

**Резюме Плану управління ризиками для громадськості
ДЕЛЬТІБА® (деламагід) – версія 5.1**

**РЕЗЮМЕ ПЛАНУ УПРАВЛІННЯ РИЗИКАМИ ДЛЯ ГРОМАДСЬКОСТІ
для лікарського засобу
ДЕЛЬТІБА® (ДЕЛАМАНІД) – ВЕРСІЯ 5.1**

Це короткий опис плану управління ризиками (ПУР) для ДЕЛЬТІБА®. ПУР детально описує важливі ризики ДЕЛЬТІБА®, як ці ризики можна мінімізувати та як буде отримано більше інформації про ризики та відсутньої інформації щодо ДЕЛЬТІБА®.

Інструкція для медичного застосування лікарського засобу ДЕЛЬТІБА® надає медичним працівникам і пацієнтам важливу інформацію про те, як слід використовувати ДЕЛЬТІБА®.

Нові важливі проблеми або зміни до поточних буде включено в оновлення ПУР ДЕЛЬТІБА®.

I. ЛІКАРСЬКИЙ ЗАСІБ ТА МЕТА ЙОГО ЗАСТОСУВАННЯ

ДЕЛЬТІБА® застосовується в складі належного режиму комбінованої терапії легеневої форми мультирезистентного туберкульозу (МРТБ) у дорослих пацієнтів (віком від 18 років) та дітей із масою тіла від 30 кг, якщо застосування інших схем лікування неможливе через резистентність або непереносимість (див. Інструкцію для медичного застосування лікарського засобу для повного показання). ДЕЛЬТІБА® містить деламагід як активну речовину, і його вводять перорально.

II. РИЗИКИ, ПОВ'ЯЗАНІ З ЛІКАРСЬКИМ ЗАСОБОМ, ЗАХОДИ З МІНІМІЗАЦІЇ РИЗИКІВ ТА ПОДАЛЬШОЇ ХАРАКТЕРИСТИКИ РИЗИКІВ

Важливі ризики ДЕЛЬТІБА® разом із заходами щодо мінімізації таких ризиків і пропонованими дослідженнями, щоб дізнатися більше про ризики ДЕЛЬТІБА®, викладені нижче.

Заходами для мінімізації ризиків, виявлених для лікарських засобів, можуть бути:

- Конкретна інформація, така як попередження, запобіжні заходи та поради щодо правильного використання, в інструкції для медичного застосування лікарського засобу для пацієнтів та медичних працівників;
- Важливі поради щодо упаковки ліків;
- Дозволений розмір упаковки – кількість лікарського засобу в упаковці вибирається таким чином, щоб ліки використовувалися правильно;
- Юридичний статус лікарського засобу – спосіб, у який ліки постачаються пацієнту (наприклад, за рецептом або без нього), може допомогти мінімізувати його ризики.

Разом ці заходи становлять звичайні *заходи з мінімізації ризиків*.

На додаток до цих заходів, інформація про побічні реакції постійно збирається та регулярно аналізується, включаючи оцінку ПОЗБ, щоб у разі необхідності можна було вжити негайних заходів. Ці заходи є *звичайними заходами з фармаконагляду*.

Якщо важлива інформація, яка може вплинути на безпечне використання ДЕЛЬТІБА®, ще недоступна, вона вказана в розділі «Відсутня інформація» нижче.

Резюме Плану управління ризиками для громадськості ДЕЛЬТІБА® (деламагід) – версія 5.1

II.A ПЕРЕЛІК ВАЖЛИВИХ РИЗИКІВ ТА ВІДСУТНЬОЇ ІНФОРМАЦІЇ

Важливими ризиками, пов'язаними з лікарським засобом ДЕЛЬТІБА®, є ризики, які потребують спеціальних заходів з управління ризиками, спрямованих на подальше вивчення або мінімізацію ризику, з метою безпечного застосування лікарського препарату. Важливі ризики поділяють на ідентифіковані та потенційні.

Ідентифікованими ризиками вважаються такі, для яких є достатньо доказів при наявності зв'язку з застосуванням лікарським засобом ДЕЛЬТІБА®.

Потенційні ризики – це проблеми, зв'язок яких з застосуванням цього препарату можливий (з урахуванням наявних даних), але цей зв'язок поки що не встановлений і потребує подальшого вивчення.

Відсутня інформація – це інформація про безпеку лікарського препарату, якої бракує на даний час, і яку необхідно зібрати.

Перелік важливих ризиків та відсутньої інформації	
Важливі ідентифіковані ризики	Подовження інтервалу QT
Важливі потенційні ризики	Порушення з боку печінки
Відсутня інформація	Немає

II.B резюме важливих ризиків

Подовження інтервалу QT	
Докази зв'язку ризику з лікарським препаратом	<p>У пацієнтів, які отримували деламагід, спостерігалось подовження інтервалу QT. Це подовження повільно збільшується протягом перших 6-10 тижнів лікування та залишається стабільним після цього. Подовження інтервалу QTc дуже тісно корелює з основним метаболітом деламагіду DM-6705. Альбумін плазми та CYP3A4 регулюють утворення та метаболізм DM-6705 відповідно.</p> <p>У плацебо-контрольованому дослідженні 242-07-204 у пацієнтів із МРТБ, які отримували 100 мг деламагіду двічі на день, середнє скориговане на плацебо збільшення QTcF порівняно з початковим рівнем становило 7,6 мс через 1 місяць і 12,1 мс через 2 місяці. Три відсотки (3%) пацієнтів відчули збільшення на 60 мс або більше в певний момент під час випробування 242-07-204, а в 1 пацієнта інтервал QTcF був >500 мс.</p> <p>У дослідженні 242-09-213 максимальне середнє скориговане значення плацебо для QTcF досягло 5,9 мсек.</p> <p>У дослідженні 242-12-232, педіатричному клінічному дослідженні за участю 37 пацієнтів віком 0-17 років, проведеному для визначення фармакокінетики та оцінки безпеки та переносимості деламагіду (тривалість лікування 10 днів), не було клінічно значущих відмінностей у середньому зміні від вихідного рівня для різних параметрів ЕКГ у вікових групах. Середня зміна QTcF від вихідного рівня досягла 4,4 мс на 10-й день.</p> <p>Випробування 242-12-233 (тривалість лікування 6 місяців) є відкритим продовженням випробування 242-12-232 і завершено та проаналізовано в усіх вікових групах (0-17 років). У дослідженні 242-12-233 оцінка ЕКГ не виявила клінічно значущого впливу деламагіду на інтервали QT. Жоден суб'єкт не зазнав нових змін QTcF > 480 мс, а зміни QTcF > 450 мс спостерігалися у 5/36 (13,8 %) суб'єктів. Однак слід враховувати невеликий розмір вибірки з 37 пацієнтів віком від 0 до 17 років, а також відсутність контрольної групи для порівняння відносного ефекту QT.</p>
Фактори ризику і групи ризику	<ul style="list-style-type: none">• Подовжений інтервал QTc, напр. вроджений синдром подовженого інтервалу QT• Жіноча стать; похилий вік• Захворювання серця (брадикардія, серцеві аритмії, застійна серцева недостатність)

Резюме Плану управління ризиками для громадськості ДЕЛЬТІБА® (деламагід) – версія 5.1

Подовження інтервалу QT	
	<ul style="list-style-type: none"> • Гіпокаліємія, гіпомагніємія, гіпокальціємія • Комбінації препаратів (препарати, що подовжують інтервал QT) • Тяжка печінкова недостатність • Гіпоальбумінемія • Зловживання алкоголем • Запущена ВІЛ-інфекція
Заходи з мінімізації ризиків	<p><u>Регулярні заходи з мінімізації ризиків:</u></p> <p>Інструкція для медичного застосування Розділи «Особливості застосування», «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій», «Передозування», «Побічні реакції»</p> <p>Рекомендації щодо електрокардіограми перед початком лікування та щомісяця протягом повного курсу лікування деламагідом містяться в Інструкції для медичного застосування. Крім того, рекомендується не розпочинати лікування пацієнтів зі специфічними серцевими факторами ризику, якщо не вважається, що можлива користь деламагіду переважає потенційні ризики.</p> <p>Умова відпуску: за рецептом.</p> <p><u>Додаткові заходи з мінімізації ризиків:</u></p> <p>Немає.</p>
Додаткові заходи фармаконагляду	<p><u>Додаткові заходи з фармаконагляду:</u></p> <p>Дослідження endTB (NCT02754765) надасть додаткову інформацію про профіль безпеки деламагіду при застосуванні в різних комбінаціях схем лікування. Дослідження оцінюватиме частку пацієнтів в експериментальних групах із подовженням інтервалу QTc >60 мс від вихідного рівня або інтервалом QTc >500 мс через 73 тижні порівняно з пацієнтами в контрольній групі як вторинну кінцеву точку.</p> <p>Див. розділ П.С цього резюме для огляду плану розвитку після реєстрації.</p>

Порушення з боку печінки	
Докази зв'язку ризику з лікарським препаратом	<p>Розлади печінки є добре відомими ускладненнями туберкульозу, і деякі препарати, які використовуються як частина схем лікування МРТБ, мають добре встановлені побічні ефекти з боку печінки. Загальна частота побічних реакцій, пов'язаних із захворюваннями печінки або вказуючих на них, у клінічних дослідженнях деламагіду була дуже низькою, без жодних ознак різниці з плацебо або будь-якої залежності від дози. Крім того, не було жодних доклінічних доказів гепатотоксичного ефекту, а також не було жодного сигналу в лабораторних показниках пошкодження клітин печінки або холестатичної хвороби.</p> <p>У випадках з побічними явищами, пов'язаними з функцією печінки, у яких не можна повністю виключити причинно-наслідковий зв'язок із деламагідом, існували інші фактори, включаючи основне захворювання та супутнє лікування, які могли зіграти причинну роль у подіях. Клінічні та доклінічні дані не надають жодних доказів, які б підтверджували причинно-наслідковий зв'язок деламагіду даних явищ.</p> <p>У дослідженні 242-09-213 ТЕАЕ, що стосуються гепатобіліарних розладів, були подібними в усіх групах лікування. Лабораторні показники, що стосуються тестів функції печінки, отримані під час цього дослідження, також не показали жодних суттєвих відмінностей між групами лікування.</p> <p>Частота розладів печінки у фазі 1 відкритого багатодозового педіатричного дослідження (дослідження 242-12-232) 37 пацієнтів віком 0-17 років була низькою з одноразовим випадком у 1 пацієнта (1/37, 2,7%) у групі 4 (від 0 до 2 років).</p>

Резюме Плану управління ризиками для громадськості ДЕЛЬТІБА® (деламагід) – версія 5.1

Порушення з боку печінки	
	Випробування 242-12-233 є відкритим розширенням випробування 242-12-232 і завершується для всіх вікових груп (0-17 років). Випадки включали 1 випадок подовження активованого часткового тромбoplastинового часу, підвищення аланінамінотрансферази, підвищення печінкового ферменту; і 3 випадки, кожна з яких пов'язана з збільшенням тесту функції печінки та подовженням протромбінового часу.
Фактори ризику і групи ризику	Незважаючи на те, що схема прийому кількох препаратів призводить до медикаментозного ураження печінки, похилий вік, гіпоальбумінемія та вживання алкоголю, а також прогресуючий стан захворювання, як було показано, є незалежними факторами ризику захворювань печінки (зокрема медикаментозного захворювання печінки) у пацієнтів з туберкульозом легень.
Заходи з мінімізації ризику	<u>Рутинні заходи з мінімізації ризику:</u> Інструкція для медичного застосування Розділ «Фармакологічні властивості. Фармакокінетика.», «Особливості застосування». Умова відпуску: за рецептом. <u>Додаткові заходи з мінімізації ризиків:</u> Немає.
Додаткова діяльність фармаконагляду	<u>Додаткова діяльність фармаконагляду:</u> Дослідження endTB (NCT02754765) надасть додаткову інформацію про профіль безпеки деламагіду при застосуванні в різних комбінаціях схем лікування. Дослідження оцінюватиме частку пацієнтів із побічними явищами 3-го або вищого ступеня або з побічними явищами будь-якого ступеня в експериментальних групах і в контрольній групі як вторинну кінцеву точку. Див. розділ П.С цього резюме для огляду плану розвитку після реєстрації.

П.С ПЛАН ПІСЛЯРЕЄСТРАЦІЙНОГО РОЗВИТКУ

П.С.1 Дослідження, які є умовами отримання реєстраційного посвідчення

endTB – Оцінка нещодавно схвалених препаратів для лікування мультирезистентного туберкульозу

Опис: для подальшого вивчення використання деламагіду в різних схемах комбінованого лікування, а також безпеки, Власник дозволу повинен надати результати дослідження endTB (Оцінка нещодавно схвалених препаратів для мультирезистентного ТБ), рандомізованого контрольованого дослідження фази III у дорослих і підлітків із мультирезистентним туберкульозом, проведений організацією «Лікарі без кордонів», включаючи додатковий аналіз даних з акцентом на оцінці деламагіду на основі узгодженого плану статистичного аналізу.

Термін завершення: 2 квартал 2025 р.

П.С.2 Інші дослідження з плану розробки в післяреєстраційному періоді

В Україні немає поточних досліджень.