

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod 4.8.

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Deltyba 25 mg dispergovatelné tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna dispergovatelná tableta obsahuje delamanidum 25 mg.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Dispergovatelná tableta

Kulatá bílá až bělavá dispergovatelná tableta o průměru 11 mm, na jedné straně s vyraženými textem „DLM“ a číslicí „25“.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Deltyba je indikován k léčbě plicní multirezistentní tuberkulózy (MDR-TB) u dospělých, dospívajících, a dětí s tělesnou hmotností alespoň 10 kg v rámci vhodného kombinovaného léčebného režimu v případech, kdy nelze účinný léčebný režim sestavit jinak vzhledem k rezistenci nebo snášenlivosti (viz body 4.2, 4.4 a 5.1).

Je nutno dbát oficiálních doporučení týkajících se správného použití antibakteriálních látek.

4.2 Dávkování a způsob podání

Léčba delamanidem má být zahájena a monitorována lékařem se zkušeností s léčbou multirezistentní bakterie *Mycobacterium tuberculosis*.

Delamanid musí být v léčbě multirezistentní tuberkulózy (MDR-TB) vždy podáván v rámci vhodného kombinovaného léčebného režimu (viz body 4.4 a 5.1).

Léčba vhodným kombinovaným režimem musí podle pokynů Světové zdravotnické organizace pokračovat i po skončení 24. týdne léčby delamanidem.

Doporučuje se podávat delamanid v režimu přímo sledované terapie (directly observed therapy, DOT).

Dávkování

Dospělí

U dospělých pacientů se doporučuje podávat potahované tablety, nahlédněte do souhrnu údajů o přípravku pro Deltyba 50 mg potahované tablety.

Dospívající, větší děti a kojenci

Pediatrickí pacienti s tělesnou hmotností

- ≥ 10 až < 20 kg: doporučená dávka je 25 mg dvakrát denně po dobu 24 týdnů

- ≥ 20 až < 30 kg: doporučená dávka je 50 mg každé ráno a 25 mg každý večer po 24 týdnů
- Dávkování u pacientů s tělesnou hmotností 30 kg a více viz souhrn údajů o přípravku pro přípravek Delyba 50 mg potahované tablety.

Starší pacienti (nad 65 let věku)

Nejsou dostupné žádné údaje pro starší pacienty. Dávkování u dospělých pacientů viz souhrn údajů o přípravku pro přípravek Delyba 50 mg potahované tablety.

Porucha funkce ledvin

U pacientů s lehkou až středně těžkou poruchou funkce ledvin není potřebná žádná úprava dávkování. Údaje o použití delamanidu u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin nejsou k dispozici a jeho použití se nedoporučuje (viz body 4.4 a 5.2).

Porucha funkce jater

U pacientů s lehkou poruchou funkce jater není nezbytná žádná úprava dávkování. Podávání delamanidu pacientům se středně těžkou až těžkou poruchou funkce jater se nedoporučuje (viz body 4.4 a 5.2).

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost přípravku Delyba u dětí s tělesnou hmotností pod 10 kg nebyly dosud stanoveny. V současnosti dostupné údaje jsou popsány v bodech 4.8, 5.1 a 5.2, ale na jejich základě nelze doporučit dávkování.

Způsob podání

Perorální podání.

Delamanid se užívá spolu s jídlem.

Dispergovatelné tablety je nutno rozpustit ve vodě (10 až 15 ml vody na jednu 25 mg tabletu) a výslednou bělavou suspenzi je nutno ihned požit. Poté je nutno do sklenice nebo šálku nalít dalších 10 až 15 ml vody na jednu tabletu k rozpuštění případných zbytků suspenze a tuto suspenzi je nutno rovněž požit.

4.3 Kontraindikace

- Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.
- Hladina albuminu v séru $< 2,8$ g/dl (viz bod 4.4 týkající se použití u pacientů s hladinou albuminu v séru $\geq 2,8$ g/dl)
- Souběžné užívání léčivých přípravků, které jsou silnými induktory CYP3A4 (např. karbamazepin).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Údaje o léčbě delamanidem trvající déle než 24 po sobě následujících týdnů nejsou k dispozici (viz bod 4.2).

Nejsou k dispozici žádné klinické údaje o používání delamanidu k léčbě

- mimoplicní tuberkulózy (např. tuberkulózy centrální nervové soustavy, kostí)
- infekcí způsobených jinými mykobakteriálními druhy než komplexem *M. tuberculosis*
- latentní infekce bakterií *M. tuberculosis*

Nejsou k dispozici žádné klinické údaje o používání delamanidu v rámci kombinovaných režimů užívaných k léčbě infekce *M. tuberculosis* citlivým na léky.

Rezistence na delamanid

Delamanid musí být používán pouze ve vhodném kombinovaném režimu pro léčbu MDR-TB podle pokynů Světové zdravotnické organizace, aby nedošlo k rozvoji rezistence na delamanid.

Prodloužení intervalu QT

U pacientů léčených delamanidem bylo pozorováno prodloužení intervalu QT. Toto prodloužení se v prvních 6 až 10 týdnech léčby s časem pomalu zvětšuje a poté zůstává stálé. Prodloužení intervalu QTc velmi úzce koreluje s hlavním metabolitem delamanidu DM-6705. Tvorbu a metabolismus DM-6705 regulují plazmatický albumin a CYP3A4 (viz bod Zvláštní upozornění níže).

Obecná doporučení

Před zahájením léčby delamanidem a jednou měsíčně během celé léčby delamanidem se doporučuje EKG vyšetření. Jestliže je buď před podáním první dávky delamanidu nebo během léčby delamanidem zjištěn QTcF > 500 ms, léčba delamanidem nemá být zahájena nebo má být přerušena. Jestliže délka intervalu QTc při léčbě pacientů mužského/ženského pohlaví delamanidem překročí 450/470 ms, je nutno u těchto pacientů častěji monitorovat EKG. Také se doporučuje zjistit výchozí koncentrace elektrolytů v séru, např. draslíku, a pokud jsou abnormální, provést jejich korekci.

Zvláštní upozornění

Kardiální rizikové faktory

Léčba delamanidem nemá být zahajována u pacientů s následujícími rizikovými faktory, pokud se nepředpokládá, že možné přínosy podávání delamanidu převyšují potenciální rizika. U těchto pacientů je nutno po celou dobu léčby delamanidem velmi často monitorovat EKG.

- Známé vrozené prodloužení intervalu QTc nebo jakýkoli klinický stav, o němž je známo, že prodloužuje interval QTc nebo QTc > 500 ms.
- Anamnéza symptomatických srdečních arytmií nebo klinicky relevantní bradykardie.
- Jakékoli srdeční onemocnění, které představuje predispozici k arytmií, jako jsou například závažná hypertenze, hypertrofie levé srdeční komory (včetně hypertrofické kardiomyopatie) nebo městnavé srdeční selhání, provázené sníženou ejekční frakcí levé srdeční komory.
- Poruchy elektrolytů, zejména hypokalemie, hypokalcemie nebo hypomagnesemie.
- Užívání léčivých přípravků způsobujících prodloužení intervalu QTc. Mezi tyto přípravky (mimo jiné) patří:
 - Antiarytmika (např. amiodaron, disopyramid, dofetilid, ibutilid, prokainamid, chinidin, hydrochinidin, sotalol).
 - Neuroleptika (např. fenothiaziny, sertindol, sultoprid, chlorpromazin, haloperidol, mesoridazin, pimozid nebo thioridazin), antidepresiva.
 - Některé antimikrobiální přípravky, například:
 - makrolidy (např. erythromycin, klarithromycin)
 - moxifloxacin, sparfloxacin (informace o užívání s jinými fluorochinolony viz bod 4.4)
 - bedachilin
 - triazolová antimykotika
 - pentamidin
 - sachinavir
 - Některá antihistaminika bez sedativních účinků (např. terfenadin, astemizol, mizolastin).
 - Některá antimalarika s potenciálem prodloužení intervalu QT (např. halofantrin, chinin, chlorochin, artesunát/amodiachin, artemether/piperachin).
- Cisaprid, droperidol, domperidon, bepridil, difemanil, probukol, levomethadyl, methadon, alkaloidy izolované z rostlin rodu *Vinca*, oxid arsenitý.

Hypalbuminemie

V klinické studii byla u pacientů léčených delamanidem přítomnost hypalbuminemie spojena se zvýšeným rizikem prodloužení intervalu QTc. Delamanid je kontraindikován u pacientů s hladinou albuminu < 2,8 g/dl (viz bod 4.3). U pacientů, kteří začínají užívat delamanid při hodnotě sérového

albuminu < 3,4 g/dl nebo u kterých dojde k poklesu hladiny sérového albuminu do tohoto rozmezí během léčby, je nutno velmi často sledovat EKG po celou dobu léčby delamanidem.

Souběžné podávání se silnými inhibitory CYP3A4

Souběžné podávání delamanidu se silným inhibitorem CYP3A4 (lopinavir/ritonavirem) bylo spojeno s 30 % zvýšením expozice metabolitu DM-6705, které bývá spojováno s prodloužením intervalu QTc. Proto pokud je považováno za nezbytné souběžné podávání delamanidu s jakýmkoli silným inhibitorem CYP3A4, doporučuje se velmi časté monitorování EKG po celou dobu léčby delamanidem.

Souběžné podávání delamanidu s chinolony

Prodloužení QTcF nad 60 ms bylo ve všech případech spojeno se souběžným užíváním fluorochinolonu. Proto pokud je souběžné podávání přípravku za účelem vytvoření odpovídajícího režimu léčby MDR-TB považováno za nezbytné, doporučuje se velmi časté monitorování EKG po celou dobu léčby delamanidem.

Porucha funkce jater

Podávání přípravku Deltyba pacientům se středně těžkou až těžkou poruchou funkce jater se nedoporučuje (viz body 4.2 a 5.2).

Porucha funkce ledvin

Údaje o použití delamanidu u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin nejsou k dispozici a jeho použití se nedoporučuje (viz body 4.2 a 5.2).

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Vliv jiných léčivých přípravků na delamanid

Induktory cytochromu P450 3A4

Klinické studie lékových interakcí u zdravých subjektů ukázaly, že po 15 dnech podávání delamanidu (200 mg denně) spolu se silným induktorem cytochromu P450 (CYP) 3A4 (rifampicin 300 mg denně) došlo ke snížení expozice delamanidu až o 45 %. Při podávání slabého induktoru efavirenzu v dávce 600 mg denně po dobu 10 dní v kombinaci se 100 mg delamanidu dvakrát denně nebylo pozorováno žádné klinicky významné snížení expozice delamanidu.

Léčivé přípravky proti HIV

V klinické studii lékových interakcí u zdravých subjektů byl delamanid podáván samostatně (100 mg dvakrát denně) a spolu s tenofovir-disoproxilem (245 mg denně) nebo lopinavirem/ritonavirem (400/100 mg denně) po dobu 14 dní a s efavirenzem po dobu 10 dní (600 mg denně). Spolu s léčivými přípravky proti HIV tenofovir-disoproxilem a efavirenzem zůstávala expozice delamanidu nezměněna (rozdíl < 25 %), byla však mírně zvýšena při podávání kombinací léčivých přípravků proti HIV obsahujících lopinavir/ritonavir.

Vliv delamanidu na jiné léčivé přípravky

Podle studií *in vitro* delamanid nezpůsobil inhibici izozymů CYP450.

Podle studií *in vitro* delamanid a jeho metabolity neovlivňovaly transportéry MDR1(p-gp) BCRP, OATP1, OATP3, OCT1, OCT2, OATP1B1, OATP1B3 a BSEP při koncentracích přibližně 5 až 20násobně vyšších než C_{max} v ustáleném stavu. Protože však tyto koncentrace ve střevě mohou být potenciálně mnohem vyšší než tyto násobky C_{max} , existuje možnost, že delamanid může mít vliv na tyto transportéry.

Antituberkulotika

V klinické studii lékových interakcí u zdravých subjektů byl delamanid podáván samostatně (200 mg denně) a spolu s rifampicinem/isoniazidem/pyrazinamidem (300/720/1 800 mg denně) nebo

s ethambutolem (1 100 mg denně) po dobu 15 dní. Expozice souběžně podávaným antituberkulotikům (rifampicin [R]/ isoniazid [H]/ pyrazinamid [Z]) nebyla ovlivněna. Souběžné podávání s delamanidem signifikantně zvyšovalo plazmatické koncentrace ethambutolu v ustáleném stavu přibližně o 25 %; klinický význam této skutečnosti není známý.

Léčivé přípravky proti HIV

V klinické studii lékových interakcí u zdravých subjektů byl delamanid podáván po dobu 14 dní samostatně (100 mg dvakrát denně) a spolu s tenofovir-disoproxilem (245 mg denně), lopinavirem/ritonavirem (400/100 mg denně) a po dobu 10 dní spolu s efavirenzem (600 mg denně). Delamanid podávaný v kombinaci s léky proti HIV tenofovir- disoproxilem, lopinavirem/ritonavirem a efavirenzem neměl vliv na expozici těmito léčivým přípravkům.

Léčivé přípravky, které mohou prodlužovat interval QTc

Při podávání delamanidu pacientům, kteří již užívají léčivé přípravky spojované s prodloužením intervalu QT, je nutná opatrnost (viz bod 4.4). Souběžné podávání moxifloxacinu a delamanidu pacientům s MDR-TB nebylo studováno. Podávání moxifloxacinu pacientům léčeným delamanidem se nedoporučuje.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Neexistují žádné nebo jen omezené údaje o podávání delamanidu těhotným ženám. Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3).

Podávání přípravku Deltyba se v těhotenství a u žen v reprodukčním věku, které nepoužívají antikoncepci, nedoporučuje.

Kojení

Není známo, zda se delamanid / jeho metabolity vylučují do lidského mateřského mléka. Dostupné farmakokinetické/toxikologické údaje u zvířat prokázaly vylučování delamanidu a/nebo jeho metabolitů do mléka (podrobnosti viz bod 5.3). Riziko pro kojené dítě nelze vyloučit. Doporučuje se, aby ženy během léčby přípravkem Deltyba nekojily.

Fertilita

Přípravek Deltyba neměl žádný vliv na fertilitu samců nebo samic zvířat (viz bod 5.3). Nejsou k dispozici žádné klinické údaje o vlivu delamanidu na fertilitu u člověka.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Očekává se, že Deltyba má mírný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Pacientům je třeba doporučit, aby neřídili ani neobsluhovali stroje, jestliže se u nich vyskytne jakýkoli nežádoucí účinek s možným vlivem na vykonávání těchto činností (tj. bolest hlavy je velmi častá a třes je častý).

4.8 Nežádoucí účinky

Shrnutí profilu bezpečnosti

Nejčastěji pozorovanými nežádoucími účinky léků (tj. incidence > 10 %) u pacientů léčených delamanidem + optimalizovaným základním režimem (OBR) jsou nauzea (32,9 %), zvracení (29,9 %), bolest hlavy (28,4 %), poruchy spánku (28,2 %), závratě (22,4 %), gastritida (15,9 %) a snížená chuť k jídlu (13,1 %).

Tabulkový přehled nežádoucích účinků

Seznam nežádoucích účinků a frekvence jejich výskytu jsou odvozeny z výsledků dvou dvojitě zaslepených a placebem kontrolovaných klinických hodnocení. Nežádoucí účinky jsou uvedeny podle tříd orgánových systémů a preferovaných termínů podle MedDRA. V každé třídě orgánových systémů jsou nežádoucí účinky uvedeny v kategoriích frekvencí velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $\leq 1/100$); vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $\leq 1/1\,000$); velmi vzácné ($\leq 1/10\,000$); není známo (z dostupných údajů nelze určit). V každé skupině frekvencí jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

Tabulka: Nežádoucí účinky delamanidu

Třída orgánových systémů	Frekvence velmi časté	Frekvence časté	Frekvence méně časté
Endokrinní poruchy	-	Hypotyreóza ^a	-
Poruchy metabolismu a výživy	Snížená chuť k jídlu	-	-
Psychiatrické poruchy	Poruchy spánku ^b	Psychotická porucha ^c Úzkost ^d Deprese ^e Halucinace ^f	-
Poruchy nervového systému	Závratě Bolest hlavy ^g	Hypestezie Třes	Letargie
Srdeční poruchy	-	Atrioventrikulární blokáda prvního stupně Komorové extrasystoly Palpitace	-
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	-	Podráždění hrdla	-
Gastrointestinální poruchy	Nauzea Zvracení Gastritida ^h	Dyspepsie	-
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	-	Svalová slabost Svalové spasmy	-
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	-	Bolest na hrudi	-
Vyšetření	-	Zvýšená hladina kortisolu ⁱ Prodloužený QT interval na EKG	-

Termíny příhod, které předatavují z lékařského hlediska totožné příhody či stavy byly v tabulce „Nežádoucí účinky delamanidu“ seskupeny a hlášeny jako jeden nežádoucí účinek. Preferované termíny hlášené ve dvojitě zaslepených klinických studiích a přispívající k relevantnímu nežádoucímu účinku jsou uvedeny v závorkách:

- Hypotyreóza (hypotyreóza, primární hypotyreóza)
- Poruchy spánku (časná insomnie, insomnie, poruchy spánku)
- Psychotická porucha (akutní psychóza, psychotická porucha, reaktivní psychóza, psychotická porucha vyvolaná návykovými látkami)
- Úzkost (úzkost, úzkostná porucha, generalizovaná úzkostná porucha)
- Deprese (porucha přizpůsobení s depresivní náladou, depresivní nálada, deprese, závažná deprese, smíšená úzkostní a depresivní porucha, přetrvávající depresivní porucha, schizoafektivní porucha depresivního typu)
- Halucinace (halucinace; sluchová halucinace; vizuální halucinace; hmatová halucinace; smíšená halucinace; hypnopompická halucinace; hypnagogická halucinace)

- g. Bolest hlavy (nepříjemné pocity hlavy, bolest hlavy, migréna, sinusová bolest hlavy, tenzní bolest hlavy, cévní bolest hlavy)
- h. Gastritida (chronická gastritida, gastritida, erozivní gastritida)
- i. Zvýšení hladiny kortisolu (Cushingův syndrom, hyperadrenokorticismus, zvýšení hladiny kortisolu)

Popis vybraných nežádoucích účinků

Prodloužení intervalu QT v EKG

U pacientů účastnících se klinických studií fáze II a III užívajících celkem 200 mg delamanidu denně se interval QTcF oproti placebo v průměru prodloužil o 4,7–7,6 ms po jednom měsíci a 5,3–12,1 ms po dvou měsících. Incidence QTcF intervalu > 500 ms se pohybovala od 0,6 do 2,1 % (1/161 až 7/341) u pacientů léčených 200 mg delamanidu denně a u 0–1,2 % (0/160 až 2/170) pacientů užívajících placebo + OBR., zatímco incidence prodloužení tohoto intervalu o > 60 ms od zahájení léčby se pohybovala od 3,1 do 10,3 % (5/161 až 35/341) u pacientů léčených 200 mg delamanidu denně a 0 až 7,1 % (0/160 až 12/170) pacientů užívajících placebo.

Palpitace

U pacientů užívajících delamanid + OBR dvakrát denně ve studiích fáze II a III byla frekvence 7,9 % (kategorie frekvence časté) ve srovnání s frekvencí 6,7 % u pacientů užívajících placebo + OBR.

Pediatrická populace

Na základě studie (viz bod 5.1) provedené u 37 pediatrických pacientů ve věku od 0 do 17 let lze u dětí očekávat stejnou frekvenci, typ a závažnost nežádoucích reakcí jako u dospělých.

Případy halucinací byly po uvedení přípravku na trh hlášeny převážně u pediatrické populace.

Incidence halucinací v klinických hodnoceních byla častá u dětí (5,4 %) i dospělých (1 %).

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím Státní ústav pro kontrolu léčiv, Šrobárova 48, 100 41 Praha 10, Webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek.

4.9 Předávkování

V klinických hodnoceních nebyly pozorovány žádné případy předávkování delamanidem. Další klinické údaje však prokázaly, že celkový bezpečnostní profil u pacientů užívajících 200 mg delamanidu dvakrát denně, což znamená celkovou denní dávku 400 mg delamanidu, je srovnatelný s pacienty užívajícími doporučenou dávku 100 mg dvakrát denně. Některé reakce však byly pozorovány s vyšší frekvencí a míra prodloužení intervalu QT se zvyšovala v závislosti na dávce. Součástí léčby předávkování mají být okamžitá opatření k odstranění delamanidu z gastrointestinálního traktu a podpůrná péče podle potřeby. Je třeba často monitorovat EKG.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antimykobakteriální léčiva, léčiva k terapii tuberkulózy, ATC kód: J04AK06.

Mechanismus účinku

Farmakologický mechanismus účinku delamanidu zahrnuje inhibici syntézy součástí mykobakteriální buněčné stěny, kyseliny methoxymykolové a ketomykolové. Identifikované metabolity delamanidu nevykazovaly antimykobakteriální aktivitu.

Účinek proti specifickým patogenům

Delamanid nevykazuje *in vitro* aktivitu proti jiným bakteriálním druhům než mykobakteriím.

Rezistence

Předpokládaným mechanismem rezistence mykobakterií k delamanidu je mutace jednoho z 5 genů kódujících koenzym F420. Četnost spontánní rezistence mykobakterií k delamanidu *in vitro* je podobná jako četnost rezistence k isoniazidu a vyšší než četnost rezistence k rifampicinu. Bylo zjištěno, že během léčby dochází k výskytu rezistence k delamanidu (viz bod 4.4). Delamanid nevykazuje zkříženou rezistenci s žádným z aktuálně používaných antituberkulotik s výjimkou pretomanidu. Studie *in vitro* prokázaly zkříženou rezistenci s pretomanidem. Pravděpodobným důvodem je stejná cesta aktivace u obou přípravků.

Interpretační kritéria pro testy citlivosti

Pokud je k testování citlivosti na léčiva použito agarové médium 7H11, doporučené epidemiologické hraniční hodnoty (ECOFF) a interpretační kritéria pro delamanid jsou:

ECOFF: 0,016 mg/l
Klinické hraniční hodnoty: S ≤ 0,016 mg/l; R > 0,016 mg/l
S = senzitivní; R = rezistentní

Údaje z klinických hodnocení

Léčba MDR-TB delamanidem byla ověřována ve dvou dvojitě zaslepených a placebem kontrolovaných klinických studiích. Analýzy konverze kultury sputa byly provedeny u populace v modifikovaném záměru léčby, což byli pacienti s pozitivním kultivačním nálezem při zahájení léčby, přičemž izolát byl rezistentní k isoniazidu a rifampicinu, tj. jednalo se o multirezistentní tuberkulózu.

V první klinické studii (č. 204) došlo ke konverzi sputa po dvou měsících u 64/141 (45,4 %) pacientů randomizovaných k užívání delamanidu v dávce 100 mg dvakrát denně + OBR a u 37/125 (29,6 %) pacientů užívajících placebo + OBR (touto konverzí se rozumí zastavení růstu bakterií *Mycobacterium tuberculosis* po 2 měsících, přičemž tato situace vydrží další měsíc) ($p = 0,0083$). Rovněž u skupiny randomizované k užívání 100 mg delamanidu dvakrát denně byla zjištěna rychlejší konverze než u skupiny užívající placebo + OBR ($p = 0,0056$).

V druhé klinické studii (č. 213) byl delamanid perorálně podáván v dávce 100 mg dvakrát denně jako doplněk k OBR po 2 měsíce a následně pak po 4 měsíce 200 mg jednou denně. Medián doby do konverze činil 51 dní u delamanidu + OBR a 57 dní u placebo + OBR ($p = 0,0562$, k výpočtu byl použit sekvenčně sumační Gehan-Wilcoxonův test upravený stratifikovanou Peto-Peto modifikací). Podíl pacientů dosahujících kultivační konverze sputa (SCC) po šesti měsících léčby činil 87,6 % (198/226) u delamanidu + OBR a 86,1 % (87/101) u placebo + OBR ($p = 0,7131$). Kultury, u nichž při hodnocení konverze chyběly údaje, byly v primární analýze považovány za pozitivní. Byly provedeny dvě analýzy citlivosti – nahrazení chybějících údajů poslední dostupnou hodnotou (LOCF) a analýza pomocí metodiky „bookending“ (tj. aby byl výsledek považován za negativní, musely být negativní i předcházející a následné kultivace, jinak byl výsledek považován za pozitivní). Obě analýzy prokázaly kratší medián doby do konverze (o 13 dní) u delamanidu + OBR ($p = 0,0281$ u LOCF a $p = 0,0052$ u metodiky bookending).

Rezistence k delamanidu (tj. MIC ≥ 0,2 µg/ml) byla pozorována u 2 z 316 pacientů v klinické studii č. 204 a 2 z 511 pacientů ve studii č. 213 (4 z 827 pacientů – 0,48 %). Rezistence k delamanidu se objevila také u 4 z 341 pacientů (1,2 %) randomizovaných k léčbě delamanidem po 6 měsících ve studii č. 213. Tito čtyři pacienti kromě delamanidu dostávali pouze dva další léčivé přípravky.

Pediatrická populace

Farmakokinetika, bezpečnost a účinnost delamanidu v kombinaci se základním režimem (BR) byly posuzovány v klinických hodnoceních 242-12 -232 (10denní farmakokinetika) a -233 (farmakokinetika, účinnost a bezpečnost). Obojí byly jednoramenné otevřené studie s 37 pacienty s mediánem věku 4,55 roku (rozmezí 0,78 až 17,60 let), z toho 25 (67,6 %) byli Asijci a 19 (51,4 %) byly ženy.

Pediatrickí pacienti byli rozděleni do čtyř skupin:

Skupina 1: 12 až 17 let (7 pacientů), skupina 2: 6 až 11 let (6 pacientů), skupina 3: 3 až 5 let (12 pacientů) a skupina 4: 0 až 2 roky (12 pacientů). Průměrná tělesná hmotnost všech účastníků činila 19,5 kg, ve skupinách 1, 2, 3 a 4 byla 38,4; resp. 25,1; 14,8; resp. 10,3 kg.

Pacienti měli potvrzenou nebo pravděpodobnou infekci MDR-TB a podstupovali 26týdenní léčbu delamanidem + OBR, po čemž následoval pouze OBR (v souladu s doporučením WHO). Pacienti ve skupině 1 a 2 dostávali potahované tablety. Dávka delamanidu ve skupině 1 činila 100 mg dvakrát denně, ve skupině 2 pak 50 mg dvakrát denně. Tyto podávané dávky byly vyšší než aktuálně doporučená pediatrická dávka stanovená podle tělesné hmotnosti. Pacienti ve skupině 3 a 4 dostávali dispergovatelné tablety. Tato pediatrická formulace není bioekvivalentní potahovaným tabletám. Ve skupině 3 byla podávána dávka 25 mg dvakrát denně, ve skupině 4 pak 10 mg dvakrát denně až 5 mg jednou denně podle tělesné hmotnosti. Tyto dávky podávané skupině 4 byly nižší než aktuálně doporučená pediatrická dávka stanovená podle tělesné hmotnosti.

Farmakokinetická analýza populace byla provedena na základě údajů ze dvou pediatrických studií s cílem stanovit dávky pro pediatrické subjekty, které by zajistily expozici delamanidu obdobnou hodnotám pozorovaným u dospělých s MDR-TB. Údaje od dětí s tělesnou hmotností pod 10 kg byly příliš omezené, než aby bylo možno stanovit dávky pro tuto populaci.

Tento léčivý přípravek byl registrován postupem tzv. podmíněčného schválení. Znamená to, že jsou očekávány další důkazy o jeho přínosech.

Evropská agentura pro léčivé přípravky nejméně jednou za rok vyhodnotí nové informace o tomto léčivém přípravku a tento souhrn údajů o přípravku bude podle potřeby aktualizován.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Biologická dostupnost delamanidu po perorálním podání se zlepší přibližně 2,7krát, jestliže je přípravek podán spolu se standardním pokrmem oproti podání nalačno. Maximálních plazmatických koncentrací je dosaženo přibližně za 5 hodin po podání dávky, bez ohledu na příjem potravy.

Distribuce

Delamanid se ve vysoké míře váže na všechny plazmatické proteiny; vazba na celkové proteiny je $\geq 99,5\%$. Delamanid má velký zdánlivý distribuční objem ($V_z/F = 2\ 100\ l$).

Biotransformace

Delamanid je převážně metabolizován v plazmě albuminem a v menší míře také CYP3A4. Úplný metabolický profil delamanidu nebyl dosud objasněn a existuje možnost interakcí se souběžně podávanými léčivy, jestliže budou objeveny významné neznámé metabolity. Identifikované metabolity nevykazují antimykobakteriální aktivitu, některé se však podílejí na prodloužení intervalu QTc, zejména DM-6705. Koncentrace identifikovaných metabolitů se progresivně zvyšují až do ustáleného stavu za 6 až 10 týdnů.

Eliminace

Delamanid mizí z plazmy s poločasem $t_{1/2} = 30$ až 38 hodin. Delamanid není vylučován močí.

Linearita/nelinearita

Plazmatická expozice delamanidu se zvyšuje méně než proporcionálně se zvyšující se dávkou.

Zvláštní populace pacientů

Pediatrická populace

Během léčby dospívajících a dětí s tělesnou hmotností nejméně 10 kg (viz bod 4.2) doporučenými dávkami delamanidu byla dosažena podobná plazmatická expozice jako u dospělých.

Pacienti s poruchou funkce ledvin

Do moči se vyloučí méně než 5 % perorálně podané dávky delamanidu. Lehká porucha funkce ledvin ($50 \text{ ml/min} < \text{CrCLN} < 80 \text{ ml/min}$) nemá vliv na expozici delamanidu. U pacientů s lehkou až středně těžkou poruchou funkce ledvin není potřebná úprava dávkování. Není známo, zda jsou delamanid a jeho metabolity významně odstraňovány hemodialýzou nebo peritoneální dialýzou.

Pacienti s poruchou funkce jater

U pacientů s lehkou poruchou funkce jater není potřebná úprava dávkování. Podávání delamanidu pacientům se středně těžkou až těžkou poruchou funkce jater se nedoporučuje.

Starší pacienti (≥ 65 let)

Do klinických hodnocení nebyli zahrnuti žádní pacienti ve věku ≥ 65 let.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Neklinické údaje získané na základě konvenčních studií genotoxicity a hodnocení kancerogenního potenciálu neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka. Delamanid a/nebo jeho metabolity mají schopnost ovlivnit srdeční repolarizaci blokadou draslíkových kanálů (hERG). Během studií toxicity po opakovaném podávání u psů byly v lymfoidní tkáni různých orgánů pozorovány pěníte buňky (makrofágy strádající lipidy). Bylo prokázáno, že tento nález je částečně reverzibilní. Klinický význam tohoto nálezu není známý. Studie toxicity po opakovaném podávání u králíků prokázaly inhibiční účinek delamanidu a/nebo jeho metabolitů na koagulaci krve závislé na vitamínu K. V reprodukčních studiích u králíků byla pozorována embryofetální toxicita při dávkách toxických pro matku. Farmakokinetické údaje u zvířat prokázaly vylučování delamanidu/metabolitů do mateřského mléka. U laktujících potkanů byla C_{max} delamanidu v mateřském mléku 4krát vyšší než jeho koncentrace v krvi. V testech toxicity na mladých potkanech odpovídaly veškeré nálezy související s léčbou delamanidem nálezům u dospělých zvířat.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Ftalát hypromelosy

Povidon K 25

Tokoferol-alfa

Mannitol

Krosopovidon

Sukralosa

Hydrát koloidního oxidu křemičitého

Třešňové aroma (micron OT-22685)

Kalcium-stearát

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

4 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem a vlhkostí.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Al/Al blistr:
48 tablet.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

EU/1/13/875/005

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 28. dubna 2014
Datum posledního prodloužení registrace: 24. března 2023

10. DATUM REVIZE TEXTU

03/2023

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky na adrese <http://www.ema.europa.eu>.