

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Deltyba 50 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 50 mg delamanida.

Pomožna snov z znanim učinkom

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 100 mg laktoze (v obliki laktoze monohidrata).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta (tableta)

Okrogle, rumene, filmsko obložene tablete, premera 11,7 mm, z vtisnjenim napisom »DLM« in »50« na eni strani.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Deltyba je indicirano kot del ustreznega kombiniranega režima zdravljenja pljučne tuberkuloze, odporne na več zdravil (MDR-TB, multi-drug resistant tuberculosis) pri odraslih, mladostnikih, otrocih in dojenčkih s telesno maso vsaj 10 kg, če učinkovitega režima zdravljenja sicer ni mogoče sestaviti zaradi odpornosti ali prenašanja (glejte poglavja 4.2, 4.4 in 5.1).

Upoštevati je treba uradne smernice o ustrezni uporabi protibakterijskih zdravil.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje z delamanidom mora uvesti in nadzirati zdravnik z izkušnjami pri obravnavi na več zdravil odporne *Mycobacterium tuberculosis*.

Pri zdravljenju tuberkuloze, odporne na več zdravil (MDR-TB), je treba delamanid vedno dajati kot del ustreznega kombiniranega režima (glejte poglavji 4.4 in 5.1). Po končanem 24-tedenskem obdobju zdravljenja z delamanidom zdravljenje nadaljujte s kombiniranim režimom v skladu s smernicami SZO.

Priporoča se, da se delamanid daje kot neposredno nadzorovano zdravljenje (DOT - directly observed therapy).

Odmerjanje

Odrasli

Priporočeni odmerek za odrasle je 100 mg dvakrat na dan v obdobju 24 tednov.

Mladostniki in otroci

Pediatrični bolniki s telesno maso

- ≥ 30 do < 50 kg: priporočeni odmerek je 50 mg dvakrat na dan 24 tednov;

- ≥ 50 kg: priporočeni odmerek je 100 mg dvakrat na dan 24 tednov.

Za bolnike s telesno maso manj kot 30 kg glejte povzetek glavnih značilnosti zdravila za zdravilo Delyba 25 mg disperzibilne tablete.

Trajanje zdravljenja

Skupno trajanje zdravljenja z delamanidom je 24 tednov. Podatki o daljšem zdravljenju so zelo omejeni. Če je za ozdravitev potrebno zdravljenje z delamanidom, ki traja več kot 24 tednov, je mogoče razmisliti o daljšem trajanju zdravljenja.

Starejši bolniki (> 65 let)

Podatkov pri starejših ni na voljo.

Okvara ledvic

Pri bolnikih z blago ali zmerno okvaro ledvic odmerka ni treba prilagajati. Podatkov o uporabi delamanida pri bolnikih s hudo okvaro ledvic ni, zato se uporaba ne priporoča (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

Okvara jeter

Pri bolnikih z blago okvaro jeter odmerka ni treba prilagajati. Delamanid se ne priporoča pri bolnikih z zmerno do hudo okvaro jeter (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost zdravila Delyba pri otrocih s telesno maso manj kot 10 kg še nista bili dokazani. Trenutno razpoložljivi podatki so opisani v poglavjih 4.8, 5.1 in 5.2, vendar priporočil o odmerjanju ni mogoče dati.

Način uporabe

peroralna uporaba

Delamanid je treba jemati s hrano.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Serumski albumin $< 2,8$ g/dl (za uporabo pri bolnikih s serumskim albuminom $\geq 2,8$ g/dl glejte poglavje 4.4).

Sočasna uporaba zdravil, ki so močni induktorji encima CYP3A4 (npr. karbamazepin).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Ni kliničnih podatkov o uporabi delamanida za zdravljenje

- zunajpljučne tuberkuloze (npr. osrednji živčni sistem, kosti);
- okužbe z vrsto mikobakterije, ki ni iz sklopa *M. tuberculosis*;
- latentne okužbe z *M. tuberculosis*.

Ni kliničnih podatkov o uporabi delamanida v okviru kombiniranega režima za zdravljenje *M. tuberculosis*, občutljive na zdravilo.

Odpornost na delamanid

Delamanid se lahko uporablja le kot ustrezeni kombinirani režim za zdravljenje MDR-TB po priporočilih SZO, da se prepreči razvoj odpornosti na delamanid.

Podaljšanje intervala QT

Pri bolnikih, zdravljenih z delamanidom, so opazili podaljšanje intervala QT. To podaljšanje se prvih 6 do 10 tednov zdravljenja sčasoma počasi povečuje, nato pa se stabilizira. Podaljšanje intervala QTc zelo tesno korelira z glavnim presnovkom delamanida DM-6705. Nastajanje DM-6705 uravnava albumin v plazmi, presnovo DM-6705 pa CYP3A4 (glejte poglavje spodaj Posebni dejavniki).

Splošna priporočila

Priporoča se, da se elektrokardiogram (EKG) opravi pred začetkom zdravljenja in nato vsak mesec v celotnem obdobju zdravljenja z delamanidom. Če se pred prvim odmerkom delamanida ali med zdravljenjem z delamanidom opazi $QTcF > 500$ ms, zdravljenja z delamanidom ni dovoljeno začeti ali pa ga je treba prekiniti. Če trajanje intervala QTc med zdravljenjem z delamanidom preseže 450/470 ms pri bolnikih/bolnicah, je treba te bolnike pogosteje spremljati z EKG. Priporoča se tudi, da se ob izhodišču pridobijo vrednosti elektrolitov v serumu, npr. kalija, ki jih je treba popraviti, če so nenormalne.

Posebni dejavniki

Dejavniki tveganja za srce

Zdravljenja z delamanidom se ne sme uvesti pri bolnikih z naslednjimi dejavniki tveganja, razen če se oceni, da pričakovane koristi delamanida odtehtajo potencialna tveganja. Te bolnike je treba zelo pogosto spremljati z EKG v celotnem obdobju zdravljenja z delamanidom.

- Znano prirojeno podaljšanje intervala QTc ali katero koli drugo klinično stanje, za katero je znano, da podaljšuje interval QTc ali je $QTc > 500$ ms.
- Simptomatske srčne aritmije ali klinično pomembna bradikardija v anamnezi.
- Vsakršna bolezen srca, ki poveča nagnjenost k aritmijam, kot je huda hipertenzija, hipertrofija levega prekata (vključno s hipertrofično kardiomiopatijo) ali kongestivno srčno popuščanje, ki ga spremlja zmanjšan iztisni delež levega prekata.
- Motnje elektrolitov, zlasti hipokaliemija, hipokalcemija ali hipomagneziemija.
- Jemanje zdravil, za katera je znano, da podaljšujejo interval QTc. Ta vključujejo (vendar niso omejena na):
 - antiaritmike (npr. amjodaron, dizopiramid, dofetilid, ibutilid, prokainamid, kinidin, hidrokinidin, sotalol);
 - nevroleptike (npr. fenotiazine, sertindol, sultoprid, klorpromazin, haloperidol, mesoridazin, pimozid ali tioridazin), antidepresive;
 - nekatera protimikrobna zdravila, ki vključujejo:
 - makrolide (npr. eritromicin, klaritromicin),
 - moksifloksacin, sparfloksacin (glejte poglavje 4.4 glede uporabe z drugimi fluorokinoloni),
 - bedakilin,
 - triazolne antimikotike,
 - pentamidin,
 - sakvinavir;
 - nekatere nesedativne antihistaminike (npr. terfenadin, astemizol, mizolastin);
 - nekatere antimalarike, ki lahko podaljšajo interval QT (npr. halofantrin, kinin, klorokin, artezumat/amodiakin, dihidroartemizin/piperakin);
 - cisaprid, droperidol, domperidon, bepridil, difemanil, probukol, levometadil, metadon, vinka alkaloidi, arzenov trioksid.

Hipoalbuminemija

V klinični študiji je bila prisotnost hypoalbuminemije povezana s povečanim tveganjem za podaljšanje intervala QTc pri bolnikih, zdravljenih z delamanidom. Delamanid je kontraindiciran pri bolnikih z albuminom $< 2,8$ g/dl (glejte poglavje 4.3). Bolnike, ki začnejo delamanid uporabljati pri serumskem albuminu $< 3,4$ mg/dl ali so med zdravljenjem doživeli padec serumskega albumina v ta razpon, je treba zelo pogosto spremljati z EKG ves čas zdravljenja z delamanidom.

Sočasna uporaba z močnimi zaviralci CYP3A4

Sočasna uporaba delamanida z močnimi zaviralci CYP3A4 (lopinavir/ritonavir) je bila povezana s 30 % višjo izpostavljenostjo presnovku DM-6705, kar je povezano s podaljšanjem QTc. Zato se priporoča zelo pogosto spremljanje z EKG ves čas zdravljenja z delamanidom, če je potrebna sočasna uporaba delamanida s katerim koli močnim zaviralcem CYP3A4.

Sočasna uporaba delamanida s kinoloni

Vsa podaljšanja QTcF za več kot 60 ms so bila povezana s sočasno uporabo fluorokinolonov. Če je sočasna uporaba za sestavo ustreznega režima zdravljenja za MDR-TB neizogibna, se priporoča zelo pogosto spremljanje z EKG ves čas zdravljenja z delamanidom.

Okvara jeter

Zdravilo Deltyba se ne priporoča pri bolnikih z zmerno do hudo okvaro jeter (glejte poglavji 4.2 in 5.2).

Okvara ledvic

Podatkov o uporabi delamanida pri bolnikih s hudo okvaro ledvic ni, zato se uporaba ne priporoča (glejte poglavji 4.2 in 5.2).

Paradoksalna reakcija na zdravilo

V obdobju trženja so pri zdravilu Deltyba poročali o primerih paradoksalnih reakcij na zdravilo (kliničnem ali radiološkem poslabšanju obstoječih lezij ali razvoju novih lezij pri bolniku, ki je prej pokazal izboljšanje pri ustreznem zdravljenju mikobakterijskih okužb). Paradoksalne reakcije na zdravila so pogosto prehodne in jih ne smemo napačno razlagati kot neodzivnost na zdravljenje. Pri sumu na paradoksalni odziv se priporoča nadaljevanje načrtovanega kombiniranega zdravljenja in po potrebi uvedba simptomatskega zdravljenja za zaviranje pretirane imunske reakcije (glejte poglavje 4.8).

Pomožne snovi

Zdravilo Deltyba filmsko obložene tablete vsebujejo laktozo. Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, odsotnostjo encima laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Učinki drugih zdravil na delamanid

Induktorji citokroma P450 3A4

Klinične študije medsebojnega delovanja zdravil pri zdravih osebah kažejo na zmanjšano izpostavljenost delamanidu za do 45 % po 15 dneh sočasne uporabe močnega induktorja citokroma P450 (CYP) 3A4 (rifampicin 300 mg na dan) z delamanidom (200 mg na dan). Klinično pomembnega zmanjšanja izpostavljenosti delamanidu s šibkimi induktorji efavirenza niso opazili po 10-dnevnem dajanju odmerka 600 mg na dan v kombinaciji z delamanidom 100 mg dvakrat na dan.

Zdravila za zdravljenje HIV

V kliničnih študijah medsebojnega delovanja zdravil pri zdravih osebah so 14 dni dajali samo delamanid (100 mg dvakrat na dan) in skupaj z dizoprosiltenofoviratom (245 mg na dan) ali lopinavirjem/ritonavirjem (400/100 mg na dan) in z efavirenzom 10 dni (600 mg na dan). Izpostavljenost delamanidu je v kombinaciji z zdravili za zdravljenje HIV, ki vsebujejo dizoprosiltenofovirat in efavirenz, ostala nespremenjena (< 25 % razlika), nekoliko pa se je zvišala v kombinaciji z zdravili za zdravljenje HIV, ki vsebujejo lopinavir/ritonavir.

Učinki delamanida na druga zdravila

V študijah *in vitro* so opazili, da delamanid ne zavira izoencimov CYP450.

V študijah *in vitro* so opazili, da delamanid in presnovki niso vplivali na prenašalce MDR1 (p-gp), BCRP, OATP1, OATP3, OCT1, OCT2, OATP1B1, OATP1B3 in BSEP pri koncentracijah, ki so bile približno 5- do 20-krat večje kot C_{max} v stanju dinamičnega ravnovesja. Ker pa so lahko koncentracije v črevesju veliko večje od teh večkratnikov C_{max} , lahko delamanid vpliva na te prenašalce.

Zdravila za zdravljenje tuberkuloze

V klinični študiji medsebojnega delovanja zdravil pri zdravih osebah so delamanid 15 dni dajali samega (200 mg na dan) in skupaj z rifampicinom/izoniazidom/pirazinamidom (300/720/1800 mg na dan) ali etambutolom (1100 mg na dan). To ni vplivalo na izpostavljenost sočasnim zdravilom za zdravljenje tuberkuloze (rifampicin [R]/ izoniazid [H]/ pirazinamid [Z]). Sočasno dajanje z delamanidom je pomembno povečalo plazemske koncentracije etambutola v stanju dinamičnega ravnovesja za približno 25 %, vendar klinični pomen ni znan.

Zdravila za zdravljenje HIV

V klinični študiji medsebojnega delovanja zdravil pri zdravih prostovoljcih so delamanid 14 dni dajali samega (100 mg dvakrat na dan) in skupaj z dizoproksiltenofoviratom (245 mg na dan), lopinavirjem/ritonavirjem (400/100 mg na dan), 10 dni pa z efavirenzom (600 mg na dan). Delamanid v kombinaciji z zdravili za zdravljenje HIV, tj. dizoproksiltenofoviratom, lopinavirom/ritonaviro in efavirenzom, ni vplival na izpostavljenost tem zdravilom.

Zdravila, ki lahko podaljšajo QTc

Pri uporabi delamanida pri bolnikih, ki že uporabljajo zdravila, povezana s podaljšanjem intervala QT, je potrebna previdnost (glejte poglavje 4.4). Sočasne uporabe moksifloksacina in delamanida pri bolnikih z MDR-TB niso preučili. Uporaba moksifloksacina pri bolnikih, zdravljenih z delamanidom, ni priporočljiva.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Podatkov o uporabi delamanida pri nosečnicah ni oziroma so omejeni. Študije na živalih so pokazale škodljiv vpliv na razmnoževanje (glejte poglavje 5.3).

Zdravila Deltyba ni priporočljivo uporabljati med nosečnostjo in pri ženskah v rodni dobi, ki ne uporabljajo učinkovite kontracepcije.

Dojenje

Ni znano, ali se delamanid/presnovki izločajo v materino mleko. Razpoložljivi farmakokinetični/toksikološki podatki pri živalih kažejo na izločanje delamanida/presnovkov v mleko (za podrobnosti glejte poglavje 5.3). Tveganja za dojenega novorojenčka/otroka ni mogoče izključiti. Priporočljivo je, da ženske med zdravljenjem z zdravilom Deltyba ne dojijo.

Plodnost

Zdravilo Deltyba ni imelo vpliva na plodnost samcev ali samic živali (glejte poglavje 5.3). Kliničnih podatkov o vplivu delamanida na plodnost pri ljudeh ni.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Pričakuje se zmeren vpliv zdravila Deltyba na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Bolnikom je treba svetovati, naj ne vozijo in ne uporabljajo strojev, če doživijo kakršen koli neželeni učinek, ki bi

lahko vplival na njihovo sposobnost opravljanja teh dejavnosti (npr. glavobol je zelo pogost, tremor pa je pogost).

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Neželeni učinki, ki so jih pri bolnikih, zdravljenih z delamanidom v kombinaciji z optimiziranim osnovnim režimom zdravljenja (OBR - optimised background regimen), najpogosteje opazili (tj. incidenca > 10 %), so navzea (32,9 %), bruhanje (29,9 %), glavobol (28,4 %), motnje spanja (28,2 %), omotica (22,4 %), gastritis (15,9 %) in zmanjšan apetit (13,1 %).

Tabelarni seznam neželenih učinkov

Seznam neželenih učinkov in pogostnosti zdravil temelji na rezultatih 2 dvojno slepih, s placebom nadzorovanih kliničnih preskušanj in spontanah poročilih. Neželeni učinki so navedeni po organskih sistemih in priporočenih izrazih po MedDRA. Znotraj vsakega organskega sistema so neželeni učinki navedeni po kategoriji pogostnosti kot zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); občasni ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); redki ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1000$); zelo redki $< 1/10\,000$ in neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov). Znotraj vsake skupine pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Preglednica: Neželeni učinki delamanida

Organski sistem	Pogostnost zelo pogosti	Pogostnost pogosti	Pogostnost občasni	Pogostnost neznana
Bolezni endokrinega sistema	-	hipotiroidizem ^a	-	-
Presnovne in prehranske motnje	zmanjšan apetit	-	-	-
Psihiatrične motnje	motnje spanja ^b	psihotična motnja ^c anksioznost ^d depresija ^e halucinacije ^f	-	-
Bolezni živčevja	omotica glavobol ^g	hipoastezija tremor	letargija	-
Srčne bolezni	-	atrioventrikularni blok prve stopnje ventrikularne ekstrasistole palpitacije	-	-
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	-	draženje grla	-	-
Bolezni prebavil	navzea bruhanje gastritis ^h	dispepsija	-	-

Organski sistem	Pogostnost zelo pogosti	Pogostnost pogosti	Pogostnost občasni	Pogostnost neznana
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	-	šibkost mišic mišični krči	-	-
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	-	bolečine v prsnem košu	-	paradoksalna reakcija na zdravilo
Preiskave	-	zvišan kortizol ¹ podaljšan QT na elektrokardiogramu	-	-

Izrazi za dogodke, ki predstavljajo isti medicinski pojem ali stanje, so bili združeni in prijavljeni kot en sam neželeni učinek zdravila v Preglednici »Neželeni učinki delamanida«. Priporočeni izrazi, o katerih so dejansko poročali v dvojno slepih kliničnih preskušanjih in ki prispevajo k posameznemu neželenemu učinku zdravila, so navedeni v oklepajih, kot je navedeno spodaj:

- Hipotiroidizem (hipotiroidizem, primarni hipotiroidizem)
- Motnje spanja (začetna nespečnost, nespečnost, motnja spanja, nočna mora)
- Psihotorična motnja (akutna psihoza, psihotorična motnja, reaktivna psihoza, psihotorična motnja zaradi uživanja snovi)
- Tesnoba (tesnoba, anksiozna motnja, generalizirana anksiozna motnja)
- Depresija (motnja prilagajanja z depresivnim razpoloženjem, depresivno razpoloženje, depresija, huda depresivna motnja, mešana anksiozno-depresivna motnja, dolgotrajna depresivna motnja, shizoafektivna motnja depresivnega tipa)
- Halucinacije (halucinacije, slušne halucinacije, vidne halucinacije, tipne halucinacije, mešane halucinacije, hipnopompne halucinacije, hipnagogne halucinacije)
- Glavobol (nelagodje v glavi, glavobol, migrena, sinusni glavobol, tenzijski glavobol, vaskularni glavobol)
- Gastritis (kronični gastritis, gastritis, erozivni gastritis)
- Zvišan kortizol (Cushingov sindrom, hiperadrenokorticism, zvišan kortizol)

Opis izbranih neželenih učinkov

Podaljšanje intervala QT pri EKG

Pri bolnikih, ki so prejeli delamanid v skupnem dnevnem odmerku 200 mg v 2. in 3. fazi preskušanja, se je povprečna, s placebom korigirana vrednost intervala QTcF glede na izhodišče zvišala v razponu od 4,7 do 7,6 ms po 1 mesecu oziroma od 5,3 ms do 12,1 ms po 2 mesecih. Incidenca intervala QTcF > 500 ms je znašala od 0,6 % (1/161) do 2,1 % (7/341) pri bolnikih, ki so prejeli 200 mg skupnega dnevnega odmerka delamanida, v primerjavi z od 0 % (0/160) do 1,2 % (2/170) pri bolnikih, ki so prejeli placebo + OBR, medtem ko se je incidenca spremembe QTcF od izhodišča > 60 ms gibala med 3,1 % (5/161) in 10,3 % (35/341) pri bolnikih, ki so prejeli 200 mg skupnega dnevnega odmerka delamanida v primerjavi z od 0 % (0/160) do 7,1 % (12/170) pri bolnikih, ki so prejeli placebo.

Palpitacije

Pri bolnikih, ki so prejeli delamanid + OBR v 2. in 3. fazi preskušanja je bila pogostnost 7,9 % (kategorija pogostnosti pogosti) v primerjavi s pogostnostjo 6,7 % pri bolnikih, ki so prejeli placebo + OBR.

Pediatrična populacija

Na podlagi študije (glejte poglavje 5.1) pri 37 pediatričnih bolnikih, starih od 0 do 17 let, so pričakovane pogostnost, vrsta in resnost neželenih učinkov enake kot pri odraslih.

V obdobju trženja so poročali o primerih halucinacij zlasti pri pediatrični populaciji. Incidenca halucinacij v kliničnih preskušanjih je bila pogosta pri otrocih (5,4 %) in odraslih (1 %).

V obdobju trženja so poročali o primerih nočnih mor zlasti pri pediatrični populaciji.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke

Sektor za farmakovigilanco

Nacionalni center za farmakovigilanco

Slovenčeva ulica 22

SI-1000 Ljubljana

Tel: +386 (0)8 2000 500

Faks: +386 (0)8 2000 510

e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si

spletna stran: www.jazmp.si

4.9 Preveliko odmerjanje

V kliničnih preskušanjih niso opazili primerov prevelikega odmerjanja delamanida. Vendar pa so dodatni klinični podatki pokazali, da je bil pri bolnikih, ki so prejeli 200 mg dvakrat na dan, tj. 400 mg delamanida na dan, splošni varnostni profil primerljiv s tistim pri bolnikih, ki so prejeli priporočeni odmerek 100 mg dvakrat na dan. Kljub temu so nekatere reakcije opazili z večjo pogostnostjo, stopnja podaljšanja intervala QT pa se je povečala v odvisnosti od odmerka. Zdravljenje prevelikega odmerjanja mora vključevati takojšnje ukrepe za odstranitev delamanida iz prebavil in podporno nego, kot je potrebno. Potrebno je pogosto spremljanje z EKG.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Učinkovine za zdravljenje infekcij z mikobakterijami, zdravila z delovanjem na *Mycobacterium tuberculosis*, oznaka ATC: J04AK06.

Mehanizem delovanja

Farmakološki način delovanja delamanida vključuje zaviranje sinteze komponent celične stene mikobakterij, metoksi-mikolne in keto-mikolne kisline. Identificirani presnovki delamanida niso pokazali proti-mikobakterijskega delovanja.

Delovanje proti specifičnim povzročiteljem bolezni

Delamanid *in vitro* ne deluje proti drugim vrstam bakterij, razen proti mikobakterijam.

Odpornost

Kot mehanizem odpornosti mikobakterije na delamanid se nakazuje mutacija v enem od 5 genov koencima F420. Pri mikobakteriji so bile pogostnosti spontane odpornosti na delamanid *in vitro* podobne tistim za izoniazid ter višje od tistih za rifampicin. Med zdravljenjem so dokumentirali odpornost na delamanid (glejte poglavje 4.4). Delamanid ne kaže navzkrižne odpornosti z nobenim od

zdravil proti tuberkulozi, ki se trenutno uporabljajo, razen s pretomanidom. Študije *in vitro* so pokazale navzkrižno odpornost s pretomanidom. Verjeten vzrok za to je, da se delamanid in pretomanid aktivirata preko enake poti.

Razmejitvene vrednosti za določanje občutljivosti

Kriterije za interpretacijo testiranja občutljivosti, MIK (minimalna inhibitorna koncentracija), za delamanid je določil odbor *European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing* (EUCAST) in so navedeni tukaj:

https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints_en.xlsx

Podatki iz kliničnih študij

Delamanid so ovrednotili v dveh dvojno slepih, s placebom nadzorovanih preskušanjih za zdravljenje MDR-TB. Analize konverzije kulture sputuma (SCC - sputum culture conversion) so bile izvedene na modificirani populaciji z namenom zdravljenja (mITT – modified intent to treat population), ki je vključevala bolnike, ki so imeli ob izhodišču zdravljenja pozitivne kulture, izolat pa je bil odporen na izoniazid in rifampicin, tj. imeli so MDR-TB.

V prvem preskušanju (preskušanje 204) je 64/141 (45,4 %) bolnikov, randomiziranih na prejetje delamanida 100 mg BID + OBR, in 37/125 (29,6 %) bolnikov, randomiziranih na prejetje placeba (PLC) + OBR, doseglo dvomesečno konverzijo kulture sputuma (SCC) (tj. rast bakterij *Mycobacterium tuberculosis* do prenehanja rasti v prvih dveh mesecih in ohranitev še en mesec) ($p = 0,0083$). Čas do SCC v skupini, ki je bila randomizirana za prejetje 100 mg BID, je bil prav tako krajši kot pri skupini, ki je bila randomizirana za prejetje placeba + OBR ($p = 0,0056$).

V drugem preskušanju (preskušanje 213) so delamanid dajali peroralno, in sicer 100 mg dvakrat na dan kot dodatno zdravljenje k OBR v obdobju 2 mesecev, ki mu je sledilo 4-mesečno prejetje odmerka 200 mg enkrat na dan. Mediani čas za SCC je bil 51 dni v skupini delamanid + OBR v primerjavi s 57 dni v skupini PLC + OBR ($p = 0,0562$ z uporabo stratificirane modificirane Peto-Peto modifikacije Gehan-Wilcoxonovega testa vsote rangov). Delež bolnikov, ki so dosegli SCC po 6 mesecih zdravljenja, je bil 87,6 % (198/226) v skupini, ki je prejela delamanid + OBR, v primerjavi s 86,1 % (87/101) v skupini, ki je prejela placebo + OBR ($p = 0,7131$). V primarni analizi se predpostavlja, da so vse manjkajoče kulture do časa izvedbe SCC pozitivne kulture. Izvedeni sta bili dve analizi občutljivosti – analiza LOCF (last-observation-carried-forward) in analiza, ki uporablja metodologijo »bookending« (po kateri sta morali biti za pripis negativnega rezultata prejšnja in naslednja kultura negativni, sicer je rezultat veljal za pozitivnega). Obe sta pokazali 13 dni krajši mediani čas do SCC v skupini delamanid + OBR ($p = 0,0281$ za LOCF in $p = 0,0052$ za »bookending«).

Odpornost na delamanid (opredeljeno kot MIK $\geq 0,2$ µg/ml) so opazili v izhodišču pri 2 od 316 bolnikov v preskušanju 204 in pri 2 od 511 bolnikov pri preskušanju 213 (4 od 827 bolnikov [0,48 %]). Odpornost na delamanid se je pojavila pri 4 od 341 bolnikov (1,2 %), randomiziranih za 6-mesečno prejetje delamanida v preskušanju 213. Ti štirje bolniki so razen delamanida prejeli še dve drugi zdravili.

Študija end-TB (ocena novo odobrenih zdravil za tuberkulozo, odporno na več zdravil, Evaluating Newly approved Drugs for multidrug resistant TB)

end-TB je bila neodvisna, odprta, randomizirana, nadzorovana študija neinferiornosti, faze 3, v več državah, ki jo je sprožil raziskovalec, pri bolnikih, starih 15 let in več, s pljučno tuberkulozo zaradi *Mycobacterium tuberculosis*, odporne na rifampicin in dozmetne za fluorokinolone. Ocenili so pet 9-mesečnih peroralnih režimov v primerjavi s takrat priporočenim standardom WHO glede oskrbe (SoC - standard of care) (večinoma individualizirani režimi s trajanjem ≥ 18 mesecev). Trije od 9-mesečnih

režimov so vključevali delamanid: BDLLfxZ (bedakilin, delamanid, linezolid, levofloksacin in pirazinamid), DCLLfxZ (delamanid, klofazimin, linezolid, levofloksacin in pirazinamid) in DCMZ (delamanid, klofazimin, moksifloksacin in pirazinamid). Odmerjanje delamanida je bilo 100 mg dvakrat na dan.

Primarni izid učinkovitosti je bil delež udeležencev z ugodnim izidom v 73. tednu, opredeljenim kot odsotnost neugodnega izida in bodisi dve zaporedni negativni kulturi (vključno z eno med 65. in 73. tednom) ali ugoden bakteriološki, radiološki in klinični potek. Neugodni izidi so vključevali smrt (iz katerega koli vzroka), zamenjavo ali dodajanje enega zdravila v eksperimentalnih režimih ali dveh zdravil v režimu standardne terapije, ali uvedbo novega zdravljenja za tuberkulozo, odporno na rifampin. Najdaljše obdobje spremljanja je bilo 104 tedne.

Modificirana populacija z namenom zdravljenja (mITT) je vključevala vse udeležence, ki so bili randomizirani in so prejeli vsaj en odmerek zdravljenja v preskušanju in ki so imeli predrandomizacijsko kulturo pozitivno za *Mycobacterium tuberculosis*.

V populaciji mITT je bilo 37,8 % žensk. Mediana starosti je bila 32 let, 25 udeležencev (3,6 %) pa je bilo mlajših od 18 let; 14,0 % jih je živel z okužbo s HIV in 57,1 % udeležencev je imelo kavitacijo na radiografiji prsnega koša.

Izid primarne analize učinkovitosti je predstavljen v spodnji preglednici.

Preglednica 2. Analiza primarne učinkovitosti za endTB (mITT)

	BDLLfxZ (N = 122)	DCLLfxZ (N = 118)	DCMZ (N = 107)	Standardna terapija (N = 119)
Udeleženci z ugodnim izidom – n (%)	104 (85,2)	93 (78,8)	89 (83,2)	96 (80,7)
Razlika glede na standardno terapijo (95-odstotni IZ)	4,6 (–4,9 do 14,1)	–1,9 (–12,1 do 8,4)	2,5 (–7,5 do 12,5)	

Na podlagi hierarhičnega testiranja so ugotovili, da štirje eksperimentalni režimi niso inferiorni glede na standardno terapijo v analizi mITT. Neinferiornost glede na standardno terapijo je bila ugotovljena za dva od treh režimov, ki vključujejo delamanid (BDLLfxZ in DCMZ). Podatki 104. tedna so potrdili te rezultate.

Analiza SZO za podatke 104. tedna je pokazala, da sta imela režima DCMZ in DCLLfxZ višjo stopnjo neuspeha (neuspeh pri konverziji kulture ali reverzija kulture) ali ponovitve in višjo stopnjo povečane odpornosti kot skupina SoC, in da nimata prednosti pred zdravljenjem v skladu s SoC. Stopnja neuspeha ali ponovitve je bila 2,5 % za SoC, 1,6 % za BDLLfxZ, 11,0 % za DCLLfxZ in 11,2 % za DCMZ. Povečanje odpornosti na zdravila je bilo izkazano v 0,0 % za SoC in BDLLfxZ, 4,0 % za DCLLfxZ in 6,7 % za DCMZ.

Študija BEAT-TB v Južni Afriki

BEAT-TB je bila neodvisna, multicentrična, odprta, pragmatična, randomizirana, nadzorovana študija neinferiornosti, faze 3, ki jo je sprožil raziskovalec, pri bolnikih, starih 6 let in več, s pljučno tuberkulozo zaradi *Mycobacterium tuberculosis*, odporne vsaj na rifampicin. Udeleženci so bili randomizirani za prejemanje šestmesečnega režima BDLLfxC (bedakilin, delamanid, linezolid, levofloksacin, klofazimin) ali takrat veljavnega južnoafriškega devetmesečnega ali daljšega kontrolnega režima. Po prejemu rezultata FQ DST je bil levofloksacin (če gre za odpornost na FQ) ali

klofazimin (če gre za dovzetnost za FQ) opuščen iz režima (tj. ukinjen ali ne uveden, odvisno od tega, kdaj so bili na voljo rezultati DST). Režim so lahko dajali v obdobju 6 mesecev ali podaljšanem obdobju 9 mesecev, če ni bilo kliničnega ali bakteriološkega izboljšanja.

Primarni opazovani dogodek učinkovitosti je bil izid z uspešnim koncem zdravljenja, ki mu sledi uspešen konec spremljanja. Uspešen izid zdravljenja, merjeno ob koncu zdravljenja, je bil opredeljen kot bodisi »Ozdravljen«, tj. ustrezno upoštevanje zdravljenja (≥ 80 % prejetih odmerkov) v skladu s protokolom brez znakov neuspeha in zadnja 2 vzorca sputuma ob koncu zdravljenja (≥ 14 dni narazen) sta bila negativna, ali »Zdravljenje zaključeno«, tj. ustrezno upoštevanje zdravljenja (kot zgoraj) brez znakov neuspeha, vendar brez dokazov, da sta bili ≥ 2 zaporedni kulturi, odvzeti ≥ 14 dni narazen, negativni. Izid uspešnega konca spremljanja, merjeno 76 tednov po uvedbi zdravljenja, je bil opredeljen kot bodisi »Ozdravljen«, tj. kultura je negativna ob koncu spremljanja ali »Kultura negativna«, ko je bil bolnik nazadnje evidentiran (če je bil bolnik izgubljen pred koncem spremljanja in če je imel uspešen izid zdravljenja ob zadnjem razpoložljivem študijskem obisku).

V tej študiji je bilo 42 % žensk. Mediana starosti je bila 35,0 leta, 30 (7 %) bolnikov pa je bilo starih < 18 let. Polovica bolnikov (51 %) je bila HIV pozitivnih.

Izid primarne analize učinkovitosti je predstavljen v spodnji preglednici.

Preglednica 3. Analiza primarne učinkovitosti za BEAT-TB (ITT)

	BDLLfxC (N = 202)	Kontrolna skupina (N = 200)
Uspešen izid ob koncu zdravljenja in spremljanja – n (%)	174 (86,1 %)	172 (86,0 %)
Prilagojena razlika glede tveganja (95-odstotni IZ)	–0,2 % (–6,9 %, 6,5 %)	

Pri populaciji ITT se je pokazalo, da režim BDLLfxC ni inferioren glede na kontrolno skupino. Stopnja neuspeha (neuspeh pri konverziji kulture ali reverzija kulture) ali ponovitve je bila 8,4 % za BDLLfxC in 7,0 % za kontrolno skupino.

Povečanje odpornosti na zdravila je bilo izkazano 2,5 % v skupini BDLLfxC in 3,0 % v kontrolni skupini.

Pediatrična populacija

Farmakokinetika, varnost in učinkovitost delamanida skupaj z osnovno shemo zdravljenja so bile ocenjene v preskušanju 242-12 -232 (10-dnevna farmakokinetika), ki mu je sledilo preskušanje -233 (farmakokinetika, učinkovitost in varnost); obe preskušnji sta bili enoskupinski in odprti ter sta vključevali 37 bolnikov z mediano starostjo 4,55 leta (razpon od 0,78 do 17,60 leta), od katerih je bilo 25 bolnikov (67,6 %) azijske rase, 19 bolnikov (51,4 %) pa je bilo žensk.

Pediatrični bolniki so bili vključeni v štiri skupine:

Skupina 1: 12–17 let (7 bolnikov); skupina 2: 6–11 let (6 bolnikov); skupina 3: 3–5 let (12 bolnikov) in skupina 4: 0–2 leti (12 bolnikov). Skupna povprečna telesna masa udeležencev ob izhodišču je bila 19,5 kg, pri čemer je bila povprečna telesna masa 38,4 kg v skupini 1, 25,1 kg v skupini 2, 14,8 kg v skupini 3 in 10,3 kg v skupini 4.

Bolniki so imeli potrjeno ali domnevno okužbo z MDR-TB in načrtovano je bilo 26-tedensko zdravljenje z delamanidom + OBR, ki mu sledi zdravljenje samo z OBR, skladno s priporočili SZO. Bolniki v skupinah 1 in 2 so dobili filmsko obložene tablete. Odmerek delamanida je bil 100 mg dvakrat na dan v skupini 1 in 50 mg dvakrat na dan v skupini 2. Uporabljeni odmerki so bili večji od trenutno priporočenih odmerkov za pediatrično populacijo na podlagi telesne mase. Bolniki v skupinah 3 in 4 so dobili disperzibilne tablete. Ta formulacija za pediatrično uporabo ni biološko

ekvivalentna filmsko obloženim tabletam. Bolniki v skupini 3 so dobili 25 mg dvakrat na dan in bolniki v skupini 4 so dobili odmerke od 10 mg dvakrat na dan do 5 mg enkrat na dan, odvisno od telesne mase. Odmerki, uporabljeni v skupini 4, so bili manjši od trenutno priporočenih odmerkov za pediatrično populacijo na podlagi telesne mase.

Z namenom določitve odmerkov pri pediatričnih bolnikih, s katerimi bi dosegli izpostavljenosti delamanidu, podobne tistim pri odraslih osebah z MDR-TB, so izvedli populacijsko farmakokinetično analizo na podatkih iz teh 2 preskušanj pri pediatrični populaciji. Podatki pri otrocih s telesno maso manj kot 10 kg so bili preveč omejeni, da bi lahko določili odmerke za to populacijo.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Peroralna biološka razpoložljivost delamanida se pri uporabi s standardnim obrokom izboljša za približno 2,7-krat v primerjavi z uporabo na tešče. Najvišje koncentracije v plazmi so dosežene v približno 4 urah po odmerku, ne glede na vnos hrane.

Porazdelitev

Delamanid se močno veže na vse beljakovine v plazmi s skupno vezavo na beljakovine $\geq 99,5\%$. Delamanid ima velik navidezni volumen porazdelitve (V_z/F 2.100 l).

Biotransformacija

Delamanid se primarno presnavlja v plazmi s pomočjo albumina in v manjši meri s pomočjo encima CYP3A4. Celotnega presnovnega profila delamanida še niso pojasnili, zato obstaja možnost za medsebojno delovanje z drugimi sočasno uporabljenimi zdravili, če se odkrijejo pomembni neznani presnovki. Identificirani presnovki ne kažejo dejavnosti proti mikobakterijam, vendar pa nekateri prispevajo k podaljšanju intervala QTc, pretežno DM-6705. Koncentracije identificiranih presnovkov se postopoma večajo do stanja dinamičnega ravnovesja po 6 do 10 tednih.

Izločanje

Delamanid iz plazme izgine z razpolovnim časom $t_{1/2}$ 30–38 ur. Delamanid se ne izloča v urin.

Linearnost/nelinearnost

Izpostavljenost delamanidu v plazmi se z večanjem odmerkov povečuje manj kot sorazmerno.

Posebne populacije

Pediatrična populacija

Med zdravljenjem s priporočenimi odmerki delamanida pri mladostnikih in otrocih s telesno maso vsaj 10 kg (glejte poglavje 4.2) so ugotovili podobno izpostavljenost v plazmi kot pri odraslih.

Bolniki z okvaro ledvic

Manj kot 5 % peroralnega odmerka se izloči iz urina. Kaže, da blaga okvara ledvic (50 ml/min $< CrCLN < 80$ ml/min) ne vpliva na izpostavljenost delamanidu. Zato pri bolnikih z blago ali zmerno okvaro ledvic odmerka ni treba prilagajati. Ni znano, ali hemodializa ali peritonealna dializa odstrani delamanid in njegove presnovke v pomembnem obsegu.

Bolniki z okvaro jeter

Pri osebah z blago okvaro jeter odmerka ni treba prilagajati. Uporaba delamanida se pri bolnikih z zmerno ali hudo okvaro jeter ne priporoča.

Starejši bolniki (≥ 65 let)

Bolniki, stari ≥ 65 let, niso bili vključeni v klinična preskušanja.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij genotoksičnosti in kancerogenega potenciala ne kažejo posebnega tveganja za človeka. Delamanid in/ali njegovi presnovki lahko vplivajo na repolarizacijo srca z blokiranjem kalijevih kanalčkov hERG. Pri psih so v limfoidnem tkivu različnih organov v študijah toksičnosti pri ponavljajočih odmerkih opazili penaste makrofage. Pokazalo se je, da je izsledek delno reverzibilen, klinični pomen tega izsledka pa ni znan. Študije toksičnosti pri ponavljajočih odmerkih pri kuncih so pokazale zaviralen učinek delamanida in/ali njegovih presnovkov na od vitamina K odvisno strjevanje krvi. V študijah vpliva na razmnoževanje pri kuncih so pri odmerkih, toksičnih za mater, opazili toksičnost za zarodek/plod. Farmakokinetični podatki pri živalih so pokazali izločanje delamanida/presnovkov v mleko samic. Pri doječih podganah je bila $C_{\max}$ delamanida v mleku 4-krat višja kot v krvi. V študijah toksičnosti pri podganjih mladičih so bile vse ugotovitve, povezane z zdravljenjem z delamanidom, skladne s tistimi, ki so bile opažene pri odraslih živalih.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro tablete

hipromelozaftalat

povidon

vseracemni-alfa-tokoferol

mikrokristalna celuloza

natrijev karboksimetilškrob (vrsta A)

kalcijev karmelozat

koloidni hidratirani silicijev dioksid

magnezijev stearat

laktoza monohidrat

Filmska obloga

hipromeloza

makrogol 8000

titanov dioksid

smukec

rumeni železov oksid (E172)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

5 let

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v originalni ovojnine za zagotovitev zaščite pred vlago.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Pretisni omot aluminij/aluminij:
48 tablet

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/13/875/004

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 28. april 2014
Datum zadnjega podaljšanja: 20. februar 2026

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

02/2026

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<https://www.ema.europa.eu>.