

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Бедаквилин, 100 мг, таблетки.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: бедаквилин.

Каждая таблетка содержит бедаквилаина фумарат, эквивалентный 100 мг бедаквилаина.

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 от белого до почти белого цвета.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Препарат Бедаквилин 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

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 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 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.

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).

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.

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 коррекция дозы не требуется. Пациентам с тяжелой почечной недостаточностью (клиренс креатинина <30 мл/мин) или терминальной стадией почечной недостаточности, требующей гемо- или перитонеального диализа, бемаквиллин применять не рекомендовано (см. раздел 5.2).

Пациенты с нарушением функции печени

У пациентов с легкой или средней степенью печеночной недостаточности изменения в режиме дозирования бемаквиллина не требуется. У пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью эффективность и безопасность не изучена и применять бемаквиллин 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.

Бемаквиллин 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 бемаквиллина у детей в возрасте от 0 до 12 лет и массой тела менее 30 кг не установлены (см. разделы 4.4, 5.2).

Способ применения

Внутрь.

Препарат Бемаквиллин 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 бемаквиллину и/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 бемаквиллина 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 Бедаквилин принимался 24 недели в сочетании с фоновой терапией, в группе препарата Бедаквилин отмечено увеличение количества летальных исходов по сравнению с группой плацебо. Причина дисбаланса не установлена; признаки причинной взаимосвязи с лечением препаратом Бедаквилин 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 QT необходимо осуществлять контроль электролитов (см. разделы 4.5 и 4.8).

При одновременном применении бедаквилина с препаратами, удлиняющими интервал QT (включая деламаид 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 ≥ 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 (аланинаминотрансфераза (АЛТ), аспартатаминотрансфераза (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 изофермента CYP3A4

Бедаквилин метаболизируется изоферментом CYP3A4. Совместный прием бедаквилина с лекарственными средствами, являющимися 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).

Ингибиторы изофермента CYP3A4

Совместный прием бедаквилина с лекарственными средствами, являющимися умеренными или сильными ингибиторами изофермента 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 изофермента CYP3A4 последовательно в течение 14 дней. При необходимости такого совместного применения, рекомендуется более частый мониторинг ЭКГ и показателей трансаминаз.

Применение бедаквилина у пациентов с вирусом иммунодефицита человека (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*10⁶ клеток/л (n=22; см. раздел 4.5).

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 QT или гепатотоксичности.

Вспомогательные вещества

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

Индукторы изофермента CYP3A4

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

В исследовании лекарственного взаимодействия бедаквила и рифампицина, применяемых однократно, у здоровых добровольцев площадь под кривой «концентрация-время» (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 изофермента CYP3A4 (например, эфавиренз, этравирин, рифамицины, включая рифампицин, рифапентин и рифабутин, карбамазепин, фенитоин, зверобой продырявленный (*Hypericum perforatum*)), назначаемыми системно.

Ингибиторы изофермента CYP3A4

Экспозиция бедаквила может повыситься при совместном применении с ингибиторами изофермента 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 изофермента 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 изофермента 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 бекдаквилина, изониазида или пиразинамида. При совместном применении бекдаквилина с изониазидом или пиразинамидом коррекции дозы не требуется. В плацебо-контролируемом клиническом исследовании у пациентов с МЛУ-ТБ не наблюдалось значительного влияния бекдаквилина на фармакокинетику этамбутола, канамицина, пиразинамида, офлоксацина или циклосерина при их совместном применении.

Антиретровирусные препараты

При изучении взаимодействия однократного приема бекдаквилина и многократного приема лопинавира/ритонавира AUC бекдаквилина увеличилась на 22 % [90 % ДИ (11; 34)]. Более выраженное воздействие на содержание бекдаквилина в плазме может наблюдаться во время длительного совместного применения с лопинавиром/ритонавиром. Опубликованные данные о пациентах, проходивших лечение бекдаквилином в рамках лечения туберкулеза с лекарственной устойчивостью и АРТ, основанной на лопинавире/ритонавире, показали, что за 48 часов воздействие бекдаквилина (AUC) увеличивается приблизительно в два раза. Это увеличение происходит вероятнее всего из-за ритонавира. Если польза значительно превышает риски, бекдаквин можно с осторожностью применять совместно с лопинавиром/ритонавиром. Увеличение содержания бекдаквилина в плазме предполагается при его применении совместно с другими усиленными ритонавиром ингибиторами протеазы ВИЧ.

Следует отметить, что не рекомендуется изменять дозировку бекдаквилина в случаях комбинированной терапии с лопинавиром/ритонавиром или другими ингибиторами протеазы ВИЧ, усиливаемыми ритонавиром. Данные, подтверждающие уменьшенную дозу бекдаквилина в подобных случаях, отсутствуют.

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

Препараты, удлиняющие интервал QT

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

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 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 Бедаквилин 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, 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 (>10,0 % 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.

Частота побочных реакций приведена в виде следующей градации: *очень часто* ($\geq 1/10$); *часто* ($\geq 1/100$, но $< 1/10$); *нечасто* ($\geq 1/1000$, но $< 1/100$); *редко* ($\geq 1/10\,000$, но $< 1/1000$); *очень редко* ($< 1/10\,000$); *частота неизвестна* (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

Системно-органный класс	Частота	Нежелательные реакции
Нарушения со стороны нервной системы	Очень часто	Головная боль, головокружение
Нарушения со стороны сердца	Часто	Удлинение интервала QT на ЭКГ
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	Очень часто	Тошнота, рвота
	Часто	Диарея
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	Часто	Повышение активности трансаминаз*
Нарушения со стороны мышечной, костной и соединительной ткани	Очень часто	Артралгия
	Часто	Миалгия

*повышение активности трансаминаз включает увеличение АЛТ, АСТ; повышение активности ферментов печени; нарушение функции печени.

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

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/>

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. 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 $\leq 0,008\text{--}0,12$ 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 бедаквила в первичных перитонеальных макрофагах и макрофагоподобных клеточных линиях была выше, чем внеклеточная активность. Бедаквильин также оказывает бактерицидное воздействие на дремлющие (находящиеся в покое) туберкулезные микобактерии. На мышинной модели, разработанной для изучения туберкулезной инфекции, бедаквильин продемонстрировал бактерицидную и стерилизующую активность. Бедаквильин обладает бактериостатической активностью в отношении многих нетуберкулезных микобактерий. *Mycobacterium xenopi*, *Mycobacterium novocastrense*, *Mycobacterium shimoidei* и немикобактериальные виды считаются устойчивыми к действию бедаквила.

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 бедаквила, включают мутации в гене *atrE*, 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 бедаквила, 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 бедаквила, 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 бедаквилу, обладают перекрестной устойчивостью к клоfazимину. Штаммы, резистентные к клоfazимину, могут сохранять чувствительность к бедаквилу.

Вклад изначально высокого уровня МИК бедаквила, изначально наличия мутаций *Rv0678* и/или увеличенного МИК бедаквила 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 ≤ 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

Немикобактериальные виды

5.2. Фармакокинетические свойства

Оценка фармакокинетических свойств бедаквилина проводилась у взрослых здоровых добровольцев и взрослых пациентов, инфицированных МЛУ-ТБ. 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 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 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 изофермент CYP3A4.

В исследованиях *in vitro* бедаквилин 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* бедаквилин и M2 не являлись субстратами Р-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 Р-гликопротеин, OATP1B1, OATP1B3, BCRP, OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, MATE1 и MATE2 в исследованиях *in vitro*. Исследование *in vitro* показало, что бедаквилин в концентрациях, достигаемых в кишечнике после перорального применения, может ингибировать BCRP. Клиническая значимость не установлена.

Элиминация

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

Особые группы пациентов

Пациенты с нарушением функции печени

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

Пациенты с нарушением функции почек

Бедаквилин исследовали главным образом среди пациентов с нормальной функцией почек.

Выведение неизмененного бедаквилина 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 значимое влияние 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 бедаквилин 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

Данные о фармакокинетики 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 бедаквином, 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 бедаквином, была сопоставимой.

Пол

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

Дети

Ожидаемая средняя экспозиция бедаквила в плазме крови ($AUC_{168ч}$) 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 бедаквила 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 бедаквила в плазме крови ($AUC_{168ч}$) 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 бедаквила в плазме крови ($AUC_{168ч}$) на 24-й неделе у взрослых составила 127 мкг*ч/мл (90 % интервал прогнозирования: 39,7-249 мкг*ч/мл). Фармакокинетика бедаквила у детей в возрасте до 14 лет или с массой тела менее 38 кг не изучалась.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Лактозы моногидрат

Целлюлоза микрокристаллическая

Крахмал кукурузный

Кроскармеллоза натрия

Гипромеллоза

Магния стеарат

Кремния диоксид коллоидный

Полисорбат 20

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

3 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 25 °C в оригинальной упаковке (банке).

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 40, 60 или 188 таблеток в банку из полиэтилентерефталата или банку полиэтиленовую, укупоренную крышкой полипропиленовой с мембраной, с контролем первого вскрытия, с системой «нажать-повернуть» или без нее, или крышкой полипропиленовой с контролем первого вскрытия, с системой «нажать-повернуть» или без нее, или крышкой

полиэтиленовой с контролем первого вскрытия, с системой «нажать-повернуть» или без нее.

Допускается свободное пространство в банке заполнять ватой медицинской гигроскопической.

На банку наклеивают этикетку.

Одну банку вместе с инструкцией по медицинскому применению (листок-вкладыш) помещают в картонную упаковку (пачку).

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

Россия

ООО «Атолл»

445351, Самарская обл., г. Жигулевск, ул. Гидростроителей, д. 6.

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Россия

ООО «Озон»

445351, Самарская обл., г.о. Жигулевск, г. Жигулевск, ул. Гидростроителей, д. 6.

Тел.: +79874599991, +79874599992

E-mail: ozon@ozon-pharm.ru

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

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