

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

### 1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Диаквинолин, 100 мг, таблетки.

### 2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: бедаквилин.

Каждая таблетка содержит 100 мг бедаквилина (в виде фумарата).

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактоза (см. раздел 4.4).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

### 3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки.

Круглые двояковыпуклые таблетки белого или почти белого цвета.

### 4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

#### 4.1 Показания к применению

Препарат Диаквинолин показан к применению у взрослых и подростков (от 12 до 18 лет с массой тела не менее 30 кг) в составе комбинированной терапии туберкулеза легких, вызванного штаммами *Mycobacterium tuberculosis* с множественной лекарственной устойчивостью.

Препарат следует использовать в случае, когда не может быть назначен другой эффективный режим терапии при устойчивости возбудителя или непереносимости других антибактериальных препаратов.

#### 4.2. Режим дозирования и способ применения

##### Режим дозирования

Лечение должно осуществляться под непосредственным наблюдением специалиста, имеющего опыт лечения туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ-ТБ).

Бедаквилин необходимо применять в комбинации с не менее чем 3 препаратами, к которым *in vitro* доказана чувствительность штамма *Mycobacterium tuberculosis*, выделенного у пациента. Если результаты исследования лекарственной устойчивости *in vitro* отсутствуют,

бедаквилин необходимо применять в комбинации с 4 другими препаратами, к которым возможно сохранена чувствительность штамма *Mycobacterium tuberculosis*, выделенного у пациента. При выборе схемы и продолжительности приема противотуберкулезных препаратов резерва в составе комбинированной терапии лечащий врач должен руководствоваться государственными стандартами лечения туберкулеза, данными о лекарственной устойчивости микобактерий по региону с учетом лекарственной чувствительности штамма, выделенного от больного туберкулезом и данными клинико-рентгенологического обследования.

Рекомендуемый режим дозирования препарата Диаквинолин:

|                            |                                                                                                                                                                                                      |
|----------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Взрослые (18 лет и старше) | <p>1-2 неделя: 400 мг (4 таблетки по 100 мг) 1 раз в сутки, ежедневно;</p> <p>3-24 неделя: 200 мг (2 таблетки по 100 мг) 3 раза в неделю, с перерывом не менее 48 часов между приемом препарата.</p> |
|----------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

#### *Продолжительность лечения*

Общая продолжительность курса лечения бедаквилином составляет 24 недели.

Данных по применению бедаквилина с большей продолжительностью для лечения туберкулеза недостаточно.

У пациентов с широкой лекарственной устойчивостью продолжительность лечения с бедаквилином может быть увеличена только в индивидуальном порядке и при условии контроля за безопасностью терапии (нежелательными реакциями) (см. раздел 4.8).

#### *Пропуски приема препарата*

Пациенты должны быть предупреждены о необходимости приема бедаквилина в соответствии с указаниями врача. Необходимо подчеркнуть важность приема полного курса терапии.

При пропуске приема препарата в течение первых 2 недель лечения пропущенную дозу принимать не следует. Необходимо продолжать прием в обычном режиме.

При пропуске суточной дозы препарата начиная с 3-й недели (200 мг в сутки, 3 раза в неделю), следует принять пропущенную дозу как можно раньше, а затем продолжить прием в обычном режиме.

#### Особые группы пациентов

##### *Пожилые пациенты ( $\geq 65$ лет)*

Данные о применении бедаквилина у пожилых пациентов (n=2) ограничены (см. раздел 4.4).

##### *Пациенты с почечной недостаточностью*

Для пациентов с легкой или умеренной почечной недостаточностью коррекция дозы не требуется. Пациентам с тяжелой почечной недостаточностью (клиренс креатинина  $<30$  мл/мин) или терминальной стадией почечной недостаточности, требующей гемо- или перитонеального диализа, бедаквилин применять не рекомендовано (см. раздел 4.4).

#### *Пациенты с печеночной недостаточностью*

У пациентов с легкой или умеренной печеночной недостаточностью изменения в режиме дозирования бедаквилина не требуется. У пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью эффективность и безопасность не изучена и применять бедаквилин в данной группе пациентов не рекомендовано (см. раздел 4.4).

#### Дети

Безопасность и эффективность бедаквилина у детей до 12 лет и массой тела менее 30 кг не установлены (см. раздел 4.4).

Бедаквилин может быть включен в схему лечения подростков в возрасте 12 лет и старше с массой тела не менее 30 кг и подтвержденным или вероятным диагнозом МЛУ-ТБ, установленным на основании клинических признаков и симптомов легочного МЛУ-ТБ с учетом эпидемиологической ситуации и принимая во внимание международные/национальные руководства (см. раздел 4.1).

Режим дозирования для подростков в возрасте от 12 до 18 лет и массой тела не менее 30 кг не отличается от режима дозирования для взрослых.

#### Способ применения

Диаквинолин рекомендуется принимать внутрь во время еды, так как одновременный прием с пищей увеличивает биодоступность препарата (см. раздел 5.2). Таблетку бедаквилина рекомендуется проглатывать целиком, запивая водой.

### **4.3. Противопоказания**

Гиперчувствительность к бедаквилину или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.

### **4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении**

Лечение должно осуществляться под непосредственным наблюдением специалиста.

Отсутствуют клинические данные по использованию бедаквилина для лечения следующих заболеваний:

- экстрапульмональный туберкулез (например, туберкулез центральной нервной системы, костей);
- микобактериальные инфекции, кроме вызванных *Mycobacterium tuberculosis*;
- латентная инфекция, вызванная *Mycobacterium tuberculosis*

Клинические данные по применению бедаквилина в составе комбинированной терапии туберкулеза легких, вызванного бактериями *Mycobacterium tuberculosis*, чувствительными к препарату, отсутствуют.

#### Устойчивость к бедаквилину

Бедаквилин следует использовать только в соответствующей комбинированной схеме лечения МЛУ-ТБ, как это рекомендовано государственными стандартами лечения туберкулеза, для предотвращения развития резистентности к препарату.

#### Влияние на летальность

В клиническом исследовании C208 на протяжении 120 недель, в процессе которого бедаквилин принимался 24 недели в сочетании с фоновой терапией, в группе бедаквилина отмечено увеличение количества летальных исходов по сравнению с группой плацебо (см. раздел 5.1). Причина дисбаланса не установлена; признаки причинной взаимосвязи с лечением бедаквилином отсутствуют.

#### Влияние на сердечно-сосудистую систему

Бедаквилин удлиняет интервал QT. Необходимо выполнить электрокардиограмму перед началом лечения бедаквилином и далее не менее одного раза в месяц после начала лечения. Перед началом терапии необходимо определить уровень калия, кальция и магния в крови и при отклонении от нормы необходима коррекция. При удлинении интервала необходимо осуществлять контроль электролитов (см. разделы 4.5 и 4.8).

При одновременном применении бедаквилина с препаратами, удлиняющими интервал QT (включая деламанид и левофлоксацин) нельзя исключать аддитивный или синергетический эффект, который может приводить к удлинению интервала QT (см. раздел 4.5). Необходимо соблюдать осторожность при одновременном назначении бедаквилина с препаратами способными вызвать удлинение интервала QT. В случае совместного применения таких лекарственных препаратов с бедаквилином, необходимо проводить клинический мониторинг, в том числе регулярный мониторинг ЭКГ. В случае необходимости совместного применения клофазимина с бедаквилином рекомендуется клиническое наблюдение пациента, в том числе регулярный мониторинг ЭКГ (см. раздел 4.5). Не рекомендуется начинать прием бедаквилина пациентам со следующими состояниями, за исключением случаев, когда польза бедаквилина значительно превышает возможные риски:

- сердечная недостаточность;
- интервал QT с коррекцией по формуле Фредерика (QTcF) >450 мс (с подтверждением при повторном ЭКГ-исследовании);

- личный или семейный анамнез врожденного удлинения интервала QT или развитие аритмии по типу «torsade de pointes»;
- гипотиреоз, в том числе в анамнезе;
- брадиаритмия, в том числе в анамнезе;
- совместное применение с антибиотиками группы фторхинолонов, вызывающими значительное удлинение интервала QT (например, гатифлоксацин, моксифлоксацин, спарфлоксацин);
- гипокалиемия.

Прием бедаквилина необходимо прервать в случае, если у пациента развивается:

- клинически значимая желудочковая аритмия
- интервал QT с коррекцией по формуле Фредерика (QTcF) >500 мс (с подтверждением при повторном ЭКГ-исследовании).

При синкопальном состоянии необходимо сделать ЭКГ для определения удлинения интервала QT.

#### Влияние на функцию печени

В ходе клинических исследований при лечении бедаквилином в сочетании с фоновой терапией наблюдались повышенные показатели трансаминаз или повышение активности аминотрансфераз со значением общего билирубина  $\geq 2$ х верхней границы нормы (см. раздел 4.8). Пациентов необходимо наблюдать в течение курса лечения в виду того, что наблюдалось медленное повышение уровня печеночных ферментов с постепенным увеличением в течение 24 недель. Необходимо контролировать появление симптомов и результаты лабораторных тестов (АЛТ, АСТ, щелочная фосфатаза и билирубин) в начале терапии, ежемесячно в ходе лечения и при необходимости. В случае если АСТ и АЛТ в 5 раз превышает верхнюю границу нормы, необходимо пересмотреть режим лечения, а также необходимо прекратить лечение бедаквилином и/или любую фоновую терапию гепатотоксическими препаратами.

В ходе лечения бедаквилином следует избегать прием других гепатотоксических лекарственных препаратов и алкоголя, особенно пациентам с нарушенной функцией печени.

#### Совместное применение с другими лекарственными препаратами

##### *Индукторы CYP3A4*

Бедаквилин метаболизируется цитохромом CYP3A4. Совместный прием бедаквилина с лекарственными средствами, являющимися индукторами CYP3A4, может привести к снижению плазменной концентрации бедаквилина и уменьшить терапевтический эффект.

Следовательно, необходимо избегать систематического совместного применения бедаквилина с умеренными или сильными индукторами CYP3A4 (см. раздел 4.5).

#### *Ингибиторы CYP3A4*

Совместный прием бедаквилина с лекарственными средствами, являющимися умеренными или сильными ингибиторами CYP3A4, может привести к усилению системного воздействия бедаквилина, что может увеличить риск нежелательных реакций (см. раздел 4.5). Следовательно, необходимо избегать систематического совместного применения бедаквилина и умеренных или сильных ингибиторов CYP3A4 последовательно в течение 14 дней. При необходимости такого совместного применения, рекомендуется более частый мониторинг ЭКГ и показателей трансаминаз.

#### Применение бедаквилина у ВИЧ-инфицированных пациентов

Клинические данные по безопасности и эффективности применения бедаквилина совместно с антиретровирусными препаратами отсутствуют.

Клинические данные по эффективности бедаквилина у ВИЧ-инфицированных пациентов, не подвергающихся антиретровирусной терапии (АРТ), ограничены. У всех пациентов, участвующих в исследовании, количество клеток CD4+ превышало значение  $250 \times 10^6$  клеток/л (N = 22; см. раздел 4.5).

#### Вспомогательные вещества

#### *Непереносимость лактозы, дефицит лактазы*

Препарат Диаквинолин содержит лактозу. Пациенты с редкой наследственной непереносимостью галактозы, лактазной недостаточностью или глюкозо-галактозной мальабсорбцией не должны принимать данное лекарственное средство.

#### Дети

Предполагается, что у подростков с массой тела от 30 до 40 кг средняя экспозиция будет выше по сравнению со взрослыми пациентами (см. раздел 5.2). Это может быть связано с повышенным риском удлинения интервала или гепатотоксичности.

### **4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия**

Выведение бедаквилина *in vivo* полностью не охарактеризовано. CYP3A4 является основным изоферментом CYP, задействованным в метаболизме бедаквилина *in vitro* и формировании метаболита N-монодесметила (M2). Выведение бедаквилина с мочой незначительно. Бедаквилин и M2 не являются субстратами или ингибиторами Р-гликопротеина.

#### Индукторы CYP3A4

Экспозиция бедаквила может снизиться при совместном применении с индукторами CYP3A4.

В исследовании лекарственного взаимодействия бедаквила и рифампицина, применяемых однократно, у здоровых добровольцев AUC бедаквила снизилась на 52 % [90% ДИ (-57; -46)]. В связи с возможностью уменьшения терапевтического эффекта бедаквила по причине снижения его системного действия, следует избегать совместного применения препарата с умеренными или сильными индукторами CYP3A4 (например, эфавиренз, этравирин, рифамицины, включая рифампицин, рифапентин и рифабутин, карбамазепин, фенитоин, зверобой продырявленный (*Hypericum perforatum*)), назначаемыми системно.

#### Ингибиторы CYP3A4

Экспозиция бедаквила может повыситься при совместном применении с ингибиторами CYP3A4. При кратковременном совместном применении кетоконазола и бедаквила у здоровых добровольцев AUC бедаквила увеличилась на 22 % [90 % ДИ (12; 32)]. Более выраженное воздействие бедаквила может наблюдаться во время длительного совместного применения с кетоконазолом или другими ингибиторами CYP3A4. Клинические данные по безопасности при многократном применении бедаквила больше указанной дозы отсутствуют. В связи с потенциальным риском возникновения нежелательных реакций за счет увеличения терапевтического действия бедаквила, следует избегать длительного совместного применения (более 14 дней) бедаквила с умеренными или мощными ингибиторами CYP3A4 (ципрофлоксацин, эритромицин, флуконазол, кларитромицин, кетоконазол, ритонавир), назначаемыми системно. В случае необходимого совместного применения рекомендуется более частый мониторинг ЭКГ и активности «печеночных» трансаминаз (см. раздел 4.4).

#### Другие противотуберкулезные препараты

Совместное применение бедаквила с изониазидом/пиразинамидом у здоровых добровольцев не вызвало клинически значимых изменений AUC бедаквила, изониазида или пиразинамида. При совместном применении бедаквила с изониазидом или пиразинамидом коррекции дозы не требуется. В плацебо-контролируемом клиническом исследовании у пациентов с МЛУ ТБ не наблюдалось значительного влияния бедаквила на фармакокинетику этамбутола, канамицина, пиразинамида, офлоксацина или циклосерина при их совместном применении.

#### Антиретровирусные препараты

При изучении взаимодействия однократного приема бедаквила и многократного приема лопинавира/ритонавира AUC бедаквила увеличилась на 22 % [90 % ДИ (11; 34)]. Более



выраженное воздействие на содержание бемаквиллина в плазме может наблюдаться во время длительного совместного применения с лопинавиром/ритонавиром. Опубликованные данные о пациентах, проходивших лечение бемаквиллином в рамках лечения туберкулеза с лекарственной устойчивостью и антиретровирусной терапии, основанной на лопинавире/ритонавире, показали, что за 48 часов воздействие бемаквиллина (AUC) увеличивается приблизительно в два раза. Это увеличение происходит вероятнее всего из-за ритонавира. Если польза значительно превышает риски, бемаквиллин можно с осторожностью применять совместно с лопинавиром/ритонавиром. Увеличение содержания бемаквиллина в плазме предполагается при его применении совместно с другими усиленными ритонавиром ингибиторами протеазы ВИЧ. Следует отметить, что не рекомендуется изменять дозировку бемаквиллина в случаях комбинированной терапии с лопинавиром/ритонавиром или другими ингибиторами протеазы ВИЧ, усиливаемыми ритонавиром. Данные, подтверждающие уменьшенную дозу бемаквиллина в подобных случаях, отсутствуют.

Совместное применение однократного приема бемаквиллина и многократного приема невирапина не привело к клинически значимым изменениям содержания бемаквиллина в плазме крови. Клинические данные по совместному применению антиретровирусных препаратов и бемаквиллина у ВИЧ-инфицированных пациентов с МЛУ ТБ отсутствуют (см. раздел 4.4). Эфавиренз является умеренным индуктором активности CYP3A4, и его совместное применение с бемаквиллином может привести к снижению AUC бемаквиллина и потере активности, и, следовательно, не рекомендуется.

#### Препараты, удлиняющие интервал QT

Информация о возможном фармакодинамическом взаимодействии между бемаквиллином и препаратами, удлиняющими интервал QT, ограничена.

Наблюдался аддитивный или синергический эффект в отношении удлинения интервала при совместном применении бемаквиллина с препаратами, которые удлиняют интервал QT. В клиническом исследовании лекарственного взаимодействия кетоконазола и бемаквиллина после повторного совместного приема препаратов наблюдалось более значительное влияние на QTc, чем после повторного приема каждого из этих препаратов по отдельности. Аддитивный или синергический эффект в отношении удлинения интервала при совместном применении бемаквиллина с препаратами, которые удлиняют интервал не исключается.

Рекомендуется проводить периодический мониторинг (см. раздел 4.4).

#### Интервал QT и совместное применение клофазимина

В открытом исследовании 2b фазы на 24 неделе терапии у 17 взрослых пациентов, которые использовали в комбинации клофазимин среднее увеличение интервала QT с коррекцией



по формуле Фредерика (QTcF) было больше (среднее отклонение от стандартного значения 31,9 мс), чем у пациентов, не применяющих клофазимин в комбинации (среднее отклонение от стандартного значения 12,3 мс). (см. раздел 4.4).

#### Дети

Исследования лекарственного взаимодействия проводились только для взрослых пациентов.

### **4.6. Фертильность, беременность и лактация**

#### Беременность

Данные о применении бедаквилина беременными женщинами ограничены. В доклинических исследованиях прямой или косвенной репродуктивной токсичности выявлено не было. Применение препарата Диаквинолин при беременности возможно только в тех случаях, когда потенциальная польза для матери превышает риск для плода.

#### Лактация

Бедаквилин выделяется с грудным молоком.

В ограниченном количестве публикаций сообщалось о более высоких концентрациях бедаквилина в грудном молоке, чем в плазме крови матери. У одного ребенка, находящегося на грудном вскармливании, однократно была зафиксирована случайная концентрация бедаквилина в плазме крови, аналогичная концентрации бедаквилина в плазме крови матери; у матери определялась высокая концентрация бедаквилина в грудном молоке, при соотношении с концентрацией в плазме крови 14:1. Это согласуется с данными доклинических исследований. Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что системное воздействие бедаквилина у детей, находящихся на грудном вскармливании, может достигать уровней, аналогичных тем, которые наблюдались у кормящих матерей, получавших бедаквилин. Клиническая значимость этого воздействия неизвестна. Женщинам, получавшим бедаквилин, следует отказаться от грудного вскармливания.

#### Фертильность

Данные о воздействии бедаквилина на репродуктивную функцию человека отсутствуют. Лечение бедаквилином не влияло на спаривание или фертильность самок крыс, однако некоторые эффекты наблюдались у самцов крыс.

### **4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами**

При возникновении нежелательных реакций со стороны ЦНС (например, головокружение) на фоне применения бедаквилина пациентам рекомендуется воздержаться от управления автотранспортом и занятий другими потенциально опасными видами деятельности,

требующих повышенной концентрации внимания, быстроты психомоторных и двигательных реакций (см. раздел 4.8).

## 4.8. Нежелательные реакции

### Резюме профиля безопасности

Нежелательные реакции на бедаквилин были определены на основании обобщенных данных исследований (контролируемых и неконтролируемых) проведенных у 335 пациентов, получавших бедаквилин в сочетании с фоновой терапией противотуберкулезными лекарственными средствами. Наиболее частыми нежелательными реакциями (>10% пациентов) во время лечения были: тошнота (35,3 % в группе бедаквилин и 25,7 % в группе плацебо), боль в суставах (29,4 % и 20,0 % соответственно), головная боль (23,5 % и 11,4 %), рвота (20,6 % и 22,9 %) и головокружение (12,7 % и 11,4 % соответственно в группе бедаквилин и группе плацебо).

### Табличное резюме нежелательных реакций

Нежелательные реакции на бедаквилин, установленные во время контролируемых исследований с участием 102 пациентов, получающих лечение бедаквилином, приведены в таблице ниже. Нежелательные реакции на бедаквилин перечислены в соответствии с системами классов органов и частотой развития (очень часто ( $\geq 1/10$ ), часто ( $\geq 1/100$ , но  $<1/10$ ), нечасто ( $\geq 1/1000$ , но  $<1/100$ ), редко ( $\geq 1/10000$ , но  $<1/1000$ ), очень редко ( $<1/10000$ ), частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно)).

| Системно-органный класс                                         | Категория частоты | Нежелательные реакции             |
|-----------------------------------------------------------------|-------------------|-----------------------------------|
| Нарушения со стороны нервной системы                            | Очень часто       | Головная боль, головокружение     |
| Нарушения со стороны сердца                                     | Часто             | Удлинение интервала QT на ЭКГ     |
| Желудочно-кишечные нарушения                                    | Очень часто       | Тошнота, рвота                    |
|                                                                 | Часто             | Диарея                            |
| Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей              | Часто             | Повышение активности трансаминаз* |
| Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани | Очень часто       | Артралгия                         |
|                                                                 | Часто             | Миалгия                           |

\*повышение активности трансаминаз включает увеличение аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ); повышение активности ферментов печени; нарушение функции печени.

#### Сообщения о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза.

#### *Российская Федерация*

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения

Адрес: 109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1.

Телефон: +7 (800) 550 99 03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:

<https://www.roszdravnadzor.gov.ru/>

#### *Республика Беларусь*

Республиканское унитарное предприятие «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»

Адрес: 220037, г. Минск, Товарищеский пер., 2а

Телефон: +375 17 231-85-14

Факс: +375 17 252-53-58

Телефон отдела фармаконадзора: + 375 17 242 00 29

Электронная почта: rcpl@rceth.by, rceth@rceth.by

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»: <https://www.rceth.by/>

#### *Республика Казахстан*

«Национальный центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий»  
Комитета медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения  
Республики Казахстан

Адрес: 010000, г. Астана, ул. А. Иманова, 13 (БЦ «Нурсаулет 2»)

Телефон: +7 (7172) 235 135

Электронная почта: pharm@dari.kz

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»: <https://www.ndda.kz/>

#### *Кыргызская Республика*

Департамент лекарственных средств и медицинских изделий при Министерстве здравоохранения Кыргызской Республики

Адрес: 720044, г. Бишкек, ул. 3-я Линия, 25

Телефон: +996 (312) 21 92 88

Электронная почта: dlomt@pharm.kg

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»: <https://www.pharm.kg/>

#### *Республика Армения*

ГНКО «Центр экспертизы лекарств и медицинских технологий»

Адрес: 0051, г. Ереван, пр. Комитаса, 49/5

Телефон: (+374 10) 20-05-05, (+374 96) 22-05-05

Электронная почта: info@ampra.am, vigilance@pharm.am

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»: <https://www.pharm.am/>

### **4.9. Передозировка**

#### Симптомы

Информация о случаях намеренной или случайной острой передозировки бедаквилином отсутствует. В исследовании с участием 44 здоровых добровольцев, получавших однократно 800 мг бедаквилина, нежелательные реакции соответствовали тем, которые наблюдались при приеме рекомендуемой дозы (см. раздел 4.8).

#### Лечение

Опыт лечения острой передозировки бедаквилином отсутствует. В случае преднамеренной или случайной передозировки следует принимать общие меры поддержания основных жизненно важных функций и проводить ЭКГ-мониторинг интервала QT. Так как бедаквилин в значительной степени связывается с белками плазмы, эффективность диализа для удаления препарата из плазмы будет низкой. По возможности следует продолжать клиническое наблюдение за пациентом.

## **5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА**

### **5.1. Фармакодинамические свойства**

Фармакотерапевтическая группа: средства, активные в отношении микобактерий; противотуберкулезные средства; другие противотуберкулезные средства.

Код АТХ: J04AK05

#### Механизм действия

Бедаквилин относится к группе диарилхинолинов, новому классу противотуберкулезных соединений. Бактерицидное действие препарата обусловлено специфическим ингибированием протонной помпы АТФ-синтазы микобактерий (аденозин 5'-трифосфат-синтазы) - фермента, играющего основную роль в процессе клеточного дыхания *Mycobacterium tuberculosis*. Угнетение синтеза АТФ приводит к нарушению выработки энергии и, как результат, к гибели микробной клетки (делящихся и находящихся в покое микроорганизмов).

#### Фармакодинамические эффекты

Бедаквилин активен в отношении лекарственно-чувствительных и лекарственно-устойчивых (в том числе с множественной и широкой лекарственной устойчивостью) штаммов *Mycobacterium tuberculosis* с минимальной ингибирующей концентрацией (МИК) в диапазоне  $\leq 0,008$ — $0,12$  мкг/л.

Не предполагается, что метаболит N-монодесметила (М2) оказывает значительное воздействие на клиническую эффективность, учитывая пониженный средний уровень воздействия у человека (от 23% до 31%) и пониженную противомикобактериальную активность (в 3-6 раз ниже) по сравнению с исходным веществом.

Внутриклеточная бактерицидная активность бедаквилина в первичных перитонеальных макрофагах и макрофагоподобных клеточных линиях была выше, чем внеклеточная активность. Бедаквилин также оказывает бактерицидное воздействие на дремлющие (находящиеся в покое) туберкулезные микобактерии. На мышинной модели, разработанной для изучения туберкулезной инфекции, бедаквилин продемонстрировал бактерицидную и стерилизующую активность.

Бедаквилин обладает бактериостатической активностью в отношении многих нетуберкулезных микобактерий. *Mycobacterium xenopi*, *Mycobacterium novocastrense*, *Mycobacterium shimoidei* и немикобактериальные виды считаются устойчивыми к действию бедаквилина.

#### *Взаимодействие фармакокинетических и фармакодинамических свойств*

Взаимодействие фармакокинетических и фармакодинамических свойств у пациентов не наблюдалось в пределах диапазона концентрации, достигаемой при приеме терапевтической дозы.

#### *Механизмы развития резистентности*

Механизмы приобретенной резистентности, влияющие на МИК бедаквилина, включают мутации в гене *atpE*, кодирующем АТФ-синтазу-мишень, и гене *Rv0678*, регулирующем экспрессию *MmpS5-MmpL5* эффлюксной помпы. Целевые мутации, созданные в ходе

доклинических исследований, привели к 8-133-кратному увеличению МИК бедаквилина, в результате чего диапазон МИК составил 0,25-4,0 мкг/л. Мутации, основанные на активации эффлюксной помпы, наблюдались в доклинических и клинических штаммах. Это привело к 2-8-кратному увеличению МИК бедаквилина, в результате чего диапазон МИК составил 0,25-0,50 мкг/л. Изоляты с эффлюксным механизмом резистентности также менее чувствительны к клоfazимину.

Большинство штаммов, фенотипически резистентных к бедаквилину, обладают перекрестной устойчивостью к клоfazимину. Штаммы, резистентные к клоfazимину, могут сохранять чувствительность к бедаквилину.

Вклад изначально высокого уровня МИК бедаквилина, изначально наличия мутаций Rv0678 и/или увеличенного МИК бедаквилина на микробиологические результаты представляется неясным, в связи с малым количеством таких случаев в клинических исследованиях II фазы.

#### *Предельные значения при проверке чувствительности*

Клинические микробиологические лаборатории по необходимости должны предоставлять врачам результаты проверки чувствительности *in vitro* для противомикробных препаратов, используемых в больницах, в качестве периодических отчетов, описывающих профиль чувствительности нозокомиальных и внебольничных патогенов. Эти отчеты должны способствовать выбору комбинации противомикробных препаратов для проведения терапии.

#### *Предельные значения*

Предельные значения МИК приведены ниже:

Наивысшее значение МИК в распределении МИК микроорганизмов немутантного типа (ECOFF) - 0,25 мкг/л.

Границы классификации устойчивости микроорганизмов:

$C \leq 0,25$  мг/л;

$U > 0,25$  мг/л,

C = чувствительные; U = устойчивые.

#### **Чувствительные виды**

*Mycobacterium tuberculosis*

#### **По определению устойчивые микроорганизмы**

*Mycobacterium xenopi*

*Mycobacterium novocastrense*

*Mycobacterium shimoidei*

Немикобактериальные виды

## 5.2. Фармакокинетические свойства

Оценка фармакокинетических свойств бедаквилина проводилась у взрослых здоровых добровольцев и взрослых пациентов, инфицированных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью. Экспозиция бедаквилина у пациентов, инфицированных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью была ниже, чем у здоровых добровольцев.

### Абсорбция

При пероральном приеме отмечена высокая абсорбция бедаквилина. Максимальная концентрация в плазме ( $C_{max}$ ) достигается приблизительно через 5 часов после приема препарата.  $C_{max}$  и площадь под кривой «концентрация-время» (AUC) увеличиваются пропорционально возрастанию дозы вплоть до самых высоких исследованных доз (700 мг в сутки однократно и 400 мг в несколько приемов). Наибольшая биодоступность достигается при приеме с пищей, которая примерно в 2 раза превышает биодоступность при приеме натощак. Таким образом, для повышения биодоступности бедаквилин следует принимать во время еды.

### Распределение

Связывание с белками плазмы составляет > 99,9 % для всех исследованных видов, включая человека. Связывание с белками плазмы метаболита N-монодесметила (M2) у человека составляет не менее 99,8 %. У животных бедаквилин и его активный метаболит N-монодесметила (M2) активно распределялся в большинстве тканей, однако проникновение в мозг было на незначительном уровне.

### Биотрансформация

Основным изоферментом CYP, участвующим в метаболизме бедаквилина и образовании M2 *in vitro*, является CYP3A4.

В исследованиях *in vitro* бедаквилин не оказывал значимого воздействия на активность каких-либо из исследованных изоферментов CYP450 (не ингибирует CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8/9/10, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4, CYP3A4/5 и CYP4A и не индуцирует активность CYP1A2, CYP2C9 или CYP2C19). В исследованиях *in vitro* бедаквилин и N-монодезметил (M2) не являлись субстратами P-гликопротеина.

Бедаквилин, в отличие от M2, представлял собой слабый субстрат OCT1, OATP1B1 и OATP1B3 в исследованиях *in vitro*. Бедаквилин и M2 в клинически значимых концентрациях не ингибировали транспортеры P-гликопротеин, OATP1B1, OATP1B3, BCRP, OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, MATE1 и MATE2 в исследованиях *in vitro*.



Исследование *in vitro* показало, что бемаквиллин в концентрациях, достигаемых в кишечнике после перорального применения, может ингибировать BCRP. Клиническая значимость не установлена.

#### Элиминация

Бемаквиллин выводится из организма главным образом через кишечник. В клинических исследованиях выведение неизмененного бемаквиллина почками составило  $\leq 0,001$  % от введенной дозы, что свидетельствует о незначительном почечном клиренсе неизмененного препарата. После достижения  $C_{\max}$  концентрация бемаквиллина в плазме снижается триэкспоненциальным образом. Терминальный период полувыведения ( $T_{1/2 \text{ терм}}$ ) бемаквиллина и М2 составляет около 5 месяцев (в среднем от 2 до 8 месяцев), что, вероятно, отражает медленное высвобождение бемаквиллина и М2 из периферических тканей.

#### Фармакокинетика у отдельных групп пациентов

##### *Пациенты с недостаточностью функции печени*

После однократного приема бемаквиллина (400 мг) у 8 пациентов с умеренным нарушением функции печени (класс В по шкале Чайлд-Пью),  $AUC_{672 \text{ ч}}$  для бемаквиллина и М2 была на 19 % ниже по сравнению со здоровыми добровольцами. Коррекция дозы для пациентов с легким или умеренным нарушением функции печени не требуется. Фармакокинетика бемаквиллина у пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью не изучалась (см. раздел 4.2 и 4.4).

##### *Пациенты с недостаточностью функции почек*

Бемаквиллин исследовали главным образом среди пациентов с нормальной функцией почек. Выведение неизмененного бемаквиллина через почки незначительно ( $< 0,001$  %). По результатам популяционного фармакокинетического анализа пациентов, получавших по 200 мг бемаквиллина три раза в неделю, клиренс креатинина (диапазон 40-227 мл/мин) не оказывал влияния на фармакокинетические параметры бемаквиллина. Поэтому предполагается, что почечная недостаточность легкой или умеренной степени не будет иметь клинически значимое влияние на фармакокинетику бемаквиллина. У пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (клиренс креатинина  $< 30$  мл/мин) или терминальной стадией почечной недостаточности с необходимостью применения гемодиализа или перитонеального диализа концентрация препарата может увеличиваться за счет изменения всасывания, распределения и метаболизма препарата на фоне нарушения функции почек. Так как бемаквиллин в значительной степени связывается с белками плазмы, то количество бемаквиллина, удаляемого при проведении процедуры гемодиализа или перитонеального диализа, будет низким (см. разделы 4.2 и 4.4).

#### *Пожилые пациенты ( $\geq 65$ лет)*

Данные о фармакокинетике бедаквилина у пациентов, с диагнозом туберкулез легких, в возрасте 65 лет и старше ограничены ( $n=2$ ).

Исследование фармакокинетических свойств бедаквилина в группе пациентов, инфицированных туберкулезом (возрастной диапазон от 18 до 68 лет), не выявило влияние возраста на фармакокинетические свойства бедаквилина.

#### *Этническая принадлежность*

По результатам популяционного фармакокинетического анализа пациентов с диагнозом туберкулез легких, получающих лечение бедаквилином, была установлена более низкая экспозиция бедаквилина у пациентов негроидной расы по сравнению с пациентами других рас. Описанная пониженная экспозиция не рассматривалась как клинически значимая ввиду отсутствия четкой связи между экспозицией бедаквилина и ответом на терапию. Кроме того, частота положительных ответов у пациентов разных рас, прошедших курс лечения бедаквилином, была сопоставимой.

#### *Пол*

По результатам популяционного фармакокинетического анализа пациентов с диагнозом туберкулез легких, получающих лечение бедаквилином, не установлено связанных с полом клинически значимых различий в фармакокинетике бедаквилина.

#### Дети

Ожидаемая средняя экспозиция бедаквилина в плазме крови ( $AUC_{168\text{ ч}}$ ) на 24 неделе — 178 мкг\*ч/мл (90 % интервал прогнозирования: 55,8-383 мкг\*ч/мл) у подростков в возрасте от 12 до 18 лет с массой тела не менее 30 кг при применении бедаквилина в дозе, используемой у взрослых (400 мг 1 раз в сутки в течение первых двух недель и 200 мг 3 раза/неделю в течение следующих 22 недель). У подростков с массой тела от 30 до 40 кг ожидаемая средняя экспозиция бедаквилина в плазме крови ( $AUC_{168\text{ h}}$ ) на 24 неделе в среднем: 224 мкг\*ч/мл; 90 % интервал прогнозирования: 77,4-474 мкг\*ч/мл) по сравнению со взрослыми пациентами. Ожидаемая средняя экспозиция бедаквилина в плазме крови ( $AUC_{168\text{ h}}$ ) на 24 неделе у взрослых - 127 мкг\*ч/мл (90 % интервал прогнозирования: 39,7-249 мкг\*ч/мл).

Фармакокинетика бедаквилина у детей в возрасте до 14 лет или с массой тела менее 38 кг не оценивалась.

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА**

### **6.1. Перечень вспомогательных веществ**

лактозы моногидрат

целлюлоза микрокристаллическая (тип 102)

кроскармеллоза натрия

гипромеллоза

полисорбат 80

кремния диоксид коллоидный

магния стеарат

## **6.2. Несовместимость**

Не применимо.

## **6.3. Срок годности (срок хранения)**

2 года.

## **6.4. Особые меры предосторожности при хранении**

Хранить при температуре не выше 25 °С.

## **6.5. Характер и содержание первичной упаковки**

По 188 таблеток в банку полимерную из полиэтилентерефталата (ПЭТ), закрытую завинчивающейся крышкой из полиэтилена высокой плотности с контролем первого вскрытия или во флакон из полиэтилена высокой плотности, укупоренный крышкой полипропиленовой с системой защиты от вскрытия детьми.

На каждую банку или флакон наклеивают этикетку самоклеящуюся.

1 банку или 1 флакон вместе с листком-вкладышем помещают в пачку картонную.

По 10 таблеток в упаковку контурную ячейковую (блистер) из многослойного материала ОПА/Ал/ПВХ (ориентированный полиамид/алюминий/ поливинилхлорид) и фольги алюминиевой.

1 упаковку контурную ячейковую (блистер) вместе с листком-вкладышем помещают в пачку картонную.

## **6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата, и другие манипуляции с препаратом**

Особые требования отсутствуют.

## **7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ**

Российская Федерация

ООО «Джодас Экспоим»

140200, Московская обл., г. Воскресенск, ул. Московская, д. 45м, офис 4.

Телефон: +7 (499) 503-01-92, +7 (980) 194-89-33

E-mail: [info@jodas.ru](mailto:info@jodas.ru)

### **7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения.**

Претензии потребителей направлять по адресу:

#### **Российская Федерация**

ООО «Джодас Экспоим»

140200, Московская обл., г. Воскресенск, ул. Московская, д. 45м, офис 4.

Телефон: +7 (499) 503-01-92, +7 (980) 194-89-33

E-mail: [info@jodas.ru](mailto:info@jodas.ru)

#### **Республика Беларусь**

ЗАО «ДживаФарм», 220024, г. Минск, ул. Бабушкина, д. 13, к. 313

Тел.: (+375 33) 917-49-05.

e-mail: [djivapharm@gmail.com](mailto:djivapharm@gmail.com)

#### **Республика Казахстан**

ТОО «Prime Asia», 050000, г. Алматы, мкр-н Нур Алатау, ул. Темирбек Кожакеев, дом 70.

Тел.: +7 (702) 822 50 01.

E-mail: [Primeasiallckz@gmail.com](mailto:Primeasiallckz@gmail.com).

#### **Кыргызская Республика**

ОсОО «Медсервис.KG», 720051, г. Бишкек, ул. Курманжан Датка, д. 131-133.

Тел.: +996 312 36-90-39.

E-mail: [medservice.kg@mail.ru](mailto:medservice.kg@mail.ru).

#### **Республика Армения**

ООО «Рудиум Традинг», г. Ереван, ул. Кочарян, д. 18/52.

Тел.: +37495663668.

E-mail: [rodiumtrading@gmail.com](mailto:rodiumtrading@gmail.com).

## **8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ**

## **9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)**

Дата первой регистрации:

## **10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА**

Общая характеристика лекарственного препарата Диаквинолин доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» <https://ees.eaeunion.org>.