

Листок-вкладыш - информация для пациента

Дельтиба 50 мг**таблетки, покрытые пленочной оболочкой**

действующее вещество: делаганид

▼ Лекарственный препарат подлежит дополнительному мониторингу, который способствует быстрому выявлению новых сведений о безопасности. Вы можете помочь, сообщая информацию о любых нежелательных реакциях, которые возникли в период применения лекарственного препарата (в том числе и о случаях его неэффективности). Способ сообщения о нежелательных реакциях описан в разделе 4 листка-вкладыша.

Перед приемом препарата полностью прочитайте листок-вкладыш, поскольку в нем содержатся важные для Вас сведения.

- Сохраните листок-вкладыш. Возможно, Вам потребуется прочитать его еще раз.
- Если у Вас есть дополнительные вопросы, обратитесь к лечащему врачу или медицинской сестре.
- Препарат назначен именно Вам. Не передавайте его другим людям. Он может навредить им, даже если симптомы их заболевания совпадают с Вашими.
- Если у Вас возникли какие-либо нежелательные реакции, обратитесь к лечащему врачу или медицинской сестре. Данная рекомендация распространяется на любые возможные нежелательные реакции, в том числе на не перечисленные в разделе 4 листка-вкладыша.

Содержание листка-вкладыша

1. Что из себя представляет препарат Дельтиба и для чего его применяют
2. Что Вам необходимо знать перед началом приема препарата Дельтиба
3. Прием препарата Дельтиба
4. Возможные нежелательные реакции
5. Хранение препарата Дельтиба
6. Содержимое упаковки и прочие сведения

1. Что из себя представляет препарат Дельтиба и для чего его применяют

Действующим веществом препарата Дельтиба является деламанид. Деламанид относится к группе препаратов под названием «средства, активные в отношении микобактерий; противотуберкулезные средства; другие противотуберкулезные средства».

Препарат Дельтиба применяется у взрослых и детей с массой тела от 30 кг для лечения туберкулеза легких, вызванного бактериями, которые не погибают под действием большинства наиболее часто используемых антибиотиков, применяемых для лечения туберкулеза. Применяется только в составе комбинированной (с другими противомикробными препаратами) терапии.

2. Что Вам необходимо знать перед началом приема препарата Дельтиба

Противопоказания

Не принимайте препарат Дельтиба:

- если у Вас есть аллергия на деламанид или другие компоненты препарата (перечисленные в разделе 6 листка-вкладыша);
- если в Вашей крови существенно снижена концентрация альбумина (менее 2,8 г/дл);
- если Вы принимаете лекарства, которые в значительной степени индуцируют (т.е. активируют) фермент печени под названием СYP3A4 (например, рифампицин, карбамазепин).

Особые указания и меры предосторожности

Перед приемом препарата Дельтиба проконсультируйтесь с лечащим врачом.

Возможно, что до начала приема препарата или во время лечения Ваш врач будет проверять электрическую активность вашего сердца при помощи аппарата для снятия электрокардиограммы (ЭКГ). Также Ваш врач может назначать Вам анализы крови для проверки концентрации некоторых минералов и белков, что очень важно для работы вашего сердца.

Сообщите врачу, если у Вас имеется одно из следующих состояний:

- у Вас сниженная концентрация альбумина, калия, магния или кальция в крови;
- у Вас имеются проблемы со стороны сердца, такие, как замедление сердечного ритма (брадикардия) или в прошлом Вы перенесли сердечный приступ (инфаркт миокарда);

- у Вас имеется состояние, называемое «врожденный синдром удлинения интервала QT», серьезное заболевание сердца или нарушение сердечного ритма;
- у Вас имеются заболевания печени или тяжелые заболевания почек;
- у Вас вирус иммунодефицита (ВИЧ).

Дети и подростки

Не давайте препарат детям и подросткам с массой тела менее 30 кг, вследствие риска неэффективности и вероятной небезопасности.

Другие препараты и препарат Дельтиба

Сообщите лечащему врачу если Вы принимаете, недавно принимали или можете начать принимать какие-либо другие препараты:

- лекарства для лечения нарушений сердечного ритма (например, амиодарон, дизопирамид, дофетилид, ибутилид, прокаинамид, хинидин, гидрохинидин, соталол);
- лекарства для лечения нарушений нервной системы (например, фенотиазины, сертиндол, сультоприд, хлорпромазин, галоперидол, мезоридазин, пимозид, тиоридазин) или депрессии;
- некоторые антимикробные препараты (например, эритромицин, кларитромицин);
- моксифлоксацин, спарфлоксацин;
- бедаквилин;
- противогрибковые лекарства, производные триазола (например, флуконазол, итраконазол, вориконазол);
- пентамидин;
- саквинавир;
- определенные лекарства для лечения аллергических реакций без седативного эффекта (например, терфенадин, астемизол, мизоластин);
- определенные лекарства для лечения малярии (например, галофантрин, хинин, хлорокин, артесунат/амодиахин, дигидроартемисинин/ пиперахин);
- любое из следующих лекарств: цизаприд (для лечения заболеваний желудка), дроперидол (применяется против рвоты и мигрени), домперидон (против тошноты и рвоты), дифеманила метилсульфат (для лечения заболеваний желудка или чрезмерной потливости), пробукол (снижает уровень холестерина в крови), левометадил или метадон (для лечения опиатной зависимости), алкалоиды барвинка

(противораковый препарат) или мышьяка триоксид (применяется для лечения определенных типов лейкозов);

- лекарства против ВИЧ, содержащие лопинавир/ритонавир.

В этих случаях риск развития нарушений сердечного ритма может быть повышен.

Беременность и грудное вскармливание

Если Вы беременны или кормите грудью, думаете, что забеременели или планируете беременность, перед началом применения препарата проконсультируйтесь с лечащим врачом. Дельтиба может повредить развивающемуся в утробе матери ребенку. Обычно этот препарат не рекомендуется для применения во время беременности. Врач оценит пользу для вашего здоровья и риск для ребенка, связанные с приемом Дельтибы во время беременности.

Неизвестно, проникает ли деламанид в грудное молоко у человека. Кормление грудью во время лечения препаратом Дельтиба не рекомендуется.

Управление транспортными средствами и работа с механизмами

Предполагается, что препарат Дельтиба оказывает умеренное влияние на способность к управлению транспортными средствами и работу с механизмами. Если у Вас развиваются побочные эффекты, которые могут повлиять на концентрацию внимания и реакцию, не следует водить автомобиль или работать с механизмами.

Препарат содержит лактозы моногидрат

Если Ваш врач сказал Вам, что у Вас непереносимость некоторых сахаров, обратитесь к лечащему врачу, прежде чем принимать этот лекарственный препарат.

3. Прием препарата Дельтиба

Всегда принимайте препарат в полном соответствии с рекомендациями лечащего врача.

При появлении сомнений посоветуйтесь с лечащим врачом.

Рекомендуемая доза препарата:

Взрослые, подростки и дети с массой тела от 50 кг и более: 100 мг (две таблетки), два раза в сутки (утром и вечером) на протяжении 24 недель.

Дети с массой тела от 30 кг (включительно) до 50 кг: 50 мг (одна таблетка) два раза в сутки (утром и вечером) на протяжении 24 недель.

Таблетки следует принимать во время еды или сразу после еды. Запивайте таблетки водой.

Если Вы приняли препарата Дельтиба больше, чем следовало

Если Вы приняли больше таблеток, чем Вам было назначено, обратитесь к своему врачу или в местную поликлинику или больницу.

Не забудьте взять с собой упаковку лекарства, чтобы врачам было понятно, какое лекарство Вы приняли.

Если Вы забыли принять препарат Дельтиба

Если Вы пропустили дозу, примите препарат сразу, как вспомните об этом. Однако если Вы вспомнили о лекарстве почти в то время, когда нужно принять следующую дозу, то не принимайте пропущенную дозу. Не принимайте двойную дозу с целью компенсировать пропущенный прием таблеток.

Если Вы прекратите прием препарата Дельтиба

ЗАПРЕЩАЕТСЯ прекращать прием таблеток без указания лечащего врача. Если Вы закончите лечение слишком рано, бактерии вновь начнут развиваться и станут устойчивыми к деламаниду.

При наличии вопросов по применению препарата обратитесь к лечащему врачу.

4. Возможные нежелательные реакции

Подобно всем лекарственным препаратам Дельтиба может вызывать нежелательные реакции, однако они возникают не у всех.

При возникновении следующих серьезных нежелательных реакций, включая и результаты исследований, следует сразу прекратить прием препарата и немедленно обратиться за медицинской помощью.

Серьезные нежелательные реакции, которые очень часто наблюдались при приеме препарата Дельтиба (могут возникать более чем у 1 человека из 10):

- Боль в верхней части живота
- Удлинение интервала QT на электрокардиограмме
- Снижение количества калия ниже нормы в анализе крови (гипокалиемия)

Серьезные нежелательные реакции, которые часто наблюдались при приеме препарата Дельтиба (могут возникать не более чем у 1 человека из 10):

- Психоз (психотическое расстройство)
- Кровь в моче (гематурия)
- Боль в груди

- Боль в животе
- Боль в нижней части живота

Серьезные нежелательные реакции, которые нечасто наблюдались при приеме препарата Дельтиба (могут возникать не более чем у 1 человека из 100):

- Появление синяков (гематома)
- Бредовое расстройство с бредом преследования
- Повышение кровяного давления выше нормы (гипертензия)
- Отсутствие мочеиспускания в течение длительного времени (задержка мочи)
- Кашель с выделениями красного цвета (кровохарканье)
- Ощущение «лишнего удара» сердца, выбивающегося из привычного ритма, также определяется на электрокардиограмме (желудочковая экстрасистолия)
- Снижение количества тромбоцитов в крови ниже нормы (тромбоцитопения)

Следующие нежелательные реакции считаются несерьезными, но могут проявляться по-разному у каждого конкретного пациента и не исключают необходимость консультации с врачом.

К нежелательным реакциям, очень часто наблюдавшимся при приеме препарата Дельтиба (могут возникать более чем у 1 человека из 10), относятся следующие:

- Увеличение количества ретикулоцитов выше нормы в анализе крови (ретикулоцитоз)
- Сниженный аппетит
- Содержание мочевой кислоты в крови выше нормы (гиперурикемия)
- Бессонница
- Головокружение
- Головная боль
- Ощущение покалывания, жжения, пощипывания или онемения кожи (парестезия)
- Непроизвольные, быстрые, ритмичные колебательные движения частей тела или всего тела (тремор)
- Рвота
- Понос (диарея)
- Тошнота
- Ощущение нервно-психической слабости/утомляемости (астения)

К нежелательным реакциям, часто наблюдавшимся при приеме препарата Дельтиба (могут возникать не более чем у 1 человека из 10), относятся следующие:

- Снижение количества эритроцитов и гемоглобина в крови ниже нормы (анемия)
- Увеличение количества эозинофилов в крови выше нормы (эозинофилия)
- Повышение уровня триглицеридов в крови выше нормы (гипертриглицеридемия)
- Возбужденное состояние психики (ажитация)
- Тревога
- Тревожное расстройство
- Депрессия
- Сниженное настроение
- Состояние беспокойства
- Ощущение онемения, покалывания или боли в руках или ногах (периферическая нейропатия)
- Сонливость
- Снижение чувствительности к раздражителям (гипестезия)
- Боль в ухе
- Болезненная чувствительность глаза к свету (фотофобия)
- Воспаление желудка, определяемое на гастроскопии (гастрит)
- Запор
- Ощущения дискомфорта/переполненности в верхне-средней области живота (диспепсия)
- Неприятные ощущения в животе
- Появление высыпания и/или покраснения кожи, иногда сопровождающееся зудом (дерматит)
- Быстрое появление зудящих волдырей бледно-розового цвета на коже (крапивница)
- Зудящая сыпь на коже
- Зуд кожи
- Сыпь на коже
- Плоские и бугорковые поражения кожи (макуло-папулезная сыпь)
- Угревая сыпь (акне)
- Повышенная потливость (гипергидроз)
- Одышка
- Кашель
- Боль в ротоглотке
- Раздражение горла

- Сухость в горле
- Обильные выделения из носа (ринорея)
- Повышение температуры тела (пирексия)
- Общее недомогание
- Чувство дискомфорта в груди
- Отек любой видимой части тела (периферический отек)
- Повышение уровня кортизола выше нормы в анализе крови (повышение уровня кортизола в крови)
- Остеохондроз
- Мышечная слабость
- Боль в мышцах и костях
- Боль в пояснице
- Боль в конечности

К нежелательным реакциям, нечасто наблюдавшимся при приеме препарата Дельтиба (могут возникать не более чем у 1 человека из 100), относятся следующие:

- Односторонние герпетические высыпания на коже с сильным болевым синдромом (опоясывающий лишай)
- Ощущение сухости в глазу (сухой глаз)
- Повышение кровяного давления выше нормы (гипертензия)
- Снижение кровяного давления ниже нормы (гипотензия)
- Воспалительное (грибковое) поражение ротовой полости и глотки (кандидоз ротовой полости и глотки)
- Образование цветных пятен на коже, сопровождающееся её шелушением (отрубевидный лишай)
- Снижение количества лейкоцитов в крови ниже нормы (лейкопения)
- Обезвоживание организма (дегидратация)
- Снижение уровня кальция в крови ниже нормы (гипокальциемия)
- Повышение уровня холестерина в крови выше нормы (гиперхолестеринемия)
- Агрессия
- Приступ резко выраженной тревоги или паники, которые не ограничены определенной ситуацией или обстоятельствами (паническое расстройство)
- Расстройство приспособительных реакций психики (нарушение адаптации с подавленным настроением)

- Невроз
- Сниженное настроение (дисфория)
- Психическое нарушение
- Поверхностный сон, частое пробуждение (нарушение сна)
- Повышенное половое влечение (либидо повышенное)
- Болезненное состояние, характеризующееся медлительностью, вялостью, усталостью (апатичность)
- Нарушение поддержания равновесия
- Боль, возникающая по ходу какого-либо нерва (радикулярная боль)
- Низкое качество сна
- Воспаление в мембране, покрывающей белую часть глаза, из-за аллергии (аллергический конъюнктивит)
- Постоянный шум в ухе при отсутствии звуковых раздражителей (тиннитус)
- Боль в суставе/суставах (артралгия)
- Боль в мышце/мышцах (миалгия)
- Нарушение проведения импульса от предсердия к желудочку сердца (обычно выявляется по результатам электрокардиографии, но может ощущаться как перебой в работе сердца (атриовентрикулярная блокада 1 степени))
- Дополнительное сокращение сердца, обычно видимое на электрокардиограмме, но может ощущаться как перебой в работе сердца (суправентрикулярная экстрасистолия)
- Снижение артериального давления крови ниже нормы (гипотензия)
- Ощущение временного «прилива» жара к какой-либо части тела (прилив жара)
- Ощущение сердцебиения
- Нарушение процесса глотания (дисфагия)
- Ощущение покалывания, жжения, пощипывания или онемения в ротовой полости (парестезия ротовой полости)
- Болезненность живота
- Нарушение функции печени
- Выпадение волос (алопеция)
- Зуд или покраснение кожи в том числе у корней волос (эозинофильный пустулезный фолликулит)
- Кожный зуд по всей поверхности тела

- Ограниченное интенсивное покраснение кожи (сыпь эритематозная)
- Болезненное мочеиспускание (дизурия)
- Повышенная потребность мочиться по ночам (никтурия)
- Ощущение жара
- Снижение сегмента ST на электрокардиограмме
- Превышение нормы показателей крови, связанных с функцией печени, желчевыводящей системы или поджелудочной железы (повышение уровня трансаминаз, повышение уровня гаммаглутамилтрансферазы)
- Отклонение от нормы показателей свертывание крови (удлинение активированного частичного тромбoplastинового времени)
- Снижение уровня кортизола ниже нормы в анализе крови (понижение уровня кортизола в крови)
- Повышение кровяного давления

Сообщение о нежелательных реакциях

Если у Вас возникают какие-либо нежелательные реакции, проконсультируйтесь с врачом или медицинской сестрой. К ним также относятся любые нежелательные реакции, не указанные в листке-вкладыше. Вы также можете сообщить о нежелательных реакциях напрямую (см. ниже). Сообщая о нежелательных реакциях, Вы помогаете получить больше сведений о безопасности препарата.

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор)

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

Телефон: +7 (499) 578-02-20, +7 (800) 550-99-03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт: <https://roszdravnadzor.gov.ru>

5. Хранение препарата Дельтиба

Храните препарат в недоступном для детей месте так, чтобы ребенок не мог увидеть его.

Не применяйте препарат после истечения срока годности (срока хранения), указанного на картонной упаковке или блистере после слов «Годен до:». Датой истечения срока годности является последний календарный день указанного месяца.

Хранить при температуре не выше 25 °С. Хранить в оригинальной упаковке для защиты от воздействия влаги.

Не выбрасывайте препарат в канализацию или вместе с бытовыми отходами. Уточните у сотрудника аптеки, как следует утилизировать (уничтожить) препарат, который больше не потребуется. Эти меры позволят защитить окружающую среду.

6. Содержимое упаковки и прочие сведения

Препарат Дельтиба таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 50 мг, содержит

Действующим веществом является деламанид.

Каждая таблетка содержит 50 миллиграммов деламанида.

Прочими ингредиентами (вспомогательными веществами) являются гипромеллозы фталат, повидон, рацемическая смесь всех изомеров α -токоферола, целлюлоза микрокристаллическая, натрия крахмалгликолят, кармеллоза кальция, диоксид кремния коллоидный, магния стеарат, моногидрат лактозы, гипромеллоза, макрогол 8000, диоксид титана, тальк, краситель железа оксид желтый (E172).

Внешний вид препарата Дельтиба и содержимое его упаковки

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 50 мг.

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

По 8 таблеток в алюминий/алюминиевый блистер. По 6 блистеров вместе с инструкцией по медицинскому применению (листок-вкладыш) помещают в пачку картонную.

Держатель регистрационного удостоверения

АО «Р-Фарм», Россия

Москва, ул. Берзарина, д. 19, корпус 1

Тел.: +7 (495) 956-79-37

+7 (495) 956-79-38

Email: info@rpharm.ru

Производитель

Оцука Фармасьютикал Ко., Лтд, Япония

779-0195 Токусима, Итано-гун, Итано-те, Мацутани, Сиситоки, Минами, 13

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 11.04.2023 № 6892
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0008)

Для получения любой информации по данному лекарственному препарату обращайтесь к держателю регистрационного удостоверения.

Листок-вкладыш пересмотрен

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

▼ Данный лекарственный препарат подлежит дополнительному мониторингу. Это позволит быстро выявить новую информацию по безопасности. Мы обращаемся к работникам 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, покрытая пленочной оболочкой, содержит 50 мг деламанида.

Вспомогательные 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 пациентов, 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. и 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.

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста (>65 лет)

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

Пациенты с нарушением функции почек

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 нарушением функции печени

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

Безопасность и эффективность препарата Дельтиба у детей с массой тела менее 30 кг не установлены. Имеющиеся в настоящее время данные описаны в разделах 4.8., 5.1. и 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 CYP3A (например, карбамазепин).

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Отсутствуют данные по продолжительности терапии деламанидом более 24 недель подряд (см. раздел 4.2.).

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 деламанида в составе комбинированного режима лечения туберкулеза, вызванного лекарственно-чувствительными штаммами *M. tuberculosis*.

Устойчивость к деламаниду

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

Удлинение интервала QT

У пациентов, получавших деламанид, 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. ниже пункт «Общие рекомендации»).

Общие рекомендации

Рекомендуется регистрировать электрокардиограмму (ЭКГ) до начала лечения и затем ежемесячно в течение всего курса лечения деламанидом. Если перед приемом первой дозы деламанида или во время лечения наблюдается QTсF >500 мс, лечение деламанидом не начинают или отменяют препарат. Если во время лечения деламанидом 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 деламанидом, если возможная польза от его применения не превышает потенциальные риски. Такие пациенты нуждаются в очень частом мониторинге ЭКГ в течение всего периода лечения деламанидом.

- 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 гипомagneмия.
- 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, артезунат/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 деламаид.

Деламаид противопоказан пациентам с концентрацией альбумина <2,8 г/дл (см. раздел 4.3.). Пациентам, начавшим прием деламаида 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 деламаида.

Одновременное применение с мощными ингибиторами изофермента CYP3A4

Применение деламаида вместе с мощным ингибитором изофермента CYP3A (лопинавир/ритонавир) сопровождалось повышением экспозиции метаболита DM-6705 на 30%, чему сопутствовало удлинение интервала QTc. Следовательно, если необходимо назначить деламаид одновременно с каким-либо мощным ингибитором изофермента CYP3A, рекомендуется очень частый мониторинг ЭКГ на протяжении всего периода приема деламаида.

Одновременное применение деламаида 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 деламаидом.

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

Вспомогательные вещества

Дельтиба, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 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 средств на препарат Дельтиба

Индукторы цитохрома P450 3A4

В клинических исследованиях по оценке лекарственного взаимодействия на здоровых участниках установлено, что экспозиция деламаида снижается до 45% через 15 дней приема мощного индуктора изофермента CYP3A4 (рифампицин 300 мг в сутки) совместно с деламаидом (200 мг в сутки). Не наблюдалось клинически значимого снижения экспозиции деламаида при совместном его приеме в дозе 100 мг x 2 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 деламаид в режиме монотерапии (100 мг x 2 раза в сутки) и в комбинации с тенофовира дизопроксил (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 деламаида не изменялась (<25% разницы), но несколько повышалась при совместном применении с антиретровирусным препаратом, содержащим лопинавир/ритонавир.

Влияние деламаида на другие лекарственные препараты

В исследованиях *in vitro* установлено, что деламаид не ингибирует изоферменты CYP450. Результаты исследований *in vitro* показали, что деламаид 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 деламаида в просвете кишечника может значительно превышать указанные выше показатели, существует вероятность влияния деламаида 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 2 р/сут) и в сочетании с тенофовира дизопроксил (245 мг 1 р/сут), лопинавиром/ритонавиром (400/100 мг 1 р/сут) на 14 дней и эфавирензом (600 мг 1 р/сут) 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 деламанид/метаболиты в грудное молоко человека. Имеющиеся фармакокинетические/токсикологические данные, полученные на животных, показали, что деламанид 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

Деламанид не оказывает влияния на фертильность самцов и самок животных (см. раздел 5.3.). Отсутствуют клинические данные относительно влияния деламанида 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 к управлению транспортными средствами и работу 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 (27,6%), бессонница (27,3%), головокружение (22,4%), ощущение шума в ушах (16,5%), гипокалиемия (16,2%), гастрит (15,0%), снижение аппетита и астения (11,3%).

Табличное резюме нежелательных реакций

Перечень нежелательных реакций приведен на основе данных двух двойных слепых плацебо-контролируемых исследований (деламанид в сочетании с ОБСТ). 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 $\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10\ 000$) и «частота неизвестна». В каждой категории частоты нежелательные реакции представлены по убыванию серьезности.

Таблица. Нежелательные лекарственные реакции на деламанид.

Системно-органный класс	Класс частоты		
	Нечасто	Часто	Очень часто
Инфекции и инвазии	Опоясывающий лишай Орофарингеальный кандидоз Отрубевидный лишай*	-	-
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	Лейкопения Тромбоцитопения	Анемия* Эозинофилия*	Ретикулоцитоз
Нарушения метаболизма и питания	Обезвоживание Гипокальциемия Гиперхолестеринемия	Гипертриглицеридемия	Гипокалиемия Снижение аппетита Гиперурикемия*
Психические нарушения	Агрессия Бредовое расстройство с бредом преследования Паническое расстройство	Психотическое расстройство Ажитация	Бессонница

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 11.04.2023 № 6892

(последовательность 0008)

	Расстройство адаптации с подавленным настроением Невроз Дисфория Психологическое расстройство Расстройство сна Повышенное либидо *	Тревожность и тревожное расстройство Депрессия Сниженное настроение Беспокойство Галлюцинации	
Нарушения со стороны нервной системы	Летаргия Нарушение поддержания равновесия Корешковая боль Низкое качество сна	Нейропатия периферическая Сонливость* Гипестезия	Головокружение* Головная боль Парестезия Тремор
Нарушения со стороны органа зрения	Аллергический конъюнктивит*	Сухой глаз* Фотофобия	
Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта		Боль в ухе	Тиннитус
Нарушения со стороны сердца	AV блокада I степени Желудочковые экстрасистолы* Суправентрикулярные экстрасистолы		Сердцебиение
Нарушения со стороны сосудов		Гипертензия Гипотензия Гематома* Прилив жара*	-
Нарушения со стороны органов дыхания, грудной клетки и средостения		Одышка Кашель Боль в ротоглотке Раздражение горла Сухость в горле* Ринорея*	Кровохарканье
Желудочно-кишечные нарушения	Дисфагия Парестезия ротовой полости Болезненность живота*	Гастрит* Запор* Боль в животе Боль в нижней части живота Диспепсия Дискомфорт в животе	Рвота Диарея* Тошнота Боль в верхней части живота
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	Нарушение функции печени	-	-
Нарушения со стороны кожи и подкожной клетчатки	Алопеция* Эозинофильный пустулезный фолликулит* Генерализованный зуд* Сыпь эритематозная	Дерматит Крапивница Сыпь зудящая* Зуд* Сыпь макулопапулезная* Сыпь* Угри Гипергидроз	-
Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани		Остеохондроз Мышечная слабость Скелетно-мышечная боль* Боль в боку Боль в конечности	Артралгия* Миалгия*

Нарушение со стороны почек и мочевыводящих путей	Задержка мочи Дизурия* Никтурия	Гематурия*	(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0008)
Общие нарушения и реакции в месте введения	Ощущение жара	Пирексия* Боль в груди Недомогание Чувство дискомфорта в груди* Периферический отек*	Астения
Лабораторные и инструментальные данные	Депрессия сегмента ST электрокардиограммы Повышение уровня трансаминаз* Удлинение активированного частичного тромбопластинового времени* Повышение уровня гамма-глутамилтрансферазы* Снижение уровня кортизола в крови Повышение артериального давления	Повышение уровня кортизола	Удлинение интервала QT на электрокардиограмме

* Частота данных явлений была ниже в группе лечения деламанидом в сочетании с ОБСТ, по сравнению с группой плацебо в сочетании с ОБСТ.

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% (0/160) - 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 по 100 мг x 2 раза в сутки + ОБСТ, частота данного явления составила 8,1% (категория частоты - «часто»), а у пациентов, получавших плацебо + ОБСТ - 6,3%.

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%).

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 (499) 578-02-20, +7 (800) 550-99-03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт: <https://roszdravnadzor.gov.ru>

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 x 2 раза в сутки (т.е. всего 400 мг) сравним с общим профилем безопасности у пациентов, принимающих препарат в рекомендованной дозе 100 мг x 2 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: средства, активные в отношении микобактерий; противотуберкулезные средства; другие противотуберкулезные средства.

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 7Н11, то рекомендованный эпидемиологический предел (ЕСОFF) и критерии интерпретации для испытания чувствительности для деламанида включают:

ЕСОFF: 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 2 р/сут + 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 2 р/сут, был короче, чем в группе, получавшей плацебо.

Во втором исследовании (Исследование 213) деламанид назначали внутрь по 100 мг 2 р/сут + оптимизированный базовый режим на 2 месяца с последующим приемом по 200 мг 1 р/сут 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 посева 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 посева были отрицательными, в противном случае результат считался положительным). Оба анализа показали, что медиана времени до ККМ в группе, получавшей деламанид + ООР, 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 базовый 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 DV-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 антимикробного 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.

Особые группы пациентов

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.

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.

Лица пожилого возраста

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).

5.2.6. Фармакокинетическая-фармакодинамическая зависимость

При назначении деламанида перорально 2 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.

Дети

Исследования для оценки фармакокинетики деламанида у детей и подростков <18 лет не завершены, данные по безопасности и эффективности применения деламанида у педиатрических пациентов еще не установлены.

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 пенные 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,
Тальк,
Краситель железа оксид желтый (E172).

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 первичной упаковки

По 8 таблеток в алюминий/алюминиевый блистер. По 6 блистеров вместе с инструкцией по медицинскому применению (листок-вкладыш) помещают в пачку картонную.

6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата или работы с ним

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 11.04.2023 № 6892
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0008)

Весь неиспользованный остаток лекарственного средства или отходы подлежат утилизации в соответствии с местными нормативными требованиями.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация

АО «Р-Фарм», г. Москва, ул. Берзарина, д. 19, корп. 1

Тел.: +7 (495) 956-79-37

+7 (495) 956-79-38

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

Тел.: +7 (495) 956-79-37

+7 (495) 956-79-38

info@rpharm.ru

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первичной регистрации -

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата Дельтиба доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» <http://www.eaeunion.org/>