) ou insuficiência cardíaca;
- tem história pessoal ou familiar de um problema no coração chamado “síndrome do QT longo congénito”;
- se tem uma diminuição do funcionamento da glândula tiroide. Isto pode ser verificado numa análise ao sangue;
- se tem doença no fígado ou se bebe álcool de uma forma regular;
- tem infeção pelo vírus da imunodeficiência humana (VIH).

Se alguma das situações acima se aplicar a si (ou se não tiver a certeza), fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro antes de tomar SIRTURO.

Crianças e adolescentes

Nos adolescentes com peso entre os 30 e 40 kg, os níveis de SIRTURO no sangue foram previstos serem mais elevados do que nos adultos. Isto pode estar associado com um risco aumentado de leitura anormal no electrocardiograma (prolongamento QT) ou aumento de enzimas hepáticas (mostrado nos testes sanguíneos). Fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro antes de tomar SIRTURO.

Não dê este medicamento a crianças com menos de 5 anos de idade ou que pesem menos de 15 kg porque ainda não foi estudado nestes doentes.

Outros medicamentos e SIRTURO

SIRTURO pode ser afetado por outros medicamentos. Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos.

Em seguida apresentam-se exemplos de medicamentos que os doentes com tuberculose multirresistente podem tomar e que podem potencialmente interagir com SIRTURO:

Medicamento (nome da substância ativa)	Utilização do medicamento
rifampicina, rifapentina, rifabutina	para tratar algumas infeções como a tuberculose (antimicobacterianos)
cetoconazol, fluconazol	para tratar infeções por fungos (antifúngicos)
efavirenz, etravirina, lopinavir/ritonavir	para tratar a infeção por VIH (antirretrovirais inibidores não nucleosidos da transcriptase reversa, antirretrovirais inibidores da protease)
clofazimina	para tratar infeções como a lepra (antimicobacteriano)
carbamazepina, fenitoína	para tratar convulsões epilépticas (anticonvulsivante)
hipericão (<i>Hypericum perforatum</i>)	um produto à base de plantas para alívio da ansiedade
ciprofloxacina, eritromicina, claritromicina	para tratar infeções bacterianas (antibacterianos)

SIRTURO com álcool

Não deve beber álcool enquanto estiver a tomar SIRTURO.

Gravidez e amamentação

Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico ou farmacêutico antes de tomar este medicamento.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Pode sentir tonturas após tomar SIRTURO. Se isto acontecer, não conduza nem utilize máquinas.

3. Como tomar SIRTURO

Tome este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico ou farmacêutico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

SIRTURO tem de ser sempre tomado com outros medicamentos para o tratamento da tuberculose. O seu médico irá decidir quais os outros medicamentos que deve tomar com SIRTURO.

Uso em crianças (idade igual ou superior a 5 anos e que pesem entre 15 kg e 20 kg)

Quanto deve tomar

Deve tomar SIRTURO durante um período de 24 semanas.

Primeiras 2 semanas:

- Tome 160 mg **uma vez por dia**.

Da semana 3 até à semana 24:

- Tome 80 mg uma vez por dia apenas **durante 3 dias de cada semana**.
- Tem de haver um intervalo de, pelo menos, 48 horas entre cada vez que toma SIRTURO. Por exemplo, pode tomar SIRTURO na segunda-feira, quarta-feira e sexta-feira de todas as semanas a partir da semana 3 em diante.

Uso em crianças (idade igual ou superior a 5 anos e que pesem entre 20 kg e 30 kg)

Quanto deve tomar

Deve tomar SIRTURO durante um período de 24 semanas.

Primeiras 2 semanas:

- Tome 200 mg **uma vez por dia**.

Da semana 3 até à semana 24:

- Tome 100 mg uma vez por dia apenas **durante 3 dias de cada semana**.
- Tem de haver um intervalo de, pelo menos, 48 horas entre cada vez que toma SIRTURO. Por exemplo, pode tomar SIRTURO na segunda-feira, quarta-feira e sexta-feira de todas as semanas a partir da semana 3 em diante.

Pode ter que continuar a tomar os seus outros medicamentos para a tuberculose por mais de 6 meses. Fale com o seu médico ou farmacêutico.

Uso em adultos e crianças (idade igual ou superior a 5 anos e que pesem pelo menos 30 kg)

Quanto deve tomar

Deve tomar SIRTURO durante um período de 24 semanas.

Primeiras 2 semanas:

- Tome 400 mg **uma vez por dia**.

Da semana 3 até à semana 24:

- Tome 200 mg uma vez por dia apenas **durante 3 dias de cada semana**.
- Tem de haver um intervalo de, pelo menos, 48 horas entre cada vez que toma SIRTURO. Por exemplo, pode tomar SIRTURO na segunda-feira, quarta-feira e sexta-feira de todas as semanas a partir da semana 3 em diante.

Tomar este medicamento

- Tome sempre SIRTURO com alimentos. Os alimentos são importantes para obter os níveis adequados de medicamento no seu organismo.

Se consegue engolir comprimidos

- Engula os comprimidos com água – os comprimidos podem ser tomados inteiros ou divididos ao meio.

Se não consegue engolir comprimidos

- Se não é capaz de engolir os comprimidos de SIRTURO, pode:
 - **Misturar com água:** Misture até 5 comprimidos por cada colher de chá de água até ficarem completamente misturados.
 - Engula a mistura imediatamente, **ou**
 - Para ajudar com a toma de SIRTURO, pode adicionar pelo menos uma colher adicional de água (ou de outra bebida) ou de um alimento mole e misturar.
 - Pode usar uma das seguintes bebidas para misturar: água, produtos à base de leite, sumo de maçã, sumo de laranja, sumo de arando ou bebidas com gás. Pode usar um

dos seguintes alimentos moles para misturar: iogurte, puré de maçã, banana esmagada ou papa de aveia.

- Engula a mistura imediatamente.
- Repita com mais comprimidos até ter tomado a dose completa.
- Assegure-se de que não restam pedaços do comprimido no recipiente – adicione mais bebida ou alimento mole e engula a mistura imediatamente.
- **Esmagar o comprimido e misturar com alimentos moles:** Pode usar alimentos moles como iogurte, puré de maçã, banana esmagada ou papa de aveia. Engula a mistura imediatamente. Assegure-se de que não restam pedaços do comprimido no recipiente – adicione mais alimento mole e ingira a mistura imediatamente.
- **Sonda de alimentação:** Os comprimidos de SIRTURO 20 mg podem também ser administrados através de certos tubos de alimentação. Fale com o seu prestador de cuidados de saúde para obter instruções específicas sobre como tomar de forma adequada os comprimidos através de uma sonda de alimentação.

Se tomar mais SIRTURO do que deveria

Se tomar mais SIRTURO do que deveria, fale com um médico imediatamente. Leve a embalagem do medicamento consigo.

Caso se tenha esquecido de tomar SIRTURO

Durante as primeiras 2 semanas

- Não tome a dose esquecida e tome a dose seguinte da forma habitual.
- Não tome uma dose a dobrar para compensar uma dose que se esqueceu de tomar.

Desde a semana 3 em diante

- Tome a dose esquecida logo que possível.
- Retome o intervalo de administração de três vezes por semana.
- Assegure-se de que há um intervalo de pelo menos 24 horas entre a dose que se esqueceu de tomar e a próxima dose agendada.
- Não tome mais do que a dose semanal que lhe foi prescrita num período de 7 dias.

Se se esqueceu de uma dose e não tem a certeza do que fazer, fale com o seu médico ou farmacêutico.

Se parar de tomar SIRTURO

Não pare de tomar SIRTURO sem falar primeiro com o seu médico.

Saltar doses ou não concluir o período completo de tratamento pode:

- tornar o seu tratamento ineficaz e a sua tuberculose pode piorar, e;
- aumentar a probabilidade de as bactérias se tornarem resistentes ao medicamento. Isto significa que no futuro, a sua doença pode não ser tratável com SIRTURO ou outros medicamentos.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.

4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Muito frequentes (pode afetar mais de 1 em 10 pessoas):

- dor de cabeça
- dor nas articulações
- sensação de tontura
- sentir ou ter enjoos (náuseas ou vômitos).

Frequentes (pode afetar 1 em 10 pessoas):

- diarreia
- aumento das enzimas do fígado (demonstrado em análises ao sangue)
- dor ou sensibilidade muscular, não causada por exercício
- traçado anormal do eletrocardiograma denominado por “prolongamento do intervalo QT”. Informe imediatamente o seu médico se desmaiar.

Efeitos indesejáveis adicionais em crianças

Muito frequentes (pode afetar mais de 1 em 10 pessoas):

- enzimas do fígado aumentadas (demonstrado em análises ao sangue)

Comunicação de efeitos indesejáveis

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V. Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar SIRTURO

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem exterior, após VAL. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Conserve na embalagem de origem e mantenha a embalagem bem fechada para proteger da luz e da humidade. Não remova o excipiente (bolsa contendo um agente secante).

Este medicamento pode representar um risco para o ambiente. Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de SIRTURO

- A substância ativa é a bedaquilina. Cada comprimido contém fumarato de bedaquilina equivalente a 20 mg de bedaquilina.
- Os outros componentes são: celulose microcristalina, crospovidona, sílica coloidal anidra, hipromelose, polissorbato 20 e estearil fumarato de sódio.

Qual o aspeto de SIRTURO e conteúdo da embalagem

Comprimido não revestido, branco a quase branco, oblongo, ranhurado em ambas as faces, com as gravações “2” e “0” numa das faces e liso na outra face.

Um frasco de plástico contém 60 comprimidos.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

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

Fabricante

Janssen Pharmaceutica NV
Turnhoutseweg 30

B-2340 Beerse
Bélgica

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

België/Belgique/Belgien

Janssen-Cilag NV
Tel/Tél: +32 14 64 94 11
janssen@jacbe.jnj.com

България

„Джонсън & Джонсън България” ЕООД
Тел.: +359 2 489 94 00
jjsafety@its.jnj.com

Česká republika

Janssen-Cilag s.r.o.
Tel: +420 227 012 227

Danmark

Janssen-Cilag A/S
Tlf: +45 4594 8282
jacdk@its.jnj.com

Deutschland

Janssen-Cilag GmbH
Tel: +49 2137 955 955
jancil@its.jnj.com

Eesti

UAB "JOHNSON & JOHNSON" Eesti filiaal
Tel: +372 617 7410
ee@its.jnj.com

Ελλάδα

Janssen-Cilag Φαρμακευτική Α.Ε.Β.Ε.
Τηλ: +30 210 80 90 000

España

Janssen-Cilag, S.A.
Tel: +34 91 722 81 00
contacto@its.jnj.com

France

Janssen-Cilag
Tél: 0 800 25 50 75 / +33 1 55 00 40 03
medisource@its.jnj.com

Hrvatska

Johnson & Johnson S.E. d.o.o.
Tel: +385 1 6610 700
jjsafety@JNJCR.JNJ.com

Lietuva

UAB "JOHNSON & JOHNSON"
Tel: +370 5 278 68 88
lt@its.jnj.com

Luxembourg/Luxemburg

Janssen-Cilag NV
Tél/Tel: +32 14 64 94 11
janssen@jacbe.jnj.com

Magyarország

Janssen-Cilag Kft.
Tel.: +36 1 884 2858
janssenhu@its.jnj.com

Malta

AM MANGION LTD
Tel: +356 2397 6000

Nederland

Janssen-Cilag B.V.
Tel: +31 76 711 1111
janssen@jacnl.jnj.com

Norge

Janssen-Cilag AS
Tlf: +47 24 12 65 00
jacno@its.jnj.com

Österreich

Janssen-Cilag Pharma GmbH
Tel: +43 1 610 300

Polska

Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 237 60 00

Portugal

Janssen-Cilag Farmacêutica, Lda.
Tel: +351 214 368 600

România

Johnson & Johnson România SRL
Tel: +40 21 207 1800

Ireland

Janssen Sciences Ireland UC
Tel: 1 800 709 122
medinfo@its.jnj.com

Ísland

Janssen-Cilag AB
c/o Vistor hf.
Sími: +354 535 7000
janssen@vistor.is

Italia

Janssen-Cilag SpA
Tel: 800.688.777 / +39 02 2510 1
janssenita@its.jnj.com

Κύπρος

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Λτδ
Τηλ: +357 22 207 700

Latvija

UAB "JOHNSON & JOHNSON" filiāle Latvijā
Tel: +371 678 93561
lv@its.jnj.com

Slovenija

Johnson & Johnson d.o.o.
Tel: +386 1 401 18 00
Janssen_safety_slo@its.jnj.com

Slovenská republika

Johnson & Johnson, s.r.o.
Tel: +421 232 408 400

Suomi/Finland

Janssen-Cilag Oy
Puh/Tel: +358 207 531 300
jacfi@its.jnj.com

Sverige

Janssen-Cilag AB
Tfn: +46 8 626 50 00
jacse@its.jnj.com

United Kingdom (Northern Ireland)

Janssen Sciences Ireland UC
Tel: +44 1 494 567 444
medinfo@its.jnj.com

Este folheto foi revisto pela última vez em

Foi concedida a este medicamento uma “Autorização de Introdução no Mercado condicional”. Isto significa que se aguarda mais informação sobre este medicamento.

A Agência Europeia de Medicamentos irá analisar, pelo menos uma vez por ano, nova informação sobre este medicamento e este folheto será atualizado se necessário.

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu/>

Folheto informativo: Informação para o doente

SIRTURO 100 mg comprimidos bedaquilina

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Poderá ajudar, comunicando quaisquer efeitos indesejáveis que tenha. Para saber como comunicar efeitos indesejáveis, veja o final da secção 4.

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a tomar este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Ver secção 4.

O que contém este folheto:

1. O que é SIRTURO e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de tomar SIRTURO
3. Como tomar SIRTURO
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar SIRTURO
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é SIRTURO e para que é utilizado

SIRTURO contém a substância ativa bedaquilina.

SIRTURO é um tipo de antibiótico. Os antibióticos são medicamentos que matam bactérias que causam doenças.

SIRTURO é utilizado para tratar a tuberculose que afeta os pulmões, quando a doença se tornou resistente a outros antibióticos. Esta é denominada de tuberculose pulmonar multirresistente.

SIRTURO tem de ser sempre tomado com outros medicamentos para o tratamento da tuberculose. É utilizado em adultos e crianças (idade igual ou superior a 5 anos, com peso mínimo de 15 kg).

2. O que precisa de saber antes de tomar SIRTURO

Não tome SIRTURO

- se tem alergia à bedaquilina ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6). Não tome SIRTURO se isto se aplica a si. Se não tem a certeza, fale com o seu médico ou farmacêutico antes de tomar SIRTURO.

Advertências e precauções

Fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro antes de tomar SIRTURO se:

- tem um traçado anormal do coração no eletrocardiograma (ECG) ou insuficiência cardíaca;
- tem história pessoal ou familiar de um problema no coração chamado “síndrome do QT longo congénito”;
- se tem uma diminuição do funcionamento da glândula tiroide. Isto pode ser verificado numa análise ao sangue;
- se tem doença no fígado ou se bebe álcool de uma forma regular;
- tem infeção pelo vírus da imunodeficiência humana (VIH).

Se alguma das situações acima se aplicar a si (ou se não tiver a certeza), fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro antes de tomar SIRTURO.

Crianças e adolescentes

Nos adolescentes com peso entre os 30 e 40 kg, os níveis de SIRTURO no sangue foram previstos serem mais elevados do que nos adultos. Isto pode estar associado com um risco aumentado de leitura anormal no electrocardiograma (prolongamento QT) ou aumento de enzimas hepáticas (mostrado nos testes sanguíneos). Fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro antes de tomar SIRTURO.

Não dê este medicamento a crianças com menos de 5 anos de idade ou que pesem menos de 15 kg porque ainda não foi estudado nestes doentes.

Outros medicamentos e SIRTURO

SIRTURO pode ser afetado por outros medicamentos. Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos.

Em seguida apresentam-se exemplos de medicamentos que os doentes com tuberculose multirresistente podem tomar e que podem potencialmente interagir com SIRTURO:

Medicamento (nome da substância ativa)	Utilização do medicamento
rifampicina, rifapentina, rifabutina	para tratar algumas infeções como a tuberculose (antimicobacterianos)
cetoconazol, fluconazol	para tratar infeções por fungos (antifúngicos)
efavirenz, etravirina, lopinavir/ritonavir	para tratar a infeção por VIH (antirretrovirais inibidores não nucleosidos da transcriptase reversa, antirretrovirais inibidores da protease)
clofazimina	para tratar infeções como a lepra (antimicobacteriano)
carbamazepina, fenitoína	para tratar convulsões epilépticas (anticonvulsivante)
hipericão (<i>Hypericum perforatum</i>)	um produto à base de plantas para alívio da ansiedade
ciprofloxacina, eritromicina, claritromicina	para tratar infeções bacterianas (antibacterianos)

SIRTURO com álcool

Não deve beber álcool enquanto estiver a tomar SIRTURO.

Gravidez e amamentação

Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico ou farmacêutico antes de tomar este medicamento.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Pode sentir tonturas após tomar SIRTURO. Se isto acontecer, não conduza nem utilize máquinas.

SIRTURO contém lactose

SIRTURO contém “lactose” (um tipo de açúcar). Se não pode tolerar ou digerir alguns açúcares, fale com o seu médico antes de tomar este medicamento.

3. Como tomar SIRTURO

Tome este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico ou farmacêutico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

SIRTURO tem de ser sempre tomado com outros medicamentos para o tratamento da tuberculose. O seu médico irá decidir quais os outros medicamentos que deve tomar com SIRTURO.

Uso em crianças (idade igual ou superior a 5 anos e que pesem entre 15 kg e 20 kg)

Quanto deve tomar

Deve tomar SIRTURO durante um período de 24 semanas.

Primeiras 2 semanas:

- Tome 160 mg **uma vez por dia**.

Da semana 3 até à semana 24:

- Tome 80 mg uma vez por dia apenas **durante 3 dias de cada semana**.
- Tem de haver um intervalo de, pelo menos, 48 horas entre cada vez que toma SIRTURO. Por exemplo, pode tomar SIRTURO na segunda-feira, quarta-feira e sexta-feira de todas as semanas a partir da semana 3 em diante.

Uso em crianças (idade igual ou superior a 5 anos e que pesem entre 20 kg e 30 kg)

Quanto deve tomar

Deve tomar SIRTURO durante um período de 24 semanas.

Primeiras 2 semanas:

- Tome 200 mg **uma vez por dia**.

Da semana 3 até à semana 24:

- Tome 100 mg uma vez por dia apenas **durante 3 dias de cada semana**.
- Tem de haver um intervalo de, pelo menos, 48 horas entre cada vez que toma SIRTURO. Por exemplo, pode tomar SIRTURO na segunda-feira, quarta-feira e sexta-feira de todas as semanas a partir da semana 3 em diante.

Uso em adultos e em crianças (idade igual ou superior a 5 anos e que pesem pelo menos 30 kg)

Quanto deve tomar

Deve tomar SIRTURO durante um período de 24 semanas.

Primeiras 2 semanas:

- Tome 400 mg **uma vez por dia**.

Da semana 3 até à semana 24:

- Tome 200 mg uma vez por dia apenas **durante 3 dias de cada semana**.
- Tem de haver um intervalo de, pelo menos, 48 horas entre cada vez que toma SIRTURO. Por exemplo, pode tomar SIRTURO na segunda-feira, quarta-feira e sexta-feira de todas as semanas a partir da semana 3 em diante.

Pode ter que continuar a tomar os seus outros medicamentos para a tuberculose por mais de 6 meses. Fale com o seu médico ou farmacêutico.

Tomar este medicamento

- Tome SIRTURO com alimentos. Os alimentos são importantes para obter os níveis adequados de medicamento no seu organismo.
- Engula os comprimidos inteiros com água.

Se tomar mais SIRTURO do que deveria

Se tomar mais SIRTURO do que deveria, fale com um médico imediatamente. Leve a embalagem do medicamento consigo.

Caso se tenha esquecido de tomar SIRTURO

Durante as primeiras 2 semanas

- Não tome a dose esquecida e tome a dose seguinte da forma habitual.
- Não tome uma dose a dobrar para compensar uma dose que se esqueceu de tomar.

Desde a semana 3 em diante

- Tome a dose esquecida logo que possível.
- Retome o intervalo de administração de três vezes por semana.

- Assegure-se de que há um intervalo de pelo menos 24 horas entre a dose que se esqueceu de tomar e a próxima dose agendada.
- Não tome mais do que a dose semanal recomendada num período de 7 dias.

Se se esqueceu de uma dose e não tem a certeza do que fazer, fale com o seu médico ou farmacêutico.

Se parar de tomar SIRTURO

Não pare de tomar SIRTURO sem falar primeiro com o seu médico.

Saltar doses ou não concluir o período completo de tratamento pode:

- tornar o seu tratamento ineficaz e a sua tuberculose pode piorar, e;
- aumentar a probabilidade de as bactérias se tornarem resistentes ao medicamento. Isto significa que no futuro, a sua doença pode não ser tratável com SIRTURO ou outros medicamentos.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.

4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Muito frequentes (pode afetar mais de 1 em 10 pessoas):

- dor de cabeça
- dor nas articulações
- sensação de tontura
- sentir ou ter enjoos (náuseas ou vômitos).

Frequentes (pode afetar 1 em 10 pessoas):

- diarreia
- aumento das enzimas do fígado (demonstrado em análises ao sangue)
- dor ou sensibilidade muscular, não causada por exercício
- traçado anormal do eletrocardiograma denominado por “prolongamento do intervalo QT”. Informe imediatamente o seu médico se desmaiar.

Efeitos indesejáveis adicionais em crianças

Muito frequentes (pode afetar mais de 1 em 10 pessoas):

- enzimas do fígado aumentadas (demonstrado em análises ao sangue)

Comunicação de efeitos indesejáveis

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V. Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar SIRTURO

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem exterior, após VAL. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Conserve SIRTURO no recipiente ou embalagem de origem para proteger da luz.

Este medicamento pode representar um risco para o ambiente. Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de SIRTURO

- A substância ativa é a bedaquilina. Cada comprimido contém fumarato de bedaquilina equivalente a 100 mg de bedaquilina.
- Os outros componentes são: sílica coloidal anidra, croscarmelose sódica, hipromelose, lactose mono-hidratada, estearato de magnésio, amido de milho, celulose microcristalina e polissorbato 20.

Qual o aspeto de SIRTURO e conteúdo da embalagem

Comprimido não revestido, branco a quase branco, biconvexo, com 11 mm de diâmetro, com a gravação “T” sobre “207” numa das faces e “100” na outra face.

Um frasco de plástico contém 188 comprimidos.

Uma embalagem contendo 4 tiras de blister violável por compressão (contendo 6 comprimidos por tira).

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

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

Fabricante

Janssen Pharmaceutica NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Bélgica

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

België/Belgique/Belgien

Janssen-Cilag NV
Tel/Tél: +32 14 64 94 11
janssen@jacbe.jnj.com

Lietuva

UAB "JOHNSON & JOHNSON"
Tel: +370 5 278 68 88
lt@its.jnj.com

България

„Джонсън & Джонсън България” ЕООД
Тел.: +359 2 489 94 00
jjsafety@its.jnj.com

Luxembourg/Luxemburg

Janssen-Cilag NV
Tél/Tel: +32 14 64 94 11
janssen@jacbe.jnj.com

Česká republika

Janssen-Cilag s.r.o.
Tel: +420 227 012 227

Magyarország

Janssen-Cilag Kft.
Tel.: +36 1 884 2858
janssenhu@its.jnj.com

Danmark

Janssen-Cilag A/S
Tlf: +45 4594 8282
jacdk@its.jnj.com

Deutschland

Janssen-Cilag GmbH
Tel: +49 2137 955 955
jancil@its.jnj.com

Eesti

UAB "JOHNSON & JOHNSON" Eesti filiaal
Tel: +372 617 7410
ee@its.jnj.com

Ελλάδα

Janssen-Cilag Φαρμακευτική Α.Ε.Β.Ε.
Τηλ: +30 210 80 90 000

España

Janssen-Cilag, S.A.
Tel: +34 91 722 81 00
contacto@its.jnj.com

France

Janssen-Cilag
Tél: 0 800 25 50 75 / +33 1 55 00 40 03
medisource@its.jnj.com

Hrvatska

Johnson & Johnson S.E. d.o.o.
Tel: +385 1 6610 700
jjsafety@JNJCR.JNJ.com

Ireland

Janssen Sciences Ireland UC
Tel: 1 800 709 122
medinfo@its.jnj.com

Ísland

Janssen-Cilag AB
c/o Vistor hf.
Sími: +354 535 7000
janssen@vistor.is

Italia

Janssen-Cilag SpA
Tel: 800.688.777 / +39 02 2510 1
janssenita@its.jnj.com

Κύπρος

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Λτδ
Τηλ: +357 22 207 700

Malta

AM MANGION LTD
Tel: +356 2397 6000

Nederland

Janssen-Cilag B.V.
Tel: +31 76 711 1111
janssen@jacnl.jnj.com

Norge

Janssen-Cilag AS
Tlf: +47 24 12 65 00
jacno@its.jnj.com

Österreich

Janssen-Cilag Pharma GmbH
Tel: +43 1 610 300

Polska

Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 237 60 00

Portugal

Janssen-Cilag Farmacêutica, Lda.
Tel: +351 214 368 600

România

Johnson & Johnson România SRL
Tel: +40 21 207 1800

Slovenija

Johnson & Johnson d.o.o.
Tel: +386 1 401 18 00
Janssen_safety_slo@its.jnj.com

Slovenská republika

Johnson & Johnson, s.r.o.
Tel: +421 232 408 400

Suomi/Finland

Janssen-Cilag Oy
Puh/Tel: +358 207 531 300
jacfi@its.jnj.com

Sverige

Janssen-Cilag AB
Tfn: +46 8 626 50 00
jacse@its.jnj.com

Latvija

UAB "JOHNSON & JOHNSON" filiāle Latvijā

Tel: +371 678 93561

lv@its.jnj.com

United Kingdom (Northern Ireland)

Janssen Sciences Ireland UC

Tel: +44 1 494 567 444

medinfo@its.jnj.com

Este folheto foi revisto pela última vez em

Foi concedida a este medicamento uma “Autorização de Introdução no Mercado condicional”. Isto significa que se aguarda mais informação sobre este medicamento.

A Agência Europeia de Medicamentos irá analisar, pelo menos uma vez por ano, nova informação sobre este medicamento e este folheto será atualizado se necessário.

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu/>.