

СІРТУРО

бедаквілін

100 мг таблетки



Новий стандарт лікування мультирезистентного туберкульозу

Скорочена інструкція для медичного застосування лікарського засобу СІРТУРО (SIRTURO)

Склад: діюча речовина: bedaquiline fumarate; 1 таблетка містить бедаквіліну фумарату 120,89 мг, що відповідає 100 мг бедаквіліну.

Лікарська форма. Таблетки.

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

Показання. Лікарський засіб Сіртуро призначають для застосування у складі відповідної комбінованої терапії мультирезистентного туберкульозу легенів (МР ТБ) у дорослих пацієнтів, якщо іншим чином неможливо розробити ефективну схему терапії з причин резистентності або переносимості лікування. Слід розглянути офіційні рекомендації щодо належного застосування антибактеріальних засобів.

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

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*. Лікування іншими засобами у схемі терапії слід продовжувати після завершення лікування препаратом Сіртуро. Для більш докладної інформації див. повну інструкцію для медичного застосування.

Діти. Безпечність та ефективність препарату Сіртуро у дітей віком до 18 років ще не встановлені. Даних немає.

Побічні реакції. Побічні реакції на лікарський засіб Сіртуро були визначені на підставі зведених даних клінічних випробувань за участю 335 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 I та фази IIa. 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. Стосовно повного профілю безпеки препарату – див. інструкцію для медичного застосування.

Термін придатності. 3 роки.

Категорія відпуску. За рецептом.

Перед призначенням слід ознайомитися з повною інструкцією для медичного застосування.

Реєстраційне посвідчення МОЗ України № UA/16790/01/01 від 15.06.2018 року терміном на 5 років. Текст складено у відповідності з інструкцією для медичного застосування, яку затверджено МОЗ України 15.06.2018 року.

За додатковою інформацією звертайтеся за адресою: 04070, м. Київ, вул. Спаська, 30; Тел. (044) 490 64 64, факс (044) 490 64 65.

Матеріал призначений для фахівців охорони здоров'я, для розповсюдження на наукових та медичних заходах.

Продукція, про яку згадується в даному документі, може не бути зареєстрованою в усіх країнах. Інформація для медичного застосування може змінюватися в залежності від країни. Фахівці системи охорони здоров'я повинні звертатися до інструкції по застосуванню, затвердженої і діє на території відповідної країни. Матеріал підготовлений за підтримки компанії ТОВ «Джонсон і Джонсон Україна».



K. Cohen, G. Maartens. Південно-Африканська Республіка

Оцінка безпеки бедаквіліну в лікуванні мультирезистентного туберкульозу

Мультирезистентний туберкульоз (МР ТБ) є величезною проблемою для багатьох національних систем охорони здоров'я, оскільки ця патологія важко піддається лікуванню та має високі показники смертності. Для боротьби з МР ТБ Всесвітня організація охорони здоров'я (ВООЗ) рекомендує приділяти особливу увагу лікуванню хворих, в яких вперше виявлений ТБ, забезпечити доступ населення до діагностики ТБ, ретельний контроль над інфекцією в лікувально-профілактичних закладах, а також належне використання рекомендованих препаратів другого ряду. Лікування МР ТБ тривале, а більшість препаратів хворі переносять погано, саме тому є нагальна потреба в нових протитуберкульозних засобах із новими механізмами дії.

Бедаквілін отримав прискорене схвалення в Європейському союзі та Сполучених Штатах Америки в 2012 році. На момент затвердження це був перший протитуберкульозний препарат нового класу за більш як 40 років. Бедаквілін є препаратом групи А (тобто має бути включений в усі схеми лікування) у рекомендованих ВООЗ 2019 схемах лікування тривалого МР ТБ (стійкого до рифампіцину та ізоніазиду).

Механізм дії бедаквіліну

Бедаквілін є бактерицидним засобом, ефективність якого залежить від концентрації. Бедаквілін широко розподіляється в тканинах і значною мірою (>99%) зв'язується з білками плазми. Препарат має дуже тривалий термін напіввиведення – приблизно 5 міс (Worley M.V., 2014).

Бактерицидна дія бедаквіліну зумовлена специфічним інгібуванням протонної помпи АТФ-синтази мікобактерій (аденозин 5'трифосфат-синтази) – ферменту, що грає основну роль у процесі клітинного дихання *Mycobacterium tuberculosis*.

Основний шлях метаболізму препарату відбувається через ізофермент 3A4 цитохрому P450 (CYP), який каталізує N-деметилування з утворенням метаболіту M2. Період напіввиведення M2 подібний до вихідного препарату (Diascon A.H., 2012). M2 менш активний щодо мікобактерій, ніж вихідний препарат, але індукує фосфоліпідоз, не обов'язково токсичний, але пов'язаний з подовженням інтервалу QT (Svensson E.M., 2016).

Побічні реакції внаслідок прийому бедаквіліну можуть бути тривалими та/або виникати після припинення прийому препарату, що пояснюється тривалим періодом напіввиведення як початкового препарату, так і його метаболіту M2 (Pocalla A., 2012).

Докази ефективності бедаквіліну в лікуванні МР ТБ

Підставою для прискореної реєстрації бедаквіліну стали 2 дослідження фази 2b. Першим було рандомізоване клінічне дослідження (РКД) C208, яке мало 2 стадії. На першій 47 пацієнтів із МР ТБ були рандомізовані на 2 групи: 1-ша отримувала стандартне лікування МР ТБ та бедаквілін, а 2-га – стандартну терапію та плацебо. У результаті 48% учасників, яким додатково призначили бедаквілін, отримали негативний результат культурального дослідження мокротиння на 8-му тиж лікування проти 9% у групі плацебо (Diascon A.H., 2009). Після первинного підтвердження ефективності була розпочата друга стадія дослідження, в якій додаткових 160 учасників було рандомізовано для лікування бедаквіліном або плацебо в поєднанні зі стандартним лікуванням МР ТБ. Пацієнти отримували щодня 400 мг бедаквіліну протягом 2 тиж, а потім по 200 мг тричі на тиждень протягом 22 тижнів. На цій стадії дослідження бедаквілін так само скоротив середній час до отримання негативного результату посіву мокротиння (83 дні проти 124 днів) та покращив показники лікування за 120 тиж: 58% вилікуваних у групі бедаквіліну проти 32% у групі плацебо (p=0,003).

Друге дослідження фази 2 (C209) включало 233 учасники з МР ТБ або ТБ із широкою лікарською стійкістю (ШЛС-ТБ, визначений як МР ТБ із додатковою стійкістю до фторхінолонів та будь-якого з ін'єкційних препаратів другого ряду) або з пре-ШЛС-ТБ (визначений як МР ТБ із додатковою стійкістю до фторхінолонів або будь-якого з ін'єкційних

препаратів другого ряду). Пацієнти отримували лікування бедаквіліном протягом 24 тиж разом зі стандартними схемами лікування МР ТБ та ШЛС-ТБ. Конверсія культури становила 72% через 120 тиж; 16 учасників померли (жодна з цих смертей не вважалася пов'язаною з бедаквіліном), а 20 (8,6%) припинили лікування (Pum A.S., 2016).

У великому ретроспективному дослідженні в Південно-Африканській Республіці взяли участь 19617 пацієнтів із ТБ, стійким до рифампіцину. З них 743 із 18542 (4%) хворих на МР ТБ та 273/1075 (25,4%) – на ШЛС-ТБ приймали бедаквілін. Препарат асоціювався з помітним зниженням випадків смерті від усіх причин: скореговані коефіцієнти небезпеки становили 0,35 (95% ДІ 0,28-0,46) для МР ТБ та 0,26 (95% ДІ 0,18-0,38) для ШЛС-ТБ (Schnippel K., 2018).

Профіль безпеки при лікуванні бедаквіліном

Лікування МР ТБ потребує комбінованої терапії протягом тривалого періоду часу. Препарати, які використовують у схемах лікування, пацієнти часто погано переносять, до того ж можуть розвинутися серйозні побічні реакції (Wu S., 2016). Результати безпеки лікування бедаквіліном, отримані з РКД, дуже обмежені, оскільки прискорена реєстрація відбувалася лише за даними досліджень фази 2. Усі учасники фази 2 клінічних випробувань бедаквіліну приймали разом із ним кілька препаратів стандартних схем лікування МР ТБ із перекриваючими профілями токсичності, що ускладнює оцінку безпеки бедаквіліну.

На стадії 1 фази 2b РКД частка пацієнтів, які завершили 8-тижневе дослідження, становила 87% в обох групах. Не було передчасних припинень лікування через побічні явища, пов'язані з лікуванням.

На стадії 2 РКД фази 2b (C208) загальна частота побічних ефектів, асоційованих із лікуванням, була однаковою між двома групами – бедаквіліну та плацебо (70 проти 69%). Шість (8%) пацієнтів, які отримували бедаквілін, і 2 (2%) учасники групи плацебо мали підвищені рівні аланінтрансаминази (АЛТ) III або IV ступеня. У 4 пацієнтів із групи бедаквіліну та 1 учасника з групи плацебо спостерігався підвищений рівень амілази III або IV ступеня (Diascon A.H., 2014).

Метаболіт M2 бедаквіліну подовжує інтервал QT, оскільки він інгібує hERG, серцевий калієвий канал (Pontali E., 2017). Інтервал QT потрібно корегувати на частоту серцевих скорочень (QTc); найчастіше використовувані формули – Базетт (QTcB) та Фрідеріція (QTcF) (Postema P.G., 2014). Якщо інтервал QT подовжується, може розвинутися поліморфна шлуночкова тахікардія, «torsades de pointes», яка може спричинити фібриляцію шлуночків, що, своєю чергою, призводить до раптової смерті (Pontali E., 2017).

Інтервал QT поступово збільшується до 24-го тиж після початку лікування бедаквіліном унаслідок повільного накопичення метаболіту M2 (Pum A.S., 2016). Проводиться робота над розробкою сполук із антимікобактеріальними властивостями, подібними до бедаквіліну, але зі зниженою схильністю до інгібування каналів hERG та подовження QT (Blaser A., 2019). Інші препарати, що їх застосовують у лікуванні МР ТБ, також подовжують QTc: клофазимін, дельманід, фторхінолони (моксифлоксацин більше, ніж левофлоксацин) та претоманід.

Під час розробки лікарського засобу була стурбованість щодо впливу бедаквіліну на інтервал QT, особливо з огляду на інші препарати, які часто входять до схем лікування резистентного ТБ і які подовжують QT. На етапі 1 дослідження C208 в обох групах спостерігалось збільшення середнього QTcF, що було описано як «більш виражене» в групі бедаквіліну; жоден інтервал QTcF не перевищував 500 мс (Diascon A.H., 2009). На 24-му тиж на стадії 2 C208 середнє збільшення QTcF становило 15,4 мс при застосуванні бедаквіліну проти 3,3 мс у групі плацебо. Під час дослідження не було діагностовано клінічно значущих порушень ритму (Diascon A.H., 2014).

У південноафриканському дослідженні взяли участь пацієнти з ШЛС-ТБ, які отримували лікування бедаквіліном (n=68). У групі бедаквіліну смертність була значно нижчою: 15 проти 34% (Olajunju O., 2018).

У Німеччині в ході ретроспективного огляду 30 пацієнтів отримували бедаквілін на тлі МР ТБ в період між 2011 та 2016 роками. Не було виявлено ані серйозних побічних явищ, ані серцевих аритмій та смертей (Olaru I.D., 2017).

У корейському дослідженні 39 пацієнтам був призначений бедаквілін, 11 – бедаквілін і дельманід. Медіана збільшення QTcF від вихідного рівня становила 19 мс у тих, хто отримував лише бедаквілін, і 35 мс – в учасників, яким було призначено бедаквілін та дельманід. 26 (67%) пацієнтів, які отримували бедаквілін, і 9 (82%), які приймали обидва препарати, мали значуще подовження QTcF, яке визначали як абсолютне значення >450 мс у чоловіків або >470 мс у жінок або як збільшення >60 мс від базового рівня (Kim S.T., 2018).

Є дуже мало даних про безпечність лікування бедаквіліном у дітей. У багатоцентровій когорті спостережень із 27 дітей та підлітків, які отримували бедаквілін для лікування МР ТБ, середній вік становив 16 років (діапазон 10-17 років), у 4 пацієнтів QTcF >60 мс перевищував вихідний рівень, а в 1 учасника QtcF >500 мс (Achar J., 2017).

Висновок

Бедаквілін, завдяки новому механізму дії та ефективності, є ключовим доповненням до арсеналу препаратів для лікування МР ТБ. Препарат пришвидшує отримання негативних результатів посіву мокротиння, що сприяє зменшенню поширення ТБ та ефективності лікування. Згідно з результатами РКД (C208) прийом бедаквіліну значно знижує смертність при МР ТБ. Саме ці результати стали основою рекомендацій ВООЗ включати бедаквілін в усі тривалі схеми лікування МР ТБ, незважаючи на відсутність даних досліджень фази 3, які розпочалися лише нещодавно. Сьогодні бедаквілін успішно впроваджується для терапії МР ТБ у рутинну клінічну практику.

Реферативний огляд: Karen Cohen & Gary Maartens (2019): A safety evaluation of bedaquiline for the treatment of multi-drug resistant tuberculosis, Expert Opinion on Drug Safety, DOI: 10.1080/14740338.2019.1648429

Підготувала **Анастасія Романова**

CP-202071