

Information für Ärzte

Deltyba® ▼ (Delamanid): Behandlungsleitfaden für Ärzte

Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt „Pharmakovigilanz bei der Behandlung von MDR-TB“.

Dieser Leitfaden zur Anwendung von Delamanid wurde als Teil der Zulassungsaufgaben erstellt. Im Rahmen des Risikomanagement-Plans wurden über die Routinemaßnahmen hinaus, zusätzliche risikominimierende Maßnahmen mit der Zulassung des Arzneimittels beauftragt, um das Risiko des Auftretens von schwerwiegenden Nebenwirkungen und Resistenzentwicklung zu reduzieren und das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Delamanid zu erhöhen.

Dieser Leitfaden ist damit verpflichtender Teil der Zulassung um sicherzustellen, dass Angehörige der Heilberufe, die Delamanid verschreiben und zur Anwendung bringen, sowie Patienten die besonderen Sicherheitsanforderungen kennen und berücksichtigen.

Inhalt

1. Therapie der pulmonalen MDR-TB	3
1.1 Empfindlichkeitstests	3
1.2 Infektionsschutz	4
1.3 Empfohlene Therapie bei MDR-TB	4
1.4 Therapieüberwachung	5
1.5 Dokumentation und Meldung von MDR-TB	5
2. Spezifische Informationen über Delamanid	5
2.1 Delamanid: Anwendungsgebiet	5
2.2 Delamanid: Verschreibungsinformationen	6
2.3 Delamanid: Nebenwirkungen	6
2.4 Verwendung von Delamanid bei besonderen Patientengruppen	8
3. Pharmakovigilanz bei der Behandlung von MDR-TB	9
3.1 Überwachung des Auftretens von Resistenzen gegen Delamanid	10
4. Kontaktinformationen	10
5. Liste der Abkürzungen	11
6. Literatur	11

Im Jahr 2014 erhielt Deltyba® (Delamanid) eine europäische Zulassung unter „Besonderen Bedingungen“ für die Behandlung der multiresistenten Lungentuberkulose (MDR-TB) bei erwachsenen Patienten im Rahmen einer geeigneten Kombinationsbehandlung, wenn eine andere wirksame Behandlung aufgrund von Resistenzen oder aus Gründen der Verträglichkeit nicht zusammengestellt werden kann. Die Behandlung mit Delamanid sollte immer von einem Arzt mit Erfahrung in der Behandlung von Erkrankungen mit multiresistentem *Mycobacterium tuberculosis* eingeleitet und überwacht werden. Die offiziellen Richtlinien für die angemessene Anwendung von Antibiotika sind zu beachten.

Bitte lesen Sie diesen Behandlungsleitfaden für Ärzte sorgfältig, bevor Sie einem Patienten mit pulmonaler MDR-TB Delamanid verschreiben. Bitte beachten Sie, dass dieser Leitfaden nicht die Fachinformation ersetzt und dass Sie die Fachinformation vollständig gelesen und verstanden haben sollten, wenn Sie Delamanid verwenden.

1. Therapie der pulmonalen MDR-TB

1.1 Empfindlichkeitstests

Die Durchführung von Empfindlichkeitstests bei Patienten mit TB verfolgt zwei Ziele:

(a) individuelle Behandlung eines TB-Patienten und (b) Erfassung von TB-Überwachungsdaten auf lokaler, regionaler oder nationaler Ebene.¹ Obwohl eine Empfindlichkeitstestung gegen Erstrang-Medikamente für einen bestätigten TB-Fall aufgrund einer möglichen Entwicklung und Ausbreitung von Resistenzen erforderlich ist, wird auch die Empfindlichkeitstestung gegen Zweitrang-Medikamente dringend empfohlen - dies insbesondere bei Patienten, die zuvor mit Zweitrang-Medikamenten behandelt wurden.¹

Eine Empfindlichkeitstestung sollte bei jeder Lungentuberkulose mit einem kulturellen Erregernachweis und bei allen Fällen mit Verdacht auf MDR-TB durchgeführt werden.¹⁻³

1.2 Infektionsschutz

Da die pulmonale MDR-TB in der gleichen Weise übertragen wird wie die vollsensible TB, haben geeignete Infektionsschutzmaßnahmen bei der Behandlung von Patienten mit MDR-TB eine entscheidende Bedeutung.²

1.3 Empfohlene Therapie bei MDR-TB

Die verordnenden Ärzte sollten mit den entsprechenden aktuellen WHO- und/oder nationalen Leitlinien vertraut sein.

Eine MDR-TB-Behandlung besteht aus einer Initialphase, in der ein injizierbares Medikament verwendet wird, und einer Kontinuitätsphase. Die Behandlung sollte für mindestens 20 Monate verabreicht werden, die empfohlene Initialphase der Behandlung dauert dabei 8 Monate.^{3,4} Die Dauer kann in Abhängigkeit vom Therapieansprechen des Patienten angepasst werden.⁴

Die von der WHO empfohlene MDR-TB-Therapie sollte während der Initialphase mindestens 4 Zweitrang-Medikamente mit gesicherter oder annähernd gesicherter Wirksamkeit und Pyrazinamid umfassen.⁴ Es gibt keine Belege, die die Verwendung von mehr als 4 Zweitrang-Medikamenten nahe legen, aber die Erhöhung der Anzahl der Zweitrang-Medikamente innerhalb eines Therapieschemas ist zulässig, wenn die Wirksamkeit einiger Medikamente ungewiss ist.⁴ Daher sollte die von der WHO empfohlene MDR-TB-Therapie mindestens Pyrazinamid, ein Fluorchinolon, ein parenterales Mittel (z. B. Kanamycin, Amikacin oder Capreomycin), Ethionamid (oder Prothionamid) und Cycloserin (oder Paraaminosalicylsäure, wenn Cycloserin nicht verwendet werden kann) enthalten. Ältere Fluorchinolone werden nicht empfohlen, wenn Fluorchinolone der neueren Generation verfügbar sind.^{3,4}

Die Wahl des Medikaments hängt vom Empfindlichkeitsprofil der nachgewiesenen Keime, einer vorherigen Anwendung des Medikaments bei diesem Patienten und der Häufigkeit dieser Anwendung, sowie von bekannten, dokumentierten Resistenzen in der Umgebung des Patienten (Krankenhaus oder Gebiet/Region) ab.^{2,4}

Es wird empfohlen, das Ansprechen auf die Behandlung über den gesamten Behandlungsverlauf durch monatliche Sputumausstriche und Kulturen zu überwachen, da sich mit diesen Verfahren eventuelle Therapieversager leichter erkennen lassen.^{3,4}

Die Erregerresistenzen sollten gegebenenfalls auch mittels Empfindlichkeitstests gegen die Zweitrang-Medikamente überwacht werden (wenn ein Patient mit MDR-TB nach 5 Monaten Behandlung immer noch kulturpositiv ist).¹

1.4 Therapieüberwachung

Aufgrund der potenziell schwerwiegenden gesundheitlichen Folgen des Therapieversagens wird empfohlen, dass Patienten mit MDR-TB ihre Medikamente unter direkter Überwachung einnehmen (Directly Observed Therapy [DOT]), falls verfügbar.²

1.5 Dokumentation und Meldung von MDR-TB

Um die Maßnahmen zur Vorbeugung und Behandlung von Patienten mit MDR-TB zu überwachen, müssen alle Gesundheitsdienstleister neue TB-Patienten und TB-Patienten, die erneut behandelt werden müssen, und die entsprechenden Behandlungsergebnisse entsprechend den regional geltenden gesetzlichen Vorschriften und Richtlinien an die lokalen Gesundheitsbehörden melden.^{3,5}

Für weitere Informationen zur Behandlung der MDR-TB bei besonderen Patientengruppen sollten die Empfehlungen der WHO beachtet werden.

2. Spezifische Informationen über Delamanid

Delamanid ist ein Nitro-Dihydro-Imidazooxazol, das durch Hemmung der Synthese der Mykolsäure, einem wesentlichen Bestandteil der Zellwand von Mykobakterien, eine bakterizide Aktivität besitzt.⁶

2.1 Delamanid: Anwendungsgebiet

Delamanid ist zur Anwendung im Rahmen einer geeigneten Kombinationstherapie für multiresistente Lungentuberkulose (MDR-TB) bei erwachsenen Patienten indiziert, wenn eine andere wirksame Behandlung aufgrund von Resistenzen oder aus Gründen der Verträglichkeit nicht zusammengestellt werden kann. Die offiziellen Richtlinien für die angemessene Anwendung von Antibiotika sind zu beachten.⁷

2.2 Delamanid: Verschreibungsinformationen

Bitte beachten Sie, dass die Sicherheit und Wirksamkeit von Delamanid bei Kindern und Jugendlichen (< 18 Jahre) nicht nachgewiesen wurde und keine Daten über die Verwendung von Delamanid bei älteren Menschen (> 65 Jahre) vorliegen.⁷

Delamanid muss zur Behandlung von multiresistenter Tuberkulose (MDR-TB) immer im Rahmen einer geeigneten Kombinationstherapie angewendet werden. Die empfohlene Dosis beträgt 100 mg zweimal täglich zu einer Mahlzeit für eine Behandlungsdauer von 24 Wochen. Die Behandlung mit einer geeigneten Kombinationstherapie sollte nach Abschluss der 24-wöchigen Behandlung mit Delamanid entsprechend den WHO-Richtlinien fortgesetzt werden.⁷

BITTE BEACHTEN: Während der Behandlung sind Resistenzen gegen Delamanid aufgetreten. Das Risiko einer Selektion auf Resistenz scheint erhöht, wenn Delamanid zu einem ungeeigneten Therapieschema für *M. tuberculosis* hinzugefügt wird. Delamanid darf daher nur in geeigneten Kombinationstherapien nach WHO-Empfehlungen verwendet werden, um der Entwicklung von Resistenzen vorzubeugen.⁷

2.3 Delamanid: Nebenwirkungen

Die am häufigsten auftretenden Nebenwirkungen (unerwünschte Arzneimittelwirkung, UAW) bei Patienten, die mit Delamanid behandelt wurden, sind Übelkeit, Erbrechen und Schwindel.⁷

BITTE BEACHTEN:

- **Verlängerung der QTc-Zeit:** Die Verlängerung des QT-Intervalls im Elektrokardiogramm (EKG) wurde als das herausragende Sicherheitsproblem bei der Behandlung mit Delamanid identifiziert. Daher sollten vor Beginn der Behandlung mit Delamanid und monatlich während des gesamten Behandlungsverlaufs EKGs durchgeführt werden. Die Behandlung sollte nicht begonnen bzw. abgebrochen werden, wenn vor der ersten Dosis von Delamanid oder während der Delamanid-Behandlung ein QTcF > 500 ms beobachtet wird.⁷
 - Einige der in den WHO-Richtlinien für die Behandlung von MDR-TB empfohlenen Arzneimittel, wie z. B. die Fluorchinolone, können zur Verlängerung des QTc-Intervalls führen. Falls die gleichzeitige Gabe zusammen mit einem Fluorchinolon unerlässlich erscheint, um ein angemessenes Behandlungsschema für MDR-TB zusammenzustellen, wird während des gesamten Behandlungszeitraums mit Delamanid eine sehr häufige Kontrolle des EKGs empfohlen. Bitte beachten Sie, dass die gleichzeitige Gabe von Moxifloxacin und Delamanid bei MDR-TB-Patienten nicht untersucht wurde; die Anwendung von Moxifloxacin wird daher bei Patienten, die mit Delamanid behandelt werden, nicht empfohlen.⁷
 - Die gleichzeitige Gabe von Delamanid zusammen mit einem starken CYP3A-Inhibitor, wie den antiretroviralen Arzneimitteln Lopinavir und Ritonavir, wird mit einer QTc-Verlängerung in Zusammenhang gebracht. Wenn die gleichzeitige Anwendung zusammen mit einem starken CYP3A-Inhibitor erforderlich ist, wird während des gesamten Behandlungszeitraums mit Delamanid eine sehr häufige Kontrolle des EKGs empfohlen.⁷
- **Hypoalbuminämie:** Bei Patienten, die mit Delamanid behandelt wurden, ging Hypoalbuminämie mit einem erhöhten Risiko für eine Verlängerung des QTc-Intervalls einher. Delamanid ist bei Patienten mit einem Serumalbumin < 2,8 g/dl kontraindiziert. Bei Patienten, die eine Delamanidanwendung bei einem Serumalbumin < 3,4 g/dl beginnen oder bei Patienten, bei denen die Serumalbuminwerte während der Behandlung in diesen Bereich abfallen, müssen während des gesamten Behandlungszeitraums mit Delamanid sehr häufige EKG-Kontrollen durchgeführt werden.⁷

2.4 Verwendung von Delamanid bei besonderen Patientengruppen

HIV-koinfizierte TB-Patienten: Es gibt keine Erfahrung über die Anwendung von Delamanid bei MDR-TB-Patienten unter gleichzeitiger HIV-Behandlung.⁷

XDR-TB-Patienten: Begrenzte klinische Daten zeigen, dass das Hinzufügen von Delamanid zu einer Kombinationstherapie der MDR-TB, deren Erreger Resistenzen gegen Rifampicin und Isoniazid zeigen aber sonst sensitiv sind, die höchste Wirksamkeit erzielte. Wohingegen die Verwendung von Delamanid als Bestandteil der besten verfügbaren Therapieschemata, die zur Behandlung von XDR-TB zusammengestellt werden können, die geringste Wirksamkeit zeigte.⁷

Patienten mit Herzerkrankungen: Eine Behandlung mit Delamanid sollte bei Patienten mit bekannter angeborener Verlängerung des QTc-Intervalls oder jeglichen klinischen Zuständen, bei denen bekannterweise das QTc-Intervall oder QTc auf > 500 ms verlängert ist, sowie bei Patienten mit symptomatischen Herzrhythmusstörungen, mit klinisch relevanter Bradykardie oder mit anderen prädisponierenden Faktoren für Arrhythmie (z. B. schwere Hypertonie, linksventrikuläre Hypertrophie oder dekompensierte Herzinsuffizienz mit gleichzeitig verminderter linksventrikulärer Ejektionsfraktion) in der Vorgeschichte nicht begonnen werden.⁷

Anwendung während Schwangerschaft und Stillzeit: Die Anwendung von Delamanid bei Schwangeren wird nicht empfohlen. Frauen im gebärfähigen Alter sollten eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden, wenn sie mit Delamanid behandelt werden. Während der Behandlung mit Delamanid wird empfohlen, nicht zu stillen.⁷

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion: Bei Patienten mit leichter Leberinsuffizienz ist keine Dosisanpassung erforderlich. Bei Patienten mit mäßiger bis schwerer Leberinsuffizienz wird Delamanid jedoch nicht empfohlen.⁷

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion: Für Patienten mit leichter oder mäßiger Nierenfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich. Bei Patienten mit schweren Nierenfunktionsstörungen wird Delamanid jedoch nicht empfohlen.⁷

3. Pharmakovigilanz bei der Behandlung von MDR-TB

Da die Behandlungszeit bei Tuberkulose (TB) lang ist und von den Patienten erfordert, gleichzeitig mehr als nur ein Arzneimittel einzunehmen, steigt die Wahrscheinlichkeit von Nebenwirkungen (UAW).⁸ UAW können dazu führen, dass ein Patient die TB-Behandlung vor dem Abschluss unterbricht und daher die Therapie versagt, was mit einer Verringerung der Lebensqualität oder sogar tödlichen Verläufen einhergehen kann. Mit der zunehmenden Verwendung von komplexen Therapieschemata für die Behandlung von MDR-TB, der gleichzeitigen Verwendung von antiretroviralen Arzneimitteln bei Patienten mit HIV sowie der Verfügbarkeit neuer Anti-TB-Medikamente wird die Routineüberwachung im Hinblick auf das Auftreten und die Häufigkeit von UAW entscheidend für die wirksame Behandlung der MDR-TB und die Kontrolle des Auftretens von Resistenzen.

Delamanid unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Sie sind deshalb aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung so schnell wie möglich dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de

oder

Otsuka Novel Products GmbH
E-mail: drugsafety@otsuka-onpg.com
Telefon: +49-89-2060205-00
Notfalltelefon: +49-174-9728198
Fax: +49-89-2060205-12

zu melden.

3.1 Überwachung des Auftretens von Resistenzen gegen Delamanid

Da es sich bei Delamanid um ein neu eingeführtes MDR-TB-Arzneimittel handelt und die Behandlungsmöglichkeiten begrenzt sind, ist es entscheidend, die Entwicklung von Resistenzen zu limitieren und zu untersuchen. Resistenzen gegen Delamanid sind während der Behandlung aufgetreten.

Referenzzentrum für die Empfindlichkeitstestung auf Delamanid in Deutschland:

Die Empfindlichkeitstestung auf Delamanid wurde am folgenden supranationalen Referenzlabor in Deutschland etabliert:

- Institut für Mikrobiologie und Laboratoriumsdiagnostik
WHO - Supranationales Referenzlabor für Tuberkulose
synlab MVZ Gauting
Gauting, Deutschland

Für weitere Informationen zur Empfindlichkeitstestung auf Delamanid oder zur Einrichtung lokaler Testmöglichkeiten kontaktieren Sie bitte:
medical@otsuka-onpg.com

4. Kontaktinformationen

Weitere medizinische Informationen über Deltyba® (Delamanid) erhalten Sie unter:

E-mail: medical@otsuka-onpg.com
Telefon: +49-89-2060205-00
Fax: +49-89-2060205-55

5. Liste der Abkürzungen

CYP	Cytochrom P450
CYP3A	Cytochrom P450 3A
DOT	Directly Observed Therapy (direkt überwachte Therapie)
DST	Drug Susceptibility Testing (Empfindlichkeitstestung)
EKG	Elektrokardiogramm
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
MDR	multidrug-resistent (multiresistent)
QT	Zeitspanne zwischen dem Beginn der Q-Zacke und dem Ende der T-Welle im elektrischen Zyklus des Herzens (elektrische Depolarisation und Repolarisation des linken und rechten Ventrikels)
QTc	korrigiertes QT-Intervall
QTcF	nach der Fridericia-Formel korrigiertes QT-Intervall
TB	Tuberkulose
UAW	unerwünschte Arzneimittelwirkung
WHO	Weltgesundheitsorganisation
XDR	extensiv-resistent

6. Literatur

1. European Centre for Disease Prevention and Control. Mastering the basics of TB control: Development of a handbook on TB diagnostic methods. Stockholm, Sweden: European Centre for Disease Prevention and Control, 2011.
2. World Health Organization. Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis. Emergency update 2008. Geneva, Switzerland: World Health Organization, 2008.
3. Migliori GB, Zellweger JB, Abubakar I, et al. European Union standards for tuberculosis care. *Eur Respir J.* 2012; 39: 807-19.
4. Falzon D, Jaramillo E, Schünemann HJ, et al. WHO guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis: 2011 update. *Eur J Respir.* 2011; 38: 516-28.
5. World Health Organization. Definitions and reporting framework for tuberculosis, 2013 revision. Geneva, Switzerland: World Health Organization, 2013.
6. Matsumoto M, Hashizume H, Tomishige T, et al. OPC-67683, a nitro-dihydroimidazooxazole derivative with promising action against tuberculosis in vitro and in mice. *PLoS Med.* 2006; 3: e466.
7. Delytba® 50 mg Filmtabletten, Fachinformation
8. World Health Organization. A practical handbook on the pharmacovigilance of medicines used in the treatment of tuberculosis: enhancing the safety of the TB patient, 2012. Geneva, Switzerland: World Health Organization, 2012.

Otsuka Novel Products GmbH
Erika-Mann-Strasse 21
80636 München

**Weitere medizinische Informationen
über Deltyba® (Delamanid) erhalten
Sie unter:**

E-mail: medical@otsuka-onpg.com
Telefon: +49-89-2060205-00
Fax: +49-89-2060205-55

