

ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

SIRTURO 20 mg comprimés
SIRTURO 100 mg comprimés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

SIRTURO 20 mg comprimés

Chaque comprimé contient du fumarate de bédaquiline équivalent à 20 mg de bédaquiline.

SIRTURO 100 mg comprimés

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

Excipient à effet notoire

Chaque comprimé de 100 mg contient 145 mg de lactose (sous forme monohydraté).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

SIRTURO 20 mg comprimés

Comprimé.

Comprimé non pelliculé, blanc à presque blanc, oblong (12,0 mm de long x 5,7 mm de large), avec une barre de cassure sur les deux faces, gravé « 2 » et « 0 » sur une face et lisse sur l'autre face.

Le comprimé peut être divisé en doses égales.

SIRTURO 100 mg comprimés

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. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

SIRTURO est indiqué dans le cadre d'une association appropriée avec d'autres médicaments chez les patients adultes et pédiatriques (âgés de 5 ans à moins de 18 ans et pesant au moins 15 kg) atteints de tuberculose (TB) pulmonaire due à *Mycobacterium tuberculosis* résistant au moins à la rifampicine et à l'isoniazide.

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 TB due à *M. tuberculosis résistant au moins à la rifampicine et à l'isoniazide*.

Il convient de tenir compte des recommandations de l'OMS dans le choix de l'association thérapeutique appropriée.

SIRTURO ne doit être utilisé qu'en association avec des médicaments pour lesquels l'isolat du patient est sensible *in vitro* ou est probablement sensible. Se référer aux Résumés des Caractéristiques du Produit des médicaments qui sont utilisés en association avec SIRTURO, pour leurs recommandations posologiques spécifiques.

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

Posologie

Patients adultes

La posologie recommandée de SIRTURO chez les patients adultes (18 ans et plus) est indiquée dans le tableau 1.

Tableau 1 : Posologie recommandée de SIRTURO chez les patients adultes

Population	Posologie recommandée	
	Semaines 1 à 2	Semaines 3 à 24 ^a
Adultes (18 ans et plus)	400 mg par voie orale une fois par jour	200 mg par voie orale trois fois par semaine ^a

^a Au moins 48 heures entre les doses

La durée totale du traitement par SIRTURO est de 24 semaines. SIRTURO doit être pris avec de la nourriture.

Patients pédiatriques

La posologie recommandée de SIRTURO chez les patients pédiatriques (âgés de 5 ans à moins de 18 ans) dépend du poids corporel et est indiquée dans le tableau 2.

Tableau 2 : Posologie recommandée de SIRTURO chez les patients pédiatriques (âgés de 5 ans à moins de 18 ans)

Poids corporel	Posologie recommandée	
	Semaines 1 à 2	Semaines 3 à 24
Supérieur ou égal à 15 kg et inférieur à 20 kg	160 mg par voie orale une fois par jour	80 mg par voie orale trois fois par semaine ^a
Supérieur ou égal à 20 kg et inférieur à 30 kg	200 mg par voie orale une fois par jour	100 mg par voie orale trois fois par semaine ^a
Supérieur ou égal à 30 kg	400 mg par voie orale une fois par jour	200 mg par voie orale trois fois par semaine ^a

^a Au moins 48 heures entre les doses

La durée totale du traitement par SIRTURO est de 24 semaines. SIRTURO doit être pris avec de la nourriture.

Durée de traitement

La durée totale de traitement par SIRTURO est de 24 semaines. Lorsque l'administration de SIRTURO au-delà de 24 semaines est jugée nécessaire, le traitement peut être poursuivi jusqu'à 40 semaines chez les adultes, à la dose de 200 mg trois fois par semaine (voir rubriques 4.8 et 5.1).

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 dès que possible puis reprendre le traitement à raison de trois fois par semaine. La dose totale de SIRTURO sur une période de 7 jours ne doit pas dépasser la dose hebdomadaire recommandée (avec au moins 24 heures entre chaque prise).

Sujets âgés

Les données cliniques concernant l'utilisation de SIRTURO chez les sujets âgés sont limitées (voir rubrique 5.2).

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 5 ans ou pesant moins de 15 kg n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible.

SIRTURO peut être inclus dans le traitement des enfants âgés de 5 ans et plus et pesant au moins 15 kg atteints de tuberculose (TB) pulmonaire confirmée ou probable due à *M. tuberculosis* résistant au moins à la rifampicine et à l'isoniazide, diagnostiquée sur la base des signes et symptômes cliniques de la TB pulmonaire, dans un contexte épidémiologique approprié et conformément aux recommandations locales et internationales (voir rubrique 4.1).

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). Il existe un seul mode d'administration de SIRTURO 100 mg, comprimé et quatre possibilités d'administration différentes de SIRTURO 20 mg comprimé. Chaque mode d'administration nécessite de prendre SIRTURO avec de la nourriture.

SIRTURO 100 mg comprimés

Les comprimés de SIRTURO 100 mg doivent être avalés en entier avec de l'eau et pris avec de la nourriture.

SIRTURO 20 mg comprimés

Administration des comprimés 20 mg à des patients **capables** d'avalier les comprimés intacts :

Le comprimé de SIRTURO 20 mg doit être avalé en entier ou en deux moitiés égales, séparées grâce à la barre de cassure fonctionnelle, avec de l'eau et de la nourriture.

Administration des comprimés 20 mg à des patients **incapables** d'avalier les comprimés intacts :

Comprimés dispersés dans de l'eau et administrés avec une boisson ou un aliment mou

Pour les patients ayant des difficultés à avaler des comprimés intacts, le comprimé de SIRTURO 20 mg, peut être dispersé dans de l'eau avant l'administration. Afin de faciliter l'administration, le mélange dispersé dans de l'eau peut être mélangé à nouveau à une boisson (par exemple de l'eau, un produit laitier, du jus de pomme, du jus d'orange, du jus de canneberge ou une boisson gazeuse) ou à

un aliment mou (par exemple yaourt, compote de pommes, banane écrasée ou bouillie) comme indiqué ci-après :

- Disperser les comprimés dans de l'eau (au maximum 5 comprimés dans 5 ml d'eau) dans une tasse.
- Bien mélanger le contenu de la tasse jusqu'à ce que les comprimés soient complètement dispersés puis administrer immédiatement le contenu de la tasse par voie orale avec de la nourriture. Afin de faciliter l'administration par voie orale, le mélange dispersé dans de l'eau peut être mélangé à nouveau, à au moins 5 ml de boisson ou 1 cuillerée à café d'aliment mou, puis administrer immédiatement le contenu de la tasse par voie orale.
- Si la dose totale nécessite plus de 5 comprimés, répéter les étapes de préparation ci-dessus avec le nombre approprié de comprimés supplémentaires jusqu'à obtenir la dose souhaitée.
- S'assurer qu'il ne reste aucun résidu de comprimé dans la tasse, rincer avec une boisson ou ajouter davantage d'aliment mou et administrer immédiatement le contenu de la tasse par voie orale.

Comprimés écrasés et mélangés avec des aliments mous

Le comprimé de SIRTURO 20 mg peut être écrasé et mélangé à des aliments mous (par exemple yaourt, compote de pommes, banane écrasée ou bouillie) immédiatement avant utilisation puis administré par voie orale. Pour s'assurer qu'il ne reste aucun résidu de comprimé dans le récipient, rajouter de l'aliment mou et administrer immédiatement le contenu.

Se reporter à la rubrique 6.6 pour plus d'informations sur l'administration par sonde nasogastrique.

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

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

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

Résistance à la bédaquiline

La bédaquiline ne devrait être utilisée que dans le cadre d'une association appropriée de médicaments dans le traitement de la TB pulmonaire due à *M. tuberculosis* résistant au moins à la rifampicine et à l'isoniazide conformément aux recommandations officielles, telles que celles de l'OMS, afin d'éviter l'apparition d'une résistance à la bédaquiline (voir rubrique 4.2).

Prolongation de l'intervalle QT

SIRTURO pourrait prolonger l'intervalle QT. Un électrocardiogramme doit être réalisé avant l'initiation du traitement par SIRTURO et au minimum tous les mois après le début du traitement pour surveiller l'intervalle QTc. 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).

L'instauration du traitement par SIRTURO n'est pas recommandée chez les patients présentant les symptômes suivants, à moins que les bénéfices de la bédaquiline ne soient considérés comme supérieurs aux risques potentiels :

- Insuffisance cardiaque

- Intervalle QT corrigé par la méthode Fridericia (QTcF) > 450 ms (confirmé par un électrocardiogramme répété)
- Antécédents personnels ou familiaux d'allongement congénital de l'intervalle QT
- Antécédents d'hypothyroïdie ou hypothyroïdie en cours
- Antécédents de bradyarythmie ou bradyarythmie en cours
- Antécédents de torsades de pointes
- Hypokaliémie

Lorsque la bédaciline est co-administrée avec d'autres médicaments qui entraînent un allongement de l'intervalle QTc (dont la clofazimine, le délamanide ou les fluoroquinolones), un effet additif sur l'allongement de l'intervalle QT est attendu (voir rubrique 4.5). Un traitement par SIRTURO peut être envisagé après une évaluation favorable du rapport bénéfice/risque et sous surveillance ECG.

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 accompagnées d'une bilirubine totale $\geq 2x$ limite normale supérieure (LNS) ont été observées dans les essais cliniques chez les patients adultes et pédiatriques 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.

Patients pédiatriques

Chez les adolescents pesant entre 30 et 40 kg, l'exposition moyenne devrait être supérieure à celle des patients adultes (voir rubrique 5.2). Cela peut être associé à un risque accru d'allongement de l'intervalle QT ou d'hépatotoxicité.

Interactions avec d'autres médicaments

Inducteurs du CYP3A4

La bédaciline est métabolisée par le CYP3A4. La co-administration de SIRTURO avec des inducteurs modérés ou puissants du CYP3A4 diminue les concentrations plasmatiques de la bédaciline et peut réduire l'effet thérapeutique de SIRTURO. La co-administration de SIRTURO avec les inducteurs modérés ou puissants du CYP3A4 utilisés par voie systémique, tels que l'efavirenz et les rifamycines (c'est-à-dire la rifampicine, la rifapentine et la rifabutine) doit donc être évitée (voir rubrique 4.5).

Intolérance au lactose et déficit en lactase

SIRTURO 100 mg comprimés

Les comprimés de SIRTURO 100 mg contiennent du lactose monohydraté. Les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit total en lactase ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose (maladies héréditaires rares) ne doivent pas prendre SIRTURO 100 mg comprimé.

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

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 adultes sains, l'exposition à la bédaquiline (ASC) 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.

Dans l'étude de phase III, la co-administration de la névirapine, un faible inducteur du CYP3A4, et de SIRTURO, dans le cadre d'un traitement combiné pendant une durée allant jusqu'à 40 semaines chez des patients co-infectés par le VIH a entraîné une légère diminution de l'exposition moyenne à la bédaquiline (ASC) par rapport à un sous-groupe sans co-infection par le VIH. Cette différence d'exposition n'était toutefois pas associée à une réduction de l'effet thérapeutique. Par conséquent, aucun ajustement posologique n'est nécessaire lors de la co-administration de SIRTURO avec des inducteurs faibles du CYP3A4.

Inhibiteurs du CYP3A4

La co-administration de SIRTURO et d'inhibiteurs du CYP3A4 n'a pas d'effet cliniquement pertinent sur l'exposition à la bédaquiline. Par conséquent, la co-administration de SIRTURO et d'inhibiteurs du CYP3A4 est autorisée et aucun ajustement posologique n'est requis.

La co-administration à court terme de la bédaquiline et du kétoconazole (inhibiteur puissant du CYP3A4) chez des adultes sains a augmenté l'exposition moyenne à la bédaquiline (ASC) de 22 % [IC 90 % (12 ; 32)]. Chez des adultes sains, 10 jours de co-administration d'un autre inhibiteur puissant du CYP3A4, la clarithromycine, avec une dose unique de bédaquiline a augmenté l'exposition moyenne à la bédaquiline (ASC) de 14 % [IC 90 % (9 ; 19)]. Un effet plus prononcé sur la bédaquiline peut être observé lors d'une co-administration prolongée d'inhibiteurs du CYP3A4.

Dans l'essai de phase III, la co-administration à long terme de SIRTURO dans le cadre d'un traitement combiné et de lopinavir/ritonavir chez des patients co-infectés par le VIH a entraîné une légère augmentation de l'exposition moyenne à la bédaquiline à la semaine 24 par rapport à un sous-groupe sans co-infection par le VIH. Aucun ajustement posologique n'est requis.

Dans l'essai ouvert de phase IIb, la co-administration à long terme de clofazimine et de SIRTURO, dans le cadre d'un traitement combiné pendant une durée allant jusqu'à 24 semaines, n'a pas affecté l'exposition à la bédaquiline.

Autres médicaments antituberculeux

La co-administration sur une courte durée de SIRTURO avec l'isoniazide/pyrazinamide chez des adultes 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 SIRTURO.

Dans une étude clinique contrôlée versus placebo, chez des adultes atteints de TB, la co-administration de SIRTURO n'a eu aucun impact majeur sur la pharmacocinétique de l'éthambutol, la kanamycine, la pyrazinamide, l'ofloxacine ou la cycloserine.

Médicaments allongeant l'intervalle QT

Dans un essai de phase IIb en ouvert chez des adultes, des augmentations additives de l'intervalle QTcF ont été observées chez 17 patients qui ont pris de la clofazimine de façon concomitante à la semaine 24 (variation moyenne par rapport à la valeur de référence du QTcF 31,9 ms, par rapport à 12,3 ms chez les patients qui n'ont pas pris la clofazimine de façon concomitante).

Dans l'essai de phase III, des augmentations additives du QTcF ont été observées lors de l'association de clofazimine et de lévofloxacine avec SIRTURO (voir rubriques 4.4 et 4.8).

Dans une étude d'interaction de la bédaquiline et du kétoconazole chez des adultes sains, un effet plus important sur l'intervalle QTcF a été observé après des administrations répétées de bédaquiline et de kétoconazole en association qu'après des administrations répétées de chacun des médicaments seuls (voir rubriques 4.4 et 4.8).

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. 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, évitez l'utilisation de SIRTURO pendant la grossesse à moins que le bénéfice du traitement soit supérieur aux risques.

Allaitement

La bédaquiline est excrétée dans le lait maternel. La littérature publiée, bien que limitée, fait état de concentrations plus élevées de bédaquiline dans le lait maternel que dans le plasma maternel. Chez un nourrisson allaité, une seule concentration plasmatique aléatoire de bédaquiline était semblable à la concentration plasmatique maternelle; la mère présentait une concentration élevée de bédaquiline dans le lait maternel, avec un rapport lait/plasma de 14:1. Cela concorde avec les données des études sur les animaux (voir la section 5.3). Les informations disponibles indiquent que l'exposition systémique chez les nourrissons allaités peut atteindre des niveaux semblables à ceux observés chez les mères allaitantes traitées par la bédaquiline. La conséquence clinique de cette exposition est inconnue. Les femmes traitées par la bédaquiline ne doivent pas allaiter.

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 peut avoir une influence mineure sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Des sensations vertigineuses ont été rapportées chez certains patients prenant de la bédaquiline et doivent être prises en compte lors de l'évaluation de la capacité d'un patient à conduire des véhicules ou à utiliser des machines (voir rubrique 4.8).

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Des effets indésirables de SIRTURO ont été identifiés à partir des données des essais cliniques de phase IIb (contrôlé et non-contrôlé, C208 et C209) chez 335 patients adultes ayant reçu SIRTURO pendant 8 ou 24 semaines. Aucun nouvel effet indésirable n'a été identifié dans l'essai de phase III contre comparateur actif incluant 354 patients ayant reçu SIRTURO pendant 40 semaines ou 28 semaines. Dans ces études, les patients ont reçu SIRTURO en association avec d'autres médicaments antimycobactériens.

Les effets indésirables les plus fréquents (> 10,0% des patients) signalés pendant le traitement par SIRTURO dans l'essai ouvert de phase III étaient l'allongement de l'intervalle QT (61 % dans le groupe SIRTURO contre 56 % dans le groupe contrôle), les nausées (54 % contre 63 %), les vomissements (54 % contre 62 %), les arthralgies (45 % contre 33 %), l'augmentation des transaminases (30 % contre 29 %), les étourdissements (18 % contre 21 %) et les céphalées (17 % contre 18 %). Se référer aux Résumés des Caractéristiques du Produit des médicaments qui sont utilisés en association avec SIRTURO pour leurs effets indésirables respectifs.

Liste des effets indésirables sous forme de tableau

Les effets indésirables de SIRTURO basés sur les données de sécurité rapportées des essais de phase II et de phase III chez des patients adultes 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 ^a	EI
Affections du système nerveux	Très fréquent	Céphalées, sensations vertigineuses
Affections gastro-intestinales	Très fréquent	Nausées, vomissements
	Fréquent	Diarrhée
Affections hépatobiliaires	Très fréquent	Augmentation des transaminases ^{b,c}
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Très fréquent	Arthralgies
	Fréquent	Myalgies
Investigations	Très fréquent	Allongement de l'intervalle QT à l'électrocardiogramme ^d

^a Fréquences dérivées de l'essai de phase III STREAM étape 2, traitement entièrement oral de 40 semaines par SIRTURO, lévofloxacine, clofazimine, éthambutol et pyrazinamide, complété par de l'isoniazide à forte dose et du prothionamide au cours des 16 premières semaines (phase intensive).

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

^c L'incidence de l'augmentation des transaminases dans l'étude contrôlée de phase IIb était fréquente (6,9 % dans le groupe SIRTURO et 1 % dans le groupe placebo).

^d L'incidence de l'allongement de l'intervalle QT dans l'étude de phase IIb était fréquente (2,9 % dans le groupe SIRTURO et 3,8 % dans le groupe placebo).

Description des effets indésirables particuliers

Allongement de l'intervalle QT

Les essais cliniques de SIRTURO chez des patients adultes atteints de TB montrent collectivement une légère augmentation (< 10 ms) de l'intervalle QTcF tout au long du traitement, attribuable au M2, le principal métabolite de la bédaquiline. En association avec d'autres médicaments allongeant

l'intervalle QT (par exemple clofazimine, delamanide ou fluoroquinolones), un allongement de l'intervalle QTc ne dépassant pas celui de l'additif a été observé (voir rubrique 4.5).

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 la plus importante (à la semaine 18) pendant les 24 semaines du traitement par SIRTURO était de 15,7 ms, contre 6,2 ms dans le groupe placebo. Après la fin du traitement par SIRTURO, l'intervalle QTcF a diminué progressivement et la valeur moyenne était similaire à celle du groupe placebo à la semaine 60 de l'étude (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 TB pulmonaire, dont la clofazimine, l'administration concomitante de SIRTURO a entraîné un effet additif sur l'allongement de l'intervalle QT. Chez les patients prenant SIRTURO sans autre médicament allongeant l'intervalle QT, aucun n'a présenté une durée d'intervalle QTcF supérieure à 480 ms, et chez les patients prenant au moins deux autres médicaments allongeant l'intervalle QT, une durée de l'intervalle QTcF supérieure à 500 ms a été observée chez un patient.

Dans l'étude contrôlée de phase III, dans laquelle les groupes de traitement par SIRTURO et contrôle actif de 40 semaines comprenaient à la fois de la clofazimine et une fluoroquinolone, le QTcF moyen a augmenté progressivement par rapport à la valeur avant traitement au cours des 10 à 14 premières semaines, lorsqu'un plateau a été atteint et un allongement additif de l'intervalle QT a été observé. L'augmentation moyenne de l'intervalle QTcF la plus élevée par rapport à la valeur avant traitement était de 34,5 ms pour le groupe contenant SIRTURO et de 29,9 ms pour le groupe contrôle ne contenant pas SIRTURO. Pendant le traitement, l'augmentation moyenne de l'intervalle QTcF était supérieure de moins de 10 ms dans le groupe contenant SIRTURO par rapport au groupe contrôle. À la fin du traitement, le QTcF moyen a diminué régulièrement. Des valeurs de QTcF $\geq$ 500 ms ont été observées chez 5,2 % des patients du groupe contenant SIRTURO contre 7,4 % dans le groupe contrôle ne contenant pas SIRTURO (voir rubriques 4.4 et 4.5).

Augmentation des transaminases

Dans l'étude C208 (étapes 1 et 2), des élévations des transaminases d'au moins 3 fois la limite supérieure de la normale sont apparues plus fréquemment dans le groupe de traitement par SIRTURO (11/101 [10,9 %] versus 6/104 [5,8 %]) 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 transaminases ont été rapportées chez 7/78 (9,0 %) des patients du groupe SIRTURO comparativement à 1/80 (1,3 %) dans le groupe placebo.

Dans l'étude STREAM étape 2, une augmentation des transaminases a été rapportée chez 63/211 (29,9 %) patients du groupe de traitement par SIRTURO de 40 semaines, contre 59/202 (29,2 %) patients du groupe contrôle actif de 40 semaines.

Population pédiatrique

L'évaluation de la sécurité de la bédaquiline s'appuie sur les données de 30 patients pédiatriques âgés de 5 ans et plus atteints d'une TB pulmonaire confirmée ou probable due à *M. tuberculosis* résistant au moins à la rifampicine et à l'isoniazide (voir rubrique 5.1).

Globalement, il n'a pas été identifié de différence entre le profil de sécurité chez les adolescents âgés de 14 ans à moins de 18 ans (N = 15) et celui observé dans la population adulte.

Chez les patients pédiatriques âgés de 5 ans à moins de 11 ans (N = 15), les effets indésirables les plus fréquents étaient liés à des élévations des enzymes hépatiques (5/15, 33 %), rapportées telles que des ALAT/ASAT augmentées ainsi qu'une hépatotoxicité ; l'hépatotoxicité a conduit à l'arrêt de SIRTURO chez trois patients. L'élévation des enzymes hépatiques était réversible après l'arrêt de

SIRTURO et du traitement de fond. Parmi ces 15 patients pédiatriques, aucun décès n'est survenu au cours du traitement par SIRTURO.

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 SIRTURO n'a été rapporté au cours des essais cliniques. Dans une étude menée chez 44 adultes 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). Toute prise en charge supplémentaire doit être conforme aux indications cliniques ou aux recommandations du centre antipoison national, le cas échéant. 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 *M. 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 les souches du complexe de *M. tuberculosis* avec une concentration minimale inhibitrice (CMI) comprise entre $\leq 0,008$ et $0,25$ mg/l. 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 répllication). 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*, *Mycobacterium flavescens* 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 acquise qui affectent les CMI de la bédaquiline incluent des mutations dans le gène *atpE* qui code pour la cible ATP synthase et dans le gène *Rv0678* qui régule l'expression de la pompe d'efflux MmpS5-MmpL5. Des mutations du gène codant l'ATP synthase générées dans des études pré-cliniques conduisent à augmenter de 8 à 133 fois la CMI de la bédaquiline, faisant varier les CMI entre 0,25 et 4 mg/L. Des mutations du gène codant la pompe d'efflux ont été observées dans des isolats pré-cliniques et cliniques. Ces mutations conduisent à augmenter de 2 à 8 fois les CMI de la bédaquiline, faisant varier les CMI de la bédaquiline entre 0,25 et 0,5 mg/L. La majorité des isolats dont le phénotype est résistant à la bédaquiline présente une résistance croisée à la clofazimine. Les isolats résistants à la clofazimine peuvent cependant être sensibles à la bédaquiline.

L'impact de CMI initiales élevées de la bédaquiline, de la présence de mutations dans le gène *Rv0678* avant le traitement et/ou de l'augmentation des CMI de la bédaquiline après l'instauration du traitement sur les résultats microbiologiques n'est pas clair en raison de la faible incidence de tels cas dans les essais cliniques.

Concentrations critiques des tests de sensibilité

Les critères d'interprétation de la CMI (concentration minimale inhibitrice) pour les tests de sensibilité ont été établis par l'European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) pour la bédaquiline et sont répertoriés à l'adresse : https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints_en.xlsx.

Espèces habituellement sensibles

Mycobacterium tuberculosis

Espèces naturellement résistantes

Mycobacterium xenopi

Mycobacterium novocastrense

Mycobacterium shimoidei

Mycobacterium flavescens

Espèces non mycobactériennes

Efficacité et sécurité cliniques

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 adultes récemment diagnostiqués atteints de TB pulmonaire à frottis d'expectoration positif due à *M. tuberculosis* résistant au moins à la rifampicine et à l'isoniazide, y compris les patients présentant une résistance aux injectables de deuxième intention ou aux fluoroquinolones. 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. SIRTURO a été administré à raison de 400 mg une fois par jour pendant les 2 premières semaines, puis 200 mg 3 fois/semaine pendant les 22 semaines suivantes. Après la période d'investigation de 24 semaines, le traitement de fond a été poursuivi jusqu'à 18 à 24 mois de traitement total. Une évaluation finale a été conduite à la semaine 120. Les principales données démographiques pour la population ITT 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 de la population mITT ayant une caractérisation

complète de l'état de résistance, 76% (85/112) étaient infectés par une souche de *M. tuberculosis* résistante à la rifampicine et à l'isoniazide et 24% (27/112) par une souche de *M. tuberculosis* également résistante aux injectables de deuxième intention ou aux fluoroquinolones.

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 MGIT 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 d'une souche de *M. tuberculosis* résistante à la rifampicine et à l'isoniazide et les patients atteints d'une souche de *M. tuberculosis* également résistante aux injectables de deuxième intention ou aux fluoroquinolones.

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 3.

Tableau 3 : Statut de négativation des cultures dans C208

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 avec une souche de <i>M. tuberculosis</i> résistante à la rifampicine et à l'isoniazide	39	32 (82,1%)	45	28 (62,2%)
Patients avec une souche de <i>M. tuberculosis</i> résistante à la rifampicine et à l'isoniazide, ainsi qu'aux injectables de deuxième intention ou aux fluoroquinolones	15	11 (73,3%)	12	4 (33,3%)
Total non-répondeurs ^a à la semaine 24	66	14 (21,2%)	66	28 (42,4%)
Total répondeurs à la semaine 120	66	41 (62,1%)	66	29 (43,9%)
Patients avec une souche de <i>M. tuberculosis</i> résistante à la rifampicine et à l'isoniazide	39 ^b	27 (69,2%)	46 ^{b,c}	20 (43,5%)

Patients infectés par une souche de <i>M. tuberculosis</i> résistante à la rifampicine et à l'isoniazide, ainsi qu'aux injectables de deuxième intention ou aux fluoroquinolones	15 ^b	9 (60,0%)	12 ^b	5 (41,7%)
Total non-répondeurs ^a 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> ^d	66	6 (9,1%)	66	10 (15,2%)
<i>Arrêt mais négativation</i>	66	11 (16,7%)	66	12 (18,2%)

^a Les patients décédés au cours de l'essai ou ayant interrompu l'essai sont considérés comme non-répondeurs.

^b 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 patients au sein de la population mITT (12 dans le groupe SIRTURO et 8 dans le groupe placebo). Ces patients ont été exclus de l'analyse en sous-groupe relative au niveau de résistance de la souche *M. tuberculosis*.

^c Après l'analyse intermédiaire à la semaine 24, les résultats des tests de sensibilité au médicament du laboratoire central sont devenus disponibles pour un patient supplémentaire du groupe placebo.

^d La rechute a été définie dans l'essai comme une culture d'expectorations positive après ou pendant le traitement suite à une conversion antérieure d'une culture d'expectorations.

Au cours de l'essai, 12,7 % (10/79) des patients sont décédés dans le groupe de traitement par SIRTURO (N = 79), contre 3,7 % (3/81) des patients du groupe placebo (N = 81). Un décès est survenu pendant l'administration de SIRTURO. Le délai médian jusqu'au décès pour les neuf patients restants était de 344 jours après la dernière prise de SIRTURO. Dans le groupe de traitement par SIRTURO, la cause de décès la plus fréquente signalée par l'investigateur était la TB (5 patients). Les causes de décès chez les patients restants traités par SIRTURO ont été variables. Au cours de l'essai, aucune preuve d'allongement significatif de l'intervalle QTcF ni de dysrythmie cliniquement significative n'a été mise en évidence chez les patients décédés.

L'étude C209 a évalué 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 adultes qui ont présenté un frottis d'expectorations positif dans les 6 mois précédant l'inclusion. Cette étude a inclus des patients atteints de souches de *M. tuberculosis* avec les trois catégories de résistance (résistantes à la rifampicine et à l'isoniazide, également résistantes aux injectables de deuxième intention ou aux fluoroquinolones, et aussi résistantes aux injectables de deuxième intention et aux fluoroquinolones).

Le critère principal d'efficacité était le délai de négativation 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 négativation des cultures d'expectoration a été observée chez 163/205 (79,5%) patients. Les taux de négativation à la semaine 24 ont été plus élevés (87,1%; 81/93) chez les patients présentant des isolats de *M. tuberculosis* résistants uniquement à la rifampicine et à l'isoniazide, (77,3% ; 34/44) chez les patients atteints de TB pulmonaire due à *M. tuberculosis* résistant à la rifampicine, à l'isoniazide, aux injectables de deuxième intention ou aux fluoroquinolones, et plus faibles (54,1%; 20/37) chez les patients présentant des isolats de *M. tuberculosis* résistants à la rifampicine, à l'isoniazide, aux injectables de deuxième intention et aux fluoroquinolones. Sur la base des résultats des tests de sensibilité au médicament du laboratoire central, le niveau de résistance n'a pas été disponible pour 31 patients au sein de la population mITT. Ces patients ont été exclus de l'analyse en sous-groupe relative au niveau de résistance de la souche *M. tuberculosis*.

A la semaine 120, une négativation des cultures d'expectorations a été observée chez 148/205 (72,2%) patients. Les taux de négativation à la semaine 120 ont été plus élevés (73,1%; 68/93) chez les patients présentant des isolats de *M. tuberculosis* résistants uniquement à la rifampicine et à l'isoniazide, 70,5% (31/44) chez les patients atteints de TB pulmonaire due à *M. tuberculosis* résistant à la

rifampicine, à l'isoniazide, aux injectables de deuxième intention ou aux fluoroquinolones et plus faibles (62,2% ; 23/37) chez les patients présentant des isolats de *M. tuberculosis* résistants à la rifampicine, à l'isoniazide, aux injectables de deuxième intention et aux fluoroquinolones.

Aux semaines 24 et 120, les taux de répondeurs étaient plus élevés chez les patients dont le traitement de fond comportait au moins 3 substances actives (*in vitro*).

Dans l'essai ouvert C209, 6,9 % (16/233) des patients sont décédés. D'après l'investigateur, la cause de décès la plus fréquente était la TB (9 patients). Huit des neuf patients décédés de la TB n'avaient pas présenté de conversion ou avaient rechuté. Les causes de décès chez les patients restants variaient.

STREAM étape 2 était un essai randomisé de phase III, ouvert, multicentrique, avec comparateur actif, mené pour évaluer l'efficacité et la sécurité de SIRTURO co-administré avec d'autres médicaments antituberculeux oraux pendant 40 semaines chez des patients présentant une TB pulmonaire à frottis positif causée par *M. tuberculosis* qui était résistant au moins à la rifampicine, avec ou sans résistance additionnelle à l'isoniazide et/ou aux agents injectables de deuxième intention ou aux fluoroquinolones (mais pas aux deux à la fois).

Les patients ont été randomisés dans l'un des quatre groupes de traitement suivants :

- Groupe A (N = 32), le traitement utilisé localement conformément aux recommandations thérapeutiques de l'OMS de 2011 avec une durée recommandée de 20 mois.
- Groupe B (N = 202), un traitement contrôle de 40 semaines de moxifloxacine ou lévofloxacine, clofazimine, éthambutol, pyrazinamide, complété par de la kanamycine injectable, de l'isoniazide à forte dose et du prothionamide au cours des 16 premières semaines (phase intensive)
- Groupe C (N = 211), un traitement entièrement oral de 40 semaines par SIRTURO, lévofloxacine, clofazimine, éthambutol et pyrazinamide, complété par de l'isoniazide à forte dose et du prothionamide au cours des 16 premières semaines (phase intensive)
- Groupe D (N = 143), un traitement de 28 semaines composé de SIRTURO, lévofloxacine, clofazimine et pyrazinamide, complété par de la kanamycine injectable et une dose d'isoniazide plus élevée pendant les 8 premières semaines (phase intensive)

SIRTURO a été administré à raison de 400 mg une fois par jour pendant les 2 premières semaines et de 200 mg 3 fois/semaine pendant les 38 semaines suivantes (dans le groupe C) ou 26 semaines (dans le groupe D). Les modifications du schéma thérapeutique étaient autorisées à la discrétion de l'investigateur dans tous les groupes. Le recrutement dans les groupes A et D a été interrompu prématurément en raison de changements dans les normes de soins pour le traitement de la TB.

L'objectif principal était d'évaluer si la proportion de patients présentant un résultat d'efficacité favorable dans le groupe C n'était pas inférieure à celle du groupe B à la semaine 76. Le critère principal d'évaluation de l'efficacité était la proportion de patients présentant un résultat favorable à la semaine 76. Un résultat favorable à la semaine 76 était défini comme les deux dernières cultures consécutives négatives et l'absence de résultat défavorable. Un résultat défavorable à la semaine 76 comprenait des modifications cliniquement pertinentes dans le traitement, le décès toutes causes confondues, au moins un des deux derniers résultats de culture positifs ou aucun résultat de culture au cours de la fenêtre de la semaine 76.

Dans la population globale étudiée (N = 588), 59,9 % étaient des hommes, l'âge médian était de 32,7 ans, 47,3 % étaient d'origine ethnique asiatique, 36,6 % étaient d'origine ethnique noire, 16,2 % étaient d'origine ethnique blanche et 16,5 % étaient co-infectés par le VIH. La plupart des patients présentaient des cavernes (73,1 %), dont des cavernes multiples chez 55,3 % des patients. Sur les 543 patients de la population d'efficacité primaire (population mITT, définie comme les patients ayant une culture positive pour *M. tuberculosis* à la sélection ou la randomisation), 12,5 % des isolats de *M. tuberculosis* du patient étaient résistants à la rifampicine alors qu'ils étaient sensibles à l'isoniazide, 76,4 % présentaient une résistance à au moins la rifampicine et à l'isoniazide, et 11 % présentaient une résistance à la rifampicine, à l'isoniazide et aux injectables de deuxième intention ou aux fluoroquinolones.

Le tableau 4 montre la proportion de patients avec un résultat favorable ou défavorable à la semaine 76 dans l'essai de phase III STREAM étape 2. La proportion de participants ayant eu un résultat favorable à la semaine 76 était de 82,7 % dans le groupe C, contre 71,1 % dans le groupe B. La principale raison d'un résultat défavorable dans les deux groupes était l'extension ou la modification du schéma thérapeutique assigné. Les limites de l'étude comprenaient son schéma en ouvert ; des modifications des schémas thérapeutiques attribués étaient autorisées en cas d'échec du traitement, de récurrence ou de toxicité grave.

Tableau 4 : Analyse principale dans STREAM étape 2 (essai de phase III)

	Population mITT	
	SIRTURO ^a (N = 196)	Contrôle actif ^b (N = 187)
Résultat favorable à la semaine 76 n (%)	162 (82,7)	133 (71,1)
Résultat défavorable à la semaine 76 n (%)	34 (17,3)	54 (28,9)
Raisons du résultat défavorable jusqu'à la semaine 76 ^c		
Traitement modifié ou prolongé	16 (8,2)	43 (23,0)
Aucun résultat de culture dans la fenêtre de la semaine 76	12 (6,1 %)	7 (3,7)
Décès jusqu'à la semaine 76	5 (2,6)	2 (1,1)
Au moins une des 2 dernières cultures positives à la semaine 76	1 (0,5)	2 (1,1)

mITT = intention de traiter modifiée

^a Groupe C Traitement de 40 semaines, entièrement oral, composé de SIRTURO, lévofloxacine, clofazimine, éthambutol et pyrazinamide, complétés par de l'isoniazide à forte dose et du prothionamide au cours des 16 premières semaines (phase intensive).

^b Groupe B Traitement contrôle de 40 semaines par moxifloxacine ou lévofloxacine, clofazimine, éthambutol, pyrazinamide, complétés par de la kanamycine injectable, de l'isoniazide à forte dose et du prothionamide au cours des 16 premières semaines (phase intensive).

^c Les patients ont été classés selon le premier événement qui a rendu le patient défavorable. Parmi les patients ayant présenté un résultat défavorable à la semaine 76 dans le groupe contrôle, le traitement de 29 patients a été modifié par rapport au traitement qui leur avait été attribué et qui incluait SIRTURO dans le cadre d'un traitement de sauvetage.

La fréquence des décès était similaire dans tous les groupes de traitement jusqu'à la semaine 132. Dans le groupe SIRTURO de 40 semaines, 11/211 (5,2 %) patients sont décédés ; la cause de décès la plus fréquente était liée à la TB (5 patients). Dans le groupe témoin actif de 40 semaines, 8 patients sur 202 (4,0 %) sont décédés, dont 4 des 29 patients ayant reçu SIRTURO dans le cadre d'un traitement de sauvetage ; la cause de décès la plus fréquente était liée à une pathologie respiratoire. La différence ajustée en proportion d'événements indésirables mortels entre le groupe SIRTURO de 40 semaines et le groupe contrôle actif de 40 semaines était de 1,2 % [IC à 95 % (-2,8 % ; 5,2 %)].

Population pédiatrique

La pharmacocinétique, la sécurité et la tolérance de SIRTURO en association avec un traitement de fond ont été évaluées dans l'essai C211, un essai de phase II en ouvert, multi-cohortes, à bras unique, mené chez 30 patients présentant une TB pulmonaire confirmée ou probable due à *M. tuberculosis* résistant au moins à la rifampicine et à l'isoniazide.

Patients pédiatriques (âgés de 12 ans à moins de 18 ans)

Quinze patients avaient un âge médian de 16 ans (intervalle : 14 à 17 ans), pesaient de 38 à 75 kg, 80% étaient de sexe féminin, 53 % étaient d'origine ethnique noire, 33 % d'origine ethnique blanche et 13% d'origine ethnique asiatique. Les patients devaient recevoir, pendant au moins 24 semaines, un traitement par SIRTURO 100 mg comprimés administré à la dose de 400 mg une fois par jour pendant les 2 premières semaines, puis 200 mg 3 fois/semaine pendant les 22 semaines suivantes.

Dans le sous-groupe de patients présentant une TB pulmonaire à culture positive à l'inclusion, le traitement par une association thérapeutique comprenant de la bédaquiline a entraîné une négativation de la culture dans 75,0 % des cas (6/8 patients microbiologiquement évaluables) à la semaine 24.

Patients pédiatriques (âgés de 5 ans à moins de 12 ans)

Quinze patients avaient un âge médian de 7 ans (intervalle : 5 à 10 ans), pesaient de 14 à 36 kg, et 60 % étaient de sexe féminin, 60 % étaient d'origine ethnique noire, 33 % d'origine ethnique blanche et 7 % d'origine ethnique asiatique. Les patients devaient recevoir, pendant au moins 24 semaines, un traitement par SIRTURO 20 mg comprimés, administré à la dose de 200 mg une fois par jour pendant les 2 premières semaines et 100 mg 3 fois/semaine pendant les 22 semaines suivantes.

Dans le sous-groupe de patients présentant une TB pulmonaire à culture positive à l'inclusion, le traitement par une association thérapeutique comprenant de la bédaquiline a entraîné une négativation de la culture dans 100 % des cas (3/3 patients microbiologiquement évaluables) à la semaine 24.

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

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Les propriétés pharmacocinétiques de la bédaquiline ont été évaluées chez des adultes sains et chez des patients âgés de 5 ans et plus atteints de TB active. L'exposition à la bédaquiline était plus faible chez les patients atteints de TB pulmonaire due à *M. tuberculosis* résistant au moins à la rifampicine et à l'isoniazide que chez les adultes sains.

Chez les patients adultes atteints de TB pulmonaire, après 2 semaines de traitement à 400 mg de bédaquiline une fois par jour, la $C_{\max}$ moyenne (ET) et l' ASC_{24h} , ng·h/mL étaient respectivement de 3 060 (1 124) ng/mL et de 41 510 (15 064) ng·h/mL pour la bédaquiline et respectivement de 326 (135) ng/mL et 7 267 (3 029) ng·h/mL pour le métabolite M2. Après 38 semaines de traitement à raison de 200 mg de bédaquiline trois fois par semaine, la $C_{\max}$ moyenne (ET) et l' ASC_{168h} , ng·h/mL étaient respectivement de 1 787 (666) ng/mL et 168 376 (74 476) ng·h/mL pour la bédaquiline et respectivement de 246 (103) ng/mL et 39 540 (17 220) ng·h/mL pour le métabolite M2.

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'à 700 mg en dose unique et 400 mg une fois par jour pendant 14 jours. 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 de son métabolite actif, M2, chez les humains est d'au moins 99,8%. Chez l'animal, la bédaquiline et 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 dans la formation et le métabolisme de M2.

In vitro, la bédacuiline 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.

La bédacuiline et M2 n'étaient pas *in vitro* des substrats de la P-gp. La bédacuiline était *in vitro* un faible substrat d'OCT1, d'OATP1B1 et d'OATP1B3, alors que M2 ne l'était pas. La bédacuiline n'était pas *in vitro* un substrat de MRP2 et BCRP. La bédacuiline et M2 n'ont pas inhibé *in vitro* les transporteurs P-gp, OATP1B1, OATP1B3, BCRP, OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, MATE1 et MATE2 à des concentrations cliniquement pertinentes. Une étude *in vitro* a indiqué la capacité de la bédacuiline à inhiber la BCRP à des concentrations obtenues dans l'intestin après administration orale. La pertinence clinique est inconnue.

Élimination

Sur la base des études précliniques, la majeure partie de la dose administrée est éliminée dans les fèces. L'excrétion urinaire de bédacuiline 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 bédacuiline décroissent tri-exponentiellement. La demi-vie moyenne d'élimination terminale à la fois de la bédacuiline et du M2 est d'environ 5 mois (variant de 2 à 8 mois). Cette longue phase d'élimination terminale reflète vraisemblablement la libération lente de la bédacuiline et de M2 à partir des tissus périphériques.

Populations particulières

Insuffisance hépatique

Une étude à dose unique de SIRTURO chez 8 participants présentant une insuffisance hépatique modérée (Child-Pugh B) a démontré que l'exposition à la bédacuiline et à M2 (ASC_{672h}) était 19% plus faible comparé aux participants sains. Aucun ajustement de la posologie n'est jugée nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère ou modérée. La bédacuiline 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 bédacuiline 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 bédacuiline. Par conséquent, il n'est pas attendu qu'une insuffisance rénale légère ou modérée ait un effet cliniquement significatif sur l'exposition à la bédacuiline. 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 bédacuiline 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 bédacuiline est fortement liée aux protéines plasmatiques, il est peu probable qu'elle soit significativement éliminée du plasma par hémodialyse ou dialyse péritonéale.

Patients pédiatriques

Chez les patients pédiatriques âgés de 5 ans à moins de 18 ans et pesant de 15 kg à moins de 30 kg, traités à la posologie recommandée en fonction du poids, l'exposition plasmatique moyenne à la bédacuiline (ASC_{168h}) à la semaine 24 devrait être de 152 $\mu g \cdot h/mL$ (intervalle de prédiction à 90 % : – 54,3 à 313 $\mu g \cdot h/mL$). Chez les patients pédiatriques pesant de 30 à 40 kg, l'exposition plasmatique moyenne à la bédacuiline (ASC_{168h}) à la semaine 24 devrait être plus élevée (moyenne 229 $\mu g \cdot h/mL$; intervalle de prédiction à 90 % : 68,0 à 484 $\mu g \cdot h/mL$) en comparaison aux patients adultes. Chez les patients pédiatriques âgés de 5 ans à moins de 18 ans et pesant plus de 40 kg, traités à la posologie recommandée en fonction du poids, l'exposition plasmatique moyenne à la bédacuiline (ASC_{168h}) à la semaine 24 devrait être de 165 $\mu g \cdot h/mL$ (intervalle de prédiction à 90% : 51,2 à 350 $\mu g \cdot h/mL$).

L'exposition plasmatique moyenne à la bédaquiline (ASC_{168h}) à la semaine 24 chez les adultes devrait être de $127 \mu g \cdot h/mL$ (intervalle de prédiction à 90 % : 39,7 à $249 \mu g \cdot h/mL$).

La pharmacocinétique de SIRTURO chez des patients pédiatriques âgés de moins de 5 ans ou pesant moins de 15 kg n'a pas été établie.

Patients âgés

Dans une analyse pharmacocinétique de population de patients tuberculeux traités par SIRTURO, il n'a pas été montré que l'âge influençait la pharmacocinétique de la bédaquiline.

Chez cinq patients âgés de 65 à 69 ans, l'exposition systémique à la bédaquiline était similaire à celle des autres adultes.

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 exposition plus faible à la bédaquiline chez les patients noirs n'a pas été associée à une plus faible efficacité dans les essais cliniques et aucun ajustement posologique n'est nécessaire.

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 bédaquiline allant jusqu'à 3 mois chez la souris, 6 mois chez le rat, et 9 mois chez le chien. L'exposition plasmatique à la bédaquiline (ASC) chez le rat et le chien a été similaire à celle observée chez l'Homme. La bédaquiline 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.

Dans une étude de carcinogénicité chez le rat, la bédaquiline utilisée aux fortes doses de 20 mg/kg/jour chez les mâles et 10 mg/kg/jour chez les femelles, n'a pas induit d'augmentation de l'incidence des tumeurs liées au traitement. Comparées aux expositions (ASC) observées chez les patients atteints de TB pulmonaire dans les essais de phase II avec la bédaquiline, les expositions (ASC) obtenues chez le rat après administration de fortes doses étaient, pour la bédaquiline, identiques chez les mâles et 2 fois plus élevées chez les femelles, et pour M2, 3 fois plus élevées chez les mâles et 2 fois plus élevées chez les femelles.

Les tests de génotoxicité *in vitro* et *in vivo* ont montré que la bédaquiline ne présentait aucun effet mutagène ou clastogène.

La bédaquiline 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 bédaquiline 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 bédaquiline. Aucun effet pertinent lié à la bédaquiline 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 bédaciline, 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 bédaciline par ingestion de lait, sans être une conséquence de l'exposition *in utero*. Les concentrations de bédaciline dans le lait étaient de 6 à 12 fois supérieures à la concentration maximale observée dans le plasma maternel.

Au cours d'une étude de toxicité chez le rat juvénile, la dose sans effet nocif observable (DSENO) était de 15 mg/kg/jour (dose maximale 45 mg/kg/jour) pour les observations d'inflammation diffuse et/ou de dégénérescence des muscles squelettiques (réversible), de l'œsophage (réversible), de la langue (réversible), d'hypertrophie du foie (réversible) et de minéralisation rénale corticomédullaire (récupération partielle chez les mâles et aucune récupération chez les femelles dans les 8 semaines suivant la fin de l'exposition). La DSENO correspond, respectivement, à une ASC_{24h} plasmatique de 13,1 et 35,6 µg h/mL pour la bédaciline (~0,7x la dose clinique) et de 10,5 et 16,3 µg h/mL pour le métabolite N-monodesméthyle de la bédaciline (M2) chez les mâles et les femelles (~1,8x la dose clinique).

Évaluation du risque environnemental

Les études sur l'évaluation du risque environnemental ont montré que la bédaciline 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

SIRTURO 20 mg, comprimé

Cellulose microcristalline
Crospovidone
Silice colloïdale anhydre
Hypromellose
Polysorbate 20
Fumarate de stéaryle sodique

SIRTURO 100 mg comprimé

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

SIRTURO 20 mg, comprimés

- 3 ans

SIRTURO 100 mg, comprimés

- 3 ans

6.4 Précautions particulières de conservation

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

SIRTURO 20 mg comprimés

À conserver dans l'emballage d'origine et maintenir l'emballage hermétiquement fermé à l'abri de la lumière et de l'humidité. Ne pas retirer le dessicant.

SIRTURO 100 mg comprimés

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

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

SIRTURO 20 mg comprimés

Flacon blanc, opaque, en polyéthylène de haute densité (PEHD) avec un bouchon en polypropylène (PP) muni d'une sécurité enfant et d'un opercule en aluminium scellé par induction. Chaque flacon contient 60 comprimés et un dessicant de gel de silice.

SIRTURO 100 mg, comprimés

Flacon blanc en PEHD avec un bouchon en PP muni d'une sécurité enfant et d'un opercule en aluminium scellé par induction contenant 188 comprimés.

Etui contenant 4 plaquettes thermoformées enfonçables (contenant chacune 6 comprimés). Les comprimés sont conditionnés dans des plaquettes aluminium/aluminium.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Ce médicament peut présenter un risque pour l'environnement (voir rubrique 5.3).

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

SIRTURO 20 mg comprimé peut également être administré par sonde nasogastrique (8 French ou plus), de la façon suivante :

- Disperser 5 comprimés ou moins dans 50 mL d'eau non gazeuse et bien mélanger. Le mélange doit être blanc à presque blanc, et peut présenter des particules visibles.
- Administrer immédiatement par sonde nasogastrique.
- Répéter avec d'autres comprimés jusqu'à obtenir la dose désirée.
- Rincer encore avec 25 ml d'eau afin de s'assurer qu'il ne reste aucun résidu de comprimé dans le matériel utilisé pour la préparation ou dans la sonde nasogastrique.

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

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

Date de première autorisation : 5 mars 2014
Date du dernier renouvellement : 20 décembre 2022

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

JJ/MM/AAAA

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <https://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**

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
Belgique

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)**

Les exigences relatives à la soumission des PSURs pour ce médicament sont 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 ses actualisations publiées 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 de pharmacovigilance 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.

De plus, 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.

ANNEXE III
ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**BOÎTE CARTON****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

SIRTURO 20 mg comprimés
bédaquiline

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque comprimé contient du fumarate de bédaquiline, équivalent à 20 mg de bédaquiline.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Consulter la notice pour plus d'informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

60 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 VUE ET DE PORTÉE 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

À conserver dans l'emballage d'origine et maintenir l'emballage hermétiquement fermé à l'abri de la lumière et de l'humidité. Ne pas retirer le dessicant.

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 inutilisé 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/1/13/901/003

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

sirturo 20 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE – CODE-BARRES 2D

Code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus

18. IDENTIFIANT UNIQUE – DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE**ÉTIQUETTE DU FLACON****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

SIRTURO 20 mg comprimés
bédaquiline

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque comprimé contient du fumarate de bédaquiline, équivalent à 20 mg de bédaquiline.

3. LISTE DES EXCIPIENTS**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

60 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 VUE ET DE PORTÉE 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

À conserver dans l'emballage d'origine et le maintenir hermétiquement fermé à l'abri de la lumière et de l'humidité. Ne pas retirer le dessicant.

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 inutilisé 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/1/13/901/003

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE
--

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**BOÎTE CARTON****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

SIRTURO 100 mg comprimés
bédaquiline

2. COMPOSITION EN SUBSTANCES(S) ACTIVE(S)

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

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient du lactose monohydraté.
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 VUE ET DE PORTÉE 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
--

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

sirturo 100 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D
--

Code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS
--

PC
SN
NN

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE**ÉTIQUETTE FLACON****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

SIRTURO 100 mg comprimés
bédaquiline

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

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

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient du lactose monohydraté.

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 VUE ET DE PORTÉE 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
--

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**BOÎTE CARTON****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

SIRTURO 100 mg comprimés
bédaquiline

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

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

3. LISTE DES EXCIPIENTS

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

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

24 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 VUE ET DE PORTÉE 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/1/13/901/002

13. NUMÉRO DE LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

sirturo 100 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

Code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES
THERMOFORMÉES OU LES FILMS THERMOSOUDES**

PLAQUETTE

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

SIRTURO 100 mg comprimés
bédaquiline

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

Janssen-Cilag International NV

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DE LOT

Lot

5. AUTRE

B. NOTICE

Notice : Information du patient

SIRTURO 20 mg comprimés bédaquiline

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 quels 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 quels 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 au moins à la rifampicine et à l'isoniazide, qui sont également des antibiotiques.

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

Il est utilisé chez les adultes et les enfants (âgés de 5 ans et plus, et pesant au moins 15 kg).

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 sur un électrocardiogramme (ECG) ou une insuffisance cardiaque ;
- vous avez des antécédents personnels ou familiaux d'un problème cardiaque appelé « syndrome du QT long congénital » ;
- vous prenez d'autres médicaments, car certains peuvent augmenter le risque d'effets indésirables ;
- vous avez une fonction thyroïdienne diminuée. Cela peut être identifié grâce à une analyse de sang ;

- vous avez une maladie du foie ou si vous buvez de l'alcool régulièrement ;
- vous avez un faible taux de potassium dans le sang. Cela peut être mis en évidence par une analyse de sang ;
- vous avez une infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH).

Si l'une des situations mentionnées ci-dessus vous concerne (ou en cas de doute), adressez-vous à votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère avant de prendre SIRTURO.

Enfants et adolescents

Chez les adolescents pesant de 30 à 40 kg, les concentrations de SIRTURO dans le sang devraient être plus élevées que chez les adultes. Cela pourrait être associé à un risque accru d'anomalie à la lecture des tracés cardiaques sur un ECG (appelée allongement du QT) ou d'augmentation des enzymes hépatiques (visible dans l'analyse de sang). Adressez-vous à votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère avant de prendre SIRTURO.

Ne donnez pas ce médicament aux enfants âgés de moins de 5 ans ou pesant moins de 15 kg car il n'a pas été étudié chez ces patients.

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.

Les médicaments suivants sont des exemples de médicaments qui peuvent être pris par les patients atteints de tuberculose pulmonaire due à *M. tuberculosis* résistant au moins à la rifampicine et à l'isoniazide 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)
éfavirenz, étravirine	pour traiter l'infection VIH (antirétroviraux inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse)
carbamazépine, phénytoïne	pour traiter les crises d'épilepsie (antiépileptiques)
millepertuis (<i>Hypericum perforatum</i>)	produit à base de plantes pour réduire l'anxiété

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.

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.

Utilisation chez les enfants (âgés de 5 ans et plus et pesant entre 15 kg et 20 kg)

Quelle quantité prendre ?

Prenez SIRTURO pendant une durée de 24 semaines.

Les 2 premières semaines :

- Prenez 160 mg **une fois par jour**.

De la semaine 3 à la semaine 24 :

- Prenez 80 mg une fois par jour, **3 fois par semaine** uniquement.
- 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.

Utilisation chez les enfants (âgés de 5 ans et plus et pesant entre 20 kg et 30 kg)

Quelle quantité prendre ?

Prenez SIRTURO pendant une durée de 24 semaines.

Les 2 premières semaines :

- Prenez 200 mg **une fois par jour**.

De la semaine 3 à la semaine 24 :

- Prenez 100 mg une fois par jour, **3 fois par semaine** uniquement.
- 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.

Utilisation chez les adultes et chez les enfants (âgés de 5 ans et plus et pesant au moins 30 kg)

Quelle quantité prendre ?

Prenez SIRTURO pendant une durée de 24 semaines.

Les 2 premières semaines :

- Prenez 400 mg **une fois par jour**.

De la semaine 3 à la semaine 24 :

- Prenez 200 mg une fois par jour, **3 fois par semaine** uniquement.
- 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. Vérifiez auprès de votre médecin ou de votre pharmacien.

Comment prendre ce médicament ?

- Prenez toujours SIRTURO avec de la nourriture. La nourriture est importante pour obtenir les bonnes concentrations de médicament dans votre corps.

Si vous pouvez avaler des comprimés

- Avez les comprimés avec de l'eau – les comprimés peuvent être pris entiers ou coupés en deux.

Si vous ne pouvez pas avaler des comprimés

- Si vous êtes incapable d'avaler les comprimés de SIRTURO, vous pouvez :
 - **Mélanger les comprimés avec de l'eau :** Mélangez jusqu'à 5 comprimés pour une cuillère à café d'eau jusqu'au mélange complet.
 - Avez immédiatement le mélange **ou**
 - Afin de faciliter la prise de SIRTURO, vous pouvez ajouter au moins une cuillère à café supplémentaire d'eau (ou d'une autre boisson) ou d'un aliment mou puis mélanger.

- Pour le mélange, vous pouvez utiliser les boissons suivantes : eau, produit laitier, jus de pomme, jus d'orange, jus de canneberge ou boissons gazeuses. Pour le mélange, vous pouvez aussi utiliser les aliments mous suivants : yaourt, compote de pommes, bananes écrasées ou bouillie.
- Avalez immédiatement le mélange.
- Répétez avec d'autres comprimés jusqu'à ce que vous ayez pris la dose complète.
- Assurez-vous qu'il ne reste aucun résidu de comprimé dans le récipient, rincez avec plus de boisson ou d'aliment mou et avalez immédiatement le mélange.
- **Écraser les comprimés et les mélanger avec des aliments mous :** Vous pouvez utiliser un aliment mou tel que du yaourt, de la compote de pommes, des bananes écrasées ou de la bouillie. Avalez immédiatement le mélange. Assurez-vous qu'il ne reste aucun résidu de comprimé dans le récipient, ajoutez plus d'aliment mou et avalez immédiatement le mélange.
- **Sonde nasogastrique :** SIRTURO 20 mg comprimés peut également être administré par certaines sondes nasogastriques. Demandez à votre professionnel de santé les instructions décrivant comment bien administrer les comprimés par sonde nasogastrique.

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 oubliée de prendre.

À partir de la 3^{ème} semaine

- Prenez la dose oubliée dès que possible.
- Reprenez le traitement à raison de trois fois par semaine.
- Assurez-vous qu'il y a au moins 24 heures entre la prise de la dose oubliée et la dose suivante prévue.
- Ne prenez pas plus que la dose hebdomadaire prescrite sur une période de 7 jours.

Si vous avez oublié une dose et que vous ne savez pas quoi faire, parlez-en à votre médecin ou à votre 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 pouvoir 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 fréquents (pouvant affecter plus d'1 personne sur 10) :

- anomalie à la lecture de l'ECG appelée « allongement de l'intervalle QT ». Prévenir immédiatement votre médecin si vous vous évanouissez.
- augmentation des enzymes hépatiques (visible dans les analyses de sang)
- maux de tête
- douleurs articulaires
- sensations de vertiges
- état ou sensation de malaise (nausées ou vomissements).

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

- diarrhée
- douleur ou sensibilité musculaires, non provoquées par l'exercice physique.

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.

À conserver dans l'emballage d'origine et maintenir l'emballage hermétiquement fermé à l'abri de la lumière et de l'humidité. Ne retirez pas le dessicant (sachet contenant un agent asséchant).

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 20 mg de bédaquiline.
- Les autres composants sont : cellulose microcristalline, crospovidone, silice anhydre colloïdale, hypromellose, polysorbate 20, fumarate de stéaryle sodique.

Comment se présente SIRTURO et contenu de l'emballage extérieur

Comprimé non pelliculé blanc à presque blanc, oblong, avec une barre de cassure sur les deux faces, gravé « 2 » et « 0 » sur une face et lisse sur l'autre face.

Flacon en matière plastique contenant 60 comprimés

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché

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

Fabricant

Janssen Pharmaceutica 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
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

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

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 Ατδ
Τηλ: +357 22 207 700

Latvija

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

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est

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

Notice : Information du patient

SIRTURO 100 mg comprimés bédaquiline

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 quels 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 quels 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 au moins à la rifampicine et à l'isoniazide, qui sont également des antibiotiques.

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

Il est utilisé chez les adultes et les enfants (âgés de 5 ans et plus et pesant au moins 15 kg).

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 sur un électrocardiogramme (ECG) ou une insuffisance cardiaque ;
- vous avez des antécédents personnels ou familiaux d'un problème cardiaque appelé « syndrome du QT long congénital » ;
- vous prenez d'autres médicaments, parce que certains peuvent augmenter le risque d'effets indésirables ;
- vous avez une fonction thyroïdienne diminuée. Cela peut être identifié grâce à une analyse de sang ;

- vous avez une maladie du foie ou si vous buvez de l'alcool régulièrement ;
- vous avez un faible taux de potassium dans le sang. Cela peut être mis en évidence par une analyse de sang ;
- vous avez une infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH).

Si l'une des situations mentionnées ci-dessus vous concerne (ou en cas de doute), adressez-vous à votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère avant de prendre SIRTURO.

Enfants et adolescents

Chez les adolescents pesant de 30 à 40 kg, les concentrations de SIRTURO dans le sang devraient être plus élevées que chez les adultes. Cela pourrait être associé à un risque accru d'anomalie à la lecture des tracés cardiaques sur un ECG (appelée allongement du QT) ou d'augmentation des enzymes hépatiques (visible dans l'analyse de sang). Adressez-vous à votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère avant de prendre SIRTURO.

Ne donnez pas ce médicament aux enfants âgés de moins de 5 ans ou pesant moins de 15 kg car il n'a pas été étudié chez ces patients.

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.

Les médicaments suivants sont des exemples de médicaments qui peuvent être pris par les patients atteints de tuberculose pulmonaire due à *M. tuberculosis* résistant au moins à la rifampicine et à l'isoniazide 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)
éfavirenz, étravirine	pour traiter l'infection VIH (antirétroviraux inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse)
carbamazépine, phénytoïne	pour traiter les crises d'épilepsie (antiépileptiques)
millepertuis (<i>Hypericum perforatum</i>)	produit à base de plantes pour réduire l'anxiété

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

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.

Utilisation chez les enfants (âgés de 5 ans et plus et pesant entre 15 kg et 20 kg)

Quelle quantité prendre ?

Prenez SIRTURO pendant une durée de 24 semaines.

Les 2 premières semaines :

- Prenez 160 mg **une fois par jour**.

De la semaine 3 à la semaine 24 :

- Prenez 80 mg une fois par jour, **3 fois par semaine** uniquement.
- 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.

Utilisation chez les enfants (âgés de 5 ans et plus et pesant entre 20 kg et 30 kg)

Quelle quantité prendre ?

Prenez SIRTURO pendant une durée de 24 semaines.

Les 2 premières semaines :

- Prenez 200 mg **une fois par jour**.

De la semaine 3 à la semaine 24 :

- Prenez 100 mg une fois par jour, **3 fois par semaine** uniquement.
- 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.

Utilisation chez les adultes et les enfants (âgés de 5 ans et plus et pesant au moins 30 kg)

Quelle quantité prendre ?

Prenez SIRTURO pendant une durée de 24 semaines.

Les 2 premières semaines :

- Prenez 400 mg **une fois par jour**.

De la semaine 3 à la semaine 24 :

- Prenez 200 mg une fois par jour **3 fois par semaine** uniquement.
- 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. Vérifiez auprès de votre médecin ou de votre pharmacien.

Comment prendre ce médicament ?

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

A partir de la 3^{ème} semaine

- Prenez la dose oubliée dès que possible.
- Reprenez le traitement à raison de trois fois par semaine.
- Assurez-vous qu'il y a au moins 24 heures entre la prise de la dose oubliée et la dose suivante prévue.
- Ne prenez pas plus que la dose hebdomadaire prescrite sur une période de 7 jours.

Si vous avez oublié une dose et que vous ne savez pas quoi faire, parlez-en à votre médecin ou à votre 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 pouvoir 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 fréquents (pouvant affecter plus d'1 personne sur 10) :

- anomalie à la lecture de l'ECG appelée « allongement de l'intervalle QT ». Prévenir immédiatement votre médecin si vous vous évanouissez.
- augmentation des enzymes hépatiques (visible dans les analyses de sang)
- maux de tête
- douleurs articulaires
- sensations de vertiges
- état ou sensation de malaise (nausées ou vomissements).

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

- diarrhée
- douleur ou sensibilité musculaires, non provoquées par l'exercice physique.

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 ou le conditionnement 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 bédacuiline. Chaque comprimé contient du fumarate de bédacuiline équivalent à 100 mg de bédacuiline.
- Les autres composants sont : silice colloïdale anhydre, croscarmellose sodique, hypromellose, lactose monohydraté, stéarate de magnésium, amidon de maïs, cellulose microcristalline, polysorbate 20.

Comment se présente 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.

Un étui contenant 4 plaquettes thermoformées enfonçables (contenant chacune 6 comprimés).

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché

Janssen-Cilag International NV

Turnhoutseweg 30

B-2340 Beerse

Belgique

Fabricant

Janssen Pharmaceutica 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

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

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est

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