

ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique 4.8 pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

SIRTURO 100 mg, comprimés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé contient du fumarate de bédaquiline équivalent à 100 mg de bédaquiline.

Excipient à effet notoire : chaque comprimé contient 145 mg de lactose (sous forme monohydraté).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé.

Comprimé non pelliculé, blanc à presque blanc, biconvexe, rond, de 11 mm de diamètre, portant les inscriptions "T" au dessus de "207" sur une face et "100" sur l'autre face.

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

SIRTURO est indiqué dans le cadre d'une association appropriée avec d'autres médicaments dans le traitement de la tuberculose pulmonaire multirésistante (TB-MDR) chez les patients adultes, lorsque l'utilisation d'un autre schéma thérapeutique efficace est impossible pour des raisons de résistance ou d'intolérance. Voir les rubriques 4.2, 4.4 et 5.1.

Il convient de tenir compte des recommandations officielles sur l'utilisation appropriée des antibactériens.

4.2 Posologie et mode d'administration

Le traitement par SIRTURO doit être instauré et surveillé par un médecin expérimenté dans la prise en charge de la tuberculose multirésistante à *Mycobacterium tuberculosis*.

SIRTURO doit être utilisé en association avec au moins trois médicaments pour lesquels l'isolat du patient est sensible *in vitro*. Après la fin du traitement par SIRTURO, le traitement par les autres agents composant l'association doit être poursuivi. Si les résultats des tests *in vitro* ne sont pas disponibles, le traitement peut être initié avec SIRTURO en association avec au moins quatre médicaments pour lesquels l'isolat du patient est susceptible d'être sensible.

Il est recommandé que SIRTURO soit administré selon la stratégie de traitement sous observation directe (TOD).

Posologie

La posologie recommandée est de:

- Semaines 1 à 2 : 400 mg (4 comprimés de 100 mg) **une fois par jour**
- Semaines 3 à 24 : 200 mg (2 comprimés de 100 mg) **trois fois par semaine** (avec un intervalle d'au moins 48 heures entre chaque prise).

La durée totale de traitement par SIRTURO est de 24 semaines. Les données sur une durée de traitement plus longue sont très limitées. Chez les patients ayant une tuberculose ultrarésistante pour qui l'administration de SIRTURO au-delà de 24 semaines est jugée nécessaire pour obtenir une guérison, une durée de traitement prolongée ne peut être envisagée qu'au cas par cas et accompagnée d'une surveillance étroite de la sécurité d'emploi (voir rubriques 4.4 et 4.8).

En cas d'oubli

Le patient doit être informé de prendre SIRTURO exactement comme il est prescrit, et ce pendant la durée totale de traitement.

En cas d'oubli d'une dose durant les deux premières semaines de traitement, le patient ne doit pas prendre la dose oubliée mais doit poursuivre le schéma posologique habituel.

En cas d'oubli d'une dose à partir de la troisième semaine de traitement, le patient doit prendre la dose oubliée de 200 mg dès que possible puis reprendre le traitement à raison de trois fois par semaine.

Sujets âgés (≥ 65 ans)

Les données cliniques concernant l'utilisation de SIRTURO chez les sujets âgés sont limitées (n = 2).

Insuffisance hépatique

Aucune adaptation de la posologie de SIRTURO n'est nécessaire chez les patients ayant une insuffisance hépatique légère ou modérée (voir rubrique 5.2). SIRTURO doit être utilisé avec précaution chez les patients ayant une insuffisance hépatique modérée (voir rubrique 5.2). SIRTURO n'a pas été étudiée chez les patients ayant une insuffisance hépatique sévère et n'est pas recommandée dans cette population.

Insuffisance rénale

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients ayant une insuffisance rénale légère ou modérée. Chez les patients ayant une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min) ou une insuffisance rénale terminale nécessitant une hémodialyse ou une dialyse péritonéale, SIRTURO doit être utilisé avec précaution (voir rubrique 5.2).

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de SIRTURO chez les enfants âgés de moins de 18 ans n'ont pas encore été établies.

Aucune donnée n'est disponible.

Mode d'administration

SIRTURO doit être pris par voie orale avec de la nourriture, car l'administration avec la nourriture augmente la biodisponibilité orale d'environ 2 fois (voir rubrique 5.2). Les comprimés de SIRTURO doivent être avalés en entier avec de l'eau.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Dans les études cliniques C208 et C209, il n'existe aucune donnée sur le traitement par SIRTURO d'une durée supérieure à 24 semaines (voir rubrique 5.1).

Il n'existe aucune donnée clinique sur l'utilisation de SIRTURO dans le traitement :

- de la tuberculose extra-pulmonaire (ex. système nerveux central, os)
- des infections dues à des espèces mycobactériennes autres que *Mycobacterium tuberculosis*
- de l'infection latente due à *Mycobacterium tuberculosis*

Il n'existe aucune donnée clinique sur l'utilisation de SIRTURO en association avec d'autres médicaments dans le traitement d'infection due à *Mycobacterium tuberculosis* sensible.

Mortalité

Dans l'essai C208 sur 120 semaines, au cours duquel SIRTURO a été administré pendant 24 semaines en association avec un traitement de fond, un plus grand nombre de décès est survenu dans le groupe SIRTURO que dans le groupe placebo (voir rubrique 4.8). La différence du nombre de décès est inexpliquée ; aucun lien de causalité avec le traitement SIRTURO n'a pu être établi.

Tolérance cardiovasculaire

La bédaquiline prolonge l'intervalle QTc. Un électrocardiogramme doit être réalisé avant l'initiation du traitement et au minimum tous les mois après le début du traitement par la bédaquiline. Les taux de potassium, calcium et magnésium sériques doivent être mesurés avant traitement et corrigés s'ils sont anormaux. Un contrôle des électrolytes doit être réalisé si un allongement de l'intervalle QT est détecté (voir rubriques 4.5 et 4.8).

Lorsque la bédaquiline est co-administrée avec d'autres médicaments qui entraînent un allongement de l'intervalle QTc, un effet additif ou synergique sur l'allongement de l'intervalle QT ne peut être exclu (voir rubrique 4.5). La prudence est recommandée lors de la co-prescription de la bédaquiline avec des médicaments connus pour allonger l'intervalle QT. Si la co-administration de ces médicaments avec la bédaquiline s'avère nécessaire, une surveillance clinique incluant une évaluation régulière par des électrocardiogrammes est recommandée.

En cas de nécessité de co-administrer la clofazimine et la bédaquiline, une surveillance clinique incluant une évaluation régulière par des électrocardiogrammes est recommandée (voir rubrique 4.5).

Il n'est pas recommandé, sauf si les bénéfices de la bédaquiline sont supérieurs aux risques éventuels, d'initier un traitement par SIRTURO chez les patients avec :

- Une insuffisance cardiaque ;
- Un intervalle QT corrigé par la formule de Fridericia (QTcF) > 450 ms (confirmé par un second électrocardiogramme) ;
- Un antécédent personnel ou familial d'allongement congénital de l'intervalle QT ;
- Un antécédent d'hypothyroïdisme ou un hypothyroïdisme en cours ;
- Un antécédent de bradyarythmie ou une bradyarythmie en cours ;
- Un antécédent de torsades de pointes ;
- Une administration concomitante d'antibiotiques de la famille des fluoroquinolones présentant un risque d'allongement significatif de l'intervalle QT (ex. gatifloxacine, moxifloxacine et sparfloxacine) ;
- Une hypokaliémie.

Le traitement par SIRTURO doit être arrêté si le patient présente :

- Une arythmie ventriculaire cliniquement significative
- Un allongement de l'intervalle QTcF > 500 ms (confirmé par un second électrocardiogramme).

Si une syncope survient, un électrocardiogramme doit être réalisé pour détecter un éventuel allongement de l'intervalle QT.

Tolérance hépatique

Des augmentations des transaminases ont été observées dans les essais cliniques lors de l'administration de SIRTURO avec le traitement de fond (voir rubrique 4.8). Les patients doivent être surveillés pendant toute la durée du traitement étant donné que l'augmentation des enzymes hépatiques a été d'apparition lente et progressive au cours des 24 semaines. Il faut surveiller les symptômes et les examens de laboratoire (ALAT, ASAT, phosphatase alcaline et bilirubine) avant traitement, tous les mois au cours du traitement et dès que nécessaire. Si les ASAT ou ALAT dépassent de 5 fois la limite supérieure de la normale, alors le traitement doit être revu et SIRTURO et/ou tout autre médicament hépatotoxique associé doit être arrêté.

Pendant le traitement par SIRTURO, la prise de médicaments hépatotoxiques et d'alcool doit être évitée, particulièrement chez les patients ayant une fonction hépatique diminuée.

Interactions avec d'autres médicaments

Inducteurs du CYP3A4

La bédaquiline est métabolisée par le CYP3A4. La co-administration de la bédaquiline avec les médicaments qui induisent le CYP3A4 peut diminuer les concentrations plasmatiques de la bédaquiline et réduire son effet thérapeutique. La co-administration de la bédaquiline avec les inducteurs modérés ou puissants du CYP3A4 utilisés par voie systémique doit donc être évitée (voir rubrique 4.5).

Inhibiteurs du CYP3A4

La co-administration de la bédaquiline avec les inhibiteurs modérés ou puissants du CYP3A4 peut augmenter l'exposition systémique à la bédaquiline, ce qui peut augmenter le risque d'effets indésirables (voir rubrique 4.5). Par conséquent, la co-administration de la bédaquiline avec des inhibiteurs modérés ou puissants du CYP3A4 utilisés par voie systémique pendant plus de 14 jours consécutifs doit être évitée. Si la co-administration est nécessaire, une surveillance plus fréquente par électrocardiogramme et une surveillance des transaminases sont recommandées.

Patients co-infectés par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH)

Il n'existe aucune donnée clinique sur la sécurité et l'efficacité de la bédaquiline co-administrée avec des antirétroviraux.

Les données cliniques sur l'efficacité de la bédaquiline chez des patients infectés par le VIH ne recevant pas de traitement antirétroviral (ARV) sont limitées. Les patients étudiés avaient tous des taux de cellules CD4+ supérieurs à 250×10^6 cellules/l (N = 22 ; voir rubrique 4.5).

Intolérance au lactose et déficit en lactase

SIRTURO contient du lactose. Les patients présentant des maladies héréditaires rares d'intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose ne doivent pas prendre ce médicament.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Le mécanisme d'élimination de la bédaquiline *in vivo* n'a pas été complètement établi. Le CYP3A4 est la principale isoenzyme CYP impliquée *in vitro* dans le métabolisme de la bédaquiline et la formation du métabolite *N*-monodesméthyl (M2). L'excrétion urinaire de la bédaquiline est négligeable. La bédaquiline et M2 ne sont pas des substrats ou des inhibiteurs de la P glycoprotéine.

Inducteurs du CYP3A4

L'exposition à la bédaquiline peut être réduite lorsqu'elle est associée à un inducteur du CYP3A4.

Lors d'une étude d'interaction entre une dose unique de bédaquiline et une dose de rifampicine (puissant inducteur) une fois par jour chez des volontaires sains, l'exposition (ASC) à la bédaquiline était réduite de 52% [IC 90% (-57 ; -46)]. En raison de la possibilité d'une réduction de l'effet thérapeutique de la bédaquiline par une diminution de son exposition systémique, la co-administration de la bédaquiline avec des inducteurs modérés ou puissants du CYP3A4 (par ex. éfavirenz, étravirine, les rifamycines dont rifampicine, rifapentine et rifabutine, carbamazépine, phénytoïne, millepertuis (*Hypericum perforatum*)) utilisés par voie systémique doit être évitée.

Inhibiteurs du CYP3A4

L'exposition à la bédaquiline peut être augmentée lorsqu'elle est associée à un inhibiteur du CYP3A4.

La co-administration sur une courte durée de la bédaquiline avec le kétoconazole (puissant inhibiteur du CYP3A4) chez des sujets sains a augmenté l'exposition (ASC) à la bédaquiline de 22% [IC 90% (12 ; 32)]. Un effet plus prononcé sur la bédaquiline peut être observé au cours d'une co-administration prolongée avec le kétoconazole ou d'autres inhibiteurs du CYP3A4.

Il n'existe aucune donnée de sécurité issue des essais à différentes posologies de bédaquiline où la dose utilisée était supérieure à celle indiquée. En raison du risque potentiel d'effets indésirables dus à une augmentation de l'exposition systémique, la co-administration prolongée de la bédaquiline avec des inhibiteurs modérés ou puissants du CYP3A4 (par ex. ciprofloxacine, érythromycine, fluconazole, clarithromycine, kétoconazole, ritonavir) utilisés par voie systémique pendant plus de 14 jours consécutifs doit être évitée. Si une co-administration est nécessaire, une surveillance par électrocardiogramme plus fréquente et une surveillance des transaminases sont recommandées (voir rubrique 4.4).

Autres médicaments antituberculeux

La co-administration sur une courte durée de la bédaquiline avec l'isoniazide/pyrazinamide chez des sujets sains n'a pas entraîné de modifications cliniques significatives de l'exposition (ASC) à la bédaquiline, à l'isoniazide ou à la pyrazinamide. Aucun ajustement posologique de l'isoniazide ou de la pyrazinamide n'est nécessaire lors de la co-administration avec la bédaquiline.

Dans une étude clinique contrôlée versus placebo, chez des patients avec des souches de *Mycobacterium tuberculosis* multirésistantes, la co-administration de la bédaquiline n'a eu aucun impact majeur sur la pharmacocinétique de l'éthambutol, la kanamycine, la pyrazinamide, l'ofloxacine ou la cycloserine.

Médicaments antirétroviraux

Lors d'une étude d'interaction entre une dose unique de bédaquiline et des doses répétées de lopinavir/ritonavir, l'exposition (ASC) à la bédaquiline était augmentée de 22% [IC 90% (11; 34)]. Un effet plus prononcé sur l'exposition plasmatique à la bédaquiline peut être observé au cours d'une co-administration prolongée avec le lopinavir/ritonavir. Cette augmentation est probablement due au ritonavir. Des augmentations de l'exposition plasmatique à la bédaquiline sont attendues lorsque celle-ci est co-administrée avec d'autres inhibiteurs de protéase du VIH boostés par le ritonavir.

La co-administration d'une dose unique de bédaquiline et de doses répétées de névirapine n'a pas entraîné de modifications cliniques significatives de l'exposition à la bédaquiline. Les données cliniques sur la co-administration de la bédaquiline avec les antirétroviraux chez les patients co-infectés par le virus de l'immunodéficience humaine et par *Mycobacterium tuberculosis* multirésistant ne sont pas disponibles (voir rubrique 4.4). L'éfavirenz est un inducteur modéré du CYP3A et sa co-administration avec la bédaquiline peut entraîner une réduction de l'exposition à la bédaquiline et une perte d'activité ; par conséquent, elle est déconseillée.

Médicaments allongeant l'intervalle QT

Les données disponibles sur la possibilité d'une interaction pharmacodynamique entre la bédaquiline et les médicaments allongeant l'intervalle QT sont limitées. Dans une étude d'interaction entre la bédaquiline et le kétoconazole, un effet plus important sur l'intervalle QTc a été observé après des doses répétées de bédaquiline et de kétoconazole pris en association, en comparaison avec des doses répétées des médicaments pris séparément. Un effet additif ou synergique sur l'allongement de l'intervalle QT par la bédaquiline lorsqu'elle est co-administrée avec d'autres médicaments qui allongent l'intervalle QT ne peut être exclu et une surveillance régulière est recommandée (voir rubrique 4.4).

Intervalle QT et utilisation concomitante de la clofazimine

Dans un essai de phase IIb en ouvert, les augmentations moyennes de l'intervalle QTcF à la semaine 24 étaient plus importantes chez les 17 sujets qui ont pris de la clofazimine de façon concomitante (variation moyenne par rapport à la valeur de référence de 31,9 ms) que chez les sujets qui n'ont pas pris la clofazimine de façon concomitante (variation moyenne par rapport à la valeur de référence de 12,3 ms) (voir rubrique 4.4).

Population pédiatrique

Les études d'interaction n'ont été réalisées que chez l'adulte.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Les données sur l'utilisation de SIRTURO chez la femme enceinte sont limitées. A des niveaux d'exposition cliniquement significatifs, les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets délétères directs ou indirects sur la toxicité de reproduction (voir rubrique 5.3).

Par mesure de précaution, il est recommandé d'éviter l'utilisation de SIRTURO pendant la grossesse à moins que le bénéfice du traitement soit supérieur aux risques.

Allaitement

On ne sait pas si la bédaquiline ou ses métabolites sont excrétés dans le lait maternel.

Chez le rat femelle, les concentrations de bédaquiline dans le lait étaient 6 à 12 fois plus élevées que la concentration maximale observée dans le plasma maternel. Une diminution du poids de la progéniture a été notée dans les groupes ayant reçu une dose élevée durant la période de lactation (voir rubrique 5.3).

En raison des effets indésirables potentiels chez les nourrissons allaités, une décision doit être prise soit d'interrompre l'allaitement, soit d'interrompre/de s'abstenir du traitement avec SIRTURO, en prenant en compte le bénéfice de l'allaitement pour l'enfant au regard du bénéfice du traitement pour la mère.

Fertilité

Il n'existe pas de données disponibles chez l'Homme concernant l'effet de la bédaquiline sur la fertilité. Chez les rats femelles, il n'y a pas eu d'effet sur l'accouplement ou la fertilité avec le traitement par la bédaquiline, cependant quelques effets ont été observés chez les rats mâles (voir rubrique 5.3).

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

La bédaquiline a une influence mineure sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Des effets indésirables tels que des sensations vertigineuses peuvent avoir un effet sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Les patients doivent être avertis de ne pas conduire des véhicules ni d'utiliser des machines s'ils présentent des sensations vertigineuses au cours de la prise de SIRTURO.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Des effets indésirables de SIRTURO ont été identifiés à partir des données compilées des essais cliniques de phase IIb (contrôlé et non-contrôlé) comprenant 335 patients ayant reçu SIRTURO en association avec un traitement de fond constitué de médicaments antituberculeux. L'évaluation du lien de causalité entre les effets indésirables et SIRTURO ne s'est pas limitée à ces essais, mais a aussi pris en compte les données de sécurité compilées de phase I et de phase IIa. Les effets indésirables les plus fréquents (> 10,0% des patients) pendant le traitement par SIRTURO dans les essais contrôlés étaient des nausées (35,3% dans le groupe avec SIRTURO versus 25,7% dans le groupe avec placebo), des arthralgies (29,4% vs 20,0%), des céphalées (23,5% vs 11,4%), des vomissements (20,6% vs 22,9%) et des sensations vertigineuses (12,7% vs 11,4%).

Liste des effets indésirables sous forme de tableau

Les effets indésirables de SIRTURO rapportés dans les essais contrôlés chez 102 patients traités par SIRTURO sont présentés dans le tableau ci-dessous.

Les effets indésirables sont listés par classe de système d'organes et par fréquence. Les catégories de fréquence sont définies de la manière suivante : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$ to $< 1/10$) et peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ to $< 1/100$).

Classe de système d'organes	Catégorie de fréquence	EI
-----------------------------	------------------------	----

Affections du système nerveux	Très fréquent	Céphalées, sensations vertigineuses
Affections cardiaques	Fréquent	Allongement de l'intervalle QT à l'électrocardiogramme
Affections gastro-intestinales	Très fréquent	Nausées, vomissements
	Fréquent	Diarrhée
Affections hépatobiliaires	Fréquent	Augmentation des transaminases*
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Très fréquent	Arthralgies
	Fréquent	Myalgies

* La terminologie "augmentation des transaminases" inclut l'augmentation des ASAT, l'augmentation des ALAT, une augmentation des enzymes hépatiques, une fonction hépatique anormale, et l'augmentation des transaminases (voir paragraphe ci-dessous)

Description des événements indésirables particuliers

Décès

Dans l'étude randomisée de phase IIb (C208, étape 2), il a été observé un taux de décès plus élevé dans le groupe SIRTURO (10/79) que dans le groupe placebo (2/81). Dans le groupe SIRTURO, les cinq décès dus à la tuberculose sont survenus chez des patients dont le statut des cultures des expectorations à la dernière visite était en 'absence de négatation'. Les causes de décès chez les autres patients traités par SIRTURO étaient une intoxication alcoolique, une hépatite/cirrhose hépatique, un choc septique/une péritonite, un accident vasculaire cérébral et un accident de la route. Un des dix décès du groupe SIRTURO (celui par intoxication alcoolique) est survenu au cours des 24 semaines de traitement. Les neuf autres décès dans le groupe traité par SIRTURO sont survenus après la fin du traitement par SIRTURO (entre 86 et 911 jours après l'arrêt de traitement par SIRTURO ; médiane 344 jours). Le déséquilibre du nombre de décès observé entre les deux groupes de traitement est inexplicable. Aucun lien évident de causalité entre la survenue des décès et la négatation des cultures des expectorations, une rechute, une modification de la sensibilité aux autres médicaments utilisés pour traiter la tuberculose, une infection par le virus de l'immunodéficience humaine ou la sévérité de la maladie, n'a pu être établi. Pendant l'essai, aucun antécédent d'allongement significatif de l'intervalle QT ou de dysrythmie cliniquement significative n'ont été mis en évidence chez les patients décédés.

Description des effets indésirables particuliers

Cardiovasculaires

Dans une étude de phase IIb contrôlée (C208), des augmentations moyennes de l'intervalle QTcF par rapport aux valeurs initiales ont été observées à partir de la première évaluation sous traitement (9,9 ms à la semaine 1 pour SIRTURO et 3,5 ms pour le placebo). L'augmentation moyenne de l'intervalle QTcF par rapport aux valeurs initiales la plus importante pendant les 24 semaines du traitement par SIRTURO était de 15,7 ms (à la semaine 18). Après la fin du traitement par SIRTURO (soit après 24 semaines), les augmentations de l'intervalle QTcF dans le groupe SIRTURO sont devenues de plus en plus faibles. L'augmentation moyenne la plus importante de l'intervalle QTcF par rapport aux valeurs initiales dans le groupe placebo au cours des 24 premières semaines de traitement était de 6,2 ms (également à la semaine 18) (voir rubrique 4.4).

Dans l'essai de phase IIb en ouvert (C209), où des patients sans alternative thérapeutique recevaient d'autres médicaments responsables d'un allongement de l'intervalle QT pour le traitement de la tuberculose, dont la clofazimine, l'administration concomitante de SIRTURO a entraîné un effet additif sur l'allongement de l'intervalle QT, proportionnel au nombre de médicaments allongeant l'intervalle QT composant l'association thérapeutique.

Les patients ayant reçu SIRTURO seul sans autre médicament allongeant l'intervalle QT ont eu une augmentation moyenne maximale de l'intervalle QTcF par rapport aux valeurs initiales de 23,7 ms et sans aucune durée de l'intervalle QT supérieure à 480 ms, tandis que les patients avec au moins 2 autres médicaments responsables d'un allongement de l'intervalle QT ont eu une augmentation moyenne maximale de l'intervalle QTcF par rapport aux valeurs initiales de 30,7 ms, avec pour un patient un intervalle QTcF d'une durée excédant 500 ms.

La base de données de sécurité d'emploi ne comporte aucun cas documenté de torsades de pointes (voir rubrique 4.4). Pour plus d'informations concernant les patients utilisant la clofazimine de façon concomitante, voir rubrique 4.5 Intervalle QT et utilisation concomitante de la clofazimine.

Augmentation des transaminases

Dans l'étude C208 (étapes 1 et 2), des élévations de l'aminotransférase d'au moins 3 fois la limite supérieure de la normale sont apparues plus fréquemment dans le groupe de traitement par SIRTURO (11/102 [10,8%] versus 6/105 [5,7%]) que dans le groupe placebo. Dans le groupe SIRTURO, la majorité de ces augmentations sont survenues au cours des 24 semaines de traitement et étaient réversibles. Au cours de la phase d'investigation dans l'étape 2 de l'étude C208, des élévations des aminotransférases ont été rapportées chez 7/79 (8,9%) des patients du groupe SIRTURO comparativement à 1/81 (1,2%) dans le groupe placebo.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir [Annexe V](#).

4.9 Surdosage

Aucun cas de surdosage aigu intentionnel ou accidentel avec la bédaquiline n'a été rapporté au cours des essais cliniques. Dans une étude menée chez 44 sujets sains ayant reçu une dose unique de 800 mg de SIRTURO, les effets indésirables étaient concordants avec ceux observés dans les études cliniques à la dose recommandée (voir rubrique 4.8).

Il n'y a pas d'expérience de traitement d'un surdosage aigu avec SIRTURO. En cas de surdosage accidentel ou intentionnel, des mesures générales doivent être mises en place afin de maintenir les fonctions vitales de base dont une surveillance des signes vitaux et une surveillance électrocardiographique (intervalle QT). L'élimination de la bédaquiline non absorbée peut être favorisée par l'administration de charbon activé. La bédaquiline étant fortement liée aux protéines, la dialyse ne devrait pas permettre d'éliminer de façon significative la bédaquiline du plasma. Une surveillance clinique doit être envisagée.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Antimycobactériens, médicaments pour le traitement de la tuberculose, Code ATC : J04AK05

Mécanisme d'action

La bédaquiline est une diarylquinoline. La bédaquiline inhibe spécifiquement l'ATP (adénosine 5'-triphosphate) synthase mycobactérienne, une enzyme essentielle à la production d'énergie chez *Mycobacterium tuberculosis*. L'inhibition de l'ATP synthase entraîne des effets bactéricides tant sur les bacilles tuberculeux en répllication que sur les bacilles dormants.

Effets pharmacodynamiques

La bédaquiline présente une activité contre *Mycobacterium tuberculosis* avec une concentration minimale inhibitrice (CMI) comprise entre $\leq 0,008$ et $0,12 \mu\text{g/ml}$ aussi bien pour les souches sensibles que pour les souches résistantes (souches multirésistantes comprenant les souches pré-ultrarésistantes et les souches ultrarésistantes). Le métabolite *N*-monodesméthyl (M2) n'est pas considéré comme contribuant significativement à l'efficacité clinique, étant donné ses plus faibles exposition moyenne chez l'Homme (23% à 31%) et activité anti-mycobactérienne (3 à 6 fois plus faible) comparées à celles du composé mère.

L'activité bactéricide intracellulaire de la bédaquiline dans les macrophages péritonéaux primaires et dans une lignée cellulaire du type macrophages était supérieure à son activité extracellulaire. La bédaquiline a également une activité bactéricide sur les bacilles tuberculeux dormants (non en réplication). Dans le modèle murin de l'infection TB, la bédaquiline a démontré des activités bactéricides et stérilisantes.

La bédaquiline est bactériostatique pour de nombreuses espèces mycobactériennes non tuberculeuses. *Mycobacterium xenopi*, *Mycobacterium novocastrense*, *Mycobacterium shimoidei* et les espèces non mycobactériennes sont considérées comme intrinsèquement résistantes à la bédaquiline.

Relation pharmacocinétique/pharmacodynamique

Dans la gamme de concentrations obtenue avec la dose thérapeutique, aucune relation pharmacocinétique/pharmacodynamique n'a été observée chez les patients.

Mécanismes de résistance

Les mécanismes de résistance mycobactérienne qui affectent la bédaquiline incluent la modification du gène cible *atpE*. Les isolats aux CMI élevées ne présentent pas tous des mutations du gène *atpE*, ce qui suggère l'existence d'au moins un autre mécanisme de résistance. Les isolats dont la sensibilité à la bédaquiline est réduite, tendent à être moins sensibles à la clofazimine.

Concentrations critiques des tests de sensibilité

Les résultats des tests de sensibilité *in vitro* aux médicaments antimicrobiens à usage hospitalier doivent être fournis au médecin, dès que disponibles, par le laboratoire de microbiologie, sous la forme de rapports périodiques décrivant le profil de sensibilité des pathogènes nosocomiaux et d'origine communautaire. Ces rapports doivent aider le médecin à choisir une association de médicaments antibactériens pour le traitement.

Concentrations critiques

Les valeurs seuils de la concentration minimale inhibitrice (CMI) sont les suivantes :

Seuil épidémiologique (ECOFF)	0,25 mg/l
Concentrations critiques cliniques	S ≤ 0,25 mg/l; R > 0,25 mg/l
S = sensible	
R = résistant	

Espèces habituellement sensibles

Mycobacterium tuberculosis

Espèces naturellement résistantes

Mycobacterium xenopi

Mycobacterium novocastrense

Mycobacterium shimoidei

Espèces non mycobactériennes

Efficacité et sécurité cliniques

Les définitions suivantes s'appliquent pour les catégories de résistance utilisées :

Mycobacterium tuberculosis multirésistant (MDR_{H&R}-TB) : isolat résistant à au moins l'isoniazide et la rifampicine, mais sensible aux fluoroquinolones et aux agents injectables de deuxième ligne.

Tuberculose pré-ultrarésistante (pré-XDR-TB) : isolat résistant à l'isoniazide, à la rifampicine et *soit* à une fluoroquinolone, *soit* à au moins un agent injectable de deuxième ligne (mais pas à la fois à une fluoroquinolone et à un agent injectable de deuxième ligne).

Tuberculose ultrarésistante (XDR-TB) : isolat résistant à l'isoniazide, à la rifampicine, à une fluoroquinolone et à au moins un agent injectable de deuxième ligne.

Un essai randomisé de phase IIb (C208), contrôlé versus placebo, en double-aveugle a évalué l'activité antibactérienne, la sécurité d'emploi et la tolérance de SIRTURO chez des patients récemment diagnostiqués avec un frottis d'expectorations positif à MDR_{H&R}-TB et pré-XDR-TB pulmonaire. Les

patients ont reçu SIRTURO (n = 79) ou un placebo (n = 81) pendant 24 semaines, tous les deux en association avec un traitement de fond recommandé comportant une sélection de 5 médicaments incluant l'éthionamide, la kanamycine, la pyrazinamide, l'ofloxacine et la cyclosérine/térizidone. Après la période d'investigation, le traitement de fond a été poursuivi jusqu'à 18 à 24 mois de traitement total contre *Mycobacterium tuberculosis* multirésistant. Une évaluation finale a été conduite à la semaine 120. Les principales données démographiques étaient les suivantes : 63,1% étaient des hommes, âge médian 34 ans, 35% était d'origine ethnique noire et 15% étaient infectés par le VIH. Une caverne dans l'un des poumons a été observée chez 58% des patients, et dans les deux poumons chez 16%. Pour les patients ayant une caractérisation complète de l'état de résistance, 76% (84/111) étaient infectés par une souche MDR_{H&R}-TB et 24% (27/111) par une souche pré-XDR-TB.

SIRTURO a été administré à raison de 400 mg une fois par jour pendant les 2 premières semaines, puis 200 mg trois fois/semaine pendant les 22 semaines suivantes.

Le critère principal d'efficacité était le délai de négativation des cultures d'expectorations (c'est-à-dire l'intervalle entre la première prise de SIRTURO et la première des deux cultures en milieu liquide négatives consécutives à partir d'expectorations prélevées à au moins 25 jours d'intervalle) pendant le traitement par SIRTURO ou par placebo : le délai médian de négativation était de 83 jours pour le groupe SIRTURO, de 125 jours pour le groupe placebo (risque relatif, IC à 95% : 2,44 [1,57 ; 3,80], p < 0,0001).

Dans le groupe SIRTURO, aucune différence - ou seulement des différences mineures - du délai de négativation des cultures et des taux de négativation des cultures n'a été observée entre les patients atteints de pré-XDR-TB et les patients atteints de MDR_{H&R}-TB.

Les taux de réponse à la semaine 24 et la semaine 120 (soit environ 6 mois après l'arrêt de tous les traitements) sont présentés dans le tableau 1.

Statut de négativation des cultures, n (%)	Population mITT			
	N	SIRTURO/TF	N	Placebo/TF
Total répondeurs à la semaine 24	66	52 (78,8%)	66	38 (57,6%)
Patients atteints de MDR _{H&R} -TB	39	32 (82,1%)	45	28 (62,2%)
Patients infectés par une souche pré-XDR-TB	15	11 (73,3%)	12	4 (33,3%)
Total non-répondeurs* à la semaine 24	66	14 (21,2%)	66	28 (42,4%)
<hr/>				
Total répondeurs à la semaine 120	66	41 (62,1%)	66	29 (43,9%)
Patients atteints de MDR _{H&R} -TB	39 [#]	27 (69,2%)	46 ^{#§}	20 (43,5%)
Patients infectés par une souche pré-XDR-TB	15 [#]	9 (60,0%)	12 [#]	5 (41,7%)
Total non-répondeurs* à la semaine 120	66	25 (37,9%)	66	37 (56,1%)
<i>Echec par absence de négativation</i>	66	8 (12,1%)	66	15 (22,7%)
<i>Rechute[†]</i>	66	6 (9,1%)	66	10 (15,2%)
<i>Arrêt mais négativation</i>	66	11 (16,7%)	66	12 (18,2%)

-
- * Les patients décédés au cours de l'essai ou ayant interrompu l'essai sont considérés comme non-répondeurs.
- † La rechute était définie dans l'essai par la présence d'une culture positive d'expectorations après ou pendant le traitement faisant suite à une négatation antérieure de cultures d'expectorations.
- # Sur la base des résultats des tests de sensibilité au médicament du laboratoire central, le niveau de résistance n'a pas été disponible pour 20 sujets au sein de la population mITT (12 dans le groupe SIRTURO et 8 dans le groupe placebo). Ces sujets ont été exclus de l'analyse en sous-groupe relative au niveau de résistance de la souche *M tuberculosis*.
- § Après l'analyse intermédiaire à la semaine 24, les résultats des tests de sensibilité au médicament du laboratoire central sont devenus disponibles pour un sujet supplémentaire du groupe placebo.

L'étude C209 (en cours) évalue la sécurité d'emploi, la tolérance, et l'efficacité de 24 semaines de traitement par SIRTURO en ouvert, au sein d'un traitement individualisé chez 233 patients qui ont présenté un frottis d'expectorations positif dans les 6 mois précédant l'inclusion. Cette étude a inclus des patients avec les trois catégories de résistance (MDR_{H&R}-TB, pré-XDR-TB et XDR-TB).

Le critère principal d'efficacité était le délai de négatation des cultures d'expectorations pendant le traitement par SIRTURO (médiane de 57 jours, pour 205 patients avec des données suffisantes). A la semaine 24, une négatation des cultures d'expectoration a été observée chez 163/205 (79,5%) patients. Les taux de négatation à la semaine 24 ont été plus élevés chez les patients atteints de MDR_{H&R}-TB (87,1%; 81/93), que chez les patients pré-XDR-TB (77,3% ; 34/44) et plus faibles chez les patients atteints de XDR-TB (55,6%; 20/36). Sur la base des résultats des tests de sensibilité au médicament du laboratoire central, le niveau de résistance n'a pas été disponible pour 32 sujets au sein de la population mITT. Ces sujets ont été exclus de l'analyse en sous-groupe relative au niveau de résistance de la souche *Mycobacterium tuberculosis*. Les taux de réponse étaient plus élevés chez les patients dont le traitement de fond comportait au moins 3 substances potentiellement actives *in vitro*.

Population pédiatrique

L'Agence européenne des médicaments a différé l'obligation de soumettre les résultats des études réalisées avec SIRTURO dans un ou plusieurs sous-groupes de la population pédiatrique pour le traitement de la tuberculose multirésistante due à *Mycobacterium tuberculosis* (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

Une autorisation de mise sur le marché «conditionnelle» a été délivrée pour ce médicament. Cela signifie que des preuves complémentaires concernant ce médicament sont attendues. L'Agence européenne des médicaments réévaluera toute nouvelle information sur ce médicament au moins chaque année et, si nécessaire, ce RCP sera mis à jour.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Les propriétés pharmacocinétiques de la bédaquiline ont été évaluées chez des sujets sains adultes et chez des patients adultes atteints de tuberculose multirésistante. L'exposition à la bédaquiline était plus faible chez les patients atteints de tuberculose multirésistante que chez les sujets sains.

Absorption

Les concentrations plasmatiques maximales (C_{max}) sont généralement obtenues environ 5 heures après la prise. La C_{max} et l'aire sous la courbe de la concentration plasmatique en fonction du temps (ASC) augmentent proportionnellement jusqu'aux doses étudiées les plus élevées (700 mg en dose unique et 400 mg une fois par jour en doses multiples). L'administration de la bédaquiline avec de la nourriture augmente la biodisponibilité relative d'environ 2 fois comparé à l'administration à jeun. C'est pourquoi la bédaquiline doit être prise avec de la nourriture pour améliorer sa biodisponibilité orale.

Distribution

La liaison aux protéines plasmatiques de la bédaquiline est > 99,9% dans toutes les espèces testées, y compris chez l'Homme. La liaison aux protéines plasmatiques du métabolite *N*-monodesméthyl (M2) chez les humains est d'au moins 99,8%. Chez l'animal, la bédaquiline et son métabolite actif *N*-monodesméthyl (M2) sont largement distribués dans la plupart des tissus, avec cependant un faible passage au niveau du cerveau.

Biotransformation

CYP3A4 est la principale isoenzyme CYP impliquée *in vitro* dans le métabolisme de la bédaquiline et la formation du métabolite *N*-monodesméthyl (M2).

In vitro, la bédaquiline n'inhibe pas significativement l'activité des enzymes CYP450 testées (CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8/9/10, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4, CYP3A4/5 et CYP4A) et n'induit pas l'activité de CYP1A2, CYP2C9 ou CYP2C19.

Élimination

Sur la base des études précliniques, la majeure partie de la dose administrée est éliminée dans les fèces. L'excrétion urinaire de bédaquiline sous forme inchangée était < 0,001% de la dose dans les essais cliniques, ce qui indique que la clairance rénale de la substance active sous forme inchangée est négligeable. Après avoir atteint la C_{max} , les concentrations de bédaquiline décroissent tri-exponentiellement. La demi-vie moyenne d'élimination terminale de la bédaquiline et du métabolite actif *N*-monodesméthyl (M2) est d'environ 5,5 mois. Cette longue phase d'élimination terminale reflète vraisemblablement la libération lente de la bédaquiline et de M2 à partir des tissus périphériques.

Populations particulières

Insuffisance hépatique

Une étude à dose unique de SIRTURO chez 8 sujets présentant une insuffisance hépatique modérée (Child-Pugh B) a démontré que l'exposition à la bédaquiline et à M2 (ASC_{672h}) était 19% plus faible comparé aux sujets sains. Aucun ajustement de la posologie n'est jugée nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère ou modérée. La bédaquiline n'a pas été étudiée chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (voir rubrique 4.2).

Insuffisance rénale

SIRTURO a été principalement étudié chez des patients avec une fonction rénale normale. L'excrétion rénale de la bédaquiline sous forme inchangée est négligeable (< 0,001%).

Dans une analyse pharmacocinétique de population de patients tuberculeux traités par SIRTURO à la dose de 200 mg trois fois par semaine, la clairance de la créatinine (valeurs allant de 40 à 227 ml/min) n'a pas influencé les paramètres pharmacocinétiques de la bédaquiline. Par conséquent, il n'est pas attendu qu'une insuffisance rénale légère ou modérée ait un effet cliniquement significatif sur l'exposition à la bédaquiline. Cependant, chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (clairance créatinine < 30 ml/min) ou une insuffisance rénale terminale nécessitant une hémodialyse ou une dialyse péritonéale, les concentrations de la bédaquiline peuvent être augmentées en raison de l'altération de l'absorption, de la distribution et du métabolisme de la substance active secondaire au dysfonctionnement rénal. Comme la bédaquiline est fortement liée aux protéines plasmatiques, il est peu probable qu'elle soit significativement éliminée du plasma par hémodialyse ou dialyse péritonéale.

Population pédiatrique

La pharmacocinétique de SIRTURO dans la population pédiatrique n'a pas été évaluée.

Patients âgés

Les données cliniques sur l'utilisation de SIRTURO chez les patients atteints de tuberculose âgés de 65 ans et plus sont limitées (n = 2).

Dans une analyse pharmacocinétique de population de patients tuberculeux (âgés de 18 ans à 68 ans) traités par SIRTURO, il n'a pas été montré que l'âge influençait la pharmacocinétique de la bédaquiline.

Origine ethnique

Dans une analyse pharmacocinétique de population de patients tuberculeux traités par SIRTURO, l'exposition à la bédaquiline s'est révélée plus faible chez les patients d'origine ethnique noire que

chez les patients d'autres origines. Cette faible exposition n'a pas été considérée comme cliniquement significative dans la mesure où, dans les essais cliniques, il n'a été observé aucune relation entre l'exposition à la bédacuiline et la réponse. De plus, dans les essais cliniques, les taux de réponse chez les patients ayant terminé la période de traitement par la bédacuiline étaient comparables entre les différentes origines ethniques.

Sexe

Dans une analyse pharmacocinétique de population de patients tuberculeux traités par SIRTURO, aucune différence cliniquement significative n'a été observée entre l'exposition chez les hommes et l'exposition chez les femmes.

5.3 Données de sécurité préclinique

Les études de toxicologie chez l'animal ont été conduites avec une administration de bédacuiline allant jusqu'à 3 mois chez la souris, 6 mois chez le rat, et 9 mois chez le chien. L'exposition plasmatique à la bédacuiline (ASC) chez le rat et le chien a été similaire à celle observée chez l'Homme. La bédacuiline a été associée à des effets sur certains organes cibles, comprenant le système monocytaire-macrophagique (SMM), les muscles squelettiques, le foie, l'estomac, le pancréas et le muscle cardiaque. Toutes ces toxicités, hormis les effets sur le SMM, ont été surveillées cliniquement. Dans le SMM de toutes les espèces, des macrophages chargés de pigment et/ou des macrophages spumeux ont également été observés dans différents tissus, coïncidant avec une phospholipidose. L'importance de la phospholipidose chez l'Homme est inconnue. La plupart des changements observés se sont produits après une administration quotidienne prolongée et des augmentations consécutives des concentrations de la substance active dans le plasma et les tissus. Après l'arrêt du traitement, il a été constaté pour tous les signes de toxicité au moins une récupération partielle voire une bonne récupération.

Les tests de génotoxicité *in vitro* et *in vivo* ont montré que la bédacuiline ne présentait aucun effet mutagène ou clastogène. Le risque carcinogène de la bédacuiline est actuellement en cours d'évaluation.

La bédacuiline n'a présenté aucun effet sur la fertilité lorsqu'elle a été évaluée chez des rats femelles. Trois des 24 rats mâles traités avec de fortes doses de bédacuiline n'ont pas réussi à produire une descendance dans l'étude de fertilité. Une spermatogenèse normale et une quantité normale de spermatozoïdes dans les épidydimes ont été notés chez ces animaux. Aucune anomalie structurelle des testicules et des épidydimes n'a été observée après un maximum de 6 mois de traitement par la bédacuiline. Aucun effet pertinent lié à la bédacuiline sur les paramètres de toxicité sur le développement n'a été observé chez les rats et les lapins. L'exposition plasmatique correspondante (ASC) a été 2 fois plus élevée chez le rat que chez l'Homme. Chez le rat, dans une étude sur le développement pré et post-natal, aucun effet indésirable n'a été observé après une exposition plasmatique maternelle (ASC) similaire à l'Homme et une exposition de la progéniture 3 fois plus élevée que celle de l'Homme adulte. Le traitement maternel par la bédacuiline, quelle que soit la dose, n'a présenté aucun effet sur la maturation sexuelle, le développement comportemental, les performances d'accouplement, la fertilité ou la capacité de reproduction des animaux de génération F1. Des réductions du poids des jeunes rats ont été observées dans les groupes recevant de fortes doses lors de la période de lactation après exposition à la bédacuiline par ingestion de lait, sans être une conséquence de l'exposition *in utero*. Les concentrations de bédacuiline dans le lait étaient de 6 à 12 fois supérieures à la concentration maximale observée dans le plasma maternel.

Évaluation du risque environnemental

Les études sur l'évaluation du risque environnemental ont montré que la bédacuiline présente un potentiel de persistance, de bioaccumulation et de toxicité pour l'environnement (voir rubrique 6.6).

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Lactose monohydraté
Amidon de maïs
Hypromellose
Polysorbate 20
Cellulose microcristalline
Croscarmellose sodique
Silice colloïdale anhydre
Stéarate de magnésium

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

2 ans

6.4 Précautions particulières de conservation

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation concernant la température.

A conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de la lumière.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

188 comprimés conditionnés dans un flacon blanc en polyéthylène haute densité (PEHD) avec fermeture de sécurité enfant en polypropylène scellée d'un revêtement d'aluminium par induction.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Ce médicament peut présenter un risque pour l'environnement.

Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur (voir rubrique 5.3).

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/13/901/001

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu/>.

ANNEXE II

- A. FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**
- E. OBLIGATION SPÉCIFIQUE RELATIVE AUX MESURES POST-AUTORISATION POUR L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ CONDITIONNELLE**

A. FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS

Nom et adresse du fabricant responsable de la libération des lots

Janssen Pharmaceutica NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgium

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale restreinte (voir Annexe I : résumé des caractéristiques du produit, rubrique 4.2).

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

- **Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSUR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché soumettra le premier rapport périodique actualisé de sécurité pour ce produit dans un délai de 6 mois suivant l'autorisation. En conséquence, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché soumettra des rapports périodiques actualisés de sécurité pour ce produit conformément aux exigences définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et publiée sur le portail web européen des médicaments.

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

- **Plan de gestion des risques (PGR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalisera les activités et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

Un PGR actualisé doit être soumis :

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou minimisation du risque) est franchie.

Lorsque les dates de soumission d'un PSUR coïncident avec l'actualisation d'un PGR, les deux documents doivent être soumis en même temps.

E. OBLIGATION SPÉCIFIQUE RELATIVE AUX MESURES POST-AUTORISATION CONCERNANT L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ CONDITIONNELLE

Une autorisation de mise sur le marché «conditionnelle» ayant été accordée, et conformément à l'article 14, paragraphe 7, du règlement (CE) n° 726/2004, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit mener à son terme, selon le calendrier indiqué, les mesures suivantes :

Description	Date
<p>Le titulaire de l'AMM évaluera les données complémentaires d'efficacité et de sécurité d'emploi de la bédaquiline dans différents schémas thérapeutiques comparativement à un schéma ne contenant pas de bédaquiline (étude de phase III confirmatoire) suivant un protocole approuvé.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Mises à jour annuelles sur l'avancement de l'étude dans le cadre des dépôts de renouvellement annuel. • Analyse intermédiaire de l'IDMC quand la moitié des patients ont atteint S68 : 1^{er} trimestre 2018 • Analyse primaire S68 – Rapport d'étude clinique 3^{ème} trimestre 2020 • Analyse S92 - Rapport d'étude clinique 1^{er} trimestre 2021 • Analyse finale S132 - Rapport d'étude clinique novembre 2021

ANNEXE III
ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

BOITE CARTON

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

SIRTURO 100 mg comprimés
Bédaquiline

2. COMPOSITION EN PRINCIPE(S) ACTIF(S)

Chaque comprimé contient du fumarate de bédaquiline équivalent à 100 mg de bédaquiline

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient du lactose.
Voir la notice pour plus d'informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

188 comprimés

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie orale.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE PORTÉE ET DE VUE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

A conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de la lumière

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

Ce médicament peut présenter un risque pour l'environnement. Tout médicament non utilisé doit être éliminé conformément aux exigences locales.

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

12. NUMÉRO (S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/13/901/001

13. NUMÉRO DE LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

sirturo 100 mg

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE

ÉTIQUETTE FLACON

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

SIRTURO 100 mg comprimés
Bédaquiline

2. COMPOSITION EN PRINCIPE(S) ACTIF(S)

Chaque comprimé contient du fumarate de bédaquiline équivalent à 100 mg de bédaquiline

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient du lactose.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

188 comprimés

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie orale.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE PORTÉE ET DE VUE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

A conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de la lumière

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

Ce médicament peut présenter un risque pour l'environnement. Tout médicament non utilisé doit être éliminé conformément aux exigences locales.

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

12. NUMÉRO (S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/13/901/001

13. NUMÉRO DE LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

B. NOTICE

Notice : Information du patient

SIRTURO 100 mg comprimés Bédaquiline

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Vous pouvez y contribuer en signalant tout effet indésirable que vous observez. Voir en fin de rubrique 4 comment déclarer les effets indésirables.

Veillez lire attentivement cette notice avant de prendre ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice ?

1. Qu'est-ce que SIRTURO et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre SIRTURO
3. Comment prendre SIRTURO
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver SIRTURO
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que SIRTURO et dans quel cas est-il utilisé ?

SIRTURO contient comme substance active, la bédaquiline.

SIRTURO est un type d'antibiotique. Les antibiotiques sont des médicaments qui tuent les bactéries responsables de la maladie.

SIRTURO est utilisé pour traiter la tuberculose qui affecte les poumons lorsque la maladie est devenue résistante aux autres antibiotiques. C'est ce qu'on appelle la tuberculose pulmonaire multirésistante.

SIRTURO doit toujours être pris en association avec d'autres médicaments utilisés pour traiter la tuberculose.

Il est utilisé chez l'adulte à partir de l'âge de 18 ans.

2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre SIRTURO ?

Ne prenez jamais SIRTURO :

- Si vous êtes allergique à la bédaquiline ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6). Ne prenez pas SIRTURO si cela est votre cas. En cas de doute, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien avant de prendre SIRTURO.

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère avant de prendre SIRTURO si :

- vous avez eu un tracé cardiaque anormal (ECG) ou une insuffisance cardiaque ;
- vous avez un antécédent personnel ou familial d'un problème cardiaque appelé « syndrome du QT long congénital » ;
- vous avez une fonction thyroïdienne diminuée. Cela peut être identifié par un examen sanguin ;

- vous avez une maladie du foie ou si vous buvez de l'alcool régulièrement ;
- vous avez une infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH).

Si l'une des situations mentionnées ci-dessus vous concerne (ou si vous n'êtes pas sûr), adressez-vous à votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère avant de prendre SIRTURO.

Enfants et adolescents

Ne donnez pas ce médicament aux enfants et adolescents (âgés de moins de 18 ans) car il n'a pas été étudié dans ce groupe d'âges.

Autres médicaments et SIRTURO

D'autres médicaments peuvent avoir un effet sur SIRTURO. Informez votre médecin ou pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament. Ceci inclut des médicaments obtenus sans ordonnance et des médicaments à base de plantes.

Les médicaments suivants sont des exemples de médicaments qui peuvent être pris par les patients atteints de tuberculose multirésistante et qui peuvent potentiellement interagir avec SIRTURO :

Médicament (nom de la substance active)	Indication du médicament
rifampicine, rifapentine, rifabutine	pour traiter certaines infections telles que la tuberculose (antimycobactériens)
kétoconazole, fluconazole	pour traiter les infections fongiques (antifongiques)
éfavirenz, étravirine, lopinavir/ritonavir	pour traiter l'infection VIH (antirétroviraux inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse, antirétroviraux inhibiteurs de protéase)
Clofazimine	pour traiter certaines infections telles que la lèpre (antimycobactérien)
carbamazépine, phénytoïne	pour traiter les crises épileptiques (antiépileptiques)
millepertuis (<i>Hypericum perforatum</i>)	produit à base de plantes pour réduire l'anxiété
ciprofloxacine, érythromycine, clarithromycine	pour traiter des infections bactériennes (antibactériens)

SIRTURO avec de l'alcool

Vous ne devez pas boire d'alcool lorsque vous prenez SIRTURO.

Grossesse et allaitement

Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin ou pharmacien avant de prendre ce médicament.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Vous pouvez ressentir des vertiges après avoir pris SIRTURO. Si cela se produit, vous ne devez pas conduire de véhicule ou utiliser des machines.

SIRTURO contient du lactose monohydraté

SIRTURO contient du "lactose" (un type de sucre). Si vous ne pouvez pas tolérer ou digérer certains sucres, parlez-en à votre médecin avant de prendre ce médicament.

3. Comment prendre SIRTURO ?

Veillez à toujours prendre ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin ou pharmacien. Vérifiez auprès de votre médecin ou pharmacien en cas de doute.

SIRTURO doit toujours être pris en association avec d'autres médicaments utilisés pour traiter la tuberculose. Votre médecin décidera quels autres médicaments vous devez prendre avec SIRTURO.

Posologie

Prenez SIRTURO pendant une durée de 24 semaines.

Les 2 premières semaines :

- Prenez 400 mg (4 comprimés de 100 mg) **une fois par jour**.

De la semaine 3 à la semaine 24 :

- Prenez 200 mg (2 comprimés de 100 mg) une fois par jour **3 fois par semaine** seulement.
- Il doit y avoir au moins 48 heures entre chaque prise de SIRTURO. Par exemple, vous pouvez prendre SIRTURO les lundi, mercredi et vendredi de chaque semaine à partir de la 3^{ème} semaine.

Vous pouvez avoir besoin de continuer à prendre vos autres médicaments contre la tuberculose pendant plus de 6 mois. L'utilisation de SIRTURO pendant plus de 6 mois n'a pas été étudiée dans les essais cliniques. Vérifiez auprès de votre médecin ou de votre pharmacien.

Utilisation de ce médicament

- Prenez SIRTURO avec de la nourriture. La nourriture est importante pour obtenir les bonnes concentrations de médicament dans votre corps.
- Avalez les comprimés entiers avec de l'eau.

Si vous avez pris plus de SIRTURO que vous n'auriez dû

Si vous avez pris plus de SIRTURO que vous n'auriez dû, parlez-en immédiatement à un médecin. Prenez la boîte de médicament avec vous.

Si vous oubliez de prendre SIRTURO

Au cours des 2 premières semaines

- Sauter la dose oubliée et prenez la dose suivante comme d'habitude.
- Ne prenez pas de dose double pour compenser la dose que vous avez oublié de prendre.

A partir de la 3^{ème} semaine

- Prenez la dose de 200 mg oubliée dès que possible.
- Reprenez le traitement à raison de trois fois par semaine.

Si vous avez oublié une dose et que vous ne savez pas quoi faire, adressez-vous à votre médecin ou pharmacien.

Si vous arrêtez de prendre SIRTURO

N'arrêtez pas de prendre SIRTURO sans en parler préalablement à votre médecin.

Sauter des doses ou ne pas poursuivre le traitement jusqu'à la fin peut :

- rendre votre traitement inefficace et aggraver votre tuberculose, et ;
- augmenter le risque que les bactéries deviennent résistantes au médicament. Cela signifie que votre maladie pourrait ne plus être traitée par SIRTURO ou d'autres médicaments à l'avenir.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin, à votre pharmacien ou à votre infirmier/ère.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Très fréquent (pouvant affecter plus d'1 personne sur 10) :

- maux de tête
- douleurs articulaires
- sensations de vertiges

- état ou sensation de malaise (nausées ou vomissements).

Fréquent (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 10) :

- diarrhée
- augmentation des enzymes hépatiques (vue dans les examens de sang)
- douleur ou sensibilité musculaires, non provoquées par l'exercice physique
- anomalie à la lecture de l'électrocardiogramme appelée "allongement du QT". Prévenir immédiatement votre médecin si vous vous évanouissez.

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou à votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via **le système national de déclaration décrit en [Annexe V](#)**. En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver SIRTURO

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'emballage après "EXP". La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

A conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de la lumière.

Ce médicament peut présenter un risque pour l'environnement. Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient SIRTURO

- La substance active est la bédaquiline. Chaque comprimé contient du fumarate de bédaquiline équivalent à 100 mg de bédaquiline.
- Les autres composants sont : silice colloïdale anhydre, croscarmellose sodique, hypromellose, lactose monohydraté, stéarate de magnésium, amidon de maïs, cellulose microcristalline, polysorbate 20.

Qu'est-ce que SIRTURO et contenu de l'emballage extérieur

Comprimé non pelliculé, blanc à presque blanc, biconvexe, rond, de 11 mm de diamètre, portant les inscriptions « T » au dessus de « 207 » sur une face et « 100 » sur l'autre face.

Un flacon en plastique contenant 188 comprimés.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché et fabricant

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

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

Janssen-Cilag s.r.o.
Karla Engliše 3201/06
CZ-150 00 Praha 5 - Smíchov
Tel: +420 227 012 227

Danmark

Janssen-Cilag A/S
Hammerbakken 19
DK-3460 Birkerød
Tlf: +45 45 94 82 82

Deutschland

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

Eesti

Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o. Eesti filiaal
Lõõtsa 2
EE-11415 Tallinn
Tel: +372 617 7410

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Lietuva

UAB „Johnson & Johnson“
Geležinio Vilko g. 18A
LT-08104 Vilnius
Tel: +370 5 278 68 88

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

Janssen-Cilag B.V.
Dr. Paul Janssenweg 150
NL-5026 RH Tilburg
Tel: +31 13 583 73 73

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

Janssen-Cilag Farmacêutica, Lda.
Estrada Consiglieri Pedroso, 69 A
Queluz de Baixo
PT-2734-503 Barcarena
Tel: +351 21 43 68 835

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o. filiāle Latvijā
Mūkusalas iela 101
Rīga, LV-1004
Tel: +371 678 93561

România

Johnson & Johnson România SRL
Str. Tipografilor nr. 11-15
Clădirea S-Park, Corp A2, Etaj 5
013714 București, ROMÂNIA
Tel: +40 21 207 1800

Slovenija

Johnson & Johnson d.o.o.
Šmartinska cesta 53
SI-1000 Ljubljana
Tel: +386 1 401 18 30

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Janssen-Cilag AB
Box 7073
SE-192 07 Sollentuna
Tel: +46 8 626 50 00

United Kingdom

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

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est

Une autorisation de mise sur le marché « conditionnelle » a été délivrée pour ce médicament. Cela signifie que des données complémentaires concernant ce médicament devront être déposées. L'Agence européenne du médicament réévaluera toute nouvelle information sur ce médicament au moins chaque année et si nécessaire cette notice sera mise à jour.

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.

ANNEXE IV

**CONCLUSIONS RELATIVES A LA DÉLIVRANCE DE L'AUTORISATION
CONDITIONNELLE DE MISE SUR LE MARCHÉ PRÉSENTÉES PAR L'AGENCE
EUROPÉENNE DES MÉDICAMENTS**

Conclusions présentées par l'Agence européenne des médicaments relatives à :

- **Autorisation conditionnelle de mise sur le marché**

Après examen de la demande, le CHMP estime que le rapport bénéfice/risque est favorable pour une recommandation de délivrance de l'autorisation conditionnelle de mise sur le marché, comme expliqué plus en détail dans le rapport européen public d'évaluation.