

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām. Skatīt 4.8. apakšpunktu par to, kā ziņot par nevēlamām blakusparādībām.

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Deltyba 50 mg apvalkotās tabletes

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katra apvalkotā tablete satur 50 mg delamanīda (*Delamanid*).

Palīgviela ar zināmu iedarbību

Katra apvalkotā tablete satur 100 mg laktozes (monohidrāta veidā).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Apvalkotā tablete (tablete).

Apaļa, dzeltena apvalkotā tablete ar 11,7 mm diametru un iespaidumiem “DLM” un “50” vienā pusē.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Deltyba ir paredzēts lietošanai pieaugušajiem, pusaudžiem, bērniem un zīdaiņiem ar ķermeņa masu vismaz 10 kg, kuriem diagnosticēta multirezistenta plaušu tuberkuloze (MDR-TB), kā atbilstoša kombinētas shēmas sastāvdaļa, kad rezistences vai panesamības dēļ citādi nav iespējams izveidot efektīvas ārstēšanas shēmu (skatīt 4.2., 4.4. un 5.1. apakšpunktu).

Jāievēro oficiālās vadlīnijas par pareizu antibakteriālo līdzekļu lietošanu.

4.2. Devas un lietošanas veids

Ārstēšana ar delamanīdu būtu jāuzsāk un jānovēro ārstam, kam ir pieredze multirezistentas mikobaktēriju tuberkulozes ārstēšanā.

Multirezistentas tuberkulozes (MDR-TB) ārstēšanai delamanīds vienmēr jālieto kā daļa no atbilstošas kombinētas shēmas (skatīt 4.4. un 5.1. apakšpunktu). Saskaņā ar PVO vadlīnijām pēc 24 nedēļu delamanīda terapijas kursa beigām jāturpina ārstēšana, izmantojot atbilstošu kombinēto shēmu.

Ir ieteicams, ka delamanīdu ievada tieši novērojamā ārstēšanas (*directly observed therapy*, DOT) veidā.

Devas

Pieaugušie

Ieteicamā deva pieaugušajiem ir 100 mg divas reizes dienā 24 nedēļas.

Pusaudži un bērni

Pediatrie pacienti ar ķermeņa masu:

- 30 kg vai vairāk, bet mazāk par 50 kg: ieteicamā deva ir 50 mg divreiz dienā 24 nedēļas.
- 50 kg vai vairāk: ieteicamā deva ir 100 mg divreiz dienā 24 nedēļas.

Attiecībā uz pacientiem ar ķermeņa masu līdz 30 kg skatīt Delyba 25 mg disperģējamo tablešu zāļu aprakstu.

Ārstēšanas ilgums

Ārstēšanas ar delamanīdu kopējais ilgums ir 24 nedēļas. Dati par ilgāku ārstēšanu ir ļoti ierobežoti. Ja tiek uzskatīts, ka slimības ārstēšanas nodrošināšanas nolūkā ārstēšana ar delamanīdu nepieciešama ilgāk par 24 nedēļām, var apsvērt ilgstošāku terapiju.

Gados vecāki pacienti (> 65 gadus veci)

Dati par lietošanu gados vecākiem pacientiem nav pieejami.

Nieru darbības traucējumi

Pacientiem ar viegliem vai vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem devu pielāgot nav nepieciešams. Nav datu par delamanīda lietošanu pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem, un tā lietošana nav ieteicama (skatīt 4.4. un 5.2. apakšpunktu).

Aknu darbības traucējumi

Pacientiem ar viegliem aknu darbības traucējumiem devu pielāgot nav nepieciešams. Delamanīdu nav ieteicams lietot pacientiem ar vidēji smagiem līdz smagiem aknu darbības traucējumiem (skatīt 4.4. un 5.2. apakšpunktu).

Pediatrikā populācija

Delyba drošums un efektivitāte, lietojot bērniem ar ķermeņa masu līdz 10 kg, līdz šim nav pierādīti. Pašlaik pieejamie dati ir aprakstīti 4.8., 5.1. un 5.2. apakšpunktā, taču ieteikumus par devām nevar sniegt.

Lietošanas veids

Iekšķīgai lietošanai.

Delamanīds jālieto ēšanas laikā.

4.3. Kontrindikācijas

- Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.
- Albumīna līmenis serumā < 2,8 g/dl (informāciju par lietošanu pacientiem, kuru albumīna līmenis ir ≥ 2,8 g/dl, skatīt 4.4. apakšpunktā).
- Zāļu, kas ir spēcīgi CYP3A4 inducētāji (piem., karbamazepīna), vienlaicīga lietošana.

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Nav klīnisku datu par delamanīda lietošanu

- ekstrapulmonālas tuberkulozes (piem., centrālās nervu sistēmas, kaulu) gadījumā;
- citu mikobaktēriju sugu, nekā *M. tuberculosis* kompleksa izraisītu infekciju ārstēšanā;
- latentas *M. tuberculosis* infekcijas gadījumā.

Nav klīnisku datu par delamanīda lietošanu, ja to izmanto kā kombinēta režīma sastāvdaļu pret zālēm jutīgas *M. tuberculosis* gadījumā.

Rezistence pret delamanīdu

Saskaņā ar PVO rekomendācijām delamanīdu MDR-TB ārstēšanai jālieto tikai atbilstošās kombinētās shēmās, lai pret to neveidotos rezistence.

QT pagarināšanās

Pacientiem, kurus ārstē ar delamanīdu, novērota QT pagarināšanās. Šī pagarināšanās lēnām palielinās laika gaitā pirmajās 6 līdz 10 ārstēšanas nedēļās un pēc tam paliek stabila. QTc pagarināšanās ļoti cieši korelē ar galveno delamanīda metabolītu DM-6705. Plazmas albumīns un CYP3A4 attiecīgi regulē DM-6705 veidošanos un metabolismu (skatīt zemāk "Īpaši apsvērumi").

Vispārīgie ieteikumi

Pirms ārstēšanas uzsākšanas un reizi mēnesī delamanīda ārstēšanas kursa laikā ieteicams veikt elektrokardiogrammu (EKG). Ja QTcF > 500 ms vai nu pirms pirmās delamanīda devas, vai ārstēšanas laikā, ārstēšanu ar delamanīdu nedrīkst sākt vai tā ir jāpārtrauc. Ja QTcF intervāla ilgums ārstēšanas ar delamanīdu laikā pārsniedz 450/470 ms vīriešiem/sievietēm, šiem pacientiem biežāk jāveic EKG kontrole. Tāpat arī sākumā ieteicams noteikt elektrolītu, piemēram, kālija, līmeni serumā un, ja nepieciešams, koriģēt to.

Īpaši apsvērumi

Sirds slimību riska faktori

Ārstēšanu ar delamanīdu nevajadzētu uzsākt pacientiem ar turpmāk tekstā minētajiem riska faktoriem, izņemot gadījumus, kad iespējams ieguvums no delamanīda lietošanas tiek atzīts par lielāku nekā potenciālie riski. Šādiem pacientiem ir jāveic ļoti regulāra EKG novērošana visā ārstēšanas ar delamanīdu laikā.

- Zināma iedzimta QTc intervāla pagarināšanās vai jebkāds klīniskais stāvoklis, par kuru zināms, ka tas var pagarināt QTc intervālu vai QTc > 500 ms.
- Simptomātiskas sirds aritmijas vai klīniski nozīmīgas bradikardijas anamnēzē.
- Jebkādi predisponējoši sirds aritmijas stāvokļi, piemēram, smaga hipertensija, kreisā kambara hipertrofija (ieskaitot hipertrofisku kardiomiopātiju) vai sastrēguma sirds mazspēju kopā ar samazinātu kreisā kambara izsviedes frakciju.
- Elektrolītu līdzsvara traucējumi, īpaši hipokaliēmija, hipokalciēmija vai hipomagniēmija.
- Zāļu lietošana par kurām zināms, ka tās pagarina QTc intervālu. Tās iekļauj (bet neaprobežojas ar):
 - Antiaritmiskos līdzekļus (piem., amiodaronu, dizopiramīdu, dofetilīdu, ibutilīdu, prokaīnamīdu, hinidīnu, hidrohinidīnu, sotalolu).
 - Neuroleptiskos līdzekļus (piem., fenotiazīnus, sertindolu, sultoprīdu, hlorpromazīnu, haloperidolu, mesoridazīnu, pimoziīdu vai tioridazīnu), antidepresantus.
 - Dažas pretmikrobu vielas, ieskaitot:
 - makrolīdus (piem., eritromicīnu, klaritromicīnu);
 - moksifloksacīnu, sparfloksacīnu (skatīt 4.4. apakšpunktu saistībā ar citu fluorhinolonu lietošanu);
 - bedahilīnu;
 - triazola pretsēnīšu līdzekļus;
 - pentamidīnu;
 - sahinavīru.
 - Dažus antihistamīnus bez sedatīvas iedarbības (piem., terfenadīnu, astemizolu, mizolastīnu).
 - Dažus pretmalārijas līdzekļus, kas var izraisīt QT intervāla pagarināšanos (piem., halofantrīnu, hinīnu, hlorhinīnu, artesunātu/amodiahīnu, dihidroartemizīnu/piperahīnu).
 - Cisapriīds, droperidols, domperidons, bepridils, difemanīls, probukols, levometadils, metadons, kapmirtes alkaloidi, arsēna trioksīds.

Hipoalbuminēmija

Klīniskajā pētījumā hipoalbuminēmijas esamība bija saistīta ar palielinātu QTc intervāla pagarinājuma risku pacientiem, kurus ārstēja ar delamanīdu. Delamanīds ir kontrindicēts pacientiem, kuriem albumīna līmenis ir < 2,8 g/l (skatīt 4.3. apakšpunktu). Pacientiem, kam delamanīda lietošana tiek sākota, kad albumīnu koncentrācija serumā ir < 3,4 g/dl, vai kam albumīna koncentrācija serumā pazeminās līdz šādai pakāpei ārstēšanas laikā, ļoti bieži jāveic EKG monitorings visā ārstēšanas ar delamanīdu laikā.

Lietošana vienlaikus ar spēcīgiem CYP3A4 inhibitoriem

Delamanīda lietošana vienlaikus ar spēcīgu CYP3A4 inhibitoru (lopinavīrs/ritonavīrs) bija saistīta ar par 30 % intensīvāku metabolīta DM-6705 iedarbību, ko saista ar QTc pagarinājumu. Tādēļ gadījumā, ja uzskata par nepieciešamu delamanīda lietošanu vienlaikus ar jebkādu spēcīgu CYP3A4 inhibitoru, ieteicams ļoti biežs EKG monitorings, visā ārstēšanas laikā, kad tiek lietots delamanīds.

Delamanīda lietošana vienlaikus ar hinoloniem

Visas QTcF pagarināšanās virs 60 ms bija saistītas ar vienlaicīgu fluorohinolonu lietošanu. Tādējādi, ja no vienlaicīgas lietošanas nevar izvairīties, lai izveidotu adekvātu MDR-TB ārstēšanas režīmu, ir ieteicama ļoti bieža EKG novērošana visā ārstēšanas laikā ar delamanīdu.

Aknu darbības traucējumi

Deltyba nav ieteicams lietot pacientiem ar vidēji smagiem līdz smagiem aknu darbības traucējumiem (skatīt 4.2. un 5.2. apakšpunktu).

Nieru darbības traucējumi

Nav datu par delamanīda lietošanu pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem, un tā lietošana nav ieteicama (skatīt 4.2. un 5.2. apakšpunktu).

Paradoksāla reakcija uz zālēm

Saistībā ar Deltyba lietošanu ziņots par pēcreģistrācijas periodā konstatētiem paradoksālu reakciju uz zālēm (klīniskas vai radioloģiskas esošu bojājumu pasliktināšanās vai jaunu bojājumu rašanās pacientam, kam, lietojot atbilstošu antimikobaktēriju līdzekļu terapiju, iepriekš bijis konstatēts uzlabojums) gadījumiem. Paradoksālas reakcijas uz zālēm bieži ir pārejošas, un tās nedrīkst nepareizi interpretēt kā atbildes reakcijas uz terapiju neesamību. Pastāvot aizdomām par paradoksālu atbildes reakciju, ieteicams turpināt plānoto kombinēto terapiju, un, ja nepieciešams, ir jāuzsāk simptomātiska terapija, lai nomāktu pārmērīgo imūnreakciju (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Palīgvielas

Deltyba apvalkotās tabletes satur laktozi. Šīs zāles nevajadzētu lietot pacientiem ar retu iedzimtu galaktozes nepanesību, ar pilnīgu laktāzes deficītu vai glikozes-galaktozes malabsorbciju.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Citu zāļu ietekme uz delamanīdu

Citohroma P450 3A4 inducētāji

Klīniski zāļu mijiedarbības pētījumi par lietošanu veselīgiem cilvēkiem liecina, par samazinātu delamanīda efektu par 45 %, 15 dienas lietojot kopā ar spēcīgu citohroma P450 (CYP) 3A4 inducētājiem (rifampicīnu 300 mg katru dienu) kopā ar delamanīdu (200 mg katru dienu). Lietojot delamanīdu kopā ar vāju inducētāju efavirenu, nav novērota klīniski nozīmīga tā efektivitātes samazināšanās, lietojot pie devas 600 mg dienā kopā ar delamanīdu 100 mg divas reizes dienā 10 dienas.

Zāles pret HIV

Klīniskos zāļu – zāļu mijiedarbības pētījumos veselīgiem pacientiem, delamanīds tika lietots viens pats (100 mg divas reizes dienā) un ar tenofovīra disoproksilu (245 mg dienā) vai lopinavīru/ritonavīru (400/100 mg dienā) 14 dienas un efavirenu 10 dienas (600 mg dienā). Delamanīda efektivitāte nemainījās (< 25 % atšķirība), lietojot ar pret-HIV zālēm tenofovīra disoproksilu un efavirenu, bet, lietojot kopā ar pret-HIV zālēm, kas satur lopinavīru/ritonavīru, nedaudz palielinās.

Delamanīda ietekme uz citām zālēm

In-vitro pētījumi ir parādījuši, ka delamanīds nenomāc CYP450 izoenzīmus.

In-vitro pētījumi ir parādījuši, ka delamanīds un tā metabolīti neietekmē transportētājus MDR1(p-gp), BCPR, OATP1, OATP3, OCT1, OCT2, OATP1B1, OATP1B3, BSEP koncentrācijā, kas aptuveni 5 līdz 20 reizes pārsniedza C_{max} līdzsvara koncentrācijā. Tomēr, tā kā koncentrācija zarnās, iespējams, var būt lielāka kā vairāki šie C_{max} , delamanīds var ietekmēt šos transportētājus.

Prettuberkulozes zāles

Klīniskos zāļu – zāļu mijiedarbības pētījumos veseliem indivīdiem delamanīds tika lietots viens pats (200 mg dienā) un kopā ar rifampicīnu/ izoniazīdu/pirazinamīdu (300/720/1 800 mg dienā) vai etambutolu (1 100 mg dienā) 15 dienas. Vienlaikus lietoto pret-TB zāļu (rifampicīna [R]/izoniazīda [H]/pirazinamīda [Z]) iedarbība nesamazinājās. Lietošana kopā ar delamanīdu ievērojami palielināja etambutola koncentrāciju plazmā līdzsvara stāvoklī – par aptuveni 25 %; tā klīniskā nozīme nav zināma.

Zāles pret HIV

Klīniskos zāļu – zāļu mijiedarbības pētījumiem veseliem pacientiem delamanīds tika lietots vienas pats (100 mg divas reizes dienā) un ar tenofovīra disoproksilu (245 mg dienā) vai lopinavīru/ritonavīru (400/100 mg dienā) 14 dienas un efavirenu 10 dienas (600 mg dienā). Delamanīds, lietots kopā ar zālēm pret HIV, piemēram, tenofovīra disoproksilu, lopinavīru/ritonavīru un efavirenu, neietekmē šo zāļu efektivitāti.

Zāles ar potenciālu pagarināt QTc

Jābūt uzmanīgiem, lietojot delamanīdu pacientiem, kuri jau lieto zāles, kas saistītas ar QT pagarināšanos (skatīt 4.4. apakšpunktu). Lietošana kopā ar moksifloksacīnu un delamanīdu MDR-TB pacientiem nav tikusi pētīta. Moksifloksacīnu nav ieteicams lietot pacientiem, kuri tiek ārstēti ar delamanīdu.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Grūtniecība

Dati par delamanīda lietošanu grūtniecības laikā ir ierobežoti vai nav pieejami. Pētījumi ar dzīvniekiem pierāda reproduktīvo toksicitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu).

Deltyba grūtniecības laikā un sievietēm reproduktīvā vecumā, neizmantojot kontracepcijas līdzekļus, lietot nav ieteicams.

Barošana ar krūti

Nav zināms, vai delamanīds/metabolīti izdalās cilvēka pienā. Pieejamie farmakokinētiskie/toksikoloģiskie dati dzīvniekiem liecina par delamanīda un/vai tā metabolītu izdalīšanos pienā (sīkāku informāciju skatīt 5.3. apakšpunktā). Nevar izslēgt risku jaundzimušajiem/zīdaiņiem. Ārstēšanas ar Deltyba laikā sievietēm ieteicams nebarot ar krūti.

Fertilitāte

Deltyba dzīvniekiem neietekmē tēviņu vai mātīšu fertilitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu). Nav datu par delamanīda ietekmi uz cilvēku fertilitāti.

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Domājams, ka Deltyba mēreni ietekmē spēju vadīt transportlīdzekli un apkalpot mehānismus. Pacientiem jāsaaka, lai viņi nevadītu transportlīdzekļus un neapkalpotu mehānismus, ja rodas kāda blakusparādība, kas varētu ietekmēt spēju veikt šīs aktivitātes (piemēram, ļoti bieži rodas galvassāpes un bieži rodas trīce).

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Visbiežāk novērotās ar zālēm saistītās nevēlamās blakusparādības pacientiem, kas tiek ārstēti, lietojot delamanīdu + optimizētu fona režīmu (OBR) (t.i., sastopamība > 10 %), ir slikta dūša (32,9 %), vemšana (29,9 %), galvassāpes (28,4 %), visa veida miega traucējumi (28,2 %), reibonis (22,4 %), gastrīts (15,9 %) un samazināta ēstgriba (13,1 %).

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

Zāļu lietošanas nevēlamo blakusparādību un biežuma uzskaitījuma pamats ir 2 dubultmaskētos, ar placebo kontrolētos klīniskajos pētījumos iegūtie rezultāti un spontānie ziņojumi. Nevēlamās blakusparādības ir uzskaitītas saskaņā ar MedDRA Orgānu sistēmu klasifikāciju un Ieteicamajiem termiņiem. Katrā orgānu sistēmā nevēlamās blakusparādības ir uzskaitītas atbilstoši biežuma kategorijām: ļoti bieži ($\geq 1/10$); bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$); retāk ($\geq 1/1\ 000$ līdz $< 1/100$); reti ($\geq 1/10\ 000$ līdz $< 1/1\ 000$); ļoti reti ($< 1/10\ 000$); nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem). Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā.

Tabula: delamanīda nevēlamās blakusparādības

Orgānu sistēmas klase	Biežums ļoti bieži	Biežums bieži	Biežums retāk	Biežums nav zināms
Endokrīnās sistēmas traucējumi	-	Hipotireoze ^a	-	-
Vielmaiņas un uztures traucējumi	Samazināta apetīte	-	-	-
Psihiskie traucējumi	Visa veida miega traucējumi ^b	Psihotiski traucējumi ^c Trauksme ^d Depresija ^e Halucinācijas ^f	-	-
Nervu sistēmas traucējumi	Reibonis Galvassāpes ^g	Hipestēzija Trīce	Letarģija	-
Sirds funkcijas traucējumi	-	Pirmās pakāpes atrioventrikulāra blokāde Ventrikulāras ekstrasistoles Sirdsklauves	-	-
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūškurvja un videnes slimības	-	Rīkles kairinājums	-	-
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	Slikta dūša Vemšana Gastrīts ^h	Dispepsija	-	-
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	-	Muskuļu vājums Muskuļu spazmas	-	-

Orgānu sistēmas klase	Biežums ļoti bieži	Biežums bieži	Biežums retāk	Biežums nav zināms
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	-	Sāpes krūtīs	-	Paradoksāla reakcija uz zālēm
Izmeklējumi	-	Paaugstināts kortizola līmenis ¹ QT intervāla pagarināšanās elektrokardiogramā	-	-

Vienu medicīnisko jēdzienu vai stāvokli apzīmējošo notikumu termini tabulā “Delamanīda nevēlamās blakusparādības” tika sagrupēti un ziņoti kā viena nevēlamā blakusparādība. Vēlamie termini, kas faktiski ziņoti dubultmaskētajos klīniskajos pētījumos un ietekmē attiecīgo nevēlamo blakusparādību, ir norādīti iekavās, kā parādīts turpmāk tekstā:

- a) hipotireoze (hipotireoze, primāra hipotireoze);
- b) visa veida miega traucējumi (iemigšanas grūtības, bezmiegs, miega traucējumi, nakts murgi);
- c) psihotiski traucējumi (akūta psihoze, psihotiski traucējumi, reaktīvā psihoze, vielu izraisīti psihotiski traucējumi);
- d) trauksme (trauksme, trauksmainība, ģeneralizēta trauksme);
- e) depresija (adaptācijas traucējumi ar depresīvu garastāvokli, depresīvs garastāvoklis, depresija, smaga depresija, jaukti trauksmaini un depresīvi traucējumi, persistējoši depresīvi traucējumi, depresīva tipa šizoafektīvi traucējumi);
- f) halucinācijas (halucinācijas, dzirdes halucinācijas, redzes halucinācijas, taustes halucinācijas, jaukta tipa halucinācijas, hipnopompiskas halucinācijas, hipnogogas halucinācijas);
- g) galvassāpes (diskomforts galvā, galvassāpes, migrēna, sinusīta (sinusa) galvassāpes, saspringuma galvassāpes, vaskulāras galvassāpes);
- h) gastrīts (hronisks gastrīts, gastrīts, erozīvs gastrīts);
- i) paaugstināts kortizola līmenis (Kušinga sindroms, hiperadreonokorticismis, paaugstināts kortizola līmenis).

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

QT intervāla pagarināšanās EKG

Pacientiem, kuri 2. un 3. fāzes pētījumos saņēma kopējo delamanīda dienas devu 200 mg, vidējais pret placebo korigētais QTcF intervāla pagarinājums attiecībā pret sākotnējo rādītāju bija robežās no 4,7 līdz 7,6 ms pēc 1 mēneša un robežās no 5,3 ms līdz 12,1 ms pēc 2 mēnešiem. QTcF intervāla, kas > 500 ms, sastopamība bija robežās no 0,6 % (1/161) līdz 2,1 % (7/341) pacientiem, kuri saņēma kopējo delamanīda dienas devu 200 mg, salīdzinājumā ar 0 % (0/160) līdz 1,2 % (2/170) pacientiem, kuri saņēma placebo + OBR, savukārt QTcF pagarināšanās par > 60 ms salīdzinājumā ar sākotnējo rādītāju bija sastopama no 3,1 % (5/161) līdz 10,3 % (35/341) pacientu, kuri saņēma kopējo delamanīda dienas devu 200 mg, salīdzinājumā ar 0 % (0/160) līdz 7,1 % (12/170) pacientiem, kuri saņēma placebo.

Sirdsklauves

Biežums starp pacientiem, kas 2. un 3. fāzes pētījumos lietoja delamanīdu + OBR, biežums bija 7,9 % (biežuma kategorija: bieži); salīdzinājumam, starp pacientiem, kas lietoja placebo + OBR, biežums bija 6,7 %.

Pediātriskā populācija

Pamatojoties uz pētījumu (skatīt 5.1. apakšpunktu), kurā piedalījās 37 pediātriskie pacienti vecumā no 0 līdz 17 gadiem, paredzamais nevēlamo blakusparādību biežums, tips un smagums ir tāds pats kā pieaugušajiem.

Pēcreģistrācijas periodā ziņots par halucināciju gadījumiem galvenokārt pediatriiskajā populācijā. Klīniskajos pētījumos halucinācijas bija bieži sastopamas bērnu (5,4 %) un pieaugušo (1 %) vidū. Pēcreģistrācijas periodā par nakts murgu gadījumiem ziņots galvenokārt pediatriiskajā populācijā.

Zinošana par iespējamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām blakusparādībām, izmantojot Zāļu valsts aģentūra, Jersikas iela 15, Rīga, LV 1003, Tīmekļa vietne: www.zva.gov.lv.

4.9. Pārdozēšana

Klīniskajos pētījumos delamanīda pārdozēšanu nenovēroja. Tomēr papildu klīniskie dati rāda, ka pacientiem, kas saņem 200 mg divas reizes dienā, t.i., kopumā 400 mg delamanīda dienā, vispārējais drošuma profils ir salīdzināms ar pacientiem, kas saņem ieteicamo devu — 100 mg divas reizes dienā. Taču dažas blakusparādības novēroja biežāk un QT pagarināšanās biežums pieauga atkarībā no devas. Pārdozēšanas ārstēšanai jāietver neatliekamie pasākumi delamanīda izvadīšanai no kuņģa un zarnu trakta un, ja nepieciešams, balstterapija. Bieži jākontrolē EKG.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: pretmikobaktēriju līdzekļi, zāles tuberkulozes ārstēšanai, ATĶ kods: J04AK06.

Darbības mehānisms

Delamanīda farmakoloģiskā iedarbība ietver mikobaktēriālās šūnu sienas komponentu, metoksimidolskābes un ketomikolskābes sintēzes inhibēšanu. Delamanīda identificētie metabolīti neuzrāda antimikobaktēriālu iedarbību.

Aktivitāte pret specifiskiem patogēniem

Delamanīdam nav *in vitro* aktivitātes pret citām baktēriju sugām, izņemot mikobaktērijas.

Rezistence

Tiek uzskatīts, ka mikobaktēriju rezistences pret delamanīdu mehānisma pamatā ir viena no 5 koenzīma F420 gēnu mutācija. *In vitro* spontānas rezistences veidošanās biežums mikobaktērijām bija līdzīgs kā izoniazīdam, bet augstāks nekā rifampicīnam. Ārstēšanas laikā ir dokumentēta rezistences pret delamanīdu veidošanās (skatīt 4.4. apakšpunktu). Delamanīds nav uzrādījis krustenisko rezistenci ar citām šobrīd izmantojamām prettuberkulozes zālēm, izņemot pretomanīdu. *In vitro* pētījumos ir pierādīta krusteniskā rezistence ar pretomanīdu. Tas, visticamāk, ir tādēļ, ka delamanīdam un pretomanīdam ir vienāds aktivizācijas ceļš.

Jutības testēšanas interpretācijas kritēriji

Ja zāļu jutības testēšanai tiek izmantota 7H11 agara barotne, ieteicamā epidemioloģiskā robežvērtība (ECOFF – *Epidemiological cut-off*) un jutības testēšanas interpretācijas kritēriji delamanīdam ir šādi:

ECOFF: 0,016 mg/l.

Klīniskais robežpunkts: J ≤ 0,016 mg/l; R > 0,016 mg/l.

J = jutīgs; R = rezistents

Klīnisko pētījumu dati

Delamanīda lietošana ir vērtēta divos dubultmaskētos, ar placebo kontrolētos pētījumos, kuros to lietoja MDR-TB ārstēšanai. Divu mēnešu krēpu uzsējuma konversijas (*SCC – sputum culture conversion*) analīzes tika veiktas modificētai ārstēšanai paredzēto pacientu populācijai, kurā ietilpa pacienti, kuriem pētījuma sākumā bija pozitīvi uzsējumi un izolāta rezistence gan pret izoniazīdu, gan rifampicīnu, t.i., pacienti ar MDR-TB.

Pirmajā pētījumā (pētījumā 204) 64 pacientiem no 141 (45,4 %), kuri pēc randomizācijas saņēma delamanīdu 100 mg divas reizes dienā + OBR, un 37 pacientiem no 125 (29,6 %), kuri pēc randomizācijas saņēma placebo (PLC) + OBR, tika konstatēta krēpu uzsējuma konversija (*SCC*) divu mēnešu laikā (t.i., maiņa no *Mycobacterium tuberculosis* augšanas uz neaugšanu pirmo 2 mēnešu laikā un šī rezultāta saglabāšanās vēl 1 mēnesi) ($p = 0,0083$). Tika konstatēts arī, ka laiks līdz *SCC* grupā, kurā pacienti pēc randomizācijas saņēma 100 mg divas reizes dienā, bija īsāks nekā grupā, kurā pacienti pēc randomizācijas saņēma placebo + OBR ($p = 0,0056$).

Otrajā pētījumā (pētījumā 213) delamanīds tika lietots kā papildterapija OBR – 2 mēnešus iekšķīgi 100 mg divas reizes dienā, bet pēc tam 4 mēnešus 200 mg vienu reizi dienā. Laika mediāna līdz *SCC* delamanīda + OBR grupā bija 51 diena salīdzinājumā ar 57 dienām PLC + OBR grupā ($p = 0,0562$, lietojot stratificētu modificētu Gehāna Vilkoksona (*Gehan's Wilcoxon*) rangū summas testa Peto-Peto (*Peto-Peto*) modifikāciju). Pacientu, kuriem pēc 6 mēnešu ārstēšanas perioda tika sasniegta *SCC* (krēpu uzsējuma konversija), īpatsvars bija 87,6 % (198/226) delamanīda + OBR terapijas grupā salīdzinājumā ar 86,1 % (87/101) placebo + OBR terapijas grupā ($p = 0,7131$).

Primārajā analīzē tika pieņemts, ka visi līdz *SCC* laikam trūkstošie uzsējumi bijuši pozitīvi. Tika veiktas divas jutīguma analīzes — analīze, izmantojot pēdējās dokumentētās vērtības (*LOCF – last-observation-carried-forward*), un analīze, izmantojot „bookending” metodiku (šai analīzei nepieciešams, lai iepriekšējie un turpmākie uzsējumi būtu negatīvi, lai ievadītu negatīvu rezultātu, pretējā gadījumā tiek ievadīts pozitīvs rezultāts). Abos gadījumos delamanīda + OBR grupā tika konstatēta par 13 dienām īsāka laika mediāna līdz *SCC* ($p = 0,0281$ *LOCF* analīzei un $p = 0,0052$ „bookending” analīzei).

Rezistence pret delamanīdu (definēta kā minimālā inhibējošā koncentrācija $\geq 0,2$ $\mu\text{g/ml}$) sākotnēji tika konstatēta 2 pacientiem no 316 pacientiem pētījumā 204 un 2 pacientiem no 511 pacientiem pētījumā 213 (4 pacientiem no 827 pacientiem [0,48 %]). Pētījumā 213 rezistence pret delamanīdu izveidojās 4 pacientiem no 341 pacienta (1,2 %), kas pēc randomizācijas 6 mēnešus saņēma delamanīdu. Šie četri pacienti papildus delamanīdam saņēma tikai divas citas zāles.

Pediātriskā populācija

Delamanīda farmakokinētika, drošums un efektivitāte, to lietojot kombinācijā ar fona režīmu (BR), vērtēta pētījumā 242-12-232 (farmakokinētika 10 dienas) un tam sekojošā pētījumā 242-12-233 (farmakokinētika, efektivitāte un drošums). Abi bija vienas grupas, atklātas lietošanas pētījumi, kuros piedalījās 37 pacienti, kuru vecuma mediāna bija 4,55 gadi (robežās no 0,78 līdz 17,60 gadiem), 25 (67,6 %) bija aziāti, un 19 (51,4 %) bija sievietes dzimuma.

Pediātriskie pacienti tika iekļauti četrās grupās:

1. grupa: pacienti vecumā no 12 līdz 17 gadiem (7 pacienti), 2. grupa: pacienti vecumā no 6 līdz 11 gadiem (6 pacienti), 3. grupa: pacienti vecumā no 3 līdz 5 gadiem (12 pacienti), 4. grupa: pacienti vecumā no 0 līdz 2 gadiem (12 pacienti). Pētāmo personu vidējā ķermeņa masa pētījuma sākumā bija 19,5 kg, un 1., 2., 3. un 4. grupā vidējā ķermeņa masa bija attiecīgi 38,4, 25,1, 14,8 un 10,3 kg.

Pacientiem bija apstiprināta vai iespējama MDR-TB infekcija, un viņiem bija jāpabeidz 26 nedēļas ilga ārstēšana ar delamanīdu + OBR, bet pēc tam bija jālieto tikai OBR saskaņā ar PVO rekomendācijām. Pacienti 1. un 2. grupā saņēma apvalkotās tabletes. Delamanīda deva 1. grupā bija 100 mg divas reizes dienā, un 2. grupā — 50 mg divas reizes dienā. Lietotās devas bija lielākas par pašlaik ieteiktajām uz svaru balstītajām devām pediātriskajā populācijā. Pacienti 3. un 4. grupā saņēma disperģējamās tabletes. Pediātriskajai populācijai paredzētā zāļu forma nav bioloģiski līdzvērtīga apvalkotajām tabletēm. Pacienti 3. grupā lietoja devu 25 mg divas reizes dienā, un pacienti 4. grupā

lietoja devas no 10 mg divas reizes dienā līdz 5 mg vienu reizi dienā, pamatojoties uz ķermeņa masu. 4. grupā lietotās devas bija mazākas par pašlaik ieteiktajām uz svaru balstītajām devām pediatriiskajā populācijā.

Ar datiem, kas iegūti no 2 pediatriiskajiem pētījumiem, tika veikta populācijas FK analīze, lai pediatriiskajām pētāmajām personām noteiktu devas, kas nodrošina līdzīgu delamanīda kopējo iedarbību kā pieaugušām pētāmajām personām ar MDR-TB. Dati par bērniem ar ķermeņa masu, kas bija mazāka par 10 kg, bija pārāk ierobežoti, lai noteiktu devas šai pacientu populācijai.

Šīs zāles ir reģistrētas “ar nosacījumiem”. Tas nozīmē, ka ir sagaidāmi papildu dati par šīm zālēm. Eiropas Zāļu aģentūra vismaz ik gadu pārbaudīs jauniegūto informāciju par šīm zālēm un vajadzības gadījumā atjauninās šo zāļu aprakstu.

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Uzsūkšanās

Delamanīda perorālā biopieejamība uzlabojas aptuveni 2,7 reizes, ja tas tiek lietots standarta ēdienreīzu laikā salīdzinājumā ar lietošanu tukšā dūšā. Maksimālā koncentrācija plazmā tiek sasniegta aptuveni 4 stundu laikā pēc devas lietošanas neatkarīgi no tā, vai tā tika lietota kopā ar ēdienu.

Izkliede

Delamanīds labi saistās ar visām plazmas olbaltumvielām – $\geq 99,5\%$ saistās ar kopējiem proteīniem. Delamanīdam ir liels šķietamais izklijes tilpums ($V_z/F - 2\ 100\ l$).

Biotransformācija

Delamanīdu primāri metabolizē albumīni plazmā, bet mazākā mērā CYP3A4. Pilnīgs delamanīda metabolais profils līdz šim vēl nav noskaidrots, un gadījumā, ja tiktu atklāti nozīmīgi nezināmi metabolīti, ir iespējama mijiedarbība ar citām vienlaikus lietotām zālēm. Identificētie metabolīti nav uzrādījuši pretmikobaktēriju aktivitāti, bet daži, galvenokārt DM-6705, veicina QTc pagarināšanos. Identificēto metabolītu koncentrācija 6 līdz 10 nedēļu laikā pakāpeniski palielinās līdz līdzsvara koncentrācijai.

Eliminācija

Delamanīda izvadīšanas no plazmas pusperiods $t_{1/2}$ ir 30–38 stundas. Delamanīds neizdalās urīnā.

Linearitāte/nelinearitāte

Delamanīda koncentrācija plazmā pieaug mazāk nekā proporcionāli devas pieaugumam.

Īpašās populācijas

Pediatriiskā populācija

Ārstēšanas laikā pusaudžiem un bērniem ar ķermeņa masu vismaz 10 kg (skatīt 4.2. apakšpunktu) lietojot ieteiktās delamanīda devas, koncentrācija plazmā bija tāda pati kā pieaugušajiem.

Pacienti ar nieru darbības traucējumiem

No urīna var atgūt mazāk nekā 5 % no perorāli lietotās delamanīda devas. Viegli nieru darbības traucējumi ($50\ ml/min < CrCLN < 80\ ml/min$), šķiet, neietekmē delamanīda efektivitāti. Tādēļ pacientiem ar viegļiem līdz vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem devu pielāgot nav nepieciešams. Nav zināms, vai delamanīds vai tā metabolīti tiks nozīmīgā daudzumā izvadīti ar hemodialīzi vai peritoneālo dialīzi.

Pacienti ar aknu darbības traucējumiem

Pacientiem ar viegliem aknu darbības traucējumiem nav jāpielāgo devas. Delamanīds nav ieteicams pacientiem ar vidēji smagiem līdz smagiem aknu darbības traucējumiem.

Gados vecāki pacienti (≥ 65 gadus veci)

Klīniskajos pētījumos nav piedalījušies pacienti, kas vecāki par ≥ 65 gadiem.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Neklīniskajos standartpētījumos par genotoksicitāti un kancerogenitāti iegūtie dati neliecina par īpašu risku cilvēkiem. Delamanīds un/vai tā metabolīti var ietekmēt sirds repolarizāciju, bloķējot hERG kālija kanālus. Suņiem atkārtotu devu toksicitātes pētījumos dažādu orgānu limfātiskajos audos novēroti putu makrofāgi. Šī atrade bija daļēji atgriezeniska; nav zināms tās klīniskais nozīmīgums. Atkārtotu devu toksicitātes pētījumi trušiem atklāja delamanīda un/vai tā metabolītu nomācošu ietekmi uz asinsreci, kas atkarīga no K vitamīna. Reprodukcijas pētījumos ar trušiem, lietojot mātei toksiskas devas, novēroja embriofetālu toksicitāti. Farmakokinētiskie dati dzīvniekiem ir pierādījuši delamanīda un/vai tā metabolītu izdalīšanos pienā. Zīdošām žurkām delamanīda C_{max} pienā bija 4 reizes augstāks nekā asinīs. Ar žurku jaunuļiem veiktajos toksicitātes pētījumos visi saistībā ar delamanīda terapiju iegūtie dati atbilda datiem, kas iegūti par pieaugušiem dzīvniekiem.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Tabletes kodols

Hipromelozes ftalāts

Povidons

Racēmiskais α -tokoferols

Mikrokristāliskā celuloze

Nātrija cietes glikolāts (A tipa)

Karmelozes kalcija sāls

Koloidālais hidratētais silīcija dioksīds

Magnija stearāts

Laktozes monohidrāts

Apvalks

Hipromeloze

Makrogols 8000

Titāna dioksīds

Talks

Dzeltenais dzelzs oksīds (E172)

6.2. Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3. Uzglabāšanas laiks

5 gadi

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt oriģinālajā iepakojumā, lai pasargātu no mitruma.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Alumīnija/alumīnija blisteris:

48 tabletes.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Visas neizlietotās zāles vai atkritumi jāiznīcina saskaņā ar vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(-I)

EU/1/13/875/004

9. REĢISTRĀCIJAS / PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2014. gada 28. aprīlis
Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2024. gada 26. februāris

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

02/2024

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu>.