

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Сиртуро, 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, с выдавленной надписью «Т» над «207» на одной стороне и «100» на другой стороне.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Препарат Сиртуро показан к применению у взрослых и детей (в возрасте от 5 до 18 лет и весом не менее 15 кг) в составе комбинированной терапии туберкулеза легких, вызванного штаммами *Mycobacterium tuberculosis* с множественной лекарственной устойчивостью.

4.2. Режим дозирования и способ применения

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

Режим дозирования

Бедаквилин необходимо применять в комбинации с другими лекарственными средствами, к которым *in vitro* доказана чувствительность штамма *Mycobacterium tuberculosis*, выделенного у пациента.

Рекомендуемый режим дозирования бедаквилина		
Взрослые (18 лет и старше)	1–2 неделя	400 мг (4 таблетки по 100 мг) 1 раз в сутки, ежедневно
	3–24 неделя	200 мг (2 таблетки по 100 мг) 3 раза в неделю, с перерывом не менее 48 часов между приемом препарата

Продолжительность лечения

Общая продолжительность курса лечения бедаквилином составляет 24 недели.

Если лечение бедаквилином необходимо продолжить более 24 недель, то терапия может быть продолжена до 40 недель у взрослых в дозе 200 мг три раза в неделю.

Пропуск дозы

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.

Общая доза бедаквилина в течение 7-дневного периода не должна превышать рекомендуемую еженедельную дозу (с интервалом не менее 24 часов между каждым приемом).

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста

Данные о применении бедаквилина у пожилых пациентов (n = 2) ограничены (см. раздел 5.2.).

Пациенты с нарушением функции почек

Для пациентов с легкой или средней степенью почечной недостаточности коррекции дозы не требуется. Пациентам с тяжелой почечной недостаточностью (клиренс креатинина < 30 мл/мин) или терминальной стадией почечной недостаточности, требующей гемо- или перитонеального диализа, бедаквилин следует применять с осторожностью (см. раздел 5.2.).

Пациенты с нарушением функции печени

У пациентов с легкой или средней степенью печеночной недостаточности изменения в режиме дозирования бедаквилина не требуется. У пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью эффективность и безопасность не изучены, и применять бедаквилин в данной группе пациентов не рекомендовано (см. разделы 4.4., 5.2.).

Дети

Дети в возрасте 12 лет и старше с массой тела не менее 30 кг

Режим дозирования для детей в возрасте 12 лет и старше с массой тела не менее 30 кг не отличается от режима дозирования для взрослых.

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.).

Дети в возрасте до 12 лет и массой тела менее 30 кг

Безопасность и эффективность бедаквилина у детей до 5 лет и массой тела менее 15 кг не установлены (см. разделы 4.4., 5.2.).

Бедаквилин может быть включен в схему лечения детей в возрасте от 5 лет и старше и весом не менее 15 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.).

Рекомендуемая дозировка бедаквилина для детей (от 5 до 18 лет) рассчитывается на основе массы тела

Масса тела	1–2 неделя	3–24 неделя
Более или равно 15 кг и менее 20 кг	160 мг 1 раз в сутки, ежедневно	80 мг 3 раза в неделю, с перерывом не менее 48 часов между приемом препарата
Более или равно 20 кг и менее 30 кг	200 мг (2 таблетки по 100 мг) 1 раз в сутки, ежедневно	100 мг (1 таблетка) 3 раза в неделю, с перерывом не менее 48 часов между приемом препарата
Более или равно 30 кг	400 мг (4 таблетки по 100 мг) 1 раз в сутки, ежедневно	200 мг (2 таблетки по 100 мг) 3 раза в неделю, с перерывом не менее 48 часов между приемом препарата

Способ применения

Внутрь.

Препарат Сиртуро рекомендуется принимать во время еды, так как одновременный прием с пищей увеличивает биодоступность препарата (см. раздел 5.2.).

Таблетку 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 препарат Сиртуро принимался 24 недели в сочетании с фоновой терапией, в группе препарата Сиртуро отмечено увеличение количества летальных исходов по сравнению с группой плацебо. Причина дисбаланса не установлена; признаки причинной взаимосвязи с лечением препаратом Сиртуро отсутствуют.

Влияние на сердечно-сосудистую систему

Бедаквилин может удлинять 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 QT

необходимо осуществлять контроль электролитов (см. разделы 4.5 и 4.8).

При одновременном применении беквизина с препаратами, удлиняющими интервал QT (включая клофазимин, делагид и фторхинолоны), нельзя исключать аддитивный или синергетический эффект, который может приводить к удлинению интервала QT (см. раздел 4.5.). Необходимо соблюдать осторожность при одновременном назначении беквизина с препаратами, способными вызвать удлинение интервала QT. В случае совместного применения таких лекарственных препаратов с беквизином необходимо проводить клинический мониторинг, в том числе регулярный мониторинг ЭКГ. В случае необходимости совместного применения клофазимина с беквизином рекомендуется клиническое наблюдение пациента, в том числе регулярный мониторинг ЭКГ (см. раздел 4.5.). Не рекомендуется начинать прием беквизина пациентам со следующими состояниями, за исключением случаев, когда польза беквизина 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, гатифлоксацином, моксифлоксацином, спарфлоксацином);
- гипокалиемия.

Прием беквизина 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 беквизином в сочетании с фоновой терапией наблюдались повышенные показатели трансаминаз или повышение активности

аминотрансфераз со значением общего билирубина ≥ 2 х верхней границы нормы (см. раздел 4.8.). Пациентов необходимо наблюдать в течение курса лечения ввиду того, что наблюдалось медленное повышение уровня печеночных ферментов с постепенным увеличением в течение 24 недель. Необходимо контролировать появление симптомов и результаты лабораторных тестов (аланинаминотрансферазу (АЛТ), аспартатаминотрансферазу (АСТ), щелочную фосфатазу и билирубин) в начале терапии, ежемесячно в ходе лечения и при необходимости. В случае, если АСТ и АЛТ в 5 раз превышают 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 приема других гепатотоксических лекарственных препаратов и алкоголя, особенно пациентам с нарушенной функцией печени.

Совместное применение с другими лекарственными препаратами

Индукторы изофермента CYP3A4

Бедаквилин метаболизируется изоферментом CYP3A4. Совместный прием бедаквилина с лекарственными средствами, являющимися умеренными или сильными индукторами изофермента CYP3A4, может привести к снижению плазменной концентрации бедаквилина и уменьшить терапевтический эффект. Следовательно, необходимо избегать систематического совместного применения бедаквилина с умеренными или сильными индукторами изофермента CYP3A4 (см. раздел 4.5.).

Вспомогательные вещества

Лактоза

Пациентам с редко встречающейся наследственной непереносимостью галактозы, дефицитом лактазы лопарей или глюкозо-галактозной мальабсорбцией не следует принимать этот препарат.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Выведение бедаквилина *in vivo* полностью не охарактеризовано. Изофермент 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 изофермента CYP3A4

Экспозиция бекдаквилина может снизиться при совместном применении с индукторами изофермента CYP3A4.

В исследовании лекарственного взаимодействия бекдаквилина и рифампицина, применяемых однократно, у здоровых добровольцев площадь под кривой «концентрация – время» (AUC) бекдаквилина снизилась на 52 % [90 % ДИ (–57; –46)]. В связи с возможностью уменьшения терапевтического эффекта бекдаквилина по причине снижения его системного действия, следует избегать совместного применения препарата с умеренными или сильными индукторами изофермента CYP3A4 (например, эфавирензом, этравирином, рифамицинами, включая рифампицин, рифапентин и рифабутин, карбамазепином, фенитоином, зверобоем продырявленным (*Hypericum perforatum*)), назначаемыми системно.

В исследовании фазы III совместное применение слабого индуктора CYP3A4 невирапина и бекдаквилина в составе комбинированной терапии в течение до 40 недель у пациентов с ко-инфекцией ВИЧ и туберкулезом привело к небольшому снижению средней экспозиции бекдаквилина (AUC) по сравнению с подгруппой без коинфекции ВИЧ. Однако эта разница в экспозиции не была связана со снижением терапевтического эффекта. Поэтому при совместном применении бекдаквилина со слабыми индукторами CYP3A4 корректировки дозы не требуется.

Ингибиторы изофермента CYP3A4

Совместный прием бекдаквилина и ингибиторов CYP3A4 не оказывает клинически значимого влияния на воздействие бекдаквилина. Поэтому совместное применение бекдаквилина и ингибиторов CYP3A4 допускается, и корректировки дозы не требуется.

Краткосрочное совместное применение бекдаквилина и кетоконазола (сильного ингибитора CYP3A4) у здоровых взрослых увеличило среднюю экспозицию бекдаквилина (AUC) на 22 % [90 % ДИ (12; 32)]. У здоровых взрослых 10 дней совместного приема другого сильного ингибитора CYP3A4, кларитромицина, с однократной дозой бекдаквилина увеличили среднюю экспозицию бекдаквилина (AUC) на 14 % [90 % ДИ (9; 19)]. Более выраженное влияние на бекдаквилин может наблюдаться при длительном совместном применении ингибиторов CYP3A4.

В исследовании фазы III длительное совместное применение бекдаквилина в составе

комбинированной терапии и лопинавира/ритонавира у пациентов с коинфекцией ВИЧ привело к небольшому увеличению средней экспозиции бедаквилина на 24-й неделе по сравнению с подгруппой без коинфекции ВИЧ. Корректировки дозы не требуется.

В открытом исследовании фазы IIb длительное совместное применение клофазимина и бедаквилина в составе комбинированной терапии в течение до 24 недель не повлияло на экспозицию бедаквилина (см. раздел 4.4.).

Другие противотуберкулезные препараты

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

Препараты, удлиняющие интервал QT

Наблюдался аддитивный или синергический эффект в отношении удлинения интервала QT при совместном применении бедаквилина с препаратами, которые удлиняют интервал QT. В клиническом исследовании лекарственного взаимодействия кетоконазола и бедаквилина 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 QT при совместном применении бедаквилина с препаратами, которые удлиняют интервал QT, не исключается. Рекомендуется проводить периодический мониторинг (см. раздел 4.4.).

Интервал QT и совместное применение клофазимина

В открытом исследовании фазы IIb 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 Сиртуро 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, получающим 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 центральной нервной системы (например, головокружения) на фоне применения бедаквилина пациентам рекомендуется воздержаться от управления транспортными средствами и занятий другими потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания, быстроты психомоторных и двигательных реакций (см. раздел 4.8.).

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Нежелательные реакции на препарат Сиртуро были определены на основании обобщенных данных исследований (контролируемых и неконтролируемых), проведенных у 335 пациентов, получавших препарат Сиртуро в течение 8 или 24 недель в сочетании с фоновой терапией противотуберкулезными лекарственными средствами. В ходе исследований фазы III с активным контролем, включавших 354 пациента, получавшего бедаквилин в течение 40 или 28 недель, новых побочных реакций выявлено не было. В этих исследованиях пациенты также получали бедаквилин в сочетании с другими антимикобактериальными препаратами. Наиболее частыми побочными реакциями ($> 10,0\%$ пациентов), зарегистрированными во время лечения препаратом Сиртуро, были: удлинение интервала QT (61 % в группе Сиртуро по сравнению с 56 % в контрольной группе), тошнота (54 % по сравнению с 63 %), рвота (54 % по сравнению с 62 %), артралгия (45 % по сравнению с 33 %), повышение уровня трансаминаз (30 % по сравнению с 29 %), головокружение (18 % по сравнению с 21 %) и головная боль (17 % по сравнению с 18 %).

Табличное резюме нежелательных реакций

Нежелательные реакции перечислены ниже в соответствии с классификацией по основным системам и органам и частоте встречаемости, которая была определена в соответствии с классификацией Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ): очень часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$); нечасто ($\geq 1/1\,000$, но $< 1/100$); редко ($\geq 1/10\,000$, но $< 1/1\,000$); очень редко ($< 1/10\,000$); частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

Системно-органный класс	Частота ^a	Нежелательные реакции
Нарушения со стороны нервной системы	Очень часто	Головная боль, головокружение
Нарушения со стороны сердца	Очень часто	Удлинение интервала QT на ЭКГ ^d
Желудочно-кишечные нарушения	Очень часто	Тошнота, рвота
	Часто	Диарея
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	Очень часто	Повышение активности трансаминаз ^{b,c}
Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани	Очень часто	Артралгия
	Часто	Миалгия

^a частота, полученная из исследования фазы III STREAM; 40-недельное, полностью пероральное лечение бедаквилином, левофлоксацином, клофазимином, этамбутолом и пиразинамидом, дополненное высокими дозами изониазида и протионамида в первые 16 недель (интенсивная фаза).

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

^c частота повышения трансаминаз в контролируемом исследовании фазы IIb была обычной (6,9 % в группе

Сиртуро и 1 % в группе плацебо-контроля).

^d частота удлинения интервала QT в исследовании фазы Ib была обычной (2,9 % в группе SIRTURO и 3,8 % в группе плацебо-контроля).

Сообщение 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 Армения

«ЦЕНТР ЭКСПЕРТИЗЫ ЛЕКАРСТВ И МЕДИЦИНСКИХ ТЕХНОЛОГИЙ» ГНКО

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

Телефон: +374 (60) 83-00-73

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

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

Республика Беларусь

Республиканское унитарное предприятие «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»

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

Телефон: + 375 (17) 242-00-29

Электронная почта: rcpl@rceth.by

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»: www.rceth.by

Республика Казахстан

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

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

Телефон: +7 (7172) 23-51-35

Электронная почта: pdlc@dari.kz, Farm@dari.kz

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»: <http://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) 21-92-78, (0800) 800-26-26

Факс: +996 (312) 21-05-08

Электронная почта: dlomt@pharm.kg, dlsmi@pharm.kg

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

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 для поддержания основных жизненно важных функций и проводить ЭКГ-мониторинг интервала QT. Дальнейшее лечение должно осуществляться в соответствии с клиническими показаниями. 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).

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/мл.

Не предполагается, что 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*, *Mycobacterium flavescens* 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 мг/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 (ЕСOFF) – 0,25 мг/л.

Границы классификации устойчивости микроорганизмов:

$Ч \leq 0,25$ мг/л;

$У > 0,25$ мг/л;

Ч = чувствительные;

У = устойчивые.

Чувствительные виды

Mycobacterium tuberculosis

По определению устойчивые микроорганизмы

Mycobacterium xenopi

Mycobacterium novocastrense

Mycobacterium shimoidei

Mycobacterium flavescens

Немикобактериальные виды

5.2. Фармакокинетические свойства

Оценка фармакокинетических свойств бедаквилина проводилась у здоровых взрослых и у пациентов в возрасте 5 лет и старше с активным туберкулезом. Экспозиция бедаквилина у пациентов, инфицированных МЛУ-ТБ 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 AUC увеличиваются пропорционально возрастанию дозы вплоть до самых высоких исследованных доз (700 мг в сутки однократно и 400 мг один раз в день в течение 14 дней). 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 M2 у человека составляет не менее 99,8 %. У животных бедаквилин и его активный метаболит N-монодесметила (M2) активно распределялись в большинстве тканей, однако проникновение в мозг было на незначительном уровне.

Биотрансформация

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

В исследованиях *in vitro* бемаквилин не оказывал значимого воздействия на активность каких-либо из исследованных изоферментов CYP450 (не ингибирует изоферменты 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* бемаквилин и N-монодесметил (M2) не являлись субстратами P-гликопротеина.

Бемаквилин, в отличие от M2, представлял собой слабый субстрат OCT1, OATP1B1 и OATP1B3 в исследованиях *in vitro*. Бемаквилин 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 бемаквилин в концентрациях, достигаемых в кишечнике после перорального применения, может ингибировать BCRP. Клиническая значимость не установлена.

Элиминация

Бемаквилин выводится из организма главным образом через кишечник. В клинических исследованиях выведение неизмененного бемаквилина почками составило $\leq 0,001\%$ от введенной дозы, что свидетельствует о незначительном почечном клиренсе неизмененного препарата. После достижения $C_{\max}$ концентрация бемаквилина в плазме снижается триэкспоненциальным образом. Терминальный период полувыведения ($T_{1/2 \text{ терм}}$) бемаквилина и M2 составляет около 5 месяцев (в среднем от 2 до 8 месяцев), что, вероятно, отражает медленное высвобождение бемаквилина и M2 из периферических тканей.

Особые группы пациентов

Пациенты с нарушением функции печени

После однократного приема бемаквилина (400 мг) у 8 пациентов со средней степенью нарушения функции печени (класс В по шкале Чайлд-Пью) AUC_{672h} для бемаквилина и M2 была на 19 % ниже по сравнению со здоровыми добровольцами. Коррекции дозы для пациентов с легкой или средней степенью нарушения функции печени не требуется. Фармакокинетика бемаквилина у пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью не изучалась (см. разделы 4.2., 4.4.).

Пациенты с нарушением функции почек

Бемаквилин исследовали главным образом среди пациентов с нормальной функцией почек. Выведение неизмененного бемаквилина через почки незначительно ($< 0,001\%$).

По результатам популяционного фармакокинетического анализа пациентов, получавших по 200 мг бедаквилина три раза в неделю, клиренс креатинина (диапазон 40–227 мл/мин) не оказывал влияния на фармакокинетические параметры бедаквилина. Поэтому предполагается, что почечная недостаточность легкой или средней степени не будет иметь клинически значимого влияния на фармакокинетику бедаквилина. 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 бедаквинин в значительной степени связывается с белками плазмы, то количество бедаквилина, удаляемого при проведении процедуры гемодиализа или перитонеального диализа, будет низким (см. разделы 4.2., 4.4.).

Пациенты пожилого возраста

В популяционном фармакокинетическом анализе пациентов с туберкулезом, получавших лечение бедаквилином, влияния возраста на фармакокинетику бедаквилина не было обнаружено.

У пяти пациентов в возрасте от 65 до 69 лет системное воздействие бедаквилина было аналогичным таковому у других взрослых.

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 фармакокинетику бедаквилина.

Дети

У детей в возрасте от 5 до 18 лет и весом от 15 до 30 кг средняя плазменная экспозиция

бедаквилина (AUC_{168h}) на 24-й неделе, как ожидается, составит 152 мкг·ч/мл (90%-й интервал прогнозирования: от 54,3 до 313 мкг·ч/мл) при лечении в соответствии с рекомендуемым режимом дозирования на основе веса. У детей с весом от 30 до 40 кг средняя плазменная экспозиция бедаквилина (AUC_{168h}) на 24-й неделе, как ожидается, будет выше (в среднем 229 мкг·ч/мл; 90%-й интервал прогнозирования: от 68,0 до 484 мкг·ч/мл) по сравнению со взрослыми пациентами. У детей в возрасте от 5 до 18 лет с массой тела более 40 кг средняя плазменная экспозиция бедаквилина (AUC_{168h}) на 24-й неделе, по прогнозам, составит 165 мкг·ч/мл (90%-й интервал прогнозирования: от 51,2 до 350 мкг·ч/мл) при лечении в соответствии с рекомендуемым режимом дозирования на основе веса. Средняя плазменная экспозиция бедаквилина (AUC_{168h}) на 24-й неделе у взрослых, по прогнозам, составит 127 мкг·ч/мл (90%-й интервал прогнозирования: от 39,7 до 249 мкг·ч/мл). Фармакокинетика препарата Сиртуро у детей в возрасте до 5 лет или с массой тела менее 15 кг не установлена.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Лактозы моногидрат

Крахмал кукурузный

Гипромеллоза 2910, 15 мПа·с

Полисорбат 20

Микрокристаллическая целлюлоза

Кроскармеллоза натрия

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

При температуре не выше 25 °C в оригинальной упаковке (во флаконе) для защиты от света.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 188 таблеток во флакон из полиэтилена высокой плотности, укупоренный полипропиленовой крышкой с системой защиты от вскрытия детьми и контролем первого вскрытия.

По 1 флакону вместе с листком-вкладышем помещают в пачку из картона.

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

Особые требования отсутствуют.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация

Открытое акционерное общество «Фармстандарт-Уфимский витаминный завод»

(ОАО «Фармстандарт-УфаВИТА»)

Адрес: 450077, Республика Башкортостан, г. Уфа, ул. Худайбердина, д. 28

Тел./факс: +7 (347) 272-92-85

Адрес электронной почты: info@pharmstd.ru

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация, Республика Армения, Республика Беларусь, Республика Казахстан, Кыргызская Республика

Открытое акционерное общество «Фармстандарт-Уфимский витаминный завод»

(ОАО «Фармстандарт-УфаВИТА»)

Адрес: 450077, Республика Башкортостан, г. Уфа, ул. Худайбердина, д. 28

Тел./факс: +7 (347) 272-92-85

Адрес электронной почты: info@pharmstd.ru

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

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