

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

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

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

SIRTURO 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 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 dans le traitement de la tuberculose pulmonaire multirésistante (TB-MDR) chez les patients adultes et pédiatriques (âgés de 5 ans à moins de 18 ans et pesant au moins 15 kg), lorsque l'utilisation d'un autre schéma thérapeutique efficace est impossible pour des raisons de résistance ou d'intolérance (voir rubriques 4.2, 4.4 et 5.1).

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

4.2 Posologie et mode d'administration

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

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 de la TB-MDR 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 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 ^a
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
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
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 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. Les données sur une durée de traitement plus longue sont très limitées. Lorsque l'administration de SIRTURO au-delà de

24 semaines est jugée nécessaire pour obtenir une guérison, une durée de traitement prolongée ne peut être envisagée qu'accompagnée d'une surveillance étroite de la sécurité d'emploi (voir rubrique 4.8).

En cas d'oubli

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

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

En cas d'oubli d'une dose à partir de la troisième semaine de traitement, le patient doit prendre la dose oubliée 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 (≥ 65 ans)

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

Insuffisance hépatique

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

Insuffisance rénale

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

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de SIRTURO chez les enfants âgés de moins de 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 d'une TB-MDR confirmée ou probable, diagnostiquée sur la base des signes et symptômes cliniques de la TB-MDR 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 20 mg comprimés

Administration des comprimés 20 mg à des patients capables d'avaler 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'avaler 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, 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. 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.

SIRTURO 100 mg comprimés

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

4.3 Contre-indications

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

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

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

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

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

Résistance à la bédaquiline

La bédaquiline ne doit être utilisée que dans le cadre d'une association appropriée de médicaments dans le traitement de la TB-MDR conformément aux recommandations officielles, telles que celles de l'OMS, afin d'éviter l'apparition d'une résistance à la bédaquiline.

Mortalité

Dans l'essai C208 sur 120 semaines chez des adultes, au cours duquel SIRTURO a été administré pendant 24 semaines en association avec un traitement de fond, un plus grand nombre de décès est survenu dans le groupe SIRTURO que dans le groupe placebo (voir rubrique 5.1). La différence du nombre de décès est inexpliquée ; aucun lien de causalité avec le traitement SIRTURO n'a pu être établi. Pour plus d'informations sur les décès dans l'essai C209, voir rubrique 5.1.

Tolérance cardiovasculaire

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

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

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

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

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

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

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

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

Tolérance hépatique

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

Inhibiteurs du CYP3A4

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

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

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

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

Intolérance au lactose et déficit en lactase

SIRTURO 100 mg comprimés

Les comprimés de SIRTURO 100 mg contiennent du lactose. 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

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

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

Inhibiteurs du CYP3A4

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

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

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

Autres médicaments antituberculeux

La co-administration sur une courte durée de la bédaquiline avec l'isoniazide/pyrazinamide chez des sujets 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 la bédaquiline.

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

Médicaments antirétroviraux

Lors d'une étude d'interaction entre une dose unique de bédaquiline et des doses répétées de lopinavir/ritonavir chez des adultes, l'exposition (ASC) à la bédaquiline était augmentée de 22% [IC 90% (11; 34)]. Un effet plus prononcé sur l'exposition plasmatique à la bédaquiline peut être observé au cours d'une co-administration prolongée avec le lopinavir/ritonavir. Les données publiées sur des patients adultes traités par la bédaquiline dans le cadre d'un traitement contre la tuberculose résistante et par un traitement antirétroviral à base de lopinavir/ritonavir ont montré que l'exposition à la bédaquiline (ASC) au-delà de 48 heures était augmentée de deux fois environ. Cette augmentation est probablement due au ritonavir. Si le bénéfice est supérieur au risque, SIRTURO peut être utilisé avec prudence en co-administration avec lopinavir/ritonavir. Des augmentations de l'exposition plasmatique à la bédaquiline sont attendues lorsque celle-ci est co-administrée avec d'autres inhibiteurs de protéase du VIH boostés par le ritonavir. A noter qu'il n'est pas recommandé de changer la dose de bédaquiline en cas de co-traitement avec lopinavir/ritonavir ou d'autres inhibiteurs de protéase du VIH boostés par le ritonavir. Il n'existe aucune donnée pour soutenir une diminution de la dose de bédaquiline dans de telles circonstances.

La co-administration d'une dose unique de bédaquiline et de doses répétées de névirapine chez des adultes n'a pas entraîné de modifications cliniques significatives de l'exposition à la bédaquiline. Les données cliniques sur la co-administration de la bédaquiline avec les antirétroviraux chez les patients adultes co-infectés par le virus de l'immunodéficience humaine et par *Mycobacterium tuberculosis* multirésistant ne sont pas disponibles (voir rubrique 4.4). L'éfavirenz est un inducteur modéré du CYP3A4 et sa co-administration avec la bédaquiline peut entraîner une réduction de l'exposition à la bédaquiline et une perte d'activité ; par conséquent, elle est déconseillée.

Médicaments allongeant l'intervalle QT

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

Intervalle QT et utilisation concomitante de la clofazimine

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

Population pédiatrique

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

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Les données sur l'utilisation de SIRTURO chez la femme enceinte sont limitées. 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 compilées des essais cliniques de phase IIb (contrôlé et non-contrôlé, C208 et C209) comprenant 335 patients adultes ayant reçu SIRTURO en association avec un traitement de fond constitué de médicaments antituberculeux. L'évaluation du lien de causalité entre les effets indésirables et SIRTURO ne s'est pas limitée à ces essais, mais a aussi pris en compte les données de sécurité compilées de phase I et de phase IIa chez des adultes. Les effets indésirables les plus fréquents (> 10,0% des patients) pendant le traitement par SIRTURO dans les essais contrôlés étaient des nausées (35,3% dans le groupe avec SIRTURO versus 25,7% dans le groupe avec placebo), des arthralgies (29,4% vs 20,0%), des céphalées (23,5% vs 11,4%), des vomissements (20,6% vs 22,9%) et des sensations vertigineuses (12,7% vs 11,4%). 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 rapportés dans les essais contrôlés chez 102 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	EI
Affections du système nerveux	Très fréquent	Céphalées, sensations vertigineuses
Affections cardiaques	Fréquent	Allongement de l'intervalle QT à l'électrocardiogramme
Affections gastro-intestinales	Très fréquent	Nausées, vomissements
	Fréquent	Diarrhée
Affections hépatobiliaires	Fréquent	Augmentation des transaminases*
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Très fréquent	Arthralgies
	Fréquent	Myalgies

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

Description des effets indésirables particuliers

Cardiovasculaires

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

Dans l'essai de phase IIb en ouvert (C209), où des patients sans alternative thérapeutique recevaient d'autres médicaments responsables d'un allongement de l'intervalle QT pour le traitement de la

tuberculose, dont la clofazimine, l'administration concomitante de SIRTURO a entraîné un effet additif sur l'allongement de l'intervalle QT, proportionnel au nombre de médicaments allongeant l'intervalle QT composant l'association thérapeutique.

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

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

Augmentation des transaminases

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

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 infection TB-MDR confirmée ou probable (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 :

Belgique

Agence fédérale des médicaments et des produits de santé - Division Vigilance

Boîte Postale 97

1000 BRUXELLES Madou

Site internet: www.notifieruneffetindesirable.be

e-mail: adr@afmps.be

Luxembourg

Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé

Site internet : www.guichet.lu/pharmacovigilance

4.9 Surdosage

Aucun cas de surdosage aigu intentionnel ou accidentel avec la bédaquiline n'a été rapporté au cours des essais cliniques. Dans une étude menée chez 44 sujets 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 *Mycobacterium tuberculosis*. L'inhibition de l'ATP synthase entraîne des effets bactéricides tant sur les bacilles tuberculeux en répliation que sur les bacilles dormants.

Effets pharmacodynamiques

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

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

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

Relation pharmacocinétique/pharmacodynamique

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

Mécanismes de résistance

Les mécanismes de résistance 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 au cours des essais de phase II.

Concentrations critiques des tests de sensibilité

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

Concentrations critiques

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

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

Espèces habituellement sensibles

Mycobacterium tuberculosis

Espèces naturellement résistantes

Mycobacterium xenopi

Mycobacterium novocastrense

Mycobacterium shimoidei

Espèces non mycobactériennes

Efficacité et sécurité cliniques

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Les taux de réponse à la semaine 24 et la semaine 120 (soit environ 6 mois après l'arrêt de tous les traitements) sont présentés dans le tableau 3.

Tableau 3: Statut de négativation des cultures

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

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

L'étude C209 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 avec les trois catégories de résistance (MDR_{H&R}-TB, pré-XDR-TB et XDR-TB).

Le critère principal d'efficacité était le délai de négatation des cultures d'expectorations pendant le traitement par SIRTURO (médiane de 57 jours, pour 205 patients avec des données suffisantes). A la semaine 24, une négatation des cultures d'expectoration a été observée chez 163/205 (79,5%) patients. Les taux de négatation à la semaine 24 ont été plus élevés chez les patients atteints de MDR_{H&R}-TB (87,1%; 81/93), que chez les patients pré-XDR-TB (77,3% ; 34/44) et plus faibles chez les patients atteints de XDR-TB (54,1%; 20/37). Sur la base des résultats des tests de sensibilité au médicament du laboratoire central, le niveau de résistance n'a pas été disponible pour 32 sujets au sein de la population mITT. Ces sujets ont été exclus de l'analyse en sous-groupe relative au niveau de résistance de la souche *Mycobacterium tuberculosis*.

A la semaine 120, une négatation des cultures d'expectorations a été observée chez 148/205 (72,2%) patients. Les taux de négatation à la semaine 120 ont été plus élevés chez les patients atteints de MDR_{H&R}-TB (73,1%; 68/93), que chez les patients pré-XDR-TB (70,5% ; 31/44) et plus faibles chez les patients atteints de XDR-TB (62,2%; 23/37).

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*).

Sur les 163 patients qui étaient répondeurs à la semaine 24, 139 patients (85,3%) étaient toujours répondeurs à la semaine 120. Vingt-quatre de ces répondeurs à la semaine 24 (14,7%) étaient considérés comme non-répondeurs à la semaine 120, dont 19 patients qui avaient prématurément arrêté l'essai tout en ayant une négatation des cultures et 5 patients qui avaient eu une rechute. Sur les 42 patients qui étaient non-répondeurs à la semaine 24, une négatation des cultures confirmée après la semaine 24 (c'est-à-dire après la fin de l'administration de la bédaquiline mais avec poursuite du traitement de fond) a été observée chez 9 patients (21,4%) et a été maintenue jusqu'à la semaine 120.

Mortalité

Dans l'étude randomisée de phase IIb (C208, étape 2), il a été observé un taux de décès plus élevé dans le groupe traité par SIRTURO (12,7 % ; 10/79 patients) que dans le groupe traité par placebo (3,7 % ; 3/81 patients). Un décès dans le groupe SIRTURO et un décès dans le groupe placebo ont été rapportés après la fenêtre de la semaine 120. Dans le groupe SIRTURO, les cinq décès dus à la tuberculose sont survenus chez des patients dont le statut des cultures des expectorations à la dernière visite était « absence de négatation ». Les causes de décès chez les autres patients traités par SIRTURO étaient une intoxication alcoolique, une hépatite/cirrhose hépatique, un choc septique/une péritonite, un accident vasculaire cérébral et un accident de la route. Un des dix décès dans le groupe SIRTURO (celui par intoxication alcoolique) est survenu au cours des 24 semaines de traitement. Les neuf autres décès dans le groupe traité par SIRTURO sont survenus après la fin du traitement par SIRTURO (entre 86 et 911 jours après l'arrêt de traitement par SIRTURO ; médiane 344 jours). Le déséquilibre du nombre de décès observé entre les deux groupes de traitement est inexplicable. Aucun lien évident de causalité entre la survenue des décès et la négatation des cultures des expectorations, une rechute, une modification de la sensibilité aux autres médicaments utilisés pour traiter la

tuberculose, une infection par le virus de l'immunodéficience humaine ou la sévérité de la maladie, n'a pu être établi. Pendant l'essai, aucun antécédent d'allongement significatif de l'intervalle QT ou de dysrythmie cliniquement significative n'ont été mis en évidence chez les patients décédés.

Dans l'étude en ouvert de phase IIb (C209), 6,9 % (16/233) patients sont décédés. La cause de décès la plus fréquente, telle que rapportée par l'investigateur, était la tuberculose (9 patients). À l'exception d'un patient, tous ceux qui sont décédés de la tuberculose n'avaient pas obtenu de négativation ou avaient rechuté. Les causes du décès chez les patients restants étaient variées.

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 infection TB-MDR confirmée ou probable.

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, 53,3% étaient d'origine ethnique noire et 13,3% 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-MDR 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 - 10 ans), pesaient de 14 à 36 kg, et 60 % étaient de sexe féminin, 60 % étaient d'origine ethnique noire, 33 % blanche et 7 % 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-MDR 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 multirésistante due à *Mycobacterium tuberculosis* (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

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

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Les propriétés pharmacocinétiques de la bédaquiline ont été évaluées chez des sujets sains adultes et chez des patients âgés de 5 ans et plus atteints de tuberculose multirésistante. L'exposition à la bédaquiline était plus faible chez les patients atteints de tuberculose multirésistante que chez les sujets sains.

Absorption

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

Distribution

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

Biotransformation

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

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

La bédaquiline et M2 n'étaient pas *in vitro* des substrats de la P-gp. La bédaquiline était *in vitro* un faible substrat d'OCT1, d'OATP1B1 et d'OATP1B3, alors que M2 ne l'était pas. La bédaquiline n'était pas *in vitro* un substrat de MRP2 et BCRP. La bédaquiline 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 bédaquiline 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 bédaquiline sous forme inchangée était < 0,001% de la dose dans les essais cliniques, ce qui indique que la clairance rénale de la substance active sous forme inchangée est négligeable. Après avoir atteint la C_{max} , les concentrations de bédaquiline décroissent tri-exponentiellement. La demi-vie moyenne d'élimination terminale à la fois de la bédaquiline et du métabolite actif *N*-monodesméthyl (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 bédaquiline et de M2 à partir des tissus périphériques.

Populations particulières

Insuffisance hépatique

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

Insuffisance rénale

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

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

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 bédaquiline (ASC_{168h}) à la semaine 24 devrait être de 152 $\mu g \cdot h/mL$ (intervalle de prédiction à 90 % : 54,3-313 $\mu g \cdot h/mL$). Chez les patients pédiatriques pesant de 30 à 40 kg, l'exposition plasmatique moyenne à la bédaquiline (ASC_{168h}) à la semaine 24 devrait être plus élevée (moyenne 229 $\mu g \cdot h/mL$; intervalle de prédiction à 90 % : 68,0-484 $\mu g \cdot h/mL$) 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 bédaquiline (ASC_{168h}) à la semaine 24 devrait être de 165 $\mu g \cdot h/mL$ (intervalle de prédiction à 90% : 51,2-350 $\mu g \cdot h/mL$). 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 % : 39,7-249 $\mu g \cdot h/mL$).

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

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

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

Origine ethnique

Dans une analyse pharmacocinétique de population de patients tuberculeux traités par SIRTURO, l'exposition à la bédaquiline s'est révélée plus faible chez les patients d'origine ethnique noire que chez les patients d'autres origines. Cette faible exposition n'a pas été considérée comme cliniquement significative dans la mesure où, dans les essais cliniques, il n'a été observé aucune relation entre l'exposition à la bédaquiline et la réponse. De plus, dans les essais cliniques, les taux de réponse chez les patients ayant terminé la période de traitement par la bédaquiline étaient comparables entre les différentes origines ethniques.

Sexe

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

5.3 Données de sécurité préclinique

Les études de toxicologie chez l'animal ont été conduites avec une administration de 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 sujets atteints de TB-MDR 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 bédaquiline, 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 bédaquiline par ingestion de lait, sans être une conséquence de l'exposition *in utero*. Les concentrations de bédaquiline 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 bédaquiline (~0,7x la dose clinique) et de 10,5 et 16,3 µg.h/mL pour le métabolite N-monodesméthyle de la bédaquiline (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 bédaquiline 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

23/02/2023

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