



Dieser Leitfaden wurde als verpflichtender Teil der Zulassung erstellt und mit dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) abgestimmt. Dieser wurde als zusätzliche risikominimierende Maßnahme beauftragt, um sicherzustellen, dass Angehörige der Heilberufe, die Delamanid (50 mg Filmtabletten[†], 25 mg Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen[#]) verschreiben und zur Anwendung bringen, die besonderen Sicherheitsanforderungen kennen und berücksichtigen.

Leitfaden zur Verringerung von Arzneimittel- und Anwendungsrisiken – Angehörige der Heilberufe

Bitte beachten Sie auch die Fachinformation zu Delytba[®]

▼Delytba[®] (Delamanid)

Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. [Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt „Pharmakovigilanz bei der Behandlung von MDR-TB“.]

[†] Erwachsene, Jugendliche und Kinder mit einem Körpergewicht von mindestens 30 kg sollten Delytba[®] 50 mg Filmtabletten erhalten. Weitere Informationen entnehmen Sie bitte der entsprechenden Fachinformation.¹

[#] Kinder und Kleinkinder mit einem Körpergewicht von mindestens 10 kg und unter 30 kg sollten Delytba[®] 25 mg Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen erhalten. Weitere Informationen entnehmen Sie bitte der entsprechenden Fachinformation.²

Inhalt

1. Therapie der pulmonalen MDR-TB	3
1.1 Empfindlichkeitstests	3
1.2 Infektionsschutz	4
1.3 Empfohlene Therapie bei MDR-TB	4
1.4 Therapieüberwachung	4
1.5 Dokumentation und Meldung von MDR-TB	4
2. Spezifische Informationen über Delamanid	5
2.1 Delamanid: Anwendungsgebiet	5
2.2 Delamanid: Verschreibungsinformationen	5
2.3 Delamanid: Nebenwirkungen	6
2.4 Verwendung von Delamanid bei besonderen Patientengruppen	8
3. Pharmakovigilanz bei der Behandlung von MDR-TB	9
3.1 Überwachung des Auftretens von Resistenzen gegen Delamanid	10
4. Kontaktinformationen	10
5. Liste der Abkürzungen	11
6. Weitere Informationen	11
7. Literatur	11

1

Deltyba® (Delamanid) ist zugelassen für die Behandlung der multiresistenten Lungentuberkulose (MDR-TB) bei Erwachsenen, Jugendlichen, Kindern und Kleinkindern mit einem Körpergewicht von mindestens 10 kg im Rahmen einer geeigneten Kombinationsbehandlung, wenn eine andere wirksame Behandlung aufgrund von Resistenzen oder aus Gründen der Verträglichkeit nicht zusammengestellt werden kann. Die Behandlung mit Delamanid sollte immer von einem Arzt mit Erfahrung in der Behandlung von Erkrankungen mit multiresistentem *Mycobacterium tuberculosis* eingeleitet und überwacht werden. Die offiziellen Richtlinien für die angemessene Anwendung von Antibiotika sind zu beachten.

2

Bitte lesen Sie diesen Behandlungsleitfaden für Ärzte sorgfältig, bevor Sie einem Patienten mit pulmonaler MDR-TB Delamanid verschreiben. Bitte beachten Sie, dass dieser Leitfaden nicht die Fachinformation ersetzt und dass Sie die Fachinformation vollständig gelesen und verstanden haben sollten, wenn Sie Delamanid verwenden.

3

1. Therapie der pulmonalen MDR-TB

4

1.1 Empfindlichkeitstests

Die Durchführung von Empfindlichkeitstests bei Patienten mit TB verfolgt zwei Ziele:

- (a) Individuelle Behandlung eines TB- Patienten und
- (b) Erfassung von TB-Überwachungsdaten auf lokaler, regionaler oder nationaler Ebene.

Obwohl eine Empfindlichkeitstestung gegen Erstrang-Medikamente für einen bestätigten TB-Fall aufgrund einer möglichen Entwicklung und Ausbreitung von Resistenzen erforderlich ist, wird auch die Empfindlichkeitstestung gegen Zweitrang-Medikamente dringend empfohlen - dies insbesondere bei Patienten, die zuvor mit Zweitrang-Medikamenten behandelt wurden.

Eine Empfindlichkeitstestung sollte bei jeder Lungentuberkulose mit einem kulturellen Erregernachweis und bei allen Fällen mit Verdacht auf MDR-TB durchgeführt werden.

1.2 Infektionsschutz

Da die pulmonale MDR-TB in der gleichen Weise übertragen wird wie die vollsensible TB, haben geeignete Infektionsschutzmaßnahmen bei der Behandlung von Patienten mit MDR-TB eine entscheidende Bedeutung.

1.3 Empfohlene Therapie bei MDR-TB

Die verordnenden Ärzte sollten mit den entsprechenden aktuellen WHO- und/oder nationalen Leitlinien vertraut sein.

Die Wahl des Medikaments hängt vom Empfindlichkeitsprofil der nachgewiesenen Keime, einer vorherigen Anwendung des Medikaments bei diesem Patienten und der Häufigkeit dieser Anwendung, sowie von bekannten, dokumentierten Resistenzen in der Umgebung des Patienten (Krankenhaus oder Gebiet/Region) ab.

Es wird empfohlen, das Ansprechen auf die Behandlung über den gesamten Behandlungsverlauf durch regelmäßige Sputumausstriche und Kulturen zu überwachen, da sich mit diesen Verfahren eventuelle Therapieversager leichter erkennen lassen.

Die Erregerresistenzen sollten gegebenenfalls auch mittels Empfindlichkeitstests gegen die Zweitrang-Medikamente überwacht werden.

1.4 Therapieüberwachung

Aufgrund der potenziell schwerwiegenden gesundheitlichen Folgen des Therapieversagens wird empfohlen, dass Patienten mit MDR-TB ihre Medikamente unter direkter Überwachung einnehmen (Directly Observed Therapy [DOT]), falls verfügbar.

1.5 Dokumentation und Meldung von MDR-TB

Um die Maßnahmen zur Vorbeugung und Behandlung von Patienten mit MDR-TB zu überwachen, müssen alle Gesundheitsdienstleister neue TB-Patienten und TB-Patienten, die erneut behandelt werden müssen, und die entsprechenden Behandlungsergebnisse entsprechend den regional geltenden gesetzlichen Vorschriften und Richtlinien an die lokalen Gesundheitsbehörden melden.

Für weitere Informationen zur Behandlung der MDR-TB bei besonderen Patientengruppen sollten die Empfehlungen der WHO beachtet werden.

2. Spezifische Informationen über Delamanid

Delamanid ist ein Nitro-Dihydro-Imidazooxazol, das durch Hemmung der Synthese der Mykolsäure, einem wesentlichen Bestandteil der Zellwand von Mykobakterien, eine bakterizide Aktivität besitzt.^{1,2}

2.1 Delamanid: Anwendungsgebiet

Delamanid ist zur Anwendung im Rahmen einer geeigneten Kombinationstherapie für multiresistente Lungentuberkulose (MDR-TB) bei –Erwachsenen, Jugendlichen, Kindern und Kleinkindern mit einem Körpergewicht von mindestens 10 kg indiziert, wenn eine andere wirksame Behandlung aufgrund von Resistenzen oder aus Gründen der Verträglichkeit nicht zusammengestellt werden kann. Die offiziellen Richtlinien für die angemessene Anwendung von Antibiotika sind zu beachten.^{1,2}

2.2 Delamanid: Verschreibungsinformationen

Bitte beachten Sie, dass die Sicherheit und Wirksamkeit von Delamanid bei Kindern mit einem Körpergewicht von weniger als 10 kg nicht nachgewiesen wurde und keine Daten über die Verwendung von Delamanid bei älteren Menschen (> 65 Jahre) vorliegen.^{1,2}

Delamanid muss zur Behandlung von multiresistenter Tuberkulose (MDR-TB) immer im Rahmen einer geeigneten Kombinationstherapie angewendet werden.

Deltyba® 50 mg Filmtabletten

- Die für Erwachsene empfohlene Dosis beträgt 100 mg zweimal täglich, 24 Wochen lang.¹
- Kinder und Jugendliche mit einem Körpergewicht von
 - ≥ 50 kg: die empfohlene Dosis beträgt 100 mg zweimal täglich über einen Zeitraum von 24 Wochen.¹
 - ≥ 30 kg bis < 50 kg: die empfohlene Dosis beträgt 50 mg zweimal täglich über einen Zeitraum von 24 Wochen.¹

Deltyba® 25 mg Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen

- Kinder und Jugendliche mit einem Körpergewicht von
 - ≥ 20 kg bis < 30 kg: die empfohlene Dosis beträgt 50 mg an jedem Morgen und 25 mg an jedem Abend über einen Zeitraum von 24 Wochen.²
 - ≥ 10 kg bis < 20 kg: die empfohlene Dosis beträgt 25 mg zweimal täglich über einen Zeitraum von 24 Wochen.²

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Delamanid bei Kindern mit einem Körpergewicht von weniger als 10 kg ist bisher noch nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.^{1,2}

Delamanid sollte zusammen mit einer Mahlzeit eingenommen werden.^{1,2}

Die Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen sind in 10 bis 15 ml Wasser pro 25 mg Tablette zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen zu lösen und die entstandene weißliche Suspension ist sofort einzunehmen. Danach müssen weitere 10 bis 15 ml Wasser pro Tablette zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen in das Glas oder die Tasse gegeben werden, um sicherzustellen, dass eine eventuell verbleibende Suspension gelöst wird, und die resultierende Suspension muss ebenfalls eingenommen werden.²

Die Behandlung mit einer geeigneten Kombinationstherapie sollte nach Abschluss der 24-wöchigen Behandlung mit Delamanid entsprechend den WHO- Richtlinien fortgesetzt werden.^{1,2}

BITTE BEACHTEN: Delamanid darf nur in geeigneten Kombinationstherapien nach WHO-Empfehlungen verwendet werden, um der Entwicklung von Resistenzen vorzubeugen.^{1,2}

2.3 Delamanid: Nebenwirkungen

Die am häufigsten auftretenden Nebenwirkungen (unerwünschte Arzneimittelwirkung, UAW) bei Patienten (d. h. Inzidenz > 10 %), die mit Delamanid + einer optimierten Basistherapie behandelt wurden, sind Übelkeit, Erbrechen, Kopfschmerzen, Erkrankungen und Störungen des Schlafes, Schwindelgefühl, Gastritis und verminderter Appetit.^{1,2}

BITTE BEACHTEN:

- **Verlängerung der QTc-Zeit:** Die Verlängerung des QT-Intervalls im Elektrokardiogramm (EKG) wurde bei der Behandlung mit Delamanid beobachtet. Daher sollten vor Beginn der Behandlung mit Delamanid und monatlich während des gesamten Behandlungsverlaufs EKGs durchgeführt werden. Die Behandlung sollte nicht begonnen bzw. abgebrochen werden, wenn vor der ersten Dosis von Delamanid oder während der Delamanid-Behandlung ein QTcF > 500 ms beobachtet wird.^{1,2}
 - Einige der in den WHO-Richtlinien für die Behandlung von MDR-TB empfohlenen Arzneimittel, wie z. B. die Fluorchinolone, können zur Verlängerung des QTc- Intervalls führen. Falls die gleichzeitige Gabe zusammen mit einem Fluorchinolon unerlässlich erscheint, um ein angemessenes Behandlungsschema für MDR-TB zusammenzustellen, wird während des gesamten Behandlungszeitraums mit Delamanid eine sehr häufige Kontrolle des EKGs empfohlen. Bitte beachten Sie, dass die gleichzeitige Gabe von Moxifloxacin und Delamanid bei MDR-TB-Patienten nicht untersucht wurde; die Anwendung von Moxifloxacin wird daher bei Patienten, die mit Delamanid behandelt werden, nicht empfohlen.^{1,2}
 - Die gleichzeitige Gabe von Delamanid zusammen mit einem starken CYP3A4- Inhibitor, wie den antiretroviralen Arzneimitteln Lopinavir und Ritonavir, wird mit einer QTc-Verlängerung in Zusammenhang gebracht. Wenn die gleichzeitige Anwendung zusammen mit einem starken CYP3A4-Inhibitor erforderlich ist, wird während des gesamten Behandlungszeitraums mit Delamanid eine sehr häufige Kontrolle des EKGs empfohlen.^{1,2}
- **Hypoalbuminämie:** Bei Patienten, die mit Delamanid behandelt wurden, ging Hypoalbuminämie mit einem erhöhten Risiko für eine Verlängerung des QTc-Intervalls einher. Delamanid ist bei Patienten mit einem Serumalbumin < 2,8 g/dl kontraindiziert. Bei Patienten, die eine Delamanidanwendung bei einem Serumalbumin < 3,4g/dl beginnen oder bei Patienten, bei denen die Serumalbuminwerte während der Behandlung in diesen Bereich abfallen, müssen während des gesamten Behandlungszeitraums mit Delamanid sehr häufige EKG-Kontrollen durchgeführt werden.^{1,2}

2.4 Verwendung von Delamanid bei besonderen Patientengruppen

Patienten mit Herzerkrankungen:

Bei Patienten mit folgenden Risikofaktoren sollte **keine Behandlung** mit Delamanid eingeleitet werden, sofern der potentielle Nutzen durch Delamanid gegenüber dem möglichen Risiko nicht überwiegt:

- Bekannte angeborene Verlängerung des QTc-Intervalls oder jegliche klinische Zustände, bei denen bekannterweise das QTc-Intervall oder QTc auf > 500 ms verlängert ist.
- Symptomatische Herzrhythmusstörungen oder klinisch relevante Bradykardie.
- Andere prädisponierende Faktoren für Arrhythmien (z.B. schwere Hypertonie, linksventrikuläre Hypertrophie oder dekompensierte Herzinsuffizienz mit gleichzeitig verminderter linksventrikulärer Ejektionsfraktion) in der Vorgeschichte.
- Elektrolytstörungen, insbesondere Hypokaliämie, Hypokalzämie oder Hypomagnesiämie.
- Gleichzeitige Einnahme von Arzneimitteln, von denen bekannt ist, dass sie das QTc-Intervall verlängern.

Bei diesen Patienten sollte über den gesamten Behandlungszeitraum mit Delamanid sehr häufige EKG-Kontrollen durchgeführt werden.^{1,2}

Anwendung während Schwangerschaft und Stillzeit: Die Anwendung von Delamanid während der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die nicht verhüten, wird nicht empfohlen. Während der Behandlung mit Delamanid wird empfohlen, nicht zu stillen.^{1,2}

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion: Bei Patienten mit leichter Leberinsuffizienz ist keine Dosisanpassung erforderlich. Bei Patienten mit mäßiger bis schwerer Leberinsuffizienz wird Delamanid jedoch nicht empfohlen.^{1,2}

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion: Für Patienten mit leichter oder mäßiger Nierenfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich. Bei Patienten mit schweren Nierenfunktionsstörungen wird Delamanid jedoch nicht empfohlen.^{1,2}

3. Pharmakovigilanz bei der Behandlung von MDR-TB

Da die Behandlungszeit bei Tuberkulose (TB) lang ist und von den Patienten erfordert, gleichzeitig mehr als nur ein Arzneimittel einzunehmen, steigt die Wahrscheinlichkeit von Nebenwirkungen (UAW). UAW können dazu führen, dass ein Patient die TB-Behandlung vor dem Abschluss unterbricht und daher die Therapie versagt, was mit einer Verringerung der Lebensqualität oder sogar tödlichen Verläufen einhergehen kann. Mit der zunehmenden Verwendung von komplexen Therapieschemata für die Behandlung von MDR-TB, der gleichzeitigen Verwendung von antiretroviralen Arzneimitteln bei Patienten mit HIV sowie der Verfügbarkeit neuer Anti-TB-Medikamente wird die Routineüberwachung im Hinblick auf das Auftreten und die Häufigkeit von UAW entscheidend für die wirksame Behandlung der MDR-TB und die Kontrolle des Auftretens von Resistenzen.

▼ Delamanid unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Sie sind deshalb aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung so schnell wie möglich dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: <http://www.bfarm.de>

oder

Otsuka Novel Products GmbH

E-mail: drugsafety@otsuka-onpg.com

Telefon: +49-89-2060205-00

Notfalltelefon: +49-174-9728198

anzuzeigen.

3.1 Überwachung des Auftretens von Resistenzen gegen Delamanid

Da es sich bei Delamanid um ein neu eingeführtes MDR-TB-Arzneimittel handelt und die Behandlungsmöglichkeiten begrenzt sind, ist es entscheidend, die Entwicklung von Resistenzen zu limitieren und zu untersuchen.

Referenzzentren für die Empfindlichkeitstestung auf Delamanid in Deutschland:

Die Empfindlichkeitstestung auf Delamanid wurde unter anderem in den folgenden supranationalen Referenzlaboren in Deutschland etabliert:

- Nationales und WHO Supranationales Referenzzentrum für Mykobakterien
Forschungszentrum Borstel, Leibniz Lungenzentrum
Borstel, Deutschland
- Institut für Mikrobiologie und Laboratoriumsdiagnostik
WHO - Supranationales Referenzlabor für Tuberkulose
synlab MVZ Gauting
Gauting, Deutschland

Für weitere Informationen zur Empfindlichkeitstestung auf Delamanid oder zur Einrichtung lokaler Testmöglichkeiten kontaktieren Sie bitte:
medical@otsuka-onpg.com

4. Kontaktinformationen

Weitere medizinische Informationen über Deltyba[®] (Delamanid) erhalten

Sie unter:

E-mail: medical@otsuka-onpg.com

Telefon: +49-89-2060205-00

Fax: +49-89-2060205-55

5. Liste der Abkürzungen

CYP3A4	Cytochrom P450 3A4
DOT	Directly Observed Therapy (direkt überwachte Therapie)
EKG	Elektrokardiogramm
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
MDR	multidrug-resistent (multiresistent)
QT	Zeitspanne zwischen dem Beginn der Q-Zacke und dem Ende der T- Welle im elektrischen Zyklus des Herzens (elektrische Depolarisation und Repolarisation des linken und rechten Ventrikels)
QTc	korrigiertes QT-Intervall
QTcF	nach der Fridericia-Formel korrigiertes QT-Intervall
TB	Tuberkulose
UAW	unerwünschte Arzneimittelwirkung
WHO	Weltgesundheitsorganisation

6. Weitere Informationen

Weitere Exemplare der Materialien zur Risikominimierung für Angehörige von Gesundheitsberufen und Patienten können angefordert werden über:

E-Mail: medical@otsuka-onpg.com

Fax: +49-89-2060205-55

Diese Materialien sind auch auf der Website des Zulassungsinhabers verfügbar:

<https://otsuka-onpg.com/about-our-product-against-mdr-tb>.

7. Literatur

1. Delyba® 50 mg Filmtabletten, Fachinformation
2. Delyba® 25 mg Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen, Fachinformation



<http://www.bfarm.de/schulungsmaterial>

Otsuka Novel Products GmbH
Erika-Mann-Strasse 21
80636 München

**Weitere medizinische Informationen
über Delyba® (Delamanid) erhalten
Sie unter:**

E-mail: medical@otsuka-onpg.com

Telefon: +49-89-2060205-00

Fax: +49-89-2060205-55