

ИНСТРУКЦИЯ

по применению лекарственного препарата для медицинского применения

Сиртуро (Sirturo®)

Регистрационный номер: ЛП-002281.

Торговое название препарата: Сиртуро

Международное непатентованное название: бедаквилин

Лекарственная форма: таблетки

Состав

Каждая таблетка содержит:

Активное вещество: бедаквилина фумарат - 120,89 мг, в пересчете на бедаквилин - 100,0 мг.

Вспомогательные вещества: лактозы моногидрат - 152,91 мг, крахмал кукурузный - 66,0 мг, гипромеллоза 2910, 15 мПа·с - 8,00 мг, полисорбат 20 - 1,00 мг, микрокристаллическая целлюлоза - 82,20 мг, кроскармеллоза натрия - 23,00 мг, кремния диоксид коллоидный - 1,40 мг, магния стеарат - 4,60 мг.

Описание

Круглые двояковыпуклые таблетки белого или почти белого цвета, с выдавленной надписью «Т» над «207» на одной стороне и «100» на другой стороне.

Фармакотерапевтическая группа - противотуберкулезное средство **Код**

АТХ - J04AK

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

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.

Бедаквилин *in vitro* 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 (МИК₅₀ - 0,03 мкг/мл и МИК₉₀ - 0,06 мкг/мл). *Механизмы развития резистентности.*

Механизмы, определяющие резистентность *Mycobacterium tuberculosis* к бедаквину, включают в себя, по меньшей мере, 6 вариантов мутаций (замены аминокислотной последовательности) гена-мишени *atpE*. Не все штаммы имеют мутации гена *atpE*, что предполагает существование как минимум еще одного механизма развития резистентности к препарату. *In vitro* частота спонтанных мутаций составила 10^{-7} - 10^{-8} и снижалась при возрастании концентрации препарата. В низких концентрациях бедаквилин может проявлять бактериостатический эффект и потенцировать риск развития резистентности, в высоких концентрациях - оказывает бактерицидный эффект. **Фармакокинетика**

Всасывание

При пероральном приеме отмечена высокая абсорбция бедаквилина. Максимальная концентрация в плазме (C_{max}) достигается приблизительно через 5 часов после приема препарата. C_{max} и площадь под кривой «концентрация-время» (AUC) увеличиваются пропорционально возрастанию дозы вплоть до самых высоких исследованных доз (700 мг в сутки однократно и 400 мг в несколько приемов) без изменения времени достижения максимальной концентрации (T_{max}) и периода полувыведения ($T_{1/2}$). Наибольшая биодоступность достигается при приеме с пищей (до 95%), которая примерно в 2 раза превышает биодоступность при приеме натощак. Таким образом, для повышения биодоступности бедаквилина препарат следует принимать во время еды.

Распределение

Бедаквилин и его активный метаболит N-монодезметил (M2) характеризуются высоким объемом распределения (примерно 164 л), соотношение концентрации в тканях к концентрации в плазме = 30. Связывание с белками плазмы составляет > 99,9%. Наивысшие концентрации создаются в легочной ткани, лимфатических узлах, селезенке, почках и печени. Проникновение через гематоэнцефалический барьер незначительно.

Метаболизм

Бедаквилин подвергается метаболизму в первую очередь путем окисления, приводящего к образованию M2. Основным изоферментом семейства P450, участвующим в метаболизме бедаквилина и образовании M2 *in vitro* является CYP3A4.

В исследованиях *in vitro* бедаквилин не оказывает значимого воздействия на активность известных изоферментов семейства цитохрома P450 (не ингибирует CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8/9/10, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4, CYP3A4/5, CYP4A и не индуцирует активность CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19 и CYP3A4).

Метаболит M2 не оказывает существенного клинического эффекта с учетом его более слабой

антибактериальной активности (в 4-6 раз ниже) по сравнению с исходным соединением.

Выведение

Бедаквилин выводится из организма главным образом кишечником. В клинических исследованиях выведение неизмененного бедаквила почками составило <0,001% от введенной дозы, что свидетельствует о незначительном почечном клиренсе неизмененного препарата. После достижения C_{max} концентрация бедаквила в плазме снижается три-экспоненциальным образом. Терминальный период полувыведения ($T_{1/2}$ терм) бедаквила и М2 составляет около 5,5 месяцев, что, вероятно, отражает медленное высвобождение бедаквила и М2 из периферических тканей.

Фармакокинетика в различных группах

Возраст, пол и этническая принадлежность

По результатам популяционного фармакокинетического анализа пациентов, с диагнозом туберкулез легких, не установлено возрастных, половых и этнических клинически значимых различий в фармакокинетике бедаквила.

Педиатрические пациенты (<18 лет)

Фармакокинетика препарата Сиртуро в педиатрической практике не оценивалась. *Пожилые пациенты (> 65 лет)*

Данные о фармакокинетике препарата Сиртуро у пациентов, с диагнозом туберкулез легких, в возрасте 65 лет и старше ограничены.

Пациенты с недостаточностью функции почек

Препарат Сиртуро исследовали главным образом среди пациентов с нормальной функцией почек. Выведение неизмененного бедаквила через почки незначительно (<0,001%). По результатам популяционного фармакокинетического анализа пациентов, получавших по 200 мг препарата Сиртуро три раза в неделю, клиренс креатинина не оказывал влияния на фармакокинетические параметры бедаквила. Поэтому предполагается, что почечная недостаточность легкой или умеренной степени не будет иметь клинически значимое влияние на фармакокинетику бедаквила. У пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (клиренс креатинина < 30 мл/мин/1,73 м²) или терминальной стадией почечной недостаточности с необходимостью применения гемодиализа или перитонеального диализа концентрация бедаквила может увеличиваться за счет изменения всасывания, распределения и метаболизма препарата на фоне нарушения функции почек. Так как бедаквлин в значительной степени связывается с белками плазмы, эффективность гемодиализа или перитонеального диализа для удаления препарата из плазмы будет низкой (см. раздел *Способ применения и дозы*, см. раздел *Особые указания*).

Пациенты с недостаточностью функции печени

После однократного приема препарата Сиртуро (400 мг) у 8 пациентов с умеренным нарушением функции печени (класс В по шкале Чайлд-Пью), AUC_{672ч} для бедаквила и М2 была примерно на 20% ниже по сравнению со здоровыми добровольцами. Фармакокинетика бедаквила у пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью не изучалась (см. раздел *Способ применения и дозы*, см. раздел

Особые указания). ВИЧ-инфицированные пациенты

Данные о фармакокинетике препарата Сиртуро у ВИЧ-инфицированных пациентов ограничены (см. раздел *Особые указания*).

Показания к применению

Бедаквилин показан к применению у взрослых (> 18 лет) в составе комбинированной терапии туберкулеза легких, вызванного штаммами *Mycobacterium tuberculosis* с множественной лекарственной устойчивостью.

Противопоказания

- гиперчувствительность к бедаквилину и/или любому другому компоненту препарата;
- беременность;
- период лактации (грудное вскармливание);
- детский и подростковый возраст до 18 лет;
- тяжелая почечная недостаточность (клиренс креатинина < 30 мл/мин/1,73 м²);
- тяжелая печеночная недостаточность (в связи с отсутствием клинических данных по безопасности препарата в этой группе);
- врожденная непереносимость лактозы, дефицит лактазы, глюкозо-галактозная мальабсорбция.

С осторожностью

При удлинении интервала QT с коррекцией по формуле Фредерика (QTcF) >450 мс (с подтверждением при помощи повторного ЭКГ-исследования); при декомпенсированной сердечной недостаточности; у пациентов с личным или семейным анамнезом врожденного удлинения интервала QT, развитием аритмии по типу «torsade de points»; у пациентов с клинически значимой брадикардией, электролитными нарушениями (гипокальциемия, гипомагниемия, гипокалиемия); с указанием в анамнезе на гипотиреоз; при одновременном применении с препаратами, удлиняющими интервал QT; при совместном применении с лопинавиром/ритонавиром; у больных пожилого возраста (65 лет и старше) (см. раздел *Особые указания*).

Применение при беременности и в период лактации

Беременность

Безопасность препарата Сиртуро при беременности не установлена, поэтому препарат противопоказан к применению у беременных женщин.

Период лактации

Данные о применении бедаквилина у женщин в период лактации отсутствуют, поэтому применение препарата в период грудного вскармливания противопоказано.

Способ применения и дозы

Препарат Сиртуро следует принимать внутрь во время еды, так как одновременный прием с пищей увеличивает биодоступность препарата (см. раздел *Фармакокинетика*).

Таблетку препарата Сиртуро рекомендуется проглатывать целиком, запивая водой. Препарат Сиртуро следует применять только в составе комбинированной терапии для лечения туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ ТБ) под непосредственным наблюдением специалиста (см. раздел *Показания к применению*, см. раздел *Фармакодинамика*).

Препарат Сиртуро необходимо применять только в сочетании с не менее чем 3 препаратами, к которым доказано отсутствие *in vitro* резистентности штамма, выделенного у пациента. Если результаты исследования *in vitro* отсутствуют, лечение препаратом Сиртуро может быть начато в комбинации с не менее чем 4 другими препаратами, к которым штамм, выделенный у пациента, может оказаться чувствителен. На протяжении курса лечения Сиртуро и после последнего приема препарата необходимо продолжать терапию противотуберкулезными препаратами в соответствии со стандартными режимами химиотерапии МЛУ ТБ. 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 данных клинико-рентгенологического обследования.

Рекомендуемый режим дозирования препарата Сиртуро:

400 мг один раз в сутки в течение первых 2 недель, далее (с 3 по 24 недели) по 200 мг 3 раза в неделю (с перерывом не менее 48 часов между дозами) на протяжении последующих 22 недель (в суммарной дозе 600 мг в неделю).

Общая продолжительность курса лечения препаратом Сиртуро составляет 24 недели. Пациенты должны быть предупреждены о необходимости приема препарата Сиртуро 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 обычный режим дозирования.

При пропуске приема препарата, начиная с 3-й недели (при 3-разовом приеме в неделю по 200 мг в сутки), следует принять пропущенную дозу как можно скорее и продолжить прием препарата в соответствии с рекомендуемым режимом дозирования с перерывом после принятой пропущенной дозы не менее 24 часов, при этом, суммарная доза препарата Сиртуро за 7 дней не должна превышать 600 мг.

Особые группы пациентов

Педиатрические пациенты (<18 лет)

Безопасность и эффективность препарата Сиртуро у детей и подростков моложе 18 лет не установлены

(см. раздел *Особые указания*).

Пожилые пациенты (> 65 лет)

Данные о применении препарата Сиртуро у пожилых пациентов ограничены (см. раздел *Особые указания*).

Пациенты с почечной недостаточностью

Препарат Сиртуро исследовали главным образом среди пациентов с нормальной функцией почек. Для пациентов с легкой или умеренной почечной недостаточностью коррекция дозы не требуется.

Пациентам с тяжелой почечной недостаточностью или

терминальной стадией почечной недостаточности, требующей гемо- или перитонеального диализа,

препарат Сиртуро применять не рекомендовано (см. раздел *Особые указания*). *Пациенты с*

печеночной недостаточностью

Фармакокинетические свойства бемаквилина оценивали в исследованиях однократного приема у пациентов с умеренной печеночной недостаточностью (класса В по шкале Чайлд-Пью) (см. раздел *Фармакокинетика*).

У пациентов с легкой или умеренной печеночной недостаточностью изменения режима дозирования препарата Сиртуро не требуется. У пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью эффективность и безопасность бемаквилина не изучена и применять препарат Сиртуро в данной группе пациентов не рекомендовано (см. раздел *Особые указания*).

ВИЧ-инфицированные пациенты.

Данные о применении препарата Сиртуро у ВИЧ-инфицированных пациентов ограничены (см. раздел *Особые указания*).

Побочное действие

Клинические исследования проводятся в самых разных условиях, поэтому частота нежелательных побочных реакций, наблюдаемых в клинических исследованиях одного препарата, не может сравниваться напрямую с частотой нежелательных реакций в клинических исследованиях другого препарата, и может не отражать частоты, наблюдаемой в клинической практике.

Нежелательные побочные реакции (НПР) на препарат Сиртуро были определены на основании объединенных данных по пациентам, получавшим препарат Сиртуро в составе комбинированного режима противотуберкулезной терапии в проведенных контролируемых клинических исследованиях.

Нежелательные реакции на препарат Сиртуро перечислены в соответствии с системами классов органов и частотой развития (очень частые (> 1/10), частые (от > 1/100 до <1/10), нечастые (от > 1/1000 до <1/100), редкие (от > 1/10000 до <1/1000), очень редкие (< 1/10000)):

Нарушения со стороны нервной системы (ЦНС): очень часто — головная боль, головокружение;

Нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы: 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 (аланинаминотрансфераза (АЛТ), аспартатаминотрансфераза (АСТ)); *Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани: очень часто* - боль в суставах, *часто* — боль в мышцах.

В проведенных контролируемых клинических исследованиях 2 фазы в группе пациентов получающих препарат Сиртуро в составе комбинированного режима противотуберкулезной терапии более часто, в сравнении с группой плацебо, были зарегистрированы следующие нежелательные явления: кровохарканье, анорексия, боль в грудной клетке, кожная сыпь (с частотой от > 1/100 до <1/10). Данные реакции не были идентифицированы исследователями как неблагоприятные побочные реакции.

Передозировка

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

Лечение. Опыт лечения острой передозировки препаратом Сиртуро отсутствует. В случае преднамеренной или случайной передозировки следует принимать общие меры по поддержке основных жизненно важных функций и проводить ЭКГ-мониторинг интервала QT. Неабсорбированный бедаквилин может быть удален при помощи промывания желудка и приема активированного угля. Так как бедаквилин в значительной степени связывается с белками, эффективность диализа для удаления бедаквилина из плазмы будет низкой. По возможности следует продолжать клиническое наблюдение за пациентом.

Взаимодействие с другими лекарственными препаратами

Бедаквилин *in vitro* не оказывает значимого воздействия на активность известных изоферментов семейства цитохрома P450 (см. *Метаболизм*).

CYP3A4 является основным изоферментом семейства цитохрома P-450, принимающим участие в метаболизме бедаквилина и образовании M2 *in vitro*. Поэтому содержание бедаквилина в плазме крови может уменьшиться при совместном применении с индукторами CYP3A4 и увеличиться при совместном назначении с ингибиторами CYP3A4.

Антибиотики группы рифампицина и другие индукторы CYP3A4

В исследовании лекарственного взаимодействия бедаквилина (300 мг однократно) и рифампицина (по 600 мг в сутки 21 день) у здоровых добровольцев AUC бедаквилина снизилась на 52%. В связи с возможностью уменьшения терапевтического эффекта бедаквилина по причине снижения его системного действия, следует избегать совместного применения бедаквилина и антибиотиков группы рифампицина (рифампицин, рифапентин и рифабутин) или других мощных

индукторов СYP3A4, назначаемых системно (см. раздел *Особые указания*).

Кетоконазол и другие ингибиторы СYP3A4

При совместном применении кетоконазола (по 400 мг 4 суток) и бедаквилина (по 400 мг в сутки в течение 14 дней) у здоровых добровольцев AUC бедаквилина увеличилась на 22%, C_{\max} и C_{\min} на 9% и 33%, соответственно. В связи с потенциальным риском возникновения нежелательных реакций за счет увеличения системного действия бедаквилина, следует избегать длительного совместного применения (более 14 дней) бедаквилина с умеренными или мощными ингибиторами СYP3A4, назначаемыми системно (см. раздел *Особые указания*).

Другие антимикробные препараты

Совместное применение бедаквилина (400 мг в сутки) с изониазидом (300 мг в сутки 5 дней)/пиразинамидом (1000 мг в сутки 5 дней) у здоровых добровольцев в течение 14 суток не вызвало клинически значимых изменений AUC бедаквилина, изониазида или пиразинамида. При совместном применении препарата Сиртуро с изониазидом или пиразинамидом коррекции дозы не требуется. В плацебо-контролируемом клиническом исследовании у пациентов с МЛУ ТБ не наблюдалось значительного влияния препарата Сиртуро на фармакокинетику этамбутола, канамицина, пиразинамида, офлоксацина или цикloserина при их совместном применении.

Антиретровирусные препараты

В исследовании лекарственного взаимодействия между бедаквилином (400 мг однократно) и препаратом лопинавир (400 мг)/ритонавир (100 мг) в режиме приема 2 раза в сутки в течение 24 дней у здоровых добровольцев AUC бедаквилина возросла на 22%. Следует назначать препарат Сиртуро совместно с препаратом лопинавир/ритонавир с осторожностью только после оценки отношения риска к пользе такой комбинации препаратов (см. раздел *Особые указания*).

Совместное применение невирапина (200 мг 2 раза в сутки 4 недели) с бедаквилином (400 мг однократно) не вызывало клинически значимых изменений содержания бедаквилина в плазме крови. Клинические данные по совместному применению антиретровирусных препаратов и препарата Сиртуро у ВИЧ-инфицированных пациентов с МЛУ ТБ отсутствуют (см. раздел *Особые указания*).

Препараты, удлиняющие интервал QT

Информация о возможном фармакодинамическом взаимодействии между бедаквилином 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 исследовании лекарственного взаимодействия кетоконазола и бедаквилина после повторного совместного приема препаратов наблюдалось более значительное влияние на QTc данной комбинации, чем после повторного приема каждого из этих препаратов по отдельности.

Особые указания

Лечение должно осуществляться под непосредственным наблюдением специалиста. Штаммы М.

tuberculosis выделенные от пациента, у которого не произошла конверсия мокроты на фоне терапии или отмечен случай рецидива после завершения лечения, должны быть исследованы на чувствительность к бедаквилину (МИК).

Влияние на летальность

В клиническом исследовании 2 фазы на протяжении 120 недель наблюдения в группе бедаквилина отмечено достоверное увеличение риска летального исхода (9/79 (11.4%)) по сравнению с группой плацебо (2/81 (2.5%)). Медиана времени развития смерти для 9 из 10 пациентов в группе исследуемого препарата составила 344 суток после приема последней дозы. Наиболее частой причиной смерти в группе бедаквилина был туберкулез (5 случаев), в 4 случаях отмечены летальные исходы от иных причин. Препарат следует использовать в случае, когда не может быть назначен другой эффективный режим терапии.

Влияние на удлинение интервала QT

В клиническом исследовании 2 фазы наблюдалось среднее увеличение QT, с коррекцией по формуле Фредерика (QTcF), начиная с 1 недели терапии (в группе Сиртуро - на 9,9 мс и на 3,5 мс в группе плацебо). Наибольшее увеличение среднего значения QTcF в течение 24 недель терапии наблюдалось на 18-й неделе и составило 15,7 мс в группе приема препарата Сиртуро в сравнении с 6,2 мс в группе плацебо. После окончания приема препарата Сиртуро (т.е. после 24-й недели) интервал QTcF не достиг нормальных величин в данной группе. В ходе клинического исследования не отмечено четкой корреляции клинически значимого удлинения интервала QT или нарушений ритма среди пациентов с летальным исходом (см. разделы *Побочное действие, Взаимодействие с другими лекарственными препаратами*).

Перед началом терапии препаратом Сиртуро и через 2, 12 и 24 недели лечения необходимо проведение ЭКГ-исследования для динамического контроля за интервалом QTc.

Перед началом терапии препаратом Сиртуро необходимо провести оценку концентрации калия, магния и кальция сыворотки крови и скорректировать показатели в случае отклонения от нормальных значений.

Следующие состояния могут увеличивать риск удлинения интервала QT на фоне приема препарата Сиртуро, что требует более частого ЭКГ мониторинга на фоне проводимой терапии бедаквилином:

- интервал QT с коррекцией по формуле Фредерика (QTcF) >450 мс (с подтверждением при помощи повторного ЭКГ-исследования);
- декомпенсированная сердечная недостаточность;
- личный или семейный анамнез врожденного удлинения интервала QT или развитие аритмии по типу «torsade de points»;
- клинически значимая брадикардия;
- электролитные нарушения (гипокальциемия, гипомagneмия, гипокалиемия);
- указания в анамнезе на гипотиреоз.

Отсутствуют данные по применению препарата Сиртуро у пациентов с желудочковыми аритмиями и недавно перенесенным инфарктом миокарда.

Терапию препаратом Сиртуро и любыми другими препаратами удлиняющими интервал QT следует прекратить, если у пациента развиваются клинически значимая желудочковая аритмия или интервал QT с коррекцией по формуле Фредерика (QTcF) > 500 мс (с подтверждением при помощи повторного ЭКГ-исследования). Следует проводить частый ЭКГ мониторинг до тех пор, пока значение интервала QT не вернется к норме. В случае развития приступа кратковременной потери сознания, необходимо проведение ЭКГ исследования для подтверждения удлинения интервала QT.

При совместном применении беквимилина с препаратами, вызывающими удлинение интервала QT (в частности с антибиотиками группы фторхинолонов, макролидов, клоfazимин), следует проявлять осторожность, так как нельзя исключать аддитивный или синергетический эффект, который может приводить к значительному удлинению интервала QT. В случае, если совместное применение таких лекарственных препаратов с беквимилином необходимо, рекомендуется клиническое наблюдение пациента, в том числе регулярный мониторинг ЭКГ (см. раздел *Взаимодействие с другими лекарственными препаратами*).

Совместное применение с индукторами/ингибиторами CYP3A4

Следует избегать совместного применения беквимилина и антибиотиков группы рифампицина (рифампицин, рифапентин и рифабутин) или других мощных индукторов CYP3A4, назначаемых системно, так как возможно снижение его системного действия (см. раздел *Взаимодействие с другими лекарственными препаратами*).

Следует избегать одновременного приема беквимилина с умеренными или мощными ингибиторами CYP3A4, назначаемыми системно, более 14 дней подряд, так как возможно увеличение времени системного действия беквимилина и риска возникновения нежелательных реакций. В случае необходимости более длительного (>14 суток) приема ингибиторов CYP3A4 с препаратом Сиртуро следует оценивать отношение риска к пользе такой комбинации препаратов и адекватный мониторинг возможных нежелательных реакций связанных с применением Сиртуро.

Следует назначать препарат Сиртуро совместно с лопинавиром/ритонавиром с осторожностью - только после оценки отношения риска к пользе такой комбинации препаратов и при регулярном мониторинге возможных нежелательных реакций связанных с применением Сиртуро.

Влияние на функцию печени

На фоне терапии Сиртуро (в комбинации с другими противотуберкулезными препаратами) в клинических исследованиях отмечены более частые побочные реакции со стороны печени в сравнении с комбинированным режимом терапии противотуберкулезными препаратами без добавления Сиртуро (плацебо): повышение уровня трансаминаз документировано у 7/79 (8.9%) пациентов в группе Сиртуро и у 1/81 (1.2%) пациентов в группе плацебо (см. раздел *Побочное действие*). В связи с этим, следует проводить мониторинг клинического состояния пациента и биохимический анализ крови с определением активности «печеночных» ферментов (АСТ, АЛТ) и показателей холестаза (уровень щелочной фосфатазы, билирубина) перед началом терапии препаратом Сиртуро, ежемесячно в процессе лечения и при необходимости чаще. При повышении активности аминотрансфераз (АЛТ,

АСТ) более чем в 3 раза следует провести повторное исследование показателей не позднее чем через 48 часов, исследовать кровь на маркеры вирусных гепатитов и прекратить прием других препаратов, обладающих гепатотоксичностью.

У пациентов, принимающих препарат Сиртуро, при появлении ранее не документированных клинически значимых изменений функциональных показателей работы печени или дальнейшее ухудшение ее функции (оцененной по уровню АСТ, АЛТ и/или билирубина), а так же наличие клинических симптомов (таких как усталость, анорексия, тошнота, желтуха, потемнение мочи, гепатомегалия) необходимо особо тщательное наблюдение за больным.

Терапию препаратом Сиртуро следует прекратить, если у пациента повышение активности aminотрансфераз сочетается с увеличением общего билирубина более чем в 2 раза или отмечено увеличение показателей АЛТ и/или АСТ более чем в 8 раз, или сохранение повышенной активности aminотрансфераз наблюдается более 2 недель.

В период лечения Сиртуро следует избегать приема алкоголя и препаратов, обладающих гепатотоксическим эффектом.

Отсутствует опыт совместного применения антиретровирусных препаратов и препарата Сиртуро у ВИЧ-инфицированных пациентов с МЛУ ТБ, и имеются ограниченные клинические данные об использовании препарата Сиртуро у пациентов (n=22) с ВИЧ-инфекцией и МЛУ ТБ, не принимающих антиретровирусной терапии.

Пациентам различных этнических групп коррекции дозы препарата не требуется.

Влияние на способность управлять автотранспортом и другими механизмами При возникновении побочных реакций со стороны ЦНС на фоне применения препарата пациентам рекомендуется воздержаться от управления автотранспортом и занятий другими потенциально опасными видами деятельности, требующих повышенной концентрации внимания, быстроты психомоторных и двигательных реакций.

Форма выпуска

Таблетки 100 мг.

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

По 1 флакону вместе с инструкцией по применению в картонную пачку.

Срок годности

2 года. Не применять после истечения срока годности.

Условия хранения

При температуре не выше 25 °С.

Хранить в оригинальной упаковке в защищенном от света месте.

Хранить в недоступном для детей месте.

Условия отпуска из аптек

По рецепту.

Производитель

Производство готовой лекарственной формы, первичная упаковка:

Кемвелл Биофарма Пвт. Лтд., Индия

34 км, Тумкур Рoad, Теппада Бегур, Неламангала Талук, Бангалор- 562 123, Индия Вторичная

упаковка и выпускающий контроль качества:

ОАО «Фармстандарт-УфаВИТА», Россия, 450077, г. Уфа, ул. Худайбердина, д. 28 тел./факс: (347) 272-92-85

Владелец регистрационного удостоверения, организация, принимающая претензии:

ОАО «Фармстандарт-УфаВР1ТА», Россия, 450077, г. Уфа, ул. Худайбердина, д. 28 тел./факс: (347) 272-92-85, www.pharmstd.ru

Представитель

ОАО «Фармстандарт-УфаВИТА»



С.В. Барыкин