

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

▼ Данный лекарственный препарат подлежит дополнительному мониторингу. Это позволит быстро выявить новую информацию по безопасности. Мы обращаемся к специалистам системы здравоохранения с просьбой сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях. Порядок сообщения о нежелательных реакциях представлен в разделе 4.8.

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Дельтиба, 50 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: деламанид.

Каждая таблетка содержит 50 мг деламанида.

Вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактоза (в виде моногидрата) (см. раздел 4.4.).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Круглые слегка выпуклые таблетки с фаской, покрытые пленочной оболочкой желтого цвета, с надписью «DLM» и «50» на одной стороне.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Препарат Дельтиба показан к применению у взрослых, подростков и детей с массой тела от 30 кг в составе комбинированной терапии туберкулеза легких, вызванного штаммами *Mycobacterium tuberculosis* с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ-ТБ), у которых эффективная схема лечения не может быть составлена иначе по причине устойчивости возбудителя или непереносимости препарата (см. разделы 4.2., 4.4., 5.1.).

4.2. Режим дозирования и способ применения

Лечение деламанидом должен начинать и контролировать врач, имеющий опыт лечения туберкулеза, вызванного *Mycobacterium tuberculosis* с множественной лекарственной устойчивостью.

Деламанид всегда следует назначать в составе оптимальной комбинированной схемы лечения МЛУ-ТБ (см. разделы 4.4., 5.1.). В соответствии с руководством Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), после окончания 24-недельного периода лечения деламанидом терапия по оптимальной комбинированной схеме должна быть продолжена.

Лечение деламанидом рекомендуется проводить под непосредственным наблюдением (ЛНН).

Режим дозирования

Взрослые

Рекомендуемая доза для взрослых составляет 100 мг два раза в сутки в течение 24 недель.

Подростки и дети

Пациенты детского возраста с массой тела:

- от ≥ 30 до < 50 кг: рекомендуемая доза составляет 50 мг два раза в сутки в течение 24 недель;
- ≥ 50 кг: рекомендуемая доза составляет 100 мг два раза в сутки в течение 24 недель.

Продолжительность лечения

Общая продолжительность лечения деламанидом составляет 24 недели.

Данные о применении лекарственного препарата более 24 недель весьма ограничены, однако лечащим врачом может быть принято решение о более длительной терапии с целью достижения наилучшего ответа на медикаментозное лечение.

Особые группы пациентов

Лица пожилого возраста (>65 лет)

Отсутствуют данные по применению препарата у пациентов пожилого возраста (см. раздел 5.2.).

Пациенты с почечной недостаточностью

Для пациентов с легкой и средней степенью почечной недостаточности коррекция дозы не требуется. Отсутствуют данные по применению деламанида у пациентов с тяжелой степенью почечной недостаточности. Назначать препарат таким пациентам не рекомендуется (см. раздел 4.4., 5.2.).

Пациенты с печеночной недостаточностью

Для пациентов с легкой степенью печеночной недостаточности коррекция дозы не требуется. Не рекомендуется назначать деламанид пациентам со средней и тяжелой степенью тяжести печеночной недостаточности (см. разделы 4.4., 5.2.).

Дети

Данные о безопасности и эффективности применения препарата Дельтиба, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 50 мг у педиатрических пациентов с массой тела менее 30 кг ограничены. Имеющиеся в настоящее время данные описаны в разделах 4.8., 5.1., 5.2., но рекомендации по режиму дозирования отсутствуют.

Способ применения

Внутрь. Препарат Дельтиба следует принимать во время еды (см. раздел 5.2.).

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к деламаниду или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.
- Концентрация альбумина сыворотки крови $< 2,8$ г/дл (сведения о применении у пациентов с концентрацией альбумина в сыворотке крови $\geq 2,8$ г/дл см. в разделе 4.4.).
- Одновременное применение лекарственных препаратов, которые являются мощными индукторами CYP3A4 (цитохром P450 3A4) (например, карбамазепин).

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Отсутствуют клинические данные по применению деламанида для лечения:

- внелегочного туберкулеза (например, центральной нервной системы, костей);
- инфекций, вызванных другими видами микобактерий, за исключением комплекса *M. tuberculosis*;
- латентной инфекции, вызванной *M. tuberculosis*.

Отсутствуют клинические данные по применению деламаида в составе комбинированного режима лечения туберкулеза, вызванного лекарственно-чувствительными штаммами *M. tuberculosis*.

Устойчивость к деламаиду

В соответствии с рекомендациями ВОЗ, деламаид должен применяться исключительно в составе надлежащего режима комбинированной терапии МЛУ-ТБ с целью предотвращения формирования резистентности к деламаиду.

Удлинение интервала QT

У пациентов, получавших деламаид, наблюдалось удлинение интервала QT. Интервал QT увеличивается постепенно со временем в течение первых 6–10 недель лечения, а впоследствии остается стабильным. Удлинение интервала QTс четко коррелирует с содержанием основного метаболита DM-6705. Альбумин плазмы крови и изофермент CYP3A4 регулируют образование и метаболизм DM-6705 (см. подраздел «Общие рекомендации»).

Общие рекомендации

Рекомендуется регистрировать электрокардиограмму (ЭКГ) до начала лечения и затем ежемесячно в течение всего курса лечения деламаидом. Если перед приемом первой дозы деламаида или во время лечения наблюдается QTсF >500 мс, лечение деламаидом не начинают или отменяют препарат. Если во время лечения деламаидом длительность интервала QTс превышает 450 мс (у мужчин)/470 мс (у женщин), таким пациентам необходимо проводить более частый мониторинг ЭКГ. Перед началом лечения также рекомендуется определять уровни электролитов в сыворотке крови, например, калия, и корректировать отклонения от нормы, если они имеются.

Особые указания

Факторы риска развития заболеваний сердца

Пациентам со следующими факторами риска не следует назначать лечение деламаидом, если возможная польза от его применения не превышает потенциальные риски. Такие пациенты нуждаются в очень частом мониторинге ЭКГ в течение всего периода лечения деламаидом.

- Установленный наследственный синдром удлиненного интервала QTс или любые клинические состояния, которые могут привести к удлинению интервала QTс или интервала QTс >500 мс.
- Клинически заметные нарушения сердечного ритма или клинически значимая брадикардия в анамнезе.
- Любые заболевания сердца, предрасполагающие к развитию аритмий, такие как тяжелая артериальная гипертензия, гипертрофия левого желудочка (в том числе гипертрофическая кардиомиопатия) или застойная сердечная недостаточность со снижением фракции выброса левого желудочка.
- Отклонения уровней электролитов, особенно гипокалиемия, гипокальциемия или гипомagneмизм.
- Применение лекарственных препаратов, способных вызывать удлинение интервала QTс. К ним относят (не ограничиваясь перечисленным):

- Антиаритмические препараты (например, амиодарон, дизопирамид, дофетилид, ибутилид, прокаинамид, хинидин, гидрохинидин, соталол).
- Нейролептики (например, фенотиазины, сертиндол, сультоприд, хлорпромазин, галоперидол, мезоридазин, пимозид, тиоридазин), антидепрессанты.
- Некоторые противомикробные препараты, в том числе:
 - макролиды (например, эритромицин, кларитромицин);
 - моксифлоксацин, спарфлоксацин (информацию о применении препарата в сочетании с другими фторхинолонами см. в разделе 4.4.);
 - бедаквилин;
 - противогрибковые препараты, производные триазола;
 - пентамидин;
 - саквинавир.
- Некоторые антигистаминные препараты, не обладающие седативным действием (например, терфенадин, астемизол, мизоластин).
- Некоторые противомаларийные препараты, способные вызывать удлинение интервала QT (например, галофантрин, хинин, хлорохин, артесунат/ амодиахин, дигидроартемизинин/пиперахин).
- Цизаприд, дроперидол, домперидон, бепридил, дифеманил, пробукол, левометадил, метадон, алкалоиды барвинка, мышьяка триоксид.

Гипоальбуминемия

В клиническом исследовании установлено, что гипоальбуминемия сопровождается более высоким риском удлинения интервала QTc у пациентов, получавших деламанид.

Деламанид противопоказан пациентам с концентрацией альбумина $< 2,8$ г/дл (см. раздел 4.3.). Пациентам, начавшим прием деламанида при концентрации альбумина сыворотки крови $< 3,4$ г/дл, или у которых произошло снижение концентрации альбумина до указанного выше уровня во время лечения, требуется очень частый контроль ЭКГ на протяжении всего периода приема деламанида.

Одновременное применение с мощными ингибиторами изофермента CYP3A4

Применение деламанида вместе с мощным ингибитором изофермента CYP3A4 (лопинавир/ритонавир) сопровождалось повышением экспозиции метаболита DM-6705 на 30%, чему сопутствовало удлинение интервала QTc. Следовательно, если необходимо назначить деламанид одновременно с каким-либо мощным ингибитором изофермента CYP3A4, рекомендуется очень частый мониторинг ЭКГ на протяжении всего периода приема деламанида.

Одновременное применение деламанида с хинолонами

Все случаи удлинения интервала QTcF более чем на 60 мс отмечались при одновременном приеме с фторхинолонами. Поэтому, при необходимости применения фторхинолонов одновременно с терапией МЛУ-ТБ, рекомендуется очень частый мониторинг ЭКГ на протяжении всего периода лечения деламанидом.

Нарушение функции печени

Препарат Дельтиба не рекомендуется назначать пациентам со средней и тяжелой степенью тяжести печеночной недостаточности (см. разделы 4.2., 5.2.).

Нарушение функции почек

Данные по применению деламанида у пациентов с тяжелым нарушением функции почек отсутствуют, применение препарата в этом случае не рекомендуется (см. разделы 4.2., 5.2.).

Парадоксальные реакции

В пострегистрационном периоде сообщалось о случаях развития парадоксальных реакций (клиническое или рентгенологическое ухудшение, или развитие новых очагов поражения у пациентов, у которых ранее, при соответствующем антимикобактериальном лечении, отмечалась положительная динамика лечения заболевания). Парадоксальные реакции часто имеют преходящий характер и не должны быть ошибочно интерпретированы как отсутствие ответа на лечение. При подозрении на развитие парадоксальной реакции рекомендуется продолжить назначенную комбинированную терапию и, при необходимости, для подавления выраженной иммунной реакции, назначить соответствующую симптоматическую терапию (см. раздел 4.8.).

Вспомогательные вещества

Дельтиба, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 50 мг содержит лактозу. Пациентам с редко встречающейся наследственной непереносимостью галактозы, общим дефицитом лактазы или глюкозо-галактозной мальабсорбцией не следует принимать этот препарат.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Влияние других лекарственных препаратов на препарат Дельтиба

Индукторы CYP3A4

В клинических исследованиях по оценке лекарственного взаимодействия на здоровых участниках установлено, что экспозиция деламанида снижается до 45 % через 15 дней приема мощного индуктора изофермента CYP3A4 (рифампицин 300 мг в сутки) совместно с деламанидом (200 мг в сутки). Не наблюдалось клинически значимого снижения экспозиции деламанида при совместном его приеме в дозе 100 мг два раза в сутки со слабым индуктором эфавирензом в дозе 600 мг в сутки, в течение 10 дней.

Антиретровирусные препараты

В клинических исследованиях по оценке лекарственного взаимодействия здоровые добровольцы получали деламанид в режиме монотерапии (100 мг два раза в сутки) и в комбинации с тенофовира дизопроксилем (245 мг в сутки) или лопинавиром/ритонавиром (400/100 мг в сутки) в течение 14 дней и с эфавирензом в течение 10 дней (600 мг в сутки). При одновременном применении с такими антиретровирусными препаратами как тенофовира дизопроксил и эфавиренз, экспозиция деламанида не изменялась (<25 % разницы), но несколько повышалась при совместном применении с антиретровирусным препаратом, содержащим лопинавир/ритонавир.

Влияние деламанида на другие лекарственные препараты

В исследованиях *in vitro* установлено, что деламанид не ингибирует изоферменты CYP3A4. Результаты исследований *in vitro* показали, что деламанид и его метаболиты не влияют каким-либо образом на белки-переносчики MDR1 (p-гликопротеин), BCRP, OATP1, OATP3, OCT1, OCT2, OATP1B1, OATP1B3 и BSEP в концентрациях, примерно в 5–20 раз превышающих максимальную концентрацию (C_{max}) в равновесном состоянии. Однако учитывая, что концентрация деламанида в просвете кишечника может значительно превышать указанные выше показатели, существует вероятность влияния деламанида на данные белки-переносчики.

Противотуберкулезные препараты

В клинических исследованиях по оценке лекарственного взаимодействия здоровые добровольцы получали деламаид в режиме монотерапии (200 мг в сутки) и в комбинации с рифампицином/изониазидом/пиразинамидом (300/720/1800 мг в сутки) или этамбутолом (1100 мг в сутки) в течение 15 дней. Отсутствовало влияние на экспозицию сопутствующих противотуберкулезных препаратов (рифампицин, изониазид, пиразинамид). Совместное применение с деламаидом существенно повышало равновесную концентрацию этамбутола в плазме (приблизительно на 25 %), клиническая значимость этого явления неизвестна.

Антиретровирусные препараты

В клинических исследованиях лекарственных взаимодействий у здоровых добровольцев деламаид назначали в режиме монотерапии (100 мг два раза в сутки) и в сочетании с тенофовира дизопроксилем (245 мг один раз в сутки), лопинавиром/ритонавиром (400/100 мг один раз в сутки) на 14 дней и эфавирензом (600 мг один раз в сутки) на 10 дней. Деламаид при сочетании с такими антиретровирусными препаратами, как тенофовира дизопроксил, лопинавир/ритонавир и эфавиренз, не влиял на экспозицию этих лекарственных препаратов.

Лекарственные препараты, способные удлинять интервал QTc

Следует соблюдать осторожность при лечении деламаидом пациентов, уже получающих препараты, способные удлинять интервал QTc (см. раздел 4.4.). Не проводилось исследований по изучению комбинированного применения моксифлоксацина и деламаида у пациентов с МЛУ-ТБ. Не рекомендуется назначать моксифлоксацин пациентам, получающим деламаид.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Имеется весьма ограниченный объем данных по применению деламаида у беременных. В исследованиях на животных установлено, что деламаид обладает репродуктивной токсичностью (см. раздел 5.3.). Не рекомендуется назначать деламаид беременным или женщинам, способным к деторождению, если они не применяют надежный метод контрацепции.

Лактация

Не установлено, попадает ли деламаид/метаболиты в грудное молоко человека. Имеющиеся фармакокинетические/токсикологические данные, полученные на животных, показали, что деламаид и/или его метаболиты выделяются с грудным молоком (подробные сведения представлены в разделе 5.3.). Нельзя исключить риск для новорожденного/ грудного ребенка. Женщинам рекомендуется воздержаться от грудного вскармливания во время лечения препаратом Дельтиба.

Фертильность

Деламаид не оказывает влияния на фертильность самцов и самок животных (см. раздел 5.3.). Отсутствуют клинические данные относительно влияния деламаида на репродуктивную функцию у человека.

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Предполагается, что препарат Дельтиба оказывает умеренное влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами.

Следует рекомендовать пациентам воздержаться от вождения или работы с механизмами при наличии любых нежелательных реакций, потенциально влияющих на способность выполнять эти действия (например, очень часто возникают головная боль и тремор).

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Наиболее часто (более 10 %) при применении деламанида в сочетании с оптимизированной базовой схемой терапии (ОБСТ) встречались такие нежелательные явления как тошнота (32,9 %), рвота (29,9 %), головная боль (28,4 %), расстройства и нарушения сна (28,2 %), головокружение (22,4 %), гастрит (15,9 %), снижение аппетита (13,1 %).

Табличное резюме нежелательных реакций

Перечень нежелательных реакций приведен на основе данных двух двойных слепых плацебо-контролируемых исследований и спонтанных сообщений. Нежелательные реакции представлены в соответствии с системно-органным классом и предпочтительными терминами MedDRA. В пределах каждого класса нежелательные реакции распределены по категориям частоты встречаемости: очень часто ($\geq 1/10$), часто (от $\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечасто (от $\geq 1/1000$ до $< 1/100$), редко (от $\geq 1/10000$ до $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10000$) и «частота неизвестна». В каждой категории частоты нежелательные реакции представлены по убыванию серьезности.

Таблица. Нежелательные лекарственные реакции на деламанид.

Системно-органный класс	Класс частоты			
	Очень часто	Часто	Нечасто	Не известно
Эндокринные нарушения	-	Гипотиреозидизм ¹	-	-
Нарушения метаболизма и питания	Снижение аппетита	-	-	-
Психические нарушения	Расстройства и нарушения сна ²	Психотическое расстройство ³ Чувство тревоги ⁴ Депрессия ⁵ Галлюцинации ⁶	-	-
Нарушения со стороны нервной системы	Головокружение Головная боль ⁷	Гипестезия Тремор	Летаргия	-
Нарушения со стороны сердца	-	Атриовентрикулярная блокада 1 степени Желудочковые экстрасистолы Сердцебиение	-	-
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	-	Раздражение горла	-	-
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	Тошнота Рвота Гастрит ⁸	Диспепсия	-	-
Нарушения со стороны мышечной, костной и соединительной ткани	-	Мышечная слабость Мышечные спазмы	-	-
Общие нарушения и реакции в месте введения	-	Боль в грудной клетке	-	Парадоксальные реакции
Лабораторные и инструментальные данные	-	Повышение уровня кортизола ⁹ Удлинение интервала QT на электрокардиограмме	-	-

Термины, которые представляют одну и ту же медицинскую концепцию или состояние, были сгруппированы вместе и описаны как одна побочная лекарственная реакция. Предпочтительные термины, которые регистрировались в двойных слепых клинических исследованиях и относились к конкретной нежелательной реакции, указаны в скобках ниже:

1. Гипотиреоз (гипотиреоз, первичный гипотиреоз)
2. Расстройства и нарушения сна (нарушение засыпания, бессонница, расстройство сна, ночные кошмары)
3. Психотическое расстройство (острый психоз; психотическое расстройство; реактивный психоз; психотическое расстройство, вызванное употреблением веществ)
4. Чувство тревоги (чувство тревоги, тревожное расстройство, генерализованное тревожное расстройство)
5. Депрессия (расстройство адаптации с подавленным настроением; сниженное настроение; депрессия; большая депрессия; смешанное тревожное и депрессивное расстройство; устойчивое депрессивное расстройство; шизоаффективное расстройство, депрессивный тип)
6. Галлюцинации (галлюцинации; галлюцинации, слуховые; галлюцинации, зрительные; тактильные галлюцинации; галлюцинации, смешанные; гипнопомпические галлюцинации; гипнагогические галлюцинации)
7. Головная боль (дискомфорт в голове, головная боль, мигрень, синусовая цефалгия, тензионная головная боль, сосудистая головная боль)
8. Гастрит (хронический гастрит, гастрит, эрозивный гастрит)
9. Повышение уровня кортизола (кушинга синдром, первичный гиперкортицизм, повышение уровня кортизола)

Описание отдельных нежелательных реакций

Удлинение интервала QT на ЭКГ

У пациентов, принимавших деламанид 200 мг в день в исследованиях 2 и 3 фазы, наблюдалось увеличение среднего скорректированного значения QTcF, по сравнению с исходными значениями, на 4,7–7,6 мс после первого месяца терапии и на 5,3–12,1 мс после 2 месяцев терапии, соответственно. Частота случаев увеличения QTcF >500 мс варьировала от 0,6 % (1/161)–2,1 % (7/341) у пациентов, получавших 200 мг деламанида в сутки, до 0 % (0/160)–1,2 % (2/170) у пациентов плацебо + ОБСТ. В то же время частота случаев увеличения QTcF >60 мс варьировала от 3,1 % (5/161)–10,3 % (35/341) у пациентов, получавших 200 мг деламанида в сутки, до 0 % (0/160)–7,1 % (12/170) у пациентов, принимавших плацебо.

Ощущение сердцебиения

У пациентов, принимающих деламанид + ОБСТ в исследованиях 2 и 3 фазы, частота данного явления составила 7,9 % (категория частоты – «часто»), а у пациентов, получавших плацебо + ОБСТ – 6,7 %.

Дети

На основании данных исследования (см. раздел 5.1.) у 37 пациентов детского возраста от 0 до 17 лет предполагается, что частота, тип и степень тяжести нежелательных реакций у детей будут такими же, как и у взрослых.

Случаи галлюцинаций в пострегистрационном периоде наблюдались преимущественно у детей. В клинических исследованиях случаи галлюцинаций регистрировались как у детей (5,4%), так и у взрослых (1%).

Случаи возникновения ночных кошмаров в пострегистрационном периоде наблюдались преимущественно у детей.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств-членов Евразийского экономического союза.

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор)

109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1

Телефон: +7 (800) 550-99-03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:

<https://www.roszdravnadzor.gov.ru/>

Республика Беларусь

Республиканское унитарное предприятие «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»

Министерства здравоохранения Республики Беларусь

220037, г. Минск, Товарищеский пер., 2а

Телефон: +375 (17) 242-00-29

Электронная почта: rcpl@rceth.by

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:

<https://www.rceth.by/>

Республика Казахстан

РГП на ПХВ «Национальный центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий» Комитета медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан

Z00T6E5, г. Астана, ул. А. Иманова, 13

Телефон: +7 (7172) 235 135

Электронная почта: farm@dari.kz

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:

<http://www.ndda.kz>

Кыргызская Республика

Департамент лекарственных средств и медицинских изделий при Министерстве здравоохранения Кыргызской Республики

720044, г. Бишкек, ул. 3-я линия, 25

Телефон: (996) 312 21-92-86

Электронная почта: dlomt@pharm.kg

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:

<http://www.pharm.kg>

4.9. Передозировка

Симптомы

В клинических исследованиях случаев передозировки не наблюдалось. Однако дополнительные клинические данные показывают, что общий профиль безопасности деламанида у пациентов, принимавших препарат в дозе 200 мг два раза в сутки (т.е. всего 400 мг) сравним с общим профилем безопасности у пациентов, принимающих препарат в рекомендованной дозе 100 мг два раза в сутки. В то же время некоторые нежелательные

реакции наблюдались с более высокой частотой, а частота случаев удлинения интервала QT повышалась с увеличением дозы.

Лечение

В случае преднамеренной или случайной передозировки следует принимать общие меры поддержания основных жизненно важных функций и проводить ЭКГ-мониторинг интервала QT, так как в клинических исследованиях частота случаев удлинения интервала QT повышалась с увеличением дозы. Для лечения острой передозировки следует безотлагательно вывести деламанид из желудочно-кишечного тракта методом промывания желудка и использовать поддерживающую терапию при необходимости. Необходим частый контроль ЭКГ. Специфического антидота нет.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: препараты, активные в отношении микобактерий; противотуберкулезные препараты; другие противотуберкулезные препараты.

Код АТХ: J04AK06.

Механизм действия

Механизм действия деламанида связан с ингибированием синтеза компонентов клеточной стенки микобактерий – метоксимиколовой и кетомиколовой кислоты.

Идентифицированные метаболиты деламанида не оказывают антимикобактериального действия.

Фармакодинамические эффекты

Активность в отношении определенных возбудителей

Деламанид в условиях *in vitro* не оказывает действия на какие-либо другие виды бактерий, за исключением микобактерий.

Резистентность

Считается, что в основе механизма формирования устойчивости микобактерий к деламаниду лежит мутация в одном из 5 генов кофермента F420. В исследованиях *in vitro* частота спонтанного развития устойчивости микобактерий к деламаниду была сопоставимой с таковой к изониазиду и выше, чем частота развития устойчивости к рифампицину. Было установлено, что устойчивость к деламаниду возникала во время лечения (см. раздел 4.4.). Перекрестная устойчивость к деламаниду и другим применяемым в настоящее время противотуберкулезным лекарственным препаратам, за исключением претоманида, не выявлена. В исследованиях *in vitro* показана перекрестная устойчивость к претоманиду. Вероятно, это связано с тем, что деламанид и претоманид активируются одним и тем же путем.

Пограничные значения при определении лекарственной чувствительности

Если для теста чувствительности использовалась среда с агаром 7H11, то рекомендованный эпидемиологический предел (ECOFF) и критерии интерпретации для испытания чувствительности для деламанида включают:

ECOFF: 0,016 мг/л

Граница классификации устойчивости: S $\leq$ 0,016 мг/л; R > 0,016 мг/л

S = чувствительность; R = устойчивость

Клиническая эффективность и безопасность

Данные клинических исследований

Оценку деламанида для лечения МЛУ-ТБ осуществляли в 2 двойных слепых плацебо контролируемых исследованиях. Оценку конверсии культуры мокроты (ККМ) проводили в модифицированной популяции, сформированной в соответствии с назначенным лечением, в которую входили пациенты, имевшие на этапе включения положительный результат посева, отвечающий критериям МЛУ-ТБ.

В первом исследовании (Исследование 204) у 64/141 (45,4 %) пациента, распределенного в группу терапии деламанидом 100 мг два раза в сутки + оптимизированный базовый режим, и у 37/125 (29,6 %) пациентов, распределенных в группу терапии плацебо + оптимизированный базовый режим, через 2 месяца наступила ККМ.

Период времени до наступления ККМ в группе, получавшей терапию деламанидом 100 мг два раза в сутки, был короче, чем в группе, получавшей плацебо.

Во втором исследовании (Исследование 213) деламанид назначали внутрь по 100 мг два раза в сутки + оптимизированный базовый режим на 2 месяца с последующим приемом по 200 мг один раз в сутки в течение 4 месяцев. Медиана времени до ККМ в группе, получавшей деламанид, составила 51 день по сравнению с 57 днями в группе, получавшей плацебо. ККМ через 6 месяцев лечения была достигнута у 87,6 % (198/226) пациентов из группы, получавшей деламанид, по сравнению с 86,1 % (87/101) пациентов из группы, получавшей плацебо + оптимизированный базовый режим. Все отсутствующие посевы до момента ККМ в первичном анализе считались положительными. Было проведено два анализа чувствительности: анализ с переносом вперед данных последнего наблюдения (LOCF) и анализ с применением метода «bookending» (для установления отрицательного результата требовалось, чтобы и предыдущий, и последующий посевы были отрицательными, в противном случае результат считался положительным). Оба анализа показали, что медиана времени до ККМ в группе, получавшей деламанид + оптимизированный базовый режим, была на 13 дней меньше ($p=0,0281$ для метода LOCF и $p=0,0052$ для метода «bookending»).

Устойчивость к деламаниду (определялась как минимальная ингибирующая концентрация (МИК) $\geq 0,2$ мкг/мл) и на этапе включения в исследования присутствовала у 2 из 316 пациентов в Исследовании 204 и у 2 из 511 пациентов в Исследовании 213 (4 из 827 пациентов (0,48 %)). В исследовании 213 устойчивость к деламаниду наблюдали у 4 из 341 пациента (1,2 %), из группы деламанида на 6 месяцев. Эти 4 пациента в дополнение к деламаниду получали только два других лекарственных препарата.

Дети

Фармакокинетику, безопасность и эффективность деламанида в комбинации с базовым режимом терапии оценивали в исследовании 242-12-232 (10-дневная фармакокинетика) с последующим исследованием -233 (фармакокинетика, эффективность и безопасность), которые были несравнительными и открытыми исследованиями, с участием 37 пациентов с медианой возраста 4,55 года (в диапазоне от 0,78 до 17,60 лет), 25 (67,6 %) были монголоидами и 19 (51,4 %) были женского пола.

Пациенты детского возраста были распределены по четырем группам:

Группа 1: от 12 до 17 лет (7 пациентов), группа 2: от 6 до 11 лет (6 пациентов), группа 3: от 3 до 5 лет (12 пациентов) и группа 4: от 0 до 2 лет (12 пациентов). Общая средняя исходная масса тела составила 19,5 кг и в группах 1, 2, 3 и 4 средняя масса тела составила 38,4, 25,1, 14,8 и 10,3 кг, соответственно.

У пациентов имелась подтвержденная инфекция МЛУ-ТБ, и они должны были пройти 26-недельный курс лечения деламанидом + оптимизированный базовый режим с последующей терапией оптимизированным базовым режимом в соответствии с рекомендациями ВОЗ. Пациенты в группах 1 и 2 получали таблетки, покрытые пленочной оболочкой. Доза

деламанида в группе 1 составила 100 мг два раза в сутки и 50 мг два раза в сутки в группе 2. Вводимые дозы были выше рекомендуемых в настоящее время доз на основе массы тела у детей. Популяционный анализ ФК проводили на данных 2 педиатрических исследований для определения доз у пациентов детского возраста, в которых содержалась информация том, что экспозиция деламанида была сопоставимой с таковой у взрослых пациентов с МЛУ-ТБ.

Лекарственный препарат был зарегистрирован по процедуре условного одобрения. Это означает, что ожидаются дополнительные данные по этому лекарственному препарату.

Европейское агентство лекарственных средств будет оценивать новую информацию, касающуюся этого лекарственного препарата, как минимум, ежегодно, и настоящая ОХЛП будет обновляться по мере необходимости.

5.2. Фармакокинетические свойства

Абсорбция

Биодоступность деламанида после приема внутрь увеличивается примерно в 2,7 раза при приеме во время еды, чем при приеме натощак. Максимальные концентрации препарата в плазме крови достигаются приблизительно через 4 часа после приема препарата, независимо от приема пищи.

Распределение

Деламанид в высокой степени связывается со всеми белками плазмы ($\geq 99,5\%$). Деламанид обладает большим кажущимся объемом распределения ($V_z/F = 2100$ л).

Биотрансформация

Главным путем биотрансформации деламанида является каталитическое превращение его в метаболит DM-6705 альбумином плазмы крови. В то же время, изофермент CYP3A4 отвечает за дальнейший метаболизм DM-6705. Полный метаболический профиль деламанида у человека пока не установлен.

Таким образом, при обнаружении значимых неизвестных метаболитов, профиль лекарственного взаимодействия деламанида при совместном применении с другими препаратами может измениться. Идентифицированные метаболиты не оказывают антимикобактериального эффекта, но в той или иной степени способствуют удлинению интервала QTc (главным образом метаболит DM-6705). Концентрации известных метаболитов постепенно повышаются с 6-й по 10-ю неделю.

Элиминация

Деламанид выводится из плазмы с периодом полувыведения, равным 30–38 часам. Деламанид не выводится с мочой.

Линейность (нелинейность)

При повышении дозы экспозиция деламанида в плазме повышается менее чем пропорционально дозе.

Фармакокинетическая-фармакодинамическая зависимость

При назначении деламанида перорально два раза в день вместе с ОБСТ в течение 2 месяцев экспозиция деламанида достигала стабильной концентрации после 2-х недель, экспозиция метаболитов продолжала медленно увеличиваться. При продолжении терапии до 6 месяцев экспозиция метаболитов достигала стабильной концентрации после 10–14 недель.

Особые группы пациентов

Почечная недостаточность

В исследования деламанида у пациентов с МЛУ-ТБ были включены 60 пациентов с легкой степенью почечной недостаточности и 4 пациента со средней степенью почечной недостаточности, что составило 14,8 % и 1,0 % соответственно из 405 включенных пациентов. По результатам популяционного фармакокинетического анализа был сделан вывод о том, что почечная недостаточность средней степени не влияла на системное воздействие деламанида. Учитывая отсутствие выведения деламанида и его метаболитов почками (<5 % от комбинированной дозы), не ожидается изменения фармакокинетических параметров препарата у пациентов с нарушением функции почек.

Печеночная недостаточность

Несколько пациентов с МЛУ-ТБ с исходными лабораторными значениями, свидетельствующими о нарушении функции печени, были включены в исследования деламанида. В популяционном фармакокинетическом исследовании эффекты ковариат, таких как исходные лабораторные значения АЛТ (аланинаминотрансфераза), АСТ (аспартатаминотрансфераза), общего билирубина, щелочной фосфатазы и общего белка с их ограниченным диапазоном значений, не свидетельствуют о значительном влиянии на системное воздействие деламанида. Кроме того, исследования *in vitro* показали, что на метаболизм деламанида не оказывает существенного влияния разбавление концентрации альбумина и, следовательно, гипоальбуминемия, наблюдаемая у пациентов с нарушениями функции печени, вряд ли повлияет на метаболизм деламанида. Поскольку влияние умеренной и тяжелой печеночной недостаточности на фармакокинетику деламанида неизвестно, польза от лечения деламанидом пациентов со средней и тяжелой печеночной недостаточностью должна быть сопоставлена с возможными рисками.

Применение у пациентов детского возраста

При применении деламанида в рекомендуемых дозах у подростков и детей с массой тела как минимум 30 кг (см. раздел 4.2.) показатели экспозиции в плазме крови были такими же, как и у взрослых.

Пациенты пожилого возраста (>65 лет)

Клинические исследования применения деламанида не включали достаточное количество пациентов в возрасте 65 лет и старше, поэтому нет данных касательно того, следует ли ожидать коррекции дозы или различий ответов на лечение. В завершенных клинических исследованиях не было выявлено взаимосвязи между фармакокинетикой деламанида и возрастом пациента, и взаимосвязи между безопасностью и возрастом пациента (анализ подмножества: пациенты в возрасте ≥ 40 лет в сравнении с пациентами в возрасте <40 лет).

Дети

Данные о безопасности и эффективности применения препарата Дельтиба, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 50 мг у педиатрических пациентов с массой тела менее 30 кг ограничены.

5.3. Данные доклинической безопасности

В ходе стандартных доклинических исследований по оценке генотоксичности и канцерогенности не выявлено какого-либо особого риска для человека. Деламанид и (или) его метаболиты способны влиять на реполяризацию миокарда путем блокады hERG-калиевых каналов. У собак в исследованиях по изучению токсичности при многократном введении обнаруживались пенистые макрофаги в лимфоидной ткани различных органов. Изменения были частично обратимыми; клиническая значимость полученных данных неизвестна. У кроликов в исследованиях по изучению токсичности при многократном введении наблюдался ингибирующий эффект деламанида и (или) его метаболитов на свертывание крови, зависимое от витамина К. В исследованиях по изучению токсичности на кроликах зарегистрировано

эмбрио- и фетотоксическое действие в дозах, токсичных для беременных самок. Изучение фармакокинетики у животных показало, что деламанид или его метаболиты выделяются в грудное молоко. У лактирующих крыс $C_{\max}$ деламанида в грудном молоке в 4 раза превышала $C_{\max}$ деламанида в крови.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Ядро таблетки

Гипромеллозы фталат (тип 220824)

Повидон (К-25)

Альфа-токоферол

Целлюлоза микрокристаллическая

Натрия крахмалгликолят (тип А)

Кармеллоза кальция

Кремния диоксид коллоидный

Магния стеарат

Лактозы моногидрат

Состав пленочной оболочки

Гипромеллоза

Макрогол 8000

Титана диоксид (Е171)

Тальк

Краситель железа оксид желтый (Е172)

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

5 лет.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 25 °С.

6.5. Характер и содержание упаковки

По 8 таблеток в алюминий/алюминиевый блистер. По 6 блистеров вместе с листком-вкладышем помещают в пачку картонную.

6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения препарата, и другие манипуляции с препаратом

Весь оставшийся лекарственный препарат и отходы следует уничтожить в установленном порядке.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация
АО «Р-Фарм», г. Москва, ул. Берзарина, д. 19, корп. 1
Телефон: +7 (495) 956-79-37, +7 (495) 956-79-38
Электронная почта: info@rpharm.ru

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

АО «Р-Фарм», г. Москва, ул. Берзарина, д. 19, корп. 1
Телефон: +7 (495) 956-79-37, +7 (495) 956-79-38
Электронная почта: info@rpharm.ru

Республика Беларусь

Представительство АО «Р-Фарм» в Республике Беларусь
220035, г. Минск, ул. Тимирязева, 72, оф. 1210
Телефон: +375 17 336-00-81
Электронная почта: Safety_BY@rpharm.ru

Республика Казахстан

ТОО «Р-Фарм Казахстан»
050059, Республика Казахстан, г. Алматы, пр. Аль-Фараби, 17/1, ПФЦ «Нурлы-Тау», блок 5Б, 13 этаж
Телефон: +7 (727) 325-01-00
Электронная почта: safety_KZ@rpharm.ru

Кыргызская Республика

Представительство АО «Р-Фарм» в Кыргызской Республике
720040, Кыргызская Республика, г. Бишкек, ул. Раззакова, д. 19, БЦ Россия, 12 этаж, офис 1206
Электронная почта: Safety_KG@rpharm.ru

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

ЛП-№(000057)-(РГ-RU)

9. КАТЕГОРИЯ ОТПУСКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Лекарственный препарат относится к категории отпуска по рецепту.

Общая характеристика лекарственного препарата Дельтиба доступна в едином реестре зарегистрированных лекарственных средств Евразийского экономического союза и на официальном сайте уполномоченного органа (экспертной организации) www.regmed.ru