

49

ЗАТВЕРДЖЕНО
Наказ Міністерства охорони
здоров'я України
15.06.2018 № 1135
Ресстраційне посвідчення
№ UA/16790/01/01
№ _____

ЗМІНИ ВНЕСЕНО
Наказ Міністерства охорони
здоров'я України
09.12.2021 № 2732
UA/16790/01/01
UA/16790/02/02

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу

СИРТУРО
(SIRTURO)

Склад:

діюча речовина: bedaquiline fumarate;

1 таблетка містить бедаквіліну фумарату 24,18 мг, що відповідає 20 мг бедаквіліну;

допоміжні речовини: силіфікована целюлоза мікрокристалічна, кросповідон, кремнію діоксид колоїдний безводний, гіпромелоза 2910 15, полісорбат 20, натрію стеарилфумарат.

1 таблетка містить бедаквіліну фумарату 120,89 мг, що відповідає 100 мг бедаквіліну;

допоміжні речовини: лактоза моногідрат, крохмаль кукурудзяний, гіпромелоза 2910 15 мПа.с, полісорбат 20, целюлоза мікрокристалічна, натрію кроскармелоза, кремнію діоксид колоїдний безводний, магнію стеарат.

Лікарська форма. Таблетки.

Основні фізико-хімічні властивості:

Таблетки по 20 мг:

Кругла, двоопукла таблетка білого або майже білого кольору, з лінією поділу з гравіруванням «2» та «0» з одного боку, та звичайна — з іншого.

Таблетки по 100 мг:

Кругла двоопукла таблетка білого або майже білого кольору з гравіруванням «Т» над «207» з одного боку, та «100» — з іншого.

Фармакотерапевтична група. Антимікобактеріальні засоби. Засоби для лікування туберкульозу. Інші засоби для лікування туберкульозу. Бедаквілін. Код АТХ J04A K05.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Механізм дії.

МЕНЕДЖЕР
З РЕЄСТРАЦІЇ
СОРОЧИНСЬКА У.Б.



Бедаквілін відноситься до групи діарилхінолінів. Бедаквілін специфічно інгібує АТФ-синтазу (аденозин 5'-трифосфат-синтазу) мікобактерій, що є важливим ферментом для генерування енергії в *Mycobacterium tuberculosis*. Пригнічення АТФ-синтази призводить до бактерицидних ефектів на реплікуючі та нереплікуючі туберкульозні палички.

Фармакодинамічні ефекти.

Бедаквілін активний проти *Mycobacterium tuberculosis* з мінімальною інгібуючою концентрацією (МІК) до штамів, як чутливих, так і стійких до лікарського засобу (мультирезистентні штами, включно зі штамми з попередньою широкою лікарською стійкістю та штамми з розширеною резистентністю) у діапазоні $\leq 0,008-0,12$ мг/л. Не вважається, що метаболіт N-монодезметил (M2) суттєво сприяє клінічній ефективності, зважаючи на його менший середній вплив (від 23 % до 31 %) у людей та нижчу антимікобактеріальну активність (у 3-6 разів нижча) порівняно з вихідною сполукою.

Внутрішньоклітинна бактерицидна активність бедаквіліну у первинних перитонеальних макрофагах і лінії макрофагоподібних клітин була вищою, ніж його позаклітинна активність. Бедаквілін має також бактерицидну дію проти неактивних (нереплікуючих) туберкульозних паличок. У моделі ТБ інфекції на мишах бедаквілін продемонстрував бактерицидну та стерилізуючу активність.

Бедаквілін є бактериостатичним для багатьох нетуберкульозних мікобактеріальних видів. *Mycobacterium xenopi*, *Mycobacterium novocastrense*, *Mycobacterium shimoidei* та немікобактеріальні види вважаються в принципі стійкими до бедаквіліну.

Фармакокінетичний/фармакодинамічний зв'язок.

У рамках діапазону концентрацій, отриманих із терапевтичною дозою, жодний фармакокінетичний/фармакодинамічний зв'язок у пацієнтів не спостерігався.

Механізми розвитку стійкості.

Механізми набутої стійкості, що впливають на МІК бедаквіліну, включають мутації у гені *atpE*, який несе код мішені АТФ-синтази, а також у гені *Rv0678*, який регулює експресію ефлюксоної помпи MmpS5-MmpL5. Мутації на основі мішеней, отримані у доклінічних дослідженнях, призводили до 8-133-кратного збільшення МІК бедаквіліну, у результаті чого його МІК були в діапазоні від 0,25 до 4 мг/л. Мутації на основі ефлюксу спостерігалися у доклінічних та клінічних ізолятах. Вони призводили до 2-8-кратного збільшення МІК бедаквіліну, у результаті чого МІК бедаквіліну були в діапазоні від 0,25 до 0,5 мг/л. Більшість ізолятів, фенотипово стійких до бедаквіліну, є перехресно стійкими до клофазиміну. Ізоляти, стійкі до клофазиміну, можуть бути чутливими до бедаквіліну.

Вплив високого початкового рівня МІК бедаквіліну, наявність мутацій на основі *Rv0678* на початковому етапі та/або зростання після початкових рівнів МІК бедаквіліну на мікробіологічні результати є незрозумілим через низьку частоту таких випадків у випробуваннях фази 2.

Граничні значення випробування чутливості.

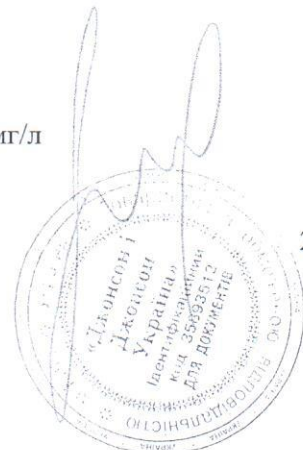
За можливості, клінічна мікробіологічна лабораторія має надавати лікарю результати випробувань чутливості *in vitro* щодо протимікробних лікарських засобів, які застосовуються у лікарнях, у вигляді періодичних звітів, в яких описується профіль чутливості внутрішньолікарняних та позалікарняних патогенів. Ці звіти мають допомогти лікарю обрати комбінацію антибактеріальних лікарських засобів для лікування.

Граничні значення

Граничні значення мінімальної інгібуючої концентрації (МІК) є такими:

- Епідеміологічна межа (ECOFF) 0,25 мг/л
- Клінічні граничні значення $S \leq 0,25$ мг/л; $R > 0,25$ мг/л
- S = чутливий

МЕНДАЖЕР
З РЕЄСТРАЦІЇ
СОРОЧИНСЬКА У.Б.



R = стійкий

81

Зазвичай чутливі види:

Mycobacterium tuberculosis

В принципі резистентні організми:

Mycobacterium xenopi

Mycobacterium novocastrense

Mycobacterium shimoidei

Немікобактеріальні види.

Діти

Фармакокінетика, безпека та переносимість Сіртуро у поєднанні з базовим режимом були оцінені в дослідженні C211, у простому, відкритому, мультикогортному дослідженні фази II у 30 пацієнтів з підтвердженою або ймовірною інфекцією МР-ТБ.

Педіатричні пацієнти (від 12 до 18 років)

15 пацієнтів мали середній вік 16 років (діапазон: 14-17 років), з масою тіла від 38 до 75 кг; 80 % пацієнтів жіночої статі; 53,3% чорношкірих і 13,3% азіатів. Пацієнти отримали щонайменше 24 тижні лікування Сіртуро по 400 мг один раз на день протягом перших 2 тижнів та по 200 мг 3 рази на тиждень протягом наступних 22 тижнів із застосуванням таблеток по 100 мг.

У підгрупі пацієнтів з легеневим МР-ТБ з позитивною культурою на початковому етапі лікування за схемою, що включає бедаквілін, що призвело до конверсії у негативну культуру у 75,0 % (6/8 мікробіологічно оцінюваних пацієнтів) на 24 тижні.

Педіатричні пацієнти (від 5 до 12 років)

15 пацієнтів мали середній вік 7 років (діапазон: 5-10 років), з масою тіла 14 до 36 кг і 60 % пацієнтів були жіночої статі, 60 % чорношкірі, 33 % європейці та 7 % азіати. Пацієнти отримали щонайменше 24 тижні лікування Сіртуро по 200 мг один раз на день протягом перших 2 тижнів та 100 мг 3 рази на тиждень протягом наступних 22 тижнів, використовуючи Сіртуро таблетки 20 мг.

У підгрупі пацієнтів з легеневим МР-ТБ з позитивною культурою на базовому етапі лікування за схемою, що включає бедаквілін, що призвело до конверсії у негативну культуру у 100 % (3/3 мікробіологічно оцінюваних пацієнтів) на 24 тижні.

Європейське агентство з лікарських засобів відтермінувало зобов'язання щодо надання результатів досліджень препарату Сіртуро в одній або декількох підгрупах дітей у лікуванні мультирезистентного туберкульозу, викликаного *Mycobacterium tuberculosis* (див. розділ «Спосіб застосування та дози», де наведена інформація щодо застосування дітям).

Цей лікарський засіб був зареєстрований відповідно до так званої схеми умовного схвалення.

Це означає, що очікуються подальші докази щодо цього лікарського засобу.

Фармакокінетика.

Фармакокінетику бедаквіліну оцінювали у дорослих здорових добровольців та у пацієнтів від 5 років та старше, що були інфіковані мультирезистентним туберкульозом. Вплив бедаквіліну був нижчим у пацієнтів, інфікованих мультирезистентним туберкульозом, ніж у здорових добровольців.

Абсорбція.

Максимальні концентрації у плазмі крові (C_{max}) зазвичай досягаються приблизно через 5 годин після введення дози. C_{max} та площа під кривою «концентрація-час» (AUC) збільшувалися пропорційно до найвищих доз, що досліджувалися (однократна доза 700 мг та багатократні дози 400 мг 1 раз на добу). Застосування бедаквіліну з їжею підвищувало відносну біодоступність приблизно у 2 рази

МЕНГДУГР
З РЕЄСТРАЦІЇ
СОРОЧИНСЬКА У.Б.



порівняно із застосуванням натше. Таким чином, бедаквілін слід приймати разом з їжею для посилення його пероральної біодоступності.

Розподіл.

Зв'язування бедаквіліну з білками плазми крові становить > 99,9 % у всіх досліджуваних видах, включно з людьми. Зв'язування метаболіту *N*-монодезметилу (M2) з білками плазми крові у людей становить принаймні 99,8 %. У тварин бедаквілін та його активний метаболіт *N*-монодезметилу (M2) у значному ступені розподіляється у більшості тканин, однак розподіл у головному мозку був низьким.

Метаболізм.

CYP3A4 був основним ізоферментом CYP, який бере участь *in vitro* у метаболізмі бедаквіліну та утворенні метаболіту *N*-монодезметил (M2).

In vitro бедаквілін значимо не інгібує активність будь-якого з досліджуваних ферментів CYP450 (CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8/9/10, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4, CYP3A4/5 та CYP4A) та не індукуює активність CYP1A2, CYP2C9 або CYP2C19.

Бедаквілін та M2 не були субстратами P-гп *in vitro*. Бедаквілін був слабким субстратом OCT1, OATP1B1 та OATP1B3 *in vitro*, на відміну від M2. Бедаквілін не був субстратом MRP2 та BCRP *in vitro*. Бедаквілін та M2 не інгібували транспортери P-гп, OATP1B1, OATP1B3, BCRP, OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, MATE1 та MATE2 у клінічно значимих концентраціях *in vitro*. Одне дослідження *in vitro* вказувало на потенціал бедаквіліну інгібувати BCRP у концентраціях, досягнутих у кишечнику після перорального застосування. Клінічна значимість невідома.

Виведення.

Згідно з даними доклінічних досліджень, велика кількість застосованої дози виводиться з калом. Виведення бедаквіліну у незміненому вигляді з сечею становило < 0,001 % дози у клінічних дослідженнях, що вказувало на те, що нирковий кліренс незміненою діючої речовини є незначним. Після досягнення C_{max} концентрації бедаквіліну зменшуються триекспоненціально. Середній період напіввиведення у кінцевій фазі бедаквіліну та активного метаболіту *N*-монодезметилу (M2) становить приблизно 5 місяців (з діапазоном від 2 до 8 місяців). Таке тривале виведення у кінцевій фазі вірогідно відображає повільне вивільнення бедаквіліну та M2 з периферичних тканин.

Особливі групи пацієнтів.

Пацієнти з порушенням функції печінки.

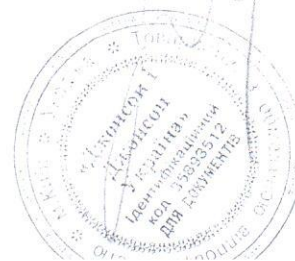
Дослідження застосування однократної дози препарату Сіртуро у 8 пацієнтів з порушенням функції печінки середнього ступеня (клас В Чайлдом-П'ю) продемонструвало, що вплив бедаквіліну та M2 ($AUC_{672 \text{ год}}$) був на 19 % меншим порівняно зі здоровими добровольцями. Коригування дози не вважається потрібним у пацієнтів з порушенням функції печінки легкого або середнього ступеня. Бедаквілін не вивчався у пацієнтів з порушенням функції печінки тяжкого ступеня (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Пацієнти з порушенням функції нирок.

Препарат Сіртуро переважно вивчався у пацієнтів з нормальною функцією нирок. Виведення бедаквіліну у незміненому вигляді із сечею є незначним (< 0,001 %).

У популяційному фармакокінетичному аналізі пацієнтів з туберкульозом, яких лікували препаратом Сіртуро в дозі 200 мг 3 рази на тиждень, кліренс креатиніну (у діапазоні: від 40 до 227 мл/хв), як було встановлено, не впливав на фармакокінетичні параметри бедаквіліну. Тому не очікується, що порушення функції нирок легкого або середнього ступеня матиме клінічно значимий ефект на вплив бедаквіліну. Однак у пацієнтів з порушенням функції нирок тяжкого ступеня (кліренс креатиніну < 30 мл/хв) або з термінальною стадією ниркової недостатності, що потребує гемодіалізу або перитонеального діалізу, концентрації бедаквіліну можуть збільшитися

МЕНЕДЖЕР
З РЕЄСТРАЦІЇ
СОРОЧИНСЬКА У.Б.



через порушення абсорбції, розподілу та метаболізму діючої речовини на фоні ниркової недостатності. Оскільки бедаквілін має високий ступінь зв'язування з білками плазми крові, маловірогідно, що гемодіаліз або перитонеальний діаліз зможуть вивести значну кількість бедаквіліну з плазми.

Діти

Середній вміст бедаквіліну в плазмі крові (AUC_{168год}) на 24 тижні, за прогнозами, складав 174 мкг*год/мл (90 % інтервал прогнозу: 53,8–374 мкг*год/мл) у дітей віком від 5 до 18 років і вагою від 15 кг, які отримували дозу препарату, відповідно до маси тіла. У підлітків вагою від 30 до 40 кг середній вміст бедаквіліну в плазмі крові (AUC_{168год}) на 24 тижні, за прогнозами, був вищим (середнє значення: 224 мкг*год/мл; 90 % інтервал прогнозу: 77,4–474 мкг*год/мл) порівняно з дорослими пацієнтами. Середній вміст бедаквіліну в плазмі крові (AUC_{168год}) на 24 тижні у дорослих, за прогнозами, складав 127 мкг*год/мл (90 % інтервал прогнозу: 39,7–249 мкг*год/мл).

Фармакокінетика препарату Сіртуро у дітей віком до 5 років або вагою менше 15 кг не оцінювалася.

Пацієнти літнього віку.

Клінічні дані щодо застосування препарату Сіртуро у пацієнтів з туберкульозом віком 65 років є обмеженими (n = 2).

У популяційному фармакокінетичному аналізі пацієнтів з туберкульозом (віком у діапазоні від 18 років до 68 років), яких лікували препаратом Сіртуро, вік, як було встановлено, не впливав на фармакокінетику бедаквіліну.

Расова належність.

У популяційному фармакокінетичному аналізі пацієнтів з туберкульозом, яких лікували препаратом Сіртуро, вплив бедаквіліну, як було встановлено, був нижчим у чорношкірих пацієнтів, ніж у пацієнтів інших расових категорій. Такий низький вплив не вважався клінічно значимим, оскільки у клінічних випробуваннях не спостерігався жодний чіткий зв'язок між впливом бедаквіліну та відповіддю. Крім того, частоту відповіді у пацієнтів, які завершили період лікування бедаквіліном, порівнювали між різними расовими категоріями у клінічних випробуваннях.

Стать.

У популяційному фармакокінетичному аналізі пацієнтів з туберкульозом, яких лікували препаратом Сіртуро, не спостерігалася жодної клінічно значимої різниці між впливом у чоловіків та жінок.

Клінічні характеристики.

Показання.

Лікарський засіб Сіртуро призначають для застосування у складі відповідної комбінованої терапії мультирезистентного туберкульозу легенів (МР ТБ) у дорослих пацієнтів та дітей (віком від 5 до 18 років і вагою не менше 15 кг), якщо іншим чином неможливо розробити ефективну схему терапії з причин резистентності або переносимості лікування (див. розділи «Спосіб застосування та дози», «Особливості застосування» та «Фармакодинаміка»). Слід розглянути офіційні рекомендації щодо належного застосування антибактеріальних засобів.

Протипоказання.

Підвищена чутливість до діючої речовини або будь-якої з допоміжних речовин.

МЕНЕДЖЕР
З РЕЄСТРАЦІЇ
СОРОЧИНСЬКА У.Б.



Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Виведення бедаквіліну *in vivo* не було повністю визначено. CYP3A4 є основним ізоферментом CYP, який бере участь у метаболізмі бедаквіліну та утворенні метаболіту *N*-монодезметил (M2) *in vitro*. Виведення бедаквіліну з сечею є незначним. Бедаквілін та M2 не є субстратами або інгібіторами P-глікопротеїну.

Індуктори CYP3A4.

Експозиція бедаквіліну може зменшуватися під час одночасного застосування з індукторами CYP3A4.

У дослідженні взаємодії однократної дози бедаквіліну та рифампіцину 1 раз на добу (що є сильним індуктором) у здорових дорослих добровольців, експозиція (AUC) бедаквіліну зменшувалася на 52 % [90 % ДІ (-57; -46)]. У зв'язку із можливістю зменшення терапевтичного ефекту бедаквіліну через зменшення системного впливу слід уникати одночасного застосування бедаквіліну та помірних чи сильних індукторів CYP3A4 (наприклад, ефавіренцу, етравірину, рифаміцинів включно з рифампіцином, рифапентином та рифабутином, карбамазепіну, фенітоїну, звіробою (*Hypericum perforatum*)) для системного застосування.

Інгібітори CYP3A4.

Експозиція бедаквіліну може збільшуватися під час одночасного застосування з інгібіторами CYP3A4.

Короткострокове одночасне застосування бедаквіліну та кетоконазолу (що є потужним інгібітором CYP3A4) у здорових дорослих добровольців підвищувало експозицію (AUC) бедаквіліну на 22 % [90 % ДІ (12; 32)]. Більш виражений вплив на бедаквілін може спостерігатися під час тривалого одночасного застосування кетоконазолу або інших інгібіторів CYP3A4.

Даних щодо безпечності з досліджень застосування багатократних доз бедаквіліну, у ході яких застосовувалася доза, вища за зазначену, немає. У зв'язку із потенційним ризиком виникнення побічних реакцій через підвищення системного впливу слід уникати тривалого одночасного застосування бедаквіліну та помірних чи сильних інгібіторів CYP3A4 (наприклад, ципрофлоксацину, еритроміцину, флуконазолу, кларитроміцину, кетоконазолу, ритонавіру) для системного застосування протягом більше ніж 14 днів поспіль. Якщо вимагається одночасне застосування, рекомендується проводити більш частий ЕКГ-моніторинг і моніторинг рівнів трансаміназ (див. розділ «Особливості застосування»).

Інші протитуберкульозні лікарські засоби.

Короткострокове одночасне застосування бедаквіліну з ізоніазидом/піразинамідом у здорових дорослих добровольців не призводило до клінічно значимих змін у впливі (AUC) бедаквіліну, ізоніазиду чи піразинаміду. Під час одночасного застосування з бедаквіліном коригування дози ізоніазиду чи піразинаміду не потрібне.

У плацебо-контрольованому клінічному дослідженні за участю пацієнтів з туберкульозом, викликаним мультирезистентною *Mycobacterium tuberculosis* жодного значного впливу одночасного застосування бедаквіліну на фармакокінетику етамбутолу, канаміцину, піразинаміду, офлоксацину або циклосерину не спостерігалось.

Антиретровірусні лікарські засоби.

У дослідженні взаємодії однократної дози бедаквіліну та багатократних доз лопінавіру/ритонавіру експозиція у дорослих (AUC) бедаквіліну збільшувалася на 22 % [90 % ДІ (11; 34)]. Більш виражений вплив на вміст бедаквіліну у плазмі крові може спостерігатися під час тривалого одночасного застосування з лопінавіром/ритонавіром. Опубліковані дані щодо пацієнтів, яких лікували бедаквіліном в рамках терапії резистентного ТБ та АРТ на основі лопінавіру/ритонавіру, продемонстрували, що експозиція бедаквіліну (AUC) протягом 48 годин

ЛЕН. ДУФ
3 РЕЕСТРАЦІЯ
СОРИЧИНСЬКА 7.Б



85

збільшувалася приблизно в 2 рази. Таке збільшення вірогідно пов'язане з ритонавіром. Якщо користь перевищує ризик, Сіртуро можна застосовувати з обережністю при одночасному застосуванні з лопінавіром/ритонавіром. При одночасному застосуванні з іншими ритонавір-посиленими інгібіторами протеази ВІЛ очікується, що вміст бедаквіліну у плазмі крові збільшиться. Слід зазначити, що жодна зміна у дозуванні бедаквіліну не рекомендується у разі одночасного застосування з лопінавіром/ритонавіром або іншими ритонавір-посиленими інгібіторами протеази ВІЛ. Даних, які б підтверджували необхідність зменшення дози бедаквіліну за таких обставин, немає.

Одночасне застосування однократної дози бедаквіліну та багатократних доз невірапіну не призводило до клінічно значимих змін в експозиції бедаквіліну. Клінічних даних щодо одночасного застосування бедаквіліну та антиретровірусних препаратів у дорослих пацієнтів, коінфікованих вірусом імунодефіциту людини та мультирезистентною *Mycobacterium tuberculosis*, немає (див. розділ «Особливості застосування»). Ефавіренц є помірним індуктором активності СYP3A4 і його одночасне застосування з бедаквіліном може призвести до зменшення впливу бедаквіліну та втрати активності, а тому їх одночасне застосування не рекомендується.

Лікарські засоби, які подовжують інтервал QT.

Інформація про потенціал фармакодинамічної взаємодії між бедаквіліном та лікарськими засобами, які подовжують інтервал QT, є обмеженою. У дослідженні взаємодії бедаквіліну та кетоконазолу у дорослих пацієнтів більший вплив на QTc спостерігався після застосування багатократних доз бедаквіліну та кетоконазолу у комбінації, ніж після багатократних доз кожного з лікарських засобів окремо. Додатковий або синергічний вплив бедаквіліну на подовження інтервалу QT при одночасному застосуванні з іншими лікарськими засобами, які подовжують інтервал QT, не можна виключати; рекомендується проводити моніторинг більш часто (див. розділ «Особливості застосування»).

Інтервал QT та одночасне застосування клофазиміну.

У відкритому дослідженні фази ІІв середнє збільшення QTcF було більш значимим у 17 дорослих пацієнтів, які одночасно застосовували клофазимін, на тижні 24 (середня зміна становила 31,9 мс порівняно з препаратом порівняння), ніж у пацієнтів, які одночасно не застосовували клофазимін, на тижні 24 (середня зміна становила 12,3 мс порівняно з препаратом порівняння) (див. розділ «Особливості застосування»).

Діти.

Дослідження взаємодії проводили лише за участю дорослих пацієнтів.

Особливості застосування.

Немає клінічних даних щодо застосування препарату Сіртуро для лікування:

- позалегенового туберкульозу (наприклад, центральної нервової системи, кісток);
- інфекцій, викликаних іншими видами мікобактерій, аніж *Mycobacterium tuberculosis*;
- латентної інфекції, викликаної *Mycobacterium tuberculosis*.

Клінічних даних щодо застосування препарату Сіртуро як частини схем комбінованих терапій, що застосовуються для лікування чутливої до лікарських засобів *Mycobacterium tuberculosis*, немає.

Стійкість до бедаквіліну

Бедаквілін повинен застосовуватися тільки у складі відповідної комбінованої терапії мультирезистентного туберкульозу легенів (МР ТБ), як це рекомендовано спеціалізованими установами, наприклад ВООЗ, щоб запобігти розвитку стійкості до бедаквіліну.

МЕНЕДЖЕР
З РЕЄСТРАЦІЇ
СОРОЧИНСЬКА У.Б.



Смертність.

У 120-тижневому випробуванні C208 у дорослих, під час якого лікарський засіб Сіртуро застосовували протягом 24 тижнів у складі комбінованої терапії, більша кількість летальних випадків була у групі лікування Сіртуро, ніж у групі плацебо. Нерівність кількостей летальних випадків не пояснена, не було встановлено жодних причинно-наслідкових зв'язків з лікуванням препаратом Сіртуро.

Серцево-судинна безпека.

Бедаквілін подовжує інтервал QTc. Перед початком лікування та принаймні щомісяця після початку лікування бедаквіліном слід робити електрокардіограму. Рівні калію, кальцію та магнію у сироватці крові слід визначити перед початком лікування та коригувати, якщо є відхилення від норми. Слід проводити подальший моніторинг рівнів електролітів, якщо виявлено подовження інтервалу QT (див. розділи «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій» та «Побічні реакції»).

Якщо бедаквілін одночасно застосовується з іншими лікарськими засобами, які подовжують інтервал QTc (включно з деламанідом та левофлоксацином), не можна виключати додатковий або синергічний вплив на подовження інтервалу QT (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). Слід бути обережними у разі призначення бедаквіліну одночасно з лікарськими засобами з відомим ризиком подовження інтервалу QT. У разі якщо одночасне застосування таких лікарських засобів з бедаквіліном є необхідним, рекомендується проводити клінічний моніторинг, у тому числі більш частий ЕКГ-моніторинг.

У разі якщо одночасне застосування клофазиміну з бедаквіліном є необхідним, рекомендується проводити клінічний моніторинг, у тому числі більш частий ЕКГ-моніторинг (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Не рекомендується розпочинати лікування препаратом Сіртуро у пацієнтів із зазначеними нижче станами, за винятком випадків, коли користь від бедаквіліну перевищує потенційні ризики:

- серцева недостатність;
- інтервал QT з коригуванням за формулою Фрідерічіа (QTcF) > 450 мс (що підтверджено повторною ЕКГ);
- особистий або сімейний анамнез вродженого подовження інтервалу QT;
- наявний гіпотиреоз або в анамнезі;
- наявна брадиаритмія або в анамнезі;
- тахікардія типу «пірует» в анамнезі;
- одночасне застосування фторхінолонових антибіотиків, які мають потенціал до суттєвого подовження інтервалу QT (наприклад, гатифлоксацин, моксифлоксацин та спарфлоксацин);
- гіпокаліємія.

Лікування Сіртуро слід припинити, якщо у пацієнта з'являється:

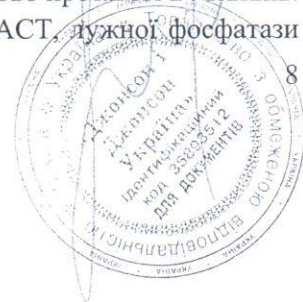
- клінічно значима шлуночкова аритмія;
- інтервал QTcF > 500 мс (що підтверджено повторною ЕКГ).

У разі втрати свідомості слід зробити електрокардіограму з метою виявлення будь-якого подовження інтервалу QT.

Безпека печінки.

Підвищення рівнів трансаміназ або підвищення рівня амінотрансферази на фоні підвищення рівня загального білірубіну більше, ніж 2 рази від верхньої межі норми (ВМН), спостерігалися у ході клінічних випробувань під час застосування Сіртуро з фоновою терапією (див. розділ «Побічні реакції»). Слід вести моніторинг пацієнтів протягом усього курсу лікування, оскільки підвищення рівнів печінкових ферментів з'являлися повільно та збільшувалися поступово протягом 24 тижнів. Слід контролювати симптоми та виконувати лабораторні аналізи (АЛТ, АСТ, лужної фосфатази

МЕНЕДЖЕР
З РЕЄСТРАЦІЇ
СОРОЧИНСЬКА У.Б.



Невідомо, чи бедаквілін або його метаболіти виділяються у грудне молоко жінки.

У щурів концентрації бедаквіліну в молоці були у 6-12 разів вищими, ніж максимальна концентрація, що спостерігалася у плазмі крові матері. У групі застосування високої дози спостерігалася зменшення маси тіла у дитинчат у період годування груддю.

У зв'язку з ризиком виникнення побічних реакцій у немовлят, яких годують груддю, слід прийняти рішення, припинити годування груддю чи припинити/утриматися від терапії Сіртуро, беручи до уваги користь від годування груддю для немовляти та користь від терапії для матері.

Фертильність.

Даних щодо впливу бедаквіліну на фертильність у людей немає. У самок щурів впливу на спарювання або здатність до зачаття при лікуванні бедаквіліном не було, однак деякі впливи спостерігалися у самців щурів.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.

Бедаквілін може мати незначний вплив на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами. Були повідомлення про виникнення запаморочення у пацієнтів, які застосовували бедаквілін, це слід брати до уваги при оцінці здатності пацієнта керувати автотранспортом та працювати з іншими механізмами.

Спосіб застосування та дози.

Лікування Сіртуро має розпочинати та контролювати лікар з досвідом лікування мультирезистентного туберкульозу, викликаного *Mycobacterium tuberculosis*.

Лікарський засіб Сіртуро слід застосовувати у комбінації принаймні з трьома лікарськими засобами, до яких ізолят, виявлений у пацієнта, є чутливим *in vitro*. Якщо результати випробування *in vitro* недоступні, можна розпочати лікування лікарським засобом Сіртуро у комбінації принаймні з чотирма лікарськими засобами, до яких ізолят, виявлений у пацієнта ймовірно буде чутливим. Слід врахувати рекомендації ВООЗ при виборі відповідної схеми лікування у комбінації. Лікування іншими засобами у схемі терапії слід продовжувати після завершення лікування препаратом Сіртуро. Щодо інформації стосовно дозування лікарських засобів, що застосовуються у комбінації з Сіртуро, див. короткі характеристики цих лікарських засобів.

Препарат Сіртуро рекомендується застосовувати під безпосереднім наглядом медичних працівників (ДОТ).

Дозування

Дорослі пацієнти

Рекомендоване дозування Сіртуро для дорослих:

- Тижні 1–2: 400 мг перорально **1 раз на добу**
- Тижні 3–24: 200 мг перорально **три рази на тиждень** (з інтервалом між дозами щонайменше 48 годин).

Діти

Рекомендоване дозування препарату СІРТУРО у педіатричних пацієнтів (з 5 років до 18 років) базується на масі тіла і представлено в таблиці 1

Таблиця 1: Рекомендоване дозування препарату СІРТУРО у педіатричних пацієнтів (з 5 років до 18 років)

Маса тіла	Рекомендація щодо дози	
	Тиждень 1 -2	Тиждень 3-24 ^a

МЕН ДУЕР
З РЕЄСТРАЦІЇ
СОРОЧИНСЬКА У.Б.



Більше або дорівнює 15 кг до менше 30 кг	200 мг перорально 1 раз в день	100 мг перорально 3 рази в тиждень
Більше або дорівнює 30 кг	400 мг перорально 1 раз в день	200 мг перорально 3 рази в тиждень

^a – не менше 48 годин між дозами

Загальна тривалість лікування препаратом Сіртуро становить 24 тижні. Сіртуро слід приймати під час їжі.

Тривалість лікування.

Загальна тривалість лікування препаратом Сіртуро становить 24 тижні. Дані щодо більш тривалого лікування є дуже обмеженими. У пацієнтів з високою резистентністю, якщо застосування препарату Сіртуро вважається необхідним протягом більш ніж 24 тижнів для ефективного лікування, можливість більш тривалого застосування можна розглядати лише у кожному окремому випадку та під ретельним наглядом щодо безпеки (див. розділ «Побічні реакції»).

Пропущені дози.

Пацієнтів слід проінструктувати застосовувати препарат Сіртуро чітко згідно з призначенням та пройти весь курс лікування.

Якщо дозу пропущено під час перших двох тижнів лікування, пацієнти не повинні приймати пропущену дозу, а мають продовжувати прийом за звичайним графіком.

Якщо дозу пропущено протягом третього тижня, пацієнти повинні прийняти пропущену дозу якомога швидше, а потім відновити режим тричі на тиждень. Загальна доза Сіртуро протягом 7 днів не повинна перевищувати рекомендовану тижневу дозу (принаймні 24 години між кожним прийомом).

Пацієнти літнього віку (віком від 65 років).

Клінічні дані щодо застосування препарату Сіртуро пацієнтам літнього віку обмежені (n = 2).

Пацієнти з порушенням функції печінки.

Пацієнтам з порушенням функції печінки легкого або середнього ступеня коригування дози Сіртуро не потрібне (див. розділ «Фармакокінетика»). Препарат Сіртуро у пацієнтів з порушенням функції печінки середнього ступеня слід застосовувати з обережністю (див. розділ «Фармакокінетика»). Застосування лікарського засобу Сіртуро не вивчали у пацієнтів з порушенням функції печінки важкого ступеня, і не рекомендується для застосування цій групі пацієнтів.

Пацієнти з порушенням функції нирок

Пацієнтам з порушенням функції нирок легкого або середнього ступеня коригування дози не вимагається. У пацієнтів з порушенням функції нирок важкого ступеня (кліренс креатиніну < 30 мл/хв) або з термінальною стадією ниркової недостатності, що потребує гемодіалізу або перитонеального діалізу, препарат Сіртуро слід застосовувати з обережністю (див. розділ «Фармакокінетика»).

Діти

Безпека та ефективність препарату Сіртуро у дітей віком < 5 років або вагою менше 15 кг ще не встановлені.

Дані відсутні.

Препарат Сіртуро може бути включений у схему лікування дітей з 5 років і вагою не менше 15 кг з підтвердженим або ймовірним МР ТБ, яке діагностується на підставі клінічних ознак і

МЕНЕДЖЕР
З РЕЄСТРАЦІЇ
СОРОЧИНСЬКА У.Б.



симптомів легеневого МР ТБ, відповідного епідеміологічного контексту й відповідно до міжнародних/місцевих настанов (див.розділ «Показання»).

Спосіб застосування

Лікарський засіб Сіртуро слід застосовувати перорально під час приїому їжі, оскільки застосування під час їди підвищує біодоступність препарату при пероральному прийомі приблизно у 2 рази (див. розділ «Фармакокінетика»).

Сіртуро таблетки 20 мг

Таблетку Сіртуро 20 мг слід приймати цілою або розділити навпіл вздовж лінії поділу.

Таблетку Сіртуро 20 мг слід ковтати з водою.

Для пацієнтів, яким важко ковтати таблетки, таблетку Сіртуро 20 мг можна розчинити у воді і вводити із напоєм (наприклад, водою, молоком, яблучним соком, апельсиновим соком, журавлинним соком або газованим напоєм). Розподіліть 5 таблеток або менше на 1 чайну ложку (5 мл) води. Добре перемішати до повного розчинення. Додайте принаймні 1 чайну ложку (5 мл) напою та перемішайте. негайно приймайте суміш перорально. Повторюйте з додатковими таблетками до досягнення необхідної дози. Переконайтеся, що немає залишку таблетки в стакані, при необхідності промити напоєм та негайно прийняти весь вміст.

Крім того, таблетку Сіртуро 20 мг можна подрібнити та змішати з м'якою їжею (наприклад, йогуртом, яблучним пюре, пюре з бананів або каші) безпосередньо перед застосуванням і введення всередину. Переконайтеся, що немає залишку таблетки в стакані, додайте більше м'якої їжі, якщо це необхідно, і негайно вводьте вміст.

Інформацію про введення через назогастральний зонд: Таблетку Сіртуро 20 мг також можна вводити через назогастральний зонд. Розведіть 5 таблеток або менше в 50 мл негазованої води і добре перемішайте. Суміш повинна бути білою до майже білого з очікуваними видимими частинками. негайно ввести через назогастральний зонд. Повторити з додатковими таблетками до досягнення бажаної дози. Промити і змити 25 мл додаткової води та переконайтеся, що в матеріалах, що використовуються для приготування, або в назогастральному зонді не залишилось залишків таблеток.

Сіртуро 100 мг

Таблетки Сіртуро 100 мг слід ковтати цілими, запиваючи водою.

Діти.

Безпека та ефективність препарату Сіртуро у дітей віком < 5 років або вагою менше 15 кг не встановлені.

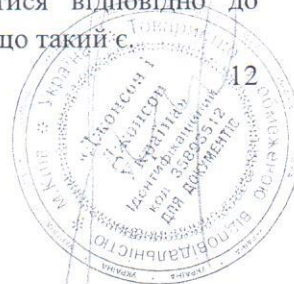
Дані відсутні.

Передозування.

Під час клінічних випробувань повідомлень про випадки навмисного чи випадкового гострого передозування бедаквіліном не було. У дослідженні за участю 44 здорових добровольців, які приймали однократну дозу 800 мг препарату Сіртуро, побічні реакції були порівнянними з побічними реакціями, які спостерігалися у клінічних дослідженнях із застосуванням рекомендованої дози (див. розділ «Побічні реакції»).

Досвіду лікування гострого передозування препаратом Сіртуро немає. У разі навмисного або випадкового передозування слід вживати загальних заходів для підтримання основних життєвих функцій, включно з моніторингом основних показників життєдіяльності та ЕКГ-моніторингом (вимірюванням інтервалу QT). Подальше лікування повинно проводитися відповідно до клінічних показань або рекомендацій Національного центру токсикології, якщо такий є.

МЕНДЖЕР
З РЕЄСТРАЦІЇ
СОРОЧИНСЬКА У.Б.



Оскільки бедаквілін має високий ступінь зв'язування з білками, маловірогідно, що діаліз зможе вивести значну кількість бедаквіліну з плазми. Слід розглянути можливість проведення клінічного моніторингу.

Побічні реакції.

Стислий огляд профілю безпеки

Побічні реакції на лікарський засіб Сіртуро були визначені на підставі зведених даних клінічних випробувань фази Ів (як контрольованих, так і неконтрольованих, С208 та С209), за участю 335 дорослих пацієнтів, які застосовували препарат Сіртуро у комбінації з фоновою терапією лікарськими засобами проти туберкульозу. Оцінка причинно-наслідкового зв'язку між побічними реакціями та Сіртуро ґрунтувалася не лише на даних з цих випробувань, але й на огляді зведених даних досліджень безпеки фази І та фази Іа у дорослих пацієнтів. Найчастішими побічними реакціями (> 10,0 % пацієнтів) під час лікування Сіртуро у контрольованих випробуваннях були нудота (35,3 % у групі препарату Сіртуро порівняно з 25,7 % у групі плацебо), артралгія (29,4 % порівняно з 20,0 %), головний біль (23,5 % порівняно з 11,4 %), блювання (20,6 % порівняно з 22,9 %) та запаморочення (12,7 % порівняно з 11,4 %). Стосовно побічних реакцій лікарських засобів, що застосовуються у комбінації з Сіртуро, див. інструкції для медичного застосування цих лікарських засобів.

Перелік побічних реакцій у формі таблиці

Побічні реакції на лікарський засіб Сіртуро, про які повідомлялося у ході контрольованих досліджень за участю 102 дорослих пацієнтів, які отримували лікування Сіртуро, представлені в таблиці нижче.

Побічні реакції перелічені за системами органів та за частотою. Категорії частоти визначені таким чином: дуже часто (≥ 1/10), часто (від ≥ 1/100 до < 1/10) та нечасто (від ≥ 1/1 000 до < 1/100).

Таблиця 2

Клас системи органів	Категорія частоти	Побічна реакція
З боку нервової системи	Дуже часто	Головний біль, запаморочення
З боку серця	Часто	Подовження інтервалу QT на електрокардіограмі
З боку шлунково-кишкового тракту	Дуже часто	Нудота, блювання
	Часто	Діарея
З боку гепатобіліарної системи	Часто	Підвищення рівня трансаміназ*
Порушення з боку скелетно-м'язової системи та сполучної тканини	Дуже часто	Артралгія
	Часто	Міалгія

* Термін «підвищення рівня трансаміназ» включає підвищення рівня АСТ, підвищення рівня АЛТ, підвищення рівнів печінкових ферментів, порушення функції печінки та підвищення рівнів трансаміназ (див. розділ нижче).

Опис окремих побічних реакцій

РЕЄСТРАЦІЯ
СОРОЧИНСЬКА У.Б.



42

З боку серцево-судинної системи.

У контрольованому дослідженні фази ІІв (С208) середнє збільшення значень QTcF порівняно з вихідним рівнем спостерігалось, починаючи з першого обстеження під час лікування і далі (9,9 мс на тижні 1 для групи Сіртуро та 3,5 мс для групи плацебо). Найбільше середнє збільшення значень QTcF порівняно з вихідним рівнем протягом 24 тижнів лікування препаратом Сіртуро становило 15,7 мс (на тижні 18). Після закінчення лікування препаратом Сіртуро (тобто після тижня 24) збільшення значень QTcF у групі Сіртуро поступово ставало менш вираженим. Найбільше середнє збільшення значень QTcF порівняно з вихідним рівнем у групі плацебо протягом перших 24 тижнів становило 6,2 мс (також на тижні 18) (див. розділ «Особливості застосування»).

У відкритому дослідженні фази ІІв (С209), в якому пацієнти без варіантів лікування отримували інші лікарські засоби, які подовжують інтервал QT, що застосовуються для лікування туберкульозу, включно з клофазиміном, одночасне застосування разом з препаратом Сіртуро призводило до додаткового подовження інтервалу QT, яке було пропорційним до кількості лікарських засобів, що подовжують інтервал QT, у схемі лікування.

У пацієнтів, які отримували препарат Сіртуро в якості монотерапії без жодного іншого лікарського засобу, що подовжує інтервал QT, максимальнє середнє підвищення значення QTcF порівняно з вихідним рівнем становило 23,7 мс з жодним інтервалом QT, що тривав більше 480 мс, тоді як у пацієнтів, які застосовували принаймні 2 інших лікарських засоби, що подовжують інтервал QT, максимальнє середнє подовження інтервалу QTcF становило 30,7 мс порівняно з вихідним рівнем, що призвело до тривалості інтервалу QTcF понад 500 мс в одного пацієнта.

Задokumentованих випадків тахікардії типу «пірует» у базі даних з безпеки не було (див. розділ «Особливості застосування»). Додаткову інформацію про пацієнтів, які одночасно застосовують клофазимін див. у розділі «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій».

Підвищення рівнів трансаміназ.

У дослідженні С208 (стадія 1 та 2) підвищення рівнів амінотрансферази принаймні у 3 рази від ВМН частіше розвивалося у групі лікування препаратом Сіртуро (11/102 [10,8 %] порівняно з 6/105 [5,7 %]), ніж у групі лікування плацебо. У групі лікування препаратом Сіртуро більшість цих випадків підвищення сталися протягом 24 тижнів лікування і були оборотними. Під час експериментальної фази стадії 2 дослідження С208 про підвищення рівнів амінотрансфераз повідомлялося у 7/79 (8,9 %) пацієнтів у групі лікування препаратом Сіртуро порівняно з 1/81 (1,2 %) у групі лікування плацебо.

Діти

Оцінка безпеки бедаквіліну базується на даних лікування 30 педіатричних пацієнтів, віком від 5 років із підтвердженою або ймовірною інфекцією МР ТБ (див. розділ «Фармакодинаміка»). Загалом, не було жодних ознак будь-яких відмінностей у профілі безпеки у підлітків у віці від 14 до 18 років (N = 15) порівняно з такими, що спостерігалися у дорослого населення.

У педіатричних пацієнтів у віці від 5 років до 11 років (N = 15) найпоширеніші побічні реакції були пов'язані з підвищенням рівня печінкових ферментів (5/15, 33%), про які повідомлялося як підвищення рівня АЛТ/АСТ та гепатотоксичність; гепатотоксичність призвела до припинення прийому Сіртуро у трьох пацієнтів. Підвищення рівня ферментів печінки були оборотним після припинення прийому Сіртуро та фонового режиму. Серед 15 педіатричних пацієнтів під час лікування Сіртуро летальних випадків не було.

Термін придатності.

МЕНЕДЖЕР
З РЕЄСТРАЦІЇ
СОРОЧИНСЬКА У.Б.



93

Для таблеток Сіртуро 20 мг:

30 місяців.

Для Сіртуро 100 мг:

3 роки.

Умови зберігання.

Сіртуро 20 мг

Зберігати в щільно закритій оригінальній упаковці для захисту від світла та вологи. Не видаляйте осушувач. Зберігати у недоступному для дітей місці.

Сіртуро 100 мг

Зберігати в оригінальній упаковці для захисту від світла. Зберігати у недоступному для дітей місці.

Несумісність.

Не застосовується.

Упаковка.

Сіртуро 20 мг

По 60 таблеток у білому непрозорому флаконі із поліетилену високої щільності із поліпропіленовою кришкою з алюмінієвим обтиском для захисту від відкриття дітьми; по 1 флакону разом з силікагельним осушувачем в картонній коробці.

Сіртуро 100 мг

По 188 таблеток у флаконі із поліетилену високої щільності з поліпропіленовою кришкою для захисту від відкриття дітьми; по 1 флакону в картонній коробці.

По 6 таблеток у блістері із алюмінієвої фольги; по 4 блістери в картонній упаковці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.

Відповідальний за випуск серії:

Янссен Фармацевтика НВ/ Janssen Pharmaceutica NV.


Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.

Турнхоутсевег 30, Беерсе, 2340, Бельгія/

Turnhoutseweg 30, Beerse, 2340, Belgium.

Дата останнього перегляду.

Янссен укр. мовою
16.11.2016



Держреєстрація
М. Київ
код 35893512
ДЛЯ ДОКУМЕНТІВ

БНДАЖЕР
З РЕЄСТРАЦІЇ
У.Б.