

I PRIEDAS

PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

▼ Vykdoma papildoma šio vaistinio preparato stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas. Apie tai, kaip pranešti apie nepageidaujamas reakcijas, žr. 4.8 skyriuje.

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Deltyba 50 mg plėvele dengtos tabletės

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 50 mg delamanido.

Pagalbinė medžiaga, kurios poveikis žinomas:

kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 100 mg laktozės (monohidrato pavidalu).

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Plėvele dengta tabletė (tabletė)..

Apvali, geltona, plėvele dengta tabletė, kurios skersmuo 11,7 mm, vienoje jos pusėje įspausta „DLM“ ir „50“.

.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Deltyba skirtas vartoti kaip tinkamo kombinuoto gydymo dalis daugeliui vaistų atspariai plaučių tuberkuliozei (DVA-TB) gydyti suaugusiems, paaugliams, vaikams ir kūdikiams, kurių kūno masė ne mažesnė kaip 10 kg, kai negalima sudaryti kitokio veiksmingo gydymo dėl atsparumo ar toleravimo problemų.

Reikia atsižvelgti į oficialias tinkamo antimikrobinių vaistinių preparatų vartojimo rekomendacijas.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Gydymą delamanidu turi paskirti ir stebėti gydytojas, turintis daugeliui vaistų atsparios *Mycobacterium tuberculosis* gydymo patirties.

Delamanidą visada reikia skirti kartu su tinkamu kombinuotu gydymu daugeliui vaistų atspariai tuberkuliozei (DVA-TB) gydyti (žr. 4.4 ir 5.1 skyrių). Remiantis PSO gairėmis, tinkamą kombinuotą gydymą reikia tęsti pasibaigus 24 savaičių gydymo delamanidu laikotarpiui.

Rekomenduojama delamanidą skirti taikant tiesiogiai stebimo gydymo (TSG) strategiją.

Dozavimas

Suaugusieji

Rekomenduojama dozė suaugusiems yra 100 mg du kartus per parą 24 savaites.

Paaugliai ir vaikai

Vaikų populiacijos pacientams, kurių kūno masė

- nuo ≥ 30 iki 50 kg: rekomenduojama dozė yra 50 mg du kartus per parą 24 savaites;
- ≥ 50 kg: rekomenduojama dozė yra 100 mg du kartus per parą 24 savaites.

Dėl pacientų, kurių kūno masė mažesnė kaip 30 kg, žr. Delyba 25 mg disperguojamųjų tablečių PCS.

Senyvo amžiaus pacientai (> 65 metų amžiaus)

Duomenų senyvo amžiaus pacientams nėra.

Inkstų funkcijos sutrikimas

Pacientams, kurių inkstų funkcijos sutrikimas yra lengvas arba vidutinio sunkumo, dozės koreguoti nereikia.

Pacientams, kurių inkstų funkcijos sutrikimas yra sunkus, duomenų apie delamanido vartojimą nėra, todėl nerekomenduojama jo vartoti (žr. 4.4 ir 5.2 skyrių).

Kepenų funkcijos sutrikimas

Pacientams, kurių kepenų funkcijos sutrikimas yra lengvas, dozės koreguoti nereikia. Delamanido nerekomenduojama vartoti pacientams, kurių kepenų funkcijos sutrikimas yra vidutinio sunkumo arba sunkus (žr. 4.4 ir 5.2 skyrių).

Vaikų populiacija

Delamanido saugumas ir veiksmingumas vaikams, kurių kūno masė mažesnė kaip 10 kg, dar neištirti. Turimi duomenys pateikiami 4.8, 5.1 ir 5.2 skyriuose, tačiau dozavimo rekomendacijų pateikti negalima.

Vartojimo metodas

Vartoti per burną.

Delamanidą reikia vartoti valgio metu.

4.3 Kontraindikacijos

- Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.
- Albumino koncentracija kraujo serume $< 2,8$ g/dl (žr. 4.4 skyrių dėl vartojimo pacientams, kurių albumino koncentracija serume $\geq 2,8$ g/dl).
- Vartojimas kartu su vaistiniais preparatais, kurie yra stiprūs CYP3A4 induktoriai (pvz., karbamazepinu).

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Duomenų nėra apie gydymą delamanidu ilgiau nei 24 savaites iš eilės (žr. 4.2 skyrių).

Nėra klinikinių duomenų dėl delamanido naudojimo gydyti:

- ekstrapulmoninei tuberkuliozei (pvz., centrinės nervų sistemos, kaulų);
- infekcijai dėl kitų mikobakterijų rūšių nei *M. tuberculosis complex*;
- latentinei infekcijai *M. tuberculosis*.

Klinikinių duomenų apie delamanido vartojimą deriniuose, skirtuose gydyti vaistams atsparią *M. tuberculosis*, nėra.

Atsparumas delamanidui

Delamanidą DVA-TB gydyti reikia vartoti tik kartu tinkamu kombinuotu gydymu pagal PSO gairių rekomendacijas siekiant išvengti atsparumo delamanidui atsiradimo.

QT intervalo pailgėjimas

QT intervalo pailgėjimas buvo stebimas delamanidu gydomiems pacientams. Šis pailgėjimas didėja iš lėto gydymo pirmosiomis nuo 6 iki 10 savaitėmis, o paskui išlieka stabilus. QTc pailgėjimas labai susijęs su pagrindiniu delamanido metabolitu DM-6705. Plazmos albuminas ir CYP3A4 reguliuoja DM-6705 atitinkamai formavimąsi ir metabolizmą (žr. poskyrį „Specialiosios aplinkybės“ toliau).

Bendrosios rekomendacijos

Rekomenduojama, prieš pradėdant gydymą delamanidu ir viso gydymo kurso metu, kas mėnesį atlikti elektrokardiogramos (EKG) tyrimą. Jeigu prieš pirmąją delamanido dozę arba gydymo delamanidu metu nustatomas QTcF >500 ms, gydymo delamanidu pradėti negalima arba jį reikia nutraukti. Jeigu gydymo delamanidu metu pacientams vyrams ir moterims stebimas QTc intervalas būna ilgesnis nei 450/470 ms, šiems pacientams reikia dažniau atlikti EKG tyrimą.

Taip pat prieš pradėdant gydymą rekomenduojama iširti elektrolitų, pvz., kalio, kiekį serume ir jį koreguoti, jeigu jis bus pakitęs.

Specialiosios aplinkybės

Širdies ligų rizikos veiksniai

Gydymo delamanidu negalima pradėti pacientams, kuriems yra toliau nurodyti rizikos veiksniai, nebent tikėtina delamanido nauda viršija galimą riziką. Tokiems pacientams reikia labai dažnai atlikti EKG tyrimą viso gydymo delamanidu metu.

- Žinomas įgimtas QTc intervalo pailgėjimas arba bet kokia klinikinė būklė, galinti prailginti QTc intervalą arba QTc > 500 ms.
- Anksčiau buvusios simptominės širdies aritmijos arba buvusi kliniškai reikšminga bradikardija.
- Bet kokios aritmijas predisponuojančios širdies būklės, tokios kaip sunki hipertenzija, kairiojo skilvelio hipertrofija (įskaitant hipertrofinę kardiomiopatiją) arba stazinis širdies nepakankamumas, lydymas sumažėjusios kairiojo skilvelio išmetimo frakcijos.
- Elektrolitų disbalansas, ypač hipokalemija, hipokalcemija arba hipomagnezemija.
- Vaistinių preparatų, kuriems būdingas QT intervalą ilginantis poveikis, vartojimas. Šiems preparatams priklauso (tačiau tokį poveikį gali sukelti ir kiti vaistiniai preparatai):
 - antiaritminiai vaistiniai preparatai (pvz., amjodaronas, dizopiramidą, dofetilidas, ibutilidas, prokainamidas, chinidinas, hidrochinidinas, sotalolis);
 - neuroleptikai (pvz., fenotiazinai, sertindolas, sultopridas, chlorpromazinas, haloperidolis, mezoridazinas, pimozidas arba tioridazinas), antidepresantai;
 - tam tikros antimikrobinės medžiagos, įskaitant
 - makrolidus (pvz., eritromicinas, klaritromicinas);
 - moksifloksaciną, sparfloksaciną (žr. 4.4 skyrių dėl vartojimo su kitais fluorochinolonais);
 - bedakviliną;
 - triazolo priešgrybelines medžiagas;
 - pentamidiną;
 - sakvinavirą;
 - tam tikros antihistamininės medžiagos, nesukeliančios raminamojo poveikio (pvz., terfenadinas, astemizolas, mizolastinas);
 - tam tikros medžiagos maliarijai gydyti, galinčios pailginti QT intervalą (pvz., halofantrinas, chininas, chlorokvinas, artesunatas / amodiakvinas, dihidroartemizininas / piperakvinas);
- cisapridas, droperidolis, domperidonas, bepridilis, difemanilis, probukolis, levometadilis, metadonas, žiemės alkaloidai, arseno trioksidas.

Hipoalbuminemija

Klinikinio tyrimo, metu delamanidu gydomiems pacientams hipoalbuminemija buvo susijusi su padidėjusia QTc intervalo pailgėjimo rizika. Delamanido negalima vartoti pacientams, kurių albumino kiekis <2,8 g/dl (žr. 4.3 skyrių). Pacientams, kuriems gydymas delamanidu buvo pradėtas esant albumino kiekiui serume <3,4 g/dl, arba kuriems gydymo metu albumino kiekis serume sumažėjo iki šios ribos, reikia dažnai atlikti EKG tyrimą viso gydymo delamanidu laikotarpiu.

Vartojimas kartu su stipriais CYP3A4 inhibitoriais

Delamanido vartojimas kartu su stipriais CYP3A4 inhibitoriais (lopinaviru (ar) ritonaviru) buvo susijęs su 30 % didesne metabolito DM-6705 ekspozicija, susijusia su QTc pailgėjimu.

Taigi, jeigu delamanido būtina vartoti su bet koku stipriu CYP3A4 inhibitoriumi, rekomenduojama labai dažnai atlikti EKG tyrimą viso gydymo delamanidu laikotarpiu.

Delamanido vartojimas kartu su chinolonais

Visais atvejais nustatytas QTcF pailgėjimas virš 60 ms buvo susijęs su fluorochinolono vartojimu tuo pačiu metu. Taigi, jeigu DVA-TB tinkamam gydymui užtikrinti yra neišvengiamas vartojimas kartu, rekomenduojama labai dažnai atlikti EKG tyrimą viso gydymo delamanidu laikotarpiu.

Kepenų funkcijos sutrikimas

Delyba nerekomenduojama vartoti pacientams, kurių kepenų funkcijos sutrikimas yra vidutinio sunkumo arba sunkus (žr. 4.2 ir 5.2 skyrių).

Inkstų funkcijos sutrikimas

Pacientams, kurių inkstų funkcijos sutrikimas yra sunkus, duomenų apie delamanido vartojimą nėra, todėl jo vartoti nerekomenduojama (žr. 4.2 ir 5.2 skyrių).

Pagalbinės medžiagos

Delyba plėvele dengtų tablečių sudėtyje yra laktozės. Šio vaistinio preparato negalima vartoti pacientams, kuriems nustatytas retas paveldimas sutrikimas – galaktozės netoleravimas, visiškas laktazės stygius arba gliukozės ir galaktozės malabsorbcija.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Kitų vaistinių preparatų poveikis Delyba

Cytochromo P450 3A4 induktoriai

Klinikiniai vaistų sąveikos tyrimai sveikų tiriamųjų organizme parodė, kad delamanido ekspozicija sumažėjo iki 45 % po 15 dienų trukusio gydymo stipriais citochromo P450 (CYP) 3A4 induktoriais (rifampicinu po 300 mg) kartu su delamanidu (po 200 mg per parą). Kartu su delamanidu, skiriamu po 100 mg du kartus per parą, vartojant silpno induktoriaus efavireno po 600 mg per parą 10 dienų, kliniškai reikšmingo delamanido ekspozicijos sumažėjimo nebuvo pastebėta.

Vaistiniai preparatai nuo ŽIV

Klinikinių vaistų sąveikos tyrimų su sveikais tiriamaisiais metu delamanidas buvo vartojamas vienas (100 mg du kartus per parą) ir kartu su tenofoviru dizoproksiliu (245 mg per parą) arba lopinaviru / ritonaviru (400/100 mg per parą) 14 dienų bei kartu su efavirenu (600 mg per parą) 10 dienų. Pavartojus vaistinių preparatų nuo ŽIV, kurių sudėtyje yra tenofoviro dizoproksilio ir efavireno, delamanido ekspozicija išliko nepakitusi (skirtumas sudaro <25 %), tačiau truputį padidėjo delamanidą kartu pavartojus su vaistiniais preparatais nuo ŽIV, kurių sudėtyje yra lopinaviro (ar) ritonaviro.

Delyba poveikis kitiems vaistiniams preparatams

In vitro tyrimų duomenys parodė, kad delamanidas neslopina CYP450 izofermentų.

In vitro tyrimų duomenys parodė, kad delamanidas ir metabolitai nesukėlė jokio poveikio MDR1 (p-gp), BCRP, OATP1, OATP3, OCT1, OCT2, OATP1B1, OATP1B3 ir BSEP nešikliams, kai koncentracija buvo maždaug 5-20 kartų didesnė nei C_{max} nusistovėjęs pusiausvyrai. Tačiau, nors koncentracijos žarnose gali būti daug didesnės nei šios dauginės C_{max} , delamanidas gali turėti įtakos šiems nešikliams.

Vaistiniai preparatai nuo tuberkuliozės

Klinikinių vaistų sąveikos tyrimų su sveikais tiriamaisiais metu delamanidas buvo vartojamas vienas (200 mg per parą) ir kartu su rifampicinu/ izoniazidu/ pirazinamidu (300/720/1800 mg per parą) arba etambutoliu (1100 mg per parą) 15 dienų. Kartu vartojamų vaistų nuo tuberkuliozės (rifampicino [R], izoniazido [H], pirazinamido [Z]) ekspozicija nepakito. Etambutolį kartu vartojant su delamanidu, reikšmingai, apytiksliai 25 %, padidėjo etambutolio pusiausvyrinės koncentracijos plazmoje. Šio poveikio klinikinė reikšmė yra nežinoma.

Vaistiniai preparatai nuo ŽIV

Klinikinių vaistų sąveikos tyrimų su sveikais tiriamaisiais metu delamanidas buvo vartojamas vienas (100 mg du kartus per parą) ir kartu su tenofoviru dizoproksiliu (245 mg per parą), lopinaviru ir ritonaviru

(400/100 mg per parą) 14 dienų bei kartu su efavirenzu (600 mg per parą) 10 dienų. Delamanidas, kartu vartojamas su vaistiniais preparatais nuo ŽIV, kurių sudėtyje yra tenofoviro dizoproksilio, lopinaviro (ar) ritonaviro ir efavirenzo, poveikio šių vaistinių preparatų ekspozicijai nesukėlė.

Vaistiniai preparatai, kurie gali pailginti QTc intervalą

Delamanidą reikia atsargiai vartoti pacientams, kurie jau vartoja vaistinius preparatus, galinčius sukelti QT intervalo pailgėjimą (žr. 4.4 skyrių). DVA-TB sergantiems pacientams moksifloksacino vartojimas kartu su delamanidu nėra ištirtas. Pacientams, kurie gydomi delamanidu, moksifloksacino vartoti nerekomenduojama.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Nėštumas

Duomenų apie delamanido vartojimą nėštumo metu nėra arba jų nepakanka. Su gyvūnais atlikti tyrimai parodė toksinį poveikį reprodukcijai (žr. 5.3 skyrių).

Delyba nerekomenduojama vartoti nėštumo metu ir vaisingo amžiaus moterims, kurios nenaudoja kontracepcijos priemonių.

Žindymas

Nežinoma, ar delamanidas / metabolitai išsiskiria į motinos pieną. Esami farmakokinetikos / toksikologijos tyrimų su gyvūnais duomenys rodo, kad delamanidas (ar) jo metabolitai išsiskiria į gyvūnų pieną (išsamią informaciją žr. 5.3 skyriuje). Pavojaus naujagimiams / kūdikiams negalima atmesti. Gydomo Delyba metu rekomenduojama moterims nežindyti.

Vaisingumas

Tyrimų su gyvūnais metu Delyba patinų ir patelių vaisingumui įtakos neturėjo (žr. 5.3 skyrių). Klinikinių duomenų apie delamanido poveikį žmonių vaisingumui nėra.

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Manoma, kad Delyba gali daryti vidutinio stiprumo įtaką gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus. Pacientai turi būti informuoti, kad nevairuotų ir nevaldytų mechanizmų, jeigu jiems pasireiškia bet kokia nepageidaujama reakcija (pvz., labai dažnas galvos skausmas ir tremoras), galinti daryti įtaką gebėjimui atlikti šią veiklą.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

Dažniausiai delamanidu + optimaliu foniniu gydymu (OFG) gydomiems pacientams pastebėtos nepageidaujamos reakcijos (t. y. kurių dažnis > 10 %) buvo pykinimas (32,9 %), vėmimas (29,9 %) galvos skausmas (27,6 %), nemiga (27,3 %), galvos svaigimas (22,4 %), spengimas ausyse (16,5 %), hipokalemija (16,2 %), gastritas (15,0 %), sumažėjęs apetitas (13,1 %) ir astenija (11,3 %).

Nepageidaujamų reakcijų santrauka lentelėje

Nepageidaujamų reakcijų ir dažnių sąrašas pagrįstas 2 dvigubai koduotų, placebo kontroliuojamų klinikinių tyrimų rezultatais. Nepageidaujamos reakcijos išvardintos pagal MedDRA organų sistemų klasę ir pirmojo pasirinkimo terminą. Nepageidaujamos reakcijos suklasifikuotos pagal dažnio grupes: labai dažnas ($\geq 1/10$), dažnas (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$), nedažnas (nuo $\geq 1/1\ 000$ iki $< 1/100$), retas (nuo $\geq 1/10\ 000$ iki $< 1/1\ 000$), labai retas ($< 1/10\ 000$) ir dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis). Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamos reakcijos pateikiamos mažėjančio sunkumo tvarka.

1 lentelė. Delamanido sukeltos nepageidaujamos reakcijos.

Organų sistemų klasė	Dažnis (nedažnas)	Dažnis (dažnas)	Dažnis (labai dažnas)
Infekcijos ir infestacijos	Juostinė pūslelinė Burnos ir ryklės kandidozė <i>Tinea versicolor</i> *	-	-
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai	Leukopenija Trombocitopenija	Anemija* Eozinofilija*	Reticulocitozė
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai	Dehidratacija Hipokalcemija Hipercholesterolemija	Hipertrigliceridemija	Hipokalemija Sumažėjęs apetitas Hiperurikemija*
Psichikos sutrikimai	Agresija Persekiojimo tipo klaidės Panikos sutrikimai Adaptacijos sutrikimas su depresine nuotaika Neurozė Disforija Psichikos sutrikimas Miego sutrikimas Padidėjęs lytinis potraukis*	Psichikos sutrikimas Sujaudinimas Nerimas ir nerimo sutrikimas Depresija ir depresinė nuotaika Neramumas	Nemiga
Nervų sistemos sutrikimai	Letargija Pusiausvyros sutrikimas Nervų šaknelių skausmas Prastos kokybės miegas	Periferinė neuropatija Mieguistumas* Hipestezija	Galvos svaigimas* Galvos skausmas Parestezija Drebulys
Akių sutrikimai	Alerginis konjunktyvitas*	Sausa akis* Fotofobija	
Ausų ir labirintų sutrikimai	-	Ausies skausmas	Spengimas ausyse
Širdies sutrikimai	Atrioventrikulinė blokada pirmojo laipsnio Skilvelinės ekstrasistolės* Supraventrikulinės ekstrasistolės	-	Palpitacijos
Kraujagyslių sutrikimai	-	Hipertenzija Hipotenzija Hematoma* Karščio pylimas*	-
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai	-	Dusulys Kosulys Burnos ir ryklės skausmas Ryklės dirginimas Sausa ryklė* Sloga*	Atsikosėjimas krauju
Virškinimo trakto sutrikimai	Disfagija Burnos parestezija Pilvo tempimas*	Gastritas* Vidurių užkietėjimas* Pilvo skausmas Apatinės pilvo dalies skausmas Dispepsija Diskomfortas pilve	Vėmimas Viduriavimas* Pykinimas Viršutinės pilvo dalies skausmas

Organų sistemų klasė	Dažnis (nedažnas)	Dažnis (dažnas)	Dažnis (labai dažnas)
Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai	Pakitusi kepenų funkcija	-	-
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	Alopecija* Eozinofilinis pustulinis folikulitas* Generalizuotas niežulys* Eritematozinis išbėrimas	Dermatitas Dilgėlinė Niežtintis išbėrimas* Niežulys* Makulopapulinis išbėrimas* Išbėrimas* Spuogai Hiperhidrozė	-
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai	-	Osteochondrozė Raumenų silpnumas Skeleto ir raumenų skausmas* Šono skausmas Skausmas galūnėse	Artralgija* Mialgija*
Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai	Šlapimo susilaikymas Dizurija* Naktinis šlapinimasis	Hematurija*	-
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	Karščio pylimo pojūtis	Karščiavimas* Krūtinės skausmas Negalavimas Diskomfortas krūtinėje* Periferinė edema*	Astenija
Tyrimai	Nusileidęs ST segmentas elektrokardiogramoje Padidėjęs transaminazių aktyvumas* Pailgėjęs aktyvuotas dalinis tromboplastino laikas* Padidėjęs gamaglutamiltransferazės aktyvumas* Sumažėjęs kortizolio kiekis kraujyje Padidėjęs kraujospūdis	Padidėjęs kortizolio kiekis kraujyje	Pailgėjęs QT intervalas elektrokardiogramoje

* Šių reiškinių pasireiškimo dažnis buvo mažesnis pacientų grupėje, kurioje jie vartojo delamanidą kartu su OFG, lyginant su pacientų grupe, kurioje jie vartojo placebą kartu su OFG.

Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

EKG QT intervalo pailgėjimas

2-osios ir 3-iosios fazės tyrimuose bendrąją 200 mg delamanido paros dozę vartojusiems pacientams nustatytas vidutinis placebo koreguotas QTcF padidėjimas nuo pradinio vertinimo po 1 mėnesio siekė nuo 4,7 iki 7,6 ms, o po 2 mėnesių – nuo 5,3 ms iki 12,1 ms. QTcF intervalo > 500 ms dažnis pacientams, vartojusiems bendrąją 200 mg delamanido paros dozę, siekė nuo 0,6 % (1 iš 161) iki 2,1 % (7 iš 341), palyginti su nuo 0 % (0 iš 160) iki 1,2 % (2 iš 170) pacientams, vartojusiems placebą + OFG, o QTcF pokyčio > 60 ms nuo pradinio vertinimo dažnis bendrąją 200 mg delamanido paros dozę vartojusiems pacientams siekė nuo 3,1 % (5 iš 161) iki 10,3 % (35 iš 341), palyginti su nuo 0 % (0 iš 160) iki 7,1 % (12 iš 170) placebą vartojusiems pacientams.

Palpitacijos

Pacientams, kurie tyrime vartojo delamanido 100 mg + OFG du kartus per parą, palpitacijų dažnis buvo 8,1 % (pagal dažnio kategoriją dažnis vertinamas dažnu) lyginant su 6,3 % pacientų, kurie tyrime vartojo placebo + OFG du kartus per parą.

Vaikų populiacija

Remiantis 37 vaikų populiacijos pacientų, kurių amžius nuo 0 iki 17 metų, tyrimu (žr. 5.1 skyrių) manoma, kad nepageidaujamų reakcijų dažnis, tipas ir sunkumas vaikams būna tokie patys kaip suaugusiesiems.

Pranešimas apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas

Svarbu pranešti apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Delamanido perdozavimo atvejų klinikinių tyrimų metu nepastebėta. Tačiau papildomi klinikiniai duomenys parodė, kad pacientai, kurie vartojo 200 mg du kartus per parą, t.y. iš viso 400 mg delamanido per parą, bendri saugumo duomenys buvo panašūs, kaip ir pacientų, kurie vartojo rekomenduojamą 100 mg du kartus per parą dozę, nors kai kurios reakcijos buvo stebimos dažniau, o QT intervalo pailgėjimas didėjo priklausomai nuo dozės.

Perdozavimo gydymo metu reikia taikyti neatidėliotinas priemones siekiant pašalinti delamanidą iš virškinimo trakto ir, jeigu reikia, pagalbinę priežiūrą. Reikia dažnai atlikti EKG tyrimą.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – antimikobakteriniai vaistai, vaistai tuberkuliozei gydyti; ATC kodas – J04AK06.

Veikimo mechanizmas

Delamanido farmakologinis veikimo mechanizmas apima mikobakterijų ląstelių sienelių komponentų, metoksimikolio ir ketomikolio rūgšties, sintezės slopinimą. Nustatyti delamanido metabolitai nerodo antimikobakterinio aktyvumo.

Aktyvumas prieš specifinius patogenus

Delamanidas *in vitro* tyrimų metu nepasižymi aktyvumu prieš kitokias bakterijų rūšis nei mikobakterijos.

Atsparumas

Vieno iš 5 koenzimo F420 genų mutacija parodo atsparumo delamanidui susidarymo mechanizmą mikobakterijose. *In vitro* tyrimų metu mikobakterijose spontaninio atsparumo dažnis delamanidui buvo panašus kaip ir izoniazidui, bet didesnis nei rifampicinui. Atsparumas delamanidui buvo dokumentuotas gydymo metu (žr. 4.4 skyrių). Delamanidas nepasižymi kryžminiu atsparumu kitiems šiuo metu tuberkuliozei gydyti naudojamiems vaistams.

Jautrumo tyrimų interpretavimo kriterijai

Vaistinio preparato jautrumo tyrimams naudojant 7H11 agaro terpę nustatyti šie delamanido rekomenduojamojo epidemiologinio kirpinio (angl. Epidemiological Cut-OFF, ECOFF) ir jautrumo tyrimų interpretavimo kriterijai:

ECOFF:	0,016 mg/l
Klinikinis lūžio taškas:	$J \leq 0,016 \text{ mg/l}$; $A > 0,016 \text{ mg/l}$
J = jautri; A = atspari	

Klinikinių tyrimų duomenys

Delamanidas, vartojamas DVA-TB gydyti, vertintas dviem dvigubai koduotais, placebo kontroliuojamais tyrimais. SCC analizės atliktos modifikuotai, ketinamai gydyti populiacijai, kurią sudarė pacientai, kurių pasėlio rezultatas pradinio vertinimo metu buvo teigiamas, o izoliatas buvo atsparus ir izoniazidui, ir rifampicinui (t. y. pacientai sirgo DVA-TB).

Pirmajame tyrime (204 tyrimas) 64 pacientai iš 141 (45,4 %), atsitiktinių imčių būdu atrinkti vartoti 100 mg delamanido du kartus per parą + OFG, ir 37 pacientai iš 125 (29,6 %), atsitiktinių imčių būdu atrinkti vartoti placebo (PLC) + OFG, pasiekė dviejų mėnesių skreplių pasėlio konversiją (angl. *Sputum culture conversion*, SCC) (t. y. per pirmuosius 2 mėnesius *Mycobacterium tuberculosis* rezultatas iš augimo pasikeitė į neaugimą ir toks išliko dar 1 mėnesį) ($p = 0,0083$). Nustatyta, kad pacientų, atsitiktinių imčių būdu atrinktų vartoti 100 mg du kartus per parą, grupėje laikas iki SCC taip pat buvo trumpesnis nei pacientų, atsitiktinių imčių būdu atrinktų vartoti placebo + OFG, grupėje ($p = 0,0056$).

Antrajame tyrime (213 tyrimas) 2 mėnesius 100 mg delamanido du kartus per parą per burną vartota kaip gydymo papildymas kartu su OFG, o paskui 4 mėnesius po 200 mg vieną kartą per parą. Trukmės iki SCC mediana buvo 51 para delamanido + OFG grupėje, palyginti su 57 paromis PLC + OFG grupėje ($p = 0,0562$; nustatytas taikant stratifikuotą Peto-Peto modifikuotą Gehano apibendrintąjį Vilkoksono (*Wilcoxon*) logranginį suminį testą). Pacientų, pasiekusių SCC (skreplių pasėlio konversiją) po 6 mėnesių gydymo laikotarpio, santykis delamanido + OFG grupėje buvo 87,6 % (198 iš 226), palyginti su 86,1 % (87 iš 101) placebo + OFG gydymo grupėje ($p = 0,7131$).

Visi trūkstami pasėlių iki SCC rezultatai atliekant pirminę analizę laikyti teigiamais. Atliktos dvi jautrumo analizės: paskutinių duomenų perkėlimo (angl. *Last Observation Carried Forward*, LOCF) analizė ir analizė taikant „Bookending“ („paremtų galų“) metodą (pagal kurį norint įvesti neigiamą rezultatą abu pasėliai (ankstesnysis ir tolesnysis) turi būti neigiami, kitaip įvedamas teigiamas rezultatas). Abi parodė, kad trukmės iki SCC mediana 13 parų trumpesnė delamanido + OFG grupėje ($p = 0,0281$ pagal LOCF ir $p = 0,0052$ pagal „Bookending“).

Atsparumas delamanidui (nustatomas, kai minimali slopinamoji koncentracija (angl. MIC) $\geq 0,2 \mu\text{g/ml}$) pradinio vertinimo metu pastebėtas 2 iš 316 pacientų 204 tyrime ir 2 iš 511 pacientų 213 tyrime (4 iš 827 pacientų [0,48 %]). Atsparumas delamanidui išsivystė 4 iš 341 paciento (1,2 %), atsitiktinių imčių būdu atrinktiems vartoti delamanido 6 mėnesius 213 tyrimo metu. Šie keturi pacientai buvo vieninteliai, kurie kartu su delamanidu vartojo du kitus vaistinius preparatus.

Vaikų populiacija

Delamanido, skiriamo su foniniu gydymu (FG), saugumas ir veiksmingumas vertinti tyrimu 242-12-232 (10 dienų, farmakokinetika), po kurio atliktas tyrimas -233 (farmakokinetika, veiksmingumas ir saugumas); abu buvo vienos grupės atvirieji tyrimai, juose dalyvavusių 37 pacientų amžiaus mediana buvo 4,55 metų (intervalas nuo 0,78 iki 17,60 metų), 25 iš jų (67,6 %) buvo azijiečiai, o 19 (51,4 %) – moteriškosios lyties. Vaikų populiacijos pacientai suskirstyti į keturias grupes:

1 grupė: nuo 12 iki 17 metų (7 pacientai); 2 grupė: nuo 6 iki 11 metų (6 pacientai); 3 grupė: nuo 3 iki 5 metų (12 pacientų) ir 4 grupė: nuo 0 iki 2 metų (12 pacientų). Bendroji vidutinė tiriamųjų kūno masė pradinio vertinimo metu buvo 19,5 kg, o vidutinė kūno masė 1-ojoje, 2-ojoje, 3-čiojoje ir 4-ojoje grupėse atitinkamai buvo 38,4; 25,1; 14,8 ir 10,3 kg.

Pacientams buvo patvirtinta arba galima DVA-TB infekcija ir skirta baigti 26 savaičių gydymo delamanidu + OFG kursą, po kurio taikytas gydymas tik OFG pagal PSO rekomendaciją. 1-osios ir 2-osios grupių pacientai vartojo plėvele dengtas tabletes. 1-ojoje grupėje vartota 100 mg delamanido dozė du kartus per parą, o 2-ojoje grupėje – 50 mg du kartus per parą. Skirtos dozės buvo didesnės nei dabar rekomenduojama nuo kūno masės priklausoma dozė vaikų populiacijai. 3-osios ir 4-osios grupių pacientai vartojo disperguojamąsias tabletes. Ši vaikams skirta forma nėra biologiškai lygiavertė plėvele dengtomis tabletėmis. 3-čiosios grupės pacientai vartojo 25 mg du kartus per parą, o 4-osios grupės pacientai – nuo 10 mg du kartus per parą iki 5 mg vieną kartą per parą dozes, priklausomai nuo kūno masės. 4-ojoje grupėje skirtos dozės buvo mažesnės nei dabar rekomenduojama nuo kūno masės priklausoma dozė vaikų populiacijai.

Populiacijos FK analizė atlikta su 2 pediatriinių tyrimų duomenimis; ja skirta nustatyti dozes vaikų populiacijos asmenims, kurias vartojant delamanido ekspozicijos būtų panašios į stebėtas suaugusiems

pacientams, sergantiems DVA-TB. Vaikų, kurių kūno masė mažesnė nei 10 kg, duomenų neužteko, kad būtų galima nustatyti dozes šiai pacientų populiacijai.

Šio vaistinio preparato registracija yra sąlyginė. Tai reiškia, kad laukiama tolesnių duomenų apie šį vaistinį preparatą.

Europos vaistų agentūra bent kartą per metus peržiūrės naują informaciją apie šį vaistinį preparatą ir prireikus atnaujins šią PCS.

5.2 Farmakokinetinės savybės

Absorbcija

Įprasto valgio metu išgerto delamanido bioįsisavinamumas pagerėja apytiksliai 2,7 karto, lyginant su būkle nevalgius. Didžiausia koncentracija plazmoje atsiranda maždaug per 4 valandas po dozės, nepriklausomai nuo maisto vartojimo.

Tiesinis / netiesinis pobūdis

Delamanido ekspozicija plazmoje didėja mažiau nei proporcingai didinant dozę.

Pasiskirstymas

Delamanidas intensyviai ($\geq 99,5\%$) jungiasi prie visų plazmos baltymų. Delamanidui būdingas didelis pasiskirstymo tūris (V_z/F 2100 l).

Biotransformacija

Delamanidas iš pradžių metabolizuojamas plazmoje dalyvaujant albuminams ir šiek tiek mažiau CYP3A4. Delamanido metabolizmo duomenys pilnai dar neišaiškinti. Jeigu bus nustatyti nežinomi metabolitai, galima vaistų sąveika su kitais kartu skiriamais vaistiniais preparatais. Nustatyti metabolitai nepasižymi aktyvumu prieš mikobakterijas, tačiau kai kurie iš jų, ypač DM-6705, turi įtakos Qtc intervalo pailgėjimui. Nustatytų metabolitų koncentracijos progresyviai didėja, kol po 6 – 10 savaičių nusistovi pusiausvyrinė apykaita.

Eliminacija

Delamanidas pašalinamas iš plazmos, kai $t_{1/2}$ sudaro nuo 30 iki 38 valandų. Delamanidas su šlapimu neišskiriamas.

Ypatingos populiacijos

Vaikų populiacija

Paauglius ir vaikus, kurių kūno masė ne mažesnė kaip 10 kg, gydant rekomenduojamomis delamanido dozėmis (žr. 4.2 skyrių), ekspozicija plazmoje buvo panaši į suaugusiųjų.

Pacientai, kurių inkstų funkcija yra sutrikusi

Mažiau kaip 5 % išgerto delamanido randama šlapime. Lengvas inkstų funkcijos sutrikimas ($50 \text{ ml/min} < \text{CrCLN} < 80 \text{ ml/min}$) nesukelia poveikio delamanido ekspozicijai. Taigi pacientams, kurių inkstų funkcijos sutrikimas yra lengvas arba vidutinio sunkumo, dozės koreguoti nereikia. Nežinoma, ar delamanidas bei jo metabolitai reikšmingai pasišalintų hemodializės ar peritoninės dializės būdu.

Pacientai, kurių kepenų funkcija yra sutrikusi

Dozės koreguoti nereikia pacientams, kurių kepenų funkcijos sutrikimas yra lengvas. Delamanido nerekomenduojama vartoti pacientams, kurių kepenų funkcijos sutrikimas yra vidutinio sunkumo arba sunkus.

Senyvo amžiaus pacientai (≥ 65 metų)

65 metų amžiaus ir vyresni pacientai klinikiniuose tyrimuose nedalyvavo.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Įprastų genotoksiškumo ir galimo kancerogeniškumo ikiklinikinių tyrimų duomenys specifinio pavojaus žmogui nerodo. Delamanidas ir (arba) jo metabolitai, blokuodami hERG kalio kanalus, gali sukelti poveikį širdies repoliarizacijai. Kartotinių dozių toksinio poveikio tyrimų su šunimis metu buvo pastebėti lipidais infiltruoti makrofagai skirtingų organų limfoidiniame audinyje. Šis radinys buvo dalinai grįžtamas, o jo klinikinė reikšmė nežinoma. Kartotinių dozių toksinio poveikio tyrimų su triušiais metu buvo nustatytas delamanido ir (arba) jo metabolitų slopinantis poveikis nuo vitamino K priklausančiam kraujo krešėjimui. Poveikio reprodukcijai tyrimų su triušiais metu, patelėms vartojus toksines dozes, buvo stebimas embriofetalinis toksinis poveikis. Farmakokinetikos tyrimų su gyvūnais duomenys rodo delamanido (ar) metabolitų ekskreciją į pieno liaukos pieną. Laktuojančių žiurkių piene delamanido C_{max} buvo 4 kartus didesnė nei kraujyje. Atliekant toksinio poveikio jaunikliams tyrimus su žiurkėmis, visi su delamanido skyrimu susiję radiniai atitiko nustatytus suaugusiems gyvūnams.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Tabletės šerdis

Hipromeliozės ftalatas

Povidonas

Visų racematų alfa-tokoferolis

Mikrokristalinė celiuliozė

Karboksimetilkrakmolo A natrio druska

Karmeliozės kalcio druska

Koloidinis silicio dioksidas, hidratuotas

Magnio stearatas

Laktozė monohidratas

Plėvelės dangalas

Hipromeliozė

Makrogolis 8000

Titano dioksidas

Talkas

Geltonasis geležies oksidas (E172)

6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtini.

6.3 Tinkamumo laikas

5 metai.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistinis preparatas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

Aliuminio/Aluminio lizdinė plokštelė:

48 tabletės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

Otsuka Novel Products GmbH
Erika-Mann-Straße 21
80636 München
Vokietija

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/13/875/004

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 2014 m. balandžio 28 d.
Paskutinio perregistravimo data 2021 m. balandžio 13 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

2021-09

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<http://www.ema.europa.eu/>.