

**PŘÍLOHA I**  
**SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU**

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod 4.8.

## 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Deltyba 50 mg potahované tablety

## 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna potahovaná tableta obsahuje delamanidum 50 mg.

Pomocná látka se známým účinkem: Jedna potahovaná tableta obsahuje 100 mg laktosy (ve formě monohydrátu).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

## 3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta (tableta).

Kulatá žlutá potahovaná tableta.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Deltyba je indikován k léčbě plicní multirezistentní tuberkulózy (MDR-TB) u dospělých pacientů v rámci vhodného kombinovaného léčebného režimu v případech, kdy nelze účinný léčebný režim sestavit jinak vzhledem k rezistenci nebo snášenlivosti (viz body 4.2, 4.4 a 5.1).

Je nutno dbát oficiálních doporučení týkajících se správného použití antibakteriálních látek.

### 4.2 Dávkování a způsob podání

Léčba delamanidem má být zahájena a monitorována lékařem se zkušeností s léčbou multirezistentního *Mycobacterium tuberculosis*.

Delamanid musí být v léčbě multirezistentní tuberkulózy (MDR-TB) vždy podáván v rámci vhodného kombinovaného léčebného režimu (viz body 4.4 a 5.1).

Léčba vhodným kombinovaným režimem musí podle pokynů Světové zdravotnické organizace pokračovat i po skončení 24. týdne léčby delamanidem.

Doporučuje se podávat delamanid v přímo kontrolované terapii (directly observed therapy, DOT).

#### Dávkování

Doporučená dávka pro dospělé je 100 mg dvakrát denně po dobu 24 týdnů.

*Starší pacienti (nad 65 let věku)*

Nejsou dostupné žádné údaje pro starší pacienty.

*Porucha funkce ledvin*

U pacientů s mírnou až středně závažnou poruchou funkce ledvin není potřebná žádná úprava dávkování. Údaje o použití delamanidu u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin nejsou k dispozici a jeho použití se nedoporučuje (viz body 4.4 a 5.2).

#### *Porucha funkce jater*

U pacientů s mírnou poruchou funkce jater není nezbytná žádná úprava dávkování. Podávání delamanidu pacientům se středně těžkou až těžkou poruchou funkce jater se nedoporučuje (viz body 4.4 a 5.2).

#### *Pediatrická populace*

Bezpečnost a účinnost delamanidu u dětí a dospívajících ve věku do 18 let nebyla dosud stanovena. Nejsou dostupné žádné údaje.

#### Způsob podání

Perorální podání.

Delamanid se užívá spolu s jídlem.

### **4.3 Kontraindikace**

- Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.
- Albumin v séru < 2,8 g/dl (viz bod 4.4 ohledně použití u pacientů s albuminem v séru  $\geq 2,8$  g/dl)
- Užívání léčivých přípravků, které jsou silnými induktory CYP3A4 (např. karbamazepin).

### **4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití**

Údaje o léčbě delamanidem trvající déle než 24 po sobě následujících týdnů nejsou k dispozici.

Nejsou k dispozici žádné klinické údaje o používání delamanidu k léčbě

- mimoplicní tuberkulózy (např. tuberkulózy centrální nervové soustavy, kostí)
- infekcí způsobených jinými mykobakteriálními druhy než komplexem *M. tuberculosis*
- latentní infekce *M. tuberculosis*

Nejsou k dispozici žádné klinické údaje o používání delamanidu v rámci kombinovaných režimů užívaných k léčbě infekce *M. tuberculosis* citlivým na léky.

Delamanid musí být používán pouze ve vhodném kombinovaném režimu pro léčbu MDR-TB podle pokynů Světové zdravotnické organizace, aby nedošlo k rozvoji rezistence na delamanid.

Během léčby se vyskytla rezistence na delamanid. Riziko vzniku rezistence na delamanid v důsledku selekce je patrně zvýšené, jestliže je užíván s malým počtem látek, u kterých byla předpokládána účinnost a/nebo jestliže tyto další látky nebyly mezi těmi, které jsou považovány za nejúčinnější proti *M. tuberculosis*. Navíc omezené klinické údaje naznačují, že přidání delamanidu k režimům pro léčbu MDR-TB, která byla rezistentní na rifampicin a isoniazid, ale jinak bylo citlivé, vedlo k nejvyšší účinnosti, zatímco použití delamanidu jako součásti nejlepších dostupných režimů, které bylo možno sestavit pro léčbu XDR-TB, bylo spojeno s nejnižší účinností.

#### Prodloužení intervalu QT

U pacientů léčených delamanidem bylo pozorováno prodloužení intervalu QT. Toto prodloužení se v prvních 6 až 10 týdnech léčby s časem pomalu zvětšuje a poté zůstává stálé. Prodloužení intervalu QTc velmi úzce koreluje s hlavním metabolitem delamanidu DM-6705. Tvorbu a metabolismus DM-6705 regulují plazmatický albumin a CYP3A4 (viz bod Zvláštní upozornění níže).

#### *Závažnost účinku na prodloužení intervalu QT*

Ve studii kontrolované placebem s podáváním 100 mg delamanidu dvakrát denně pacientům s MDR-TB bylo pozorováno průměrné placebem korigované prodloužení QTcF oproti výchozí hodnotě o 7,6 ms v 1 měsíci a 12,1 ms ve 2 měsících. U 3 % pacientů došlo k prodloužení o 60 ms nebo více v některém okamžiku klinického hodnocení a 1 pacient měl interval QTcF > 500 ms (viz bod 4.8). Nevyskytly se žádné případy arytmie torsades de pointes ani časově vázaných příhod charakteru proarytmie.

### *Obecná doporučení*

Před zahájením léčby delamanidem a jednou měsíčně během celé léčby delamanidem se doporučuje vyšetřit elektrokardiogram (EKG). Jestliže je buď před podáním první dávky delamanidu nebo během léčby delamanidem zjištěn QTcF >500 ms, léčba delamanidem nesmí být zahájena nebo musí být přerušena.

Jestliže délka intervalu QTc při léčbě pacientů mužského/ženského pohlaví delamanidem překročí 450/470 ms, je nutno u těchto pacientů častěji monitorovat EKG. Také se doporučuje zjistit výchozí koncentrace elektrolytů v séru, např. draslíku, a pokud jsou abnormální, provést jejich korekci.

### *Zvláštní upozornění*

#### *Kardiální rizikové faktory*

Léčba delamanidem nemá být zahajována u pacientů s následujícími rizikovými faktory, pokud se nepředpokládá, že možné přínosy podávání delamanidu převyšují potenciální rizika. U těchto pacientů je nutno po celou dobu léčby delamanidem velmi často monitorovat EKG.

- Známé vrozené prodloužení intervalu QTc nebo jakýkoli klinický stav, o němž je známo, že prodlužuje interval QTc nebo QTc > 500 ms.
- Anamnéza symptomatických srdečních arytmií nebo klinicky relevantní bradykardie.
- Jakékoli srdeční onemocnění, které představuje predispozici k arytmií, jako je například závažná hypertenze, hypertrofie levé srdeční komory (včetně hypertrofické kardiomyopatie) nebo městnavé srdeční selhání, provázené sníženou ejekční frakcí levé srdeční komory.
- Poruchy elektrolytů, zejména hypokalemie, hypokalcemie nebo hypomagnesemie.
- Užívání léčivých přípravků způsobujících prodloužení intervalu QTc. Mezi tyto přípravky (mimo jiné) patří:
  - Antiarytmika (např. amiodaron, disopyramid, dofetilid, ibutilid, prokainamid, chinidin, hydrochinidin, sotalol).
  - Neuroleptika (např. fenothiaziny, sertindol, sultoprid, chlorpromazin, haloperidol, mesoridazin, pimozid nebo thioridazin), antidepresiva.
  - Některé antimikrobiální přípravky, například:
    - makrolidy (např. erythromycin, klarithromycin)
    - moxifloxacin, sparfloxacin (informace o užívání s jinými fluorochinolony viz bod 4.4)
    - triazolová antimykotika
    - pentamidin
    - sachinavir
  - Některá antihistaminika bez tlumivých účinků (např. terfenadin, astemizol, mizolastin).
- Cisaprid, droperidol, domperidon, bepridil, difemanil, probukol, levomethadyl, methadon, alkaloidy izolované z rostlin rodu *Vinca*, oxid arsenitý.

#### *Hypoalbuminemie*

V klinické studii byla u pacientů léčených delamanidem přítomnost hypoalbuminemie spojena se zvýšeným rizikem prodloužení intervalu QTc. Delamanid je kontraindikován u pacientů s hladinou albuminu <2,8 g/dl (viz bod 4.3). U pacientů, kteří začínají užívat delamanid při hodnotě sérového albuminu <3,4 g/dl, nebo u kterých dojde k poklesu sérového albuminu do tohoto rozmezí během léčby, je nutno velmi často sledovat EKG po celou dobu léčby delamanidem.

#### *Souběžné podávání se silnými inhibitory CYP3A4*

Souběžné podávání delamanidu se silným inhibitorem CYP3A4 (lopinavir/ritonavir) bylo spojeno s 30% zvýšením expozice metabolitu DM-6705, které bývá spojováno s prodloužením intervalu QTc. Proto pokud je považováno za nezbytné souběžné podávání delamanidu s jakýmkoli silným inhibitorem CYP3A4, doporučuje se velmi časté sledování EKG po celou dobu léčby delamanidem.

#### *Souběžné podávání delamanidu s chinolony*

Se souběžným užíváním fluorochinolonu bylo vždy spojeno prodloužení QTcF nad 60 ms. Proto pokud je souběžné podávání přípravku za účelem vytvoření odpovídajícího režimu léčby MDR-TB považováno za nezbytné, doporučuje se velmi časté sledování EKG po celou dobu léčby delamanidem.

### Porucha funkce jater

Podávání přípravku Deltyba pacientům se středně těžkou až těžkou poruchou funkce jater se nedoporučuje (viz body 4.2 a 5.2).

### Pacienti infikovaní HIV

S používáním delamanidu u pacientů souběžně užívajících léky na HIV nejsou žádné zkušenosti (viz bod 4.5).

### Omezené údaje o účinnosti delamanidu

Současné důkazy jsou vyvozeny z jednoho randomizovaného kontrolovaného klinického hodnocení o délce trvání 2 měsíců a otevřeného rozšíření klinického hodnocení o délce trvání 6 měsíců a dlouhodobých výsledků shromážděných na konci léčby MDR-TB (viz bod 5.1).

### *Biotransformace a eliminace*

Úplný metabolický profil delamanidu u člověka nebyl dosud plně objasněn (viz body 4.5 a 5.2). Proto nelze s jistotou předpovědět možnost výskytu klinicky významných lékových interakcí při užívání delamanidu a jejich možné důsledky, včetně celkového vlivu na interval QTc.

### Pomocné látky

Přípravek Deltyba potahované tablety obsahuje laktosu. Pacienti se vzácnou hereditární intolerancí galaktosy, hereditární deficiencí laktázy nebo glukoso-galaktosovou malabsorpcí nesmí tento přípravek užívat.

## **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

Úplný metabolický profil a způsob eliminace delamanidu dosud nebyly plně objasněny (viz body 4.4 a 5.2)

### Vliv jiných léčivých přípravků na přípravek Deltyba

#### *Induktory cytochromu P450 3A4*

Klinické studie lékových interakcí u zdravých subjektů ukázaly, že po 15 dnech podávání delamanidu (200 mg denně) spolu se silným induktorem cytochromu P450 (CYP) 3A4 (rifampicin 300 mg denně) došlo ke snížení expozice delamanidu až o 45 %. Při podávání slabého induktoru efavirenzu v dávce 600 mg denně v kombinaci se 100 mg delamanidu dvakrát denně nebylo pozorováno žádné klinicky významné snížení expozice delamanidu.

#### *Léky proti HIV*

V klinické studii lékových interakcí u zdravých subjektů byl delamanid podáván samostatně (100 mg dvakrát denně) a spolu s tenofovirem (300 mg denně) nebo lopinavirem/ritonavirem (400/100 mg denně) po dobu 14 dní a s efavirenzem po dobu 10 dní (600 mg denně). Spolu s léky proti HIV tenofovirem a efavirenzem zůstávala expozice delamanidu nezměněna (rozdíl < 25 %), byla však mírně zvýšena při podávání kombinací léků proti HIV obsahujících lopinavir/ritonavir.

### Vliv přípravku Deltyba na jiné léčivé přípravky

Podle studií *in vitro* delamanid nezpůsobil inhibici izozymů CYP450.

Podle studií *in vitro* delamanid a jeho metabolity neovlivňovaly transportéry MDR1(p-gp) BCRP, OATP1, OATP3, OCT1, OCT2, OATP1B1, OATP1B3 a BSEP při koncentracích přibližně 5 až 20násobně vyšších než  $C_{max}$  v ustáleném stavu. Protože však tyto koncentrace ve střevě mohou být potenciálně mnohem vyšší než tyto násobky  $C_{max}$ , existuje možnost, že delamanid může mít vliv na tyto transportéry.

### *Antituberkulotika*

V klinické studii lékových interakcí u zdravých subjektů byl delamanid podáván samostatně (200 mg denně) a spolu s rifampicinem/isoniazidem/pyrazinamidem (300/720/1800 mg denně) nebo s ethambutolem (1100 mg denně) po dobu 15 dní. Expozice souběžně podávaným lékům proti tuberkulóze (rifampicin [R]/isoniazid [H]/pyrazinamid [Z]) nebyla ovlivněna. Souběžné podávání s delamanidem signifikantně

zvyšovalo plazmatické koncentrace ethambutolu v ustáleném stavu přibližně o 25 %; klinický význam této skutečnosti není známý.

#### *Léky proti HIV*

V klinické studii lékových interakcí u zdravých subjektů byl delamanid podáván po dobu 14 dní samostatně (100 mg dvakrát denně) a spolu s tenofovirem (300 mg), lopinavirem/ritonavirem (400/100 mg) a po dobu 10 dní spolu s efavirenzem (600 mg denně). Delamanid podávaný v kombinaci s léky proti HIV tenofovirem, lopinavirem/ritonavirem a efavirenzem neměl vliv na expozici těmto léčivým přípravkům.

#### *Léčivé přípravky, které mohou prodlužovat interval QTc*

Při podávání delamanidu pacientům, kteří již užívají léky spojované s prodloužením intervalu QT, je nutná opatrnost (viz bod 4.4). Souběžné podávání moxifloxacinu a delamanidu pacientům s MDR-TB nebylo studováno. Podávání moxifloxacinu pacientům léčeným delamanidem se nedoporučuje.

### **4.6 Fertilita, těhotenství a kojení**

#### Těhotenství

Údaje o podávání delamanidu těhotným ženám jsou omezené.

Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3).

Podávání přípravku Deltyba u těhotných žen a u žen ve fertilním věku, které nepoužívají spolehlivou antikoncepci, se nedoporučuje.

#### Kojení

Není známo, zda se tento léčivý přípravek nebo jeho metabolity vylučují do lidského mateřského mléka. Dostupné farmakokinetické údaje u zvířat prokázaly vylučování delamanidu a/nebo jeho metabolitů do mléka. Vzhledem k tomu, že nelze vyloučit potenciální riziko pro kojené dítě, doporučuje se, aby ženy během léčby přípravkem Deltyba nekojily.

#### Fertilita

Přípravek Deltyba neměl žádný vliv na fertilitu samců nebo samic zvířat (viz bod 5.3). Nejsou k dispozici žádné klinické údaje o vlivu delamanidu na fertilitu u člověka.

### **4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje**

Nebyly provedeny žádné studie vlivu na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Pacientům je třeba doporučit, aby neřídili ani neobsluhovali stroje, jestliže se u nich vyskytne jakýkoli nežádoucí účinek s možným vlivem na vykonávání těchto činností (velmi časté jsou např. bolesti hlavy a třes).

### **4.8 Nežádoucí účinky**

#### Shrnutí profilu bezpečnosti

Četnost výskytu nežádoucích účinků přípravku popsanych níže je založena na údajích z jednoho dvojité zaslepeného kontrolovaného klinického hodnocení, kterého se zúčastnilo celkem 481 pacientů s MDR-TB, z nichž 321 pacientů užívalo delamanid v kombinaci s optimalizovaným základním režimem (OBR). Vzhledem k omezené velikosti tohoto souboru dat není aktuálně možné jasně rozlišit mezi léčbou OBR a delamanidem jako příčinou níže zmíněných nežádoucích účinků.

Prodloužení intervalu QTc v elektrokardiogramu bylo identifikováno jako nejvýznamnější bezpečnostní riziko při léčbě delamanidem (viz také bod 4.4). Hlavním faktorem, který přispěl k prodloužení intervalu QTc, je hypoalbuminémie (zejména pod 2,8 g/dl). Dalšími důležitými nežádoucími účinky tohoto léku jsou úzkost, parestézie a třes.

Nejčastěji pozorovanými nežádoucími účinky léků u pacientů léčených delamanidem (tj. incidence > 10 %) jsou nauzea (38,3 %), zvracení (33 %) a závratě (30,2).

#### Tabulkový přehled nežádoucích účinků

Nežádoucí účinky v níže uvedené tabulce byly hlášeny nejméně u jednoho z 321 pacientů, kteří užívali delamanid ve dvojité zaslepené, placebem kontrolované klinické studii zmíněné výše. Nežádoucí účinky jsou uvedeny podle tříd orgánových systémů a preferovaných termínů podle MedDRA. V každé třídě orgánových systémů jsou nežádoucí účinky uvedeny v kategoriích četnosti velmi časté ( $\geq 1/10$ ); časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ), méně časté ( $\geq 1/1\,000$  až  $\leq 1/100$ ); vzácné ( $\geq 1/10\,000$  až  $\leq 1/1\,000$ ); velmi vzácné ( $\leq 1/10\,000$ ); není známo (na základě dostupných údajů nelze odhadnout). V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

**Tabulka: Nežádoucí účinky delamanidu**

<b>Třída orgánových systémů</b>	<b>Četnost méně časté</b>	<b>Četnost časté</b>	<b>Četnost velmi časté</b>
Infekce a infestace	Herpes zoster Orofaryngeální kandidóza Tinea versicolor*		
Poruchy krve a lymfatického systému	Leukopenie Trombocytopenie	Anémie* Eozinofilie*	Retikulocytóza
Poruchy metabolismu a výživy	Dehydratace Hypokalcemie Hypercholesterolemie	Hypertriglyceridemie	Hypokalemie Snížená chuť k jídlu Hyperurikemie*
Psychiatrické poruchy	Agrese Porucha s bludy persekčního typu Panická porucha Porucha přizpůsobení s depresivní náladou Neuróza Dysforie Duševní porucha Porucha spánku Zvýšené libido*	Psychotická porucha Zmatenost Úzkost a úzkostná porucha Deprese a depresivní nálada Neklid	Nespavost
Poruchy nervového systému	Letargie Porucha rovnováhy Kořenové bolesti Zhoršená kvalita spánku	Periferní neuropatie Somnolence* Hypestézie	Závratě* Bolesti hlavy Parestézie Třes
Poruchy oka	Alergická konjunktivitida*	Suché oči* Fotofobie	
Poruchy ucha a labyrintu		Bolesti uší	Tinnitus
Srdeční poruchy	Atrioventrikulární blok prvního stupně Ventrikulární extrasystoly* Supraventrikulární extrasystoly		Palpitace
Cévní poruchy		Hypertenze Hypotenze Hematom* Návaly horka*	
Respirační, hrudní a mediastinální		Dyspnoe Kašel Orofaryngeální bolesti	Hemoptýza

poruchy		Podráždění hrdla Sucho v krku* Rýma*	
Gastrointestinální poruchy	Dysfagie Parestézie v ústech Palpační citlivost břicha*	Gastritida* Zácpa* Bolesti břicha Bolesti v podbřišku Dyspepsie Břišní diskomfort	Zvracení Průjem* Nauzea Bolesti v nadbřišku
Poruchy jater a žlučových cest	Abnormální funkce jater		
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Alopecie* Eozinofilní pustulózní folikulitida* Generalizovaný pruritus* Erytematózní vyrážka	Dermatitida Kopřivka Svědívá vyrážka* Svědění* Makulopapulózní vyrážka* Vyrážka* Akné Nadměrné pocení	
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň		Osteochondróza Svalová slabost Muskuloskeletální bolesti* Bolesti v tríslech Bolesti v končetinách	Bolesti kloubů* Bolesti svalů*
Poruchy ledvin a močových cest	Retence moči Dysurie* Nykturie	Hematurie*	
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Pocity horka	Pyrexie* Bolesti na hrudi Malátnost Diskomfort v oblasti hrudníku* Periferní edémy*	Astenie
Vyšetření	Deprese segmentu ST v elektrokardiogramu Zvýšená hladina transamináz* Prodloužený aktivovaný parciální tromboplastinový čas* Zvýšená hladina gamaglutamyltransferázy* Snížený kortisol v krvi Zvýšený krevní tlak	Zvýšená hladina kortisolu v krvi	Prodloužení QT na elektrokardiogramu

\* Četnost těchto příhod byla nižší ve skupině s kombinací delamanid plus OBR ve srovnání se skupinou placebo plus OBR.

#### Popis vybraných nežádoucích účinků

##### *Prodloužení intervalu QT v EKG*

Prodloužení intervalu QT bylo hlášeno u 9,9 % pacientů užívajících delamanid v dávce 100 mg dvakrát denně (kategorie četnosti časté) ve srovnání s 3,8 % pacientů užívajících placebo + OBR. Tento nežádoucí účinek nebyl provázen klinickými symptomy. Výskyt intervalu QTcF >500 m byl málo častý, byl pozorován pouze u jednoho pacienta (1/321 pacientů), tento pacient však neměl žádné doprovodné klinické příznaky a



stav vymizel. V celé skupině s podáváním delamanidu dvakrát denně + OBR byla celkem u 12/321 pacientů pozorována změna QTcF o > 60 ms oproti 0 % při podávání placebo + OBR. Přítomnost hypoalbuminémie byla spojena se zvýšeným rizikem prodloužení intervalu QTc (viz bod 4.4). Prodloužení intervalu QTc bylo identifikováno jako nejvýznamnější bezpečnostní riziko při léčbě delamanidem. Výsledkem jsou kontraindikace popsané v bodě 4.3 a upozornění v bodě 4.4. Hlavními faktory, které přispěly k prodloužení intervalu QTc, jsou hypoalbuminémie (zejména pod 2,8 g/dl) a hypokalémie. Proto se doporučuje velmi časté sledování hladin albuminu, elektrolytů v séru a EKG.

#### *Palpitace*

U pacientů užívajících 100 mg delamanidu + OBR dvakrát denně byla četnost 8,1 % (kategorie četnosti časté) ve srovnání s četností 6,3 % u pacientů užívajících placebo + OBR dvakrát denně.

#### Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#)**.

### **4.9 Předávkování**

V klinických hodnoceních nebyly pozorovány žádné případy předávkování delamanidem. Další klinické údaje však prokázaly, že celkový bezpečnostní profil u pacientů užívajících 200 mg delamanidu dvakrát denně, což znamená celkovou denní dávku delamanidu 400 mg, je srovnatelný s pacienty užívajícími doporučenou dávku 100 mg dvakrát denně. Některé reakce však byly pozorovány s vyšší četností a míra prodloužení intervalu QT se zvyšovala v závislosti na dávce.

Součástí léčby předávkování by měla být okamžitá opatření k odstranění delamanidu z gastrointestinálního traktu a podpůrná péče podle potřeby. Je třeba často monitorovat EKG.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: Antimykobakteriální léčiva, antibiotika, ATC kód: J04AK06.

#### Mechanismus účinku

Farmakologický mechanismus účinku delamanidu zahrnuje inhibici syntézy součástí mykobakteriální buněčné stěny, kyseliny methoxymykolové a ketomykolové. Identifikované metabolity delamanidu nevykazovaly antimykobakteriální aktivitu.

#### Účinek proti specifickým patogenům

Delamanid způsobuje inhibici biosyntézy kyseliny mykolové v mykobakteriích.

#### Rezistence

Předpokládaným mechanismem rezistence mykobakterií k delamanidu je mutace jednoho z 5 genů kódujících koenzym F420. Četnost spontánní rezistence mykobakterií k delamanidu *in vitro* je podobná jako četnost rezistence k isoniazidu a vyšší než četnost rezistence k rifampicinu. Bylo zjištěno, že během léčby dochází k výskytu rezistence k delamanidu (viz bod 4.4). Delamanid nevykazuje zkříženou rezistenci s žádným z aktuálně používaných antituberkulotik.

#### Hraniční body při testování citlivosti

V klinických hodnoceních byla definována rezistence k delamanidu jako jakýkoli růst v přítomnosti koncentrace delamanidu 0,2 µg/ml, který je větší než 1 % z růstu v kontrolních kulturách bez léku; bylo použito médium Middlebrook 7H11.

#### Údaje z klinických hodnocení

V jedné dvojité zaslepené placebem kontrolované studii u 161 pacientů s MDR-TB byl delamanid podáván 8 týdnů v dávce 100 mg dvakrát denně v kombinaci s individualizovaným OBR podle doporučení Světové zdravotnické organizace. Údaje o konverzi sputa (sputum conversion, SCC) za dva měsíce (tj. z růstu *Mycobacterium tuberculosis* na nepřítomnost růstu během prvních 2 měsíců) pozorované u pacientů, u nichž byla za výchozího stavu kultivace sputa pozitivní, pro skupinu užívající delamanid plus OBR a placebo plus OBR, jsou uvedeny v tabulce níže:

	Pacienti randomizovaní pro 100 mg 2 x denně + OBR	Pacienti randomizovaní pro placebo + OBR
SCC v MGIT <sup>®</sup> n/N (%)	64/141 (45,4 %)	37/125 (29,6 %)
SCC na pevném médiu n/N (%)	64/119 (53,8 %)	38/113 (33,6 %)

MGIT<sup>®</sup> Zkumavka s tekutým médiem pro indikaci růstu mykobakterií

n= subjekty se SCC ve 2 měsících

### Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky udělila odklad povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem Deltaba u jedné nebo více podskupin pediatrické populace v {léčbě multirezistentní plicní tuberkulózy} (informace o použití u dětí viz bod 4.2).

Tento léčivý přípravek byl registrován postupem tzv. podmíněného schválení. Znamená to, že jsou očekávány další důkazy o jeho přínosech.

Evropská agentura pro léčivé přípravky nejméně jednou za rok vyhodnotí nové informace o tomto léčivém přípravku a tento souhrn údajů o přípravku bude podle potřeby aktualizován.

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

### Absorpce

Biologická dostupnost delamanidu po perorálním podání se zlepší přibližně 2,7krát, jestliže je přípravek podán spolu se standardním pokrmem oproti podání nalačno. Plazmatická expozice delamanidu se při zvyšování dávek zvyšuje méně než přímo úměrně.

### Distribuce

Delamanid se ve vysoké míře váže na plazmatické proteiny; vazba na celkové proteiny je  $\geq 99,5\%$ . Delamanid má velký zdánlivý distribuční objem ( $V_Z/F = 2\ 100\text{ l}$ ).

### Biotransformace

Delamanid je převážně metabolizován v plazmě albuminem a v menší míře také CYP3A4. Úplný bezpečnostní profil delamanidu nebyl dosud objasněn a existuje možnost interakcí se souběžně podávanými léky, jestliže budou objeveny významné neznámé metabolity. Identifikované metabolity nevykazují antimykobakteriální aktivitu, některé se však podílejí na prodloužení intervalu QTc, zejména DM-6705. Koncentrace identifikovaných metabolitů se progresivně zvyšují až do ustáleného stavu za 6 až 10 týdnů.

### Eliminace

Delamanid mizí z plazmy s poločasem  $t_{1/2} = 30 - 38$  hodin. Delamanid není vylučován močí.

### Zvláštní populace pacientů

#### Pediatrická populace

U pediatrických pacientů nebyly provedeny žádné studie.

#### Pacienti s poruchou funkce ledvin

Do moči se vyloučí méně než 5 % perorálně podané dávky delamanidu. Mírná porucha funkce ledvin ( $50\text{ ml/min} < \text{CrCLN} < 80\text{ ml/min}$ ) nemá vliv na expozici delamanidu. U pacientů s mírnou až středně závažnou poruchou funkce ledvin není potřebná úprava dávkování. Není známo, zda jsou delamanid a jeho metabolity významně odstraňovány hemodialýzou nebo peritoneální dialýzou.

#### *Pacienti s poruchou funkce jater*

U pacientů s mírnou poruchou funkce jater není potřebná úprava dávkování. Podávání delamanidu pacientům se středně závažnou až těžkou poruchou funkce jater se nedoporučuje.

#### *Starší pacienti ( $\geq 65$ roků)*

Do klinických hodnocení nebyli zahrnuti žádní pacienti ve věku  $\geq 65$  let.

### **5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti**

Neklinické údaje získané na základě konvenčních studií genotoxicity a hodnocení kancerogenního potenciálu neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka. Delamanid a/nebo jeho metabolity mají schopnost ovlivnit srdeční repolarizaci bloádou draslíkových kanálů (hERG). Během studií toxicity po opakovaném podávání byly u psů v lymfoidní tkáni různých orgánů pozorovány pěnové buňky odvozené z makrofágů. Bylo prokázáno, že tento nále z je částečně reverzibilní. Klinický význam tohoto nález u není známý. Studie toxicity po opakovaném podávání prokázaly u králíků inhibiční účinek delamanidu a/nebo jeho metabolitů na koagulaci krve závislé na vitaminu K. V reprodukčních studiích byla u králíků pozorována embryofetální toxicita při dávkách toxických pro matku. Farmakokinetické údaje u zvířat prokázaly vylučování delamanidu / metabolitů do mateřského mléka. U laktujících potkanů byla  $C_{\max}$  delamanidu v mateřském mléku 4krát vyšší než jeho koncentrace v krvi.

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

#### Jádro tablety

Ftalát hypromelosy

Povidon

Tokoferol-alfa

Mikrokrystalická celulósa,

Sodná sůl karboxymethylškrobu (typ A)

Vápenatá sůl karmelosy

Koloidní hydratovaný oxid křemičitý

Magnesium-stearát

Monohydrát laktosy

#### Potahová vrstva tablety

Hypromelosa

Makrogol 8000

Oxid titaničitý

Mastek

Oxid železitý žlutý (E172)

### **6.2 Inkompatibility**

Neuplatňuje se.

### **6.3 Doba použitelnosti**

5 roky

### **6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání**

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

## **6.5 Druh obalu a obsah balení**

Al/ Al blistr:

40 tablet.

48 tablet.

Lahvička z hnědého skla (třídy III) s polypropylenovým s dětským bezpečnostním uzávěrem, polyesterovou vložkou a zásobníkem (zásobníky) s vysoušedlem.

50 nebo 300 tablet.

Na trhu nemusí být k dispozici všechny velikosti balení.

## **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku**

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

## **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Otsuka Novel Products GmbH

Erika-Mann-Straße 21

80636 München

Německo

## **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)**

EU/1/13/875/001-004

## **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 28 duben 2014

Datum posledního prodloužení registrace: 3 března 2017

## **10. DATUM REVIZE TEXTU**

<{MM/RRRR}>

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky na adrese <http://www.ema.europa.eu>.

## **PŘÍLOHA II**

- A. VÝROBCE BIOLOGICKÉ LÉČIVÉ LÁTKY ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**
- E. ZVLÁŠTNÍ POVINNOSTI USKUTEČNIT POREGISTRAČNÍ OPATŘENÍ PRO PODMÍNĚNOU REGISTRACI PŘÍPRAVKU**

## **A. VÝROBCE BIOLOGICKÉ LÉČIVÉ LÁTKY ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**

Název a adresa výrobce odpovědného za propouštění šarží

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

AndersonBrecon (UK) Ltd.  
Wye Valley Business Park  
Brecon Road  
Hay-on-Wye  
Hereford  
HR3 5PG  
Velká Británie

V příbalové informaci k léčivému přípravku musí být uveden název a adresa výrobce odpovědného za propouštění dané šarže.

## **B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením (viz příloha I: Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2).

## **C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**

### **• Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti**

Držitel rozhodnutí o registraci předloží první pravidelně aktualizovanou zprávu o bezpečnosti pro tento léčivý přípravek do 6 měsíců od jeho registrace. Držitel rozhodnutí o registraci dále předkládá pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti pro tento léčivý přípravek v souladu s požadavky uvedenými v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a zveřejněném na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

## **D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

### **• Plán na řízení rizik (RMP)**

Držitel rozhodnutí o registraci uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodů dosažení význačného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

Pokud se shodují data předložení aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR) a aktualizovaného RMP, je možné je předložit současně.

- **Další opatření k minimalizaci rizik**

Držitel rozhodnutí o registraci musí před uvedením na trh odsouhlasit vzdělávací materiál s členskými státy. V každém členském státě držitel rozhodnutí o registraci odsouhlasí obsah a formát vzdělávacího materiálu s národním kompetentním orgánem a bude jej před uvedením na trh realizovat.

Držitel rozhodnutí o registraci zajistí, že všichni zdravotníci, kteří se podílí na předepisování, výdeji, manipulaci nebo správě přípravku Deltyba, obdrží vzdělávací materiál.

**1. Vzdělávací materiál pro poskytovatele zdravotní péče bude řešit následující klíčové prvky:**

- SPC
- Rezistenci vůči přípravku
- Riziko prodloužení intervalu QT
- Používání přípravku během těhotenství
- Používání přípravku během kojení.

**2. Vzdělávací materiál pro pacienty bude zajištěn prostřednictvím poskytovatelů zdravotní péče, aby posílil a doplnil údaje uváděné v příbalové informaci pro pacienty. Bude řešit následující klíčové prvky:**

- Používání přípravku během těhotenství
- Používání přípravku během kojení.

**E. ZVLÁŠTNÍ POVINNOSTI USKUTEČNIT POREGISTRAČNÍ OPATŘENÍ PRO PODMÍNĚNOU REGISTRACI PŘÍPRAVKU**

Tato registrace byla schválena postupem tzv. podmíněného schválení, a proto podle článku 14(7) nařízení (ES) č. 726/2004 držitel rozhodnutí o registraci uskuteční v daném termínu následující opatření:

Popis	Termín splnění:
Pro dokončení potvrzujícího hodnocení zkoumajícího přídavek delamanidu k optimálnímu základnímu režimu ve schválené indikaci: Klinické hodnocení fáze III srovnávající delamanid podávaný jako 100 mg dvakrát denně po 2 měsíce + 200 mg jednou denně po 4 měsíce plus OBR po 18 až 24 měsíců versus OBR po 18 až 24 měsíců s placebem prvních 6 měsíců.	Předložení závěrečné zprávy do 2. čtvrtletí 2017
Pro vyřešení nejistot ohledně expozice a antimykobakteriální aktivity na základě provedení další studie zkoumající vztah mezi různými dávkami v souvislosti s výsledkem po 2 měsících SCC a delším obdobím: provedení kontrolované studie účinnosti, bezpečnosti a farmakokinetiky delamanidu 100 mg dvakrát denně po 2 měsíce následovaných 200 mg v jediné denní dávce po 4 měsíce nebo delamanidu 400 mg v jediné denní dávce po 6 měsíců u dospělých pacientů s tuberkulózou plic rezistentní vůči více léčivům na základě protokolu odsouhlaseného s výborem CHMP.	Předložení závěrečné zprávy do 4. čtvrtletí 2021

**PŘÍLOHA III**  
**OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE**



## **A. OZNAČENÍ NA OBALU**

**ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU****KRABÍČKY NA BLISTROVÉ OBALY****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Deltyba 50 mg potahované tablety  
delamanidum

**2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK**

Jedna potahovaná tableta obsahuje: delamanidum 50 mg

**3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK**

Obsahuje laktosu. Další podrobnosti viz příbalová informace.

**4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ**

40 tablet  
~~48 tablet~~

**5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.  
Perorální podání

**6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ**

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

**7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**

Neuplatňuje se.

**8. POUŽITELNOST**

EXP

**9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**

Žádná

**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Otsuka Novel Products GmbH  
Erika-Mann-Straße 21, 80636 München  
Německo

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

EU/1/13/875/001 40 potahované tablety  
EU/1/13/875/004 48 potahované tablety

**13. ČÍSLO ŠARŽE, KÓD DÁRCE A KÓD LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Lot

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

**15. NÁVOD K POUŽITÍ**

**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Deltyba 50 mg

**17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD**

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

**18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM**

PC:  
SN:  
NN:

**ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU A VNITŘNÍM OBALU**  
**VNĚJŠÍ KRABÍČKA NA LAHVIČKY A ŠTÍTEK NA LAHVIČCE**

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Deltyba 50 mg potahované tablety  
delamanidum

**2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK**

Jedna potahovaná tableta obsahuje: delamanidum 50 mg

**3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK**

Obsahuje laktosu. Další podrobnosti viz příbalová informace.

**4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ**

50 tablet  
300 tablet

**5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.  
Perorální podání

**6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ**

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

**7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**

Neuplatňuje se.

**8. POUŽITELNOST**

EXP

**9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**

Žádná

**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Otsuka Novel Products GmbH  
Erika-Mann-Straße 21, 80636 München  
Německo

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

EU/1/13/875/002 50 potahované tablety  
EU/1/13/875/003 300 potahované tablety

**13. ČÍSLO ŠARŽE, KÓD DÁRCE A KÓD LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Lot

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**

**15. NÁVOD K POUŽITÍ**

**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

**17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ KÓD – 2D ČÁROVÝ KÓD**

<2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.>

**18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ KÓD – DATA ČITELNÁ OKEM**

PC:  
SN:  
NN:

**MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH**

Al/ Al blistr

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Deltyba 50 mg potahované tablety  
delamanidum

**2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

*Zkrácený název:* OTSUKA

**3. POUŽITELNOST**

EXP

**4. ČÍSLO ŠARŽE, KÓD DÁRCE A KÓD LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

LOT

**5. JINÉ**

## **B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE**

## **Příbalová informace: Informace pro pacienta**

### **Deltyba 50 mg potahované tablety** delamanidum

▼ Tento přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Můžete přispět tím, že nahlásíte jakékoli nežádoucí účinky, které se u Vás vyskytnou. Jak hlásit nežádoucí účinky je popsáno v závěru bodu 4.

**Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.**

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

#### **Co naleznete v této příbalové informaci**

1. Co je přípravek Deltyba a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Deltyba užívat
3. Jak se přípravek Deltyba užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Deltyba uchovávat
6. Obsah balení a další informace

#### **1. Co je přípravek Deltyba a k čemu se používá**

Přípravek Deltyba obsahuje léčivou látku delamanid, antibiotikum pro léčbu plicní tuberkulózy způsobené bakterií, kterou nelze usmrtit antibiotiky nejčastěji užívanými k léčbě tuberkulózy.

#### **2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Deltyba užívat**

##### **Neužívejte přípravek Deltyba:**

- jestliže jste alergický(á) na delamanid nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).
- jestliže máte velmi nízkou hladinu albuminu v krvi,
- jestliže užíváte léky, které jsou silnými induktory jaterního enzymu zvaného „CYP450 3A4“ (např. karbamazepin).

##### **Upozornění a opatření**

Před použitím přípravku Deltyba se poradte se svým lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou. Než začnete užívat přípravek Deltyba a během léčby Vás lékař možná zkontroluje elektrickou aktivitu Vašeho srdce pomocí EKG (elektrokardiogramu, záznamu elektrické aktivity Vašeho srdce). Váš lékař může rovněž provést vyšetření krve, pomocí kterého zkontroluje koncentraci některých minerálů a bílkovin, důležitých pro funkci Vašeho srdce.

Pokud se na Vás vztahuje kterýkoli z níže uvedených stavů, sdělte to svému lékaři:

- máte sníženou hladinu albuminu, draslíku, hořčíku nebo vápníku v krvi,
- bylo Vám řečeno, že máte problém se srdcem, například pomalý srdeční rytmus (bradykardii) nebo jste prodělal(a) srdeční infarkt,
- jestliže máte onemocnění zvané vrozený syndrom prodloužení QT intervalu nebo vážné onemocnění srdce nebo problémy se srdečním rytmem.



- máte onemocnění jater nebo ledvin,
- jste infikován(a) HIV.

## Děti

Přípravek Delyba není vhodný pro podávání dětem ve věku do 18 let.

## Další léčivé přípravky a Delyba

Informujte svého lékaře...

- o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat, včetně léků nebo rostlinných přípravků dostupných bez lékařského předpisu,
- jestliže užíváte léky užívané k léčbě abnormálního srdečního rytmu (např. amiodaron, disopyramid, dofetilid, ibutilid, prokainamid, chinidin, hydrochinidin, sotalol),
- jestliže užíváte léky užívané k léčbě psychóz (např. fenothiaziny, sertindol, sultoprid, chlorpromazin, haloperidol, mesoridazin, pimozid nebo thioridazin) nebo deprese,
- jestliže užíváte některé antimikrobiální léky (např. erythromycin, klarithromycin, moxifloxacin, sparfloxacin, pentamidin nebo sachinavir),
- jestliže užíváte triazolové protiplísňové léky (např. flukonazol, itraconazol, vorikonazol).
- jestliže užíváte některé léky užívané k léčbě alergických reakcí (např. terfenadin, astemizol, mizolastin).
- jestliže užíváte kterýkoli z následujících léků: cisaprid (užívaný k léčbě onemocnění žaludku), droperidol (užívaný proti zvracení a migréně), domperidon (užívaný proti pocitu na zvracení a zvracení), difemanil (užívaný k léčbě onemocnění žaludku nebo nadměrného pocení), probukol (snižuje hladinu cholesterolu v krevním řečišti), levomethadyl nebo methadon (užívaný k léčbě závislosti na opiátech), alkaloidy izolované z rostlin rodu *Vinca* (protinádorové léky) nebo oxid arsenitý (užívaný k léčbě některých typů leukemie).
- jestliže užíváte léky proti HIV obsahující lopinavir/ritonavir.

Můžete být více ohroženi nebezpečnými změnami srdečního rytmu.

## Těhotenství a kojení

Přípravek Delyba může být škodlivý pro nenarozené dítě. Proto se jeho podávání v těhotenství obvykle nedoporučuje.

Je důležité poradit se s lékařem, pokud jste těhotná, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět.. Váš lékař porovná přínosy léčby pro Vás s riziky, která přinese Vašemu dítěti užívání přípravku Delyba v těhotenství.

Není známo, zda se delamanid vylučuje do lidského mateřského mléka. Kojení se během léčby přípravkem Delyba nedoporučuje.

## Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Nepředpokládá se, že by přípravek Delyba měl vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje. Pokud se u Vás projeví nežádoucí účinky, které mohou narušit schopnost koncentrace a reakce, neřídte a neobsluhujte stroje.

## Delyba obsahuje monohydrát laktosy.

Pokud Vám lékař sdělil, že nesnášíte některé cukry, poradte se se svým lékařem, než začnete tento léčivý přípravek užívat.

## 3. Jak se Delyba užívá

Vždy užívejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

Doporučená dávka přípravku je dvě 50mg tablety užívané dvakrát denně (ráno a večer) podle pokynů Vašeho lékaře. Tablety užívejte s jídlem nebo hned po jídle. Tablety zapijte vodou.

## Jestliže jste užil(a) více přípravku Delyba, než jste měl(a)

Jestliže jste užil(a) více tablet, než je předepsaná dávka, vyhledejte svého lékaře nebo místní nemocnici. Nezapomeňte s sebou vzít krabičku přípravku, aby bylo jasné, jaké léky jste užil(a).

**Jestliže jste zapomněl(a) užít přípravek Deltyba**

Jestliže jste zapomněl(a) užít dávku, užijte ji, jakmile si vzpomenete. Jestliže se však blíží čas pro užití následující dávky, zapomenutou dávku vynechejte.

Nezdvojnásobujte následující dávku, abyste nahradil(a) vynechanou dávku.

**Jestliže jste přestal(a) užívat přípravek Deltyba**

**NEPŘESTÁVEJTE** užívat tablety, pokud Vám to nedoporučil váš lékař. Jestliže přestanete užívat přípravek příliš brzy, bakterie se mohou zotavit a vytvořit si rezistenci k delamanidu.

Máte-li jakékoli další otázky ohledně užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

**4. Možné nežádoucí účinky**

Podobně jako všechny léky, může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Četnost nežádoucích účinků vyjmenovaná níže je definována následovně:

Velmi časté: mohou se vyskytnout více než u 1 z 10 osob

Časté: mohou se vyskytnout nejvýše u 1 z 10 osob

Méně časté: mohou se vyskytnout nejvýše u 1 ze 100 osob

V klinických studiích s přípravkem Deltyba byly hlášeny následující **velmi časté nežádoucí účinky**:

- Pocit nepravidelných a/nebo silných srdečních stahů,
- Zvracení,
- Pocit na zvracení,
- Průjem,
- Bolesti žaludku,
- Bolesti hlavy,
- Pocit mravenčení, pálení nebo píchání nebo necitlivosti kůže (parestézie),
- Třes (tremor),
- Snížená chuť k jídlu
- Závrať
- Přetrvávající slyšení neexistujícího zvuku (tinitus)
- Výrazný úbytek energie
- Bolest svalů nebo kloubů
- Potíže s usínáním nebo spánkem
- Zvýšení počtu nezralých červených krvinek
- Snížená hladina draslíku v krvi
- Zvýšená hladina kyseliny močové v krvi
- Vykašlávání krve
- Změny ve vyšetření (elektrokardiogram, EKG) srdce

V klinických studiích s přípravkem Deltyba byly hlášeny následující **časté nežádoucí účinky**:

- Anémie
- Zvýšený počet některých bílých krvinek (eosinofilie)
- Zvýšení hladiny triglyceridů v krvi
- Psychotická porucha
- Neklid
- Úzkost
- Deprese
- Neklid
- Poškození nervů způsobující necitlivost nebo bolest (pálení) nebo pocit mravenčení v rukou nebo nohou

- Ospalost
- Snížení citlivosti
- Suché oči
- Světloplachost
- Bolesti uší
- Zvýšení krevního tlaku (hypertenze)
- Snížení krevního tlaku (hypotenze)
- Modřiny
- Návaly horka
- Dušnost
- Kašel
- Bolesti v ústech nebo v hrdle
- Podráždění hrdla
- Sucho v krku
- Rýma
- Bolesti na hrudi
- Zánět žaludku
- Zácpa
- Trávicí potíže
- Zánět kůže
- Kopřivka
- Svědění
- Papuly (puchýřky )
- Vyrážka
- Akné
- Zvýšené pocení
- Onemocnění kostí nazvané osteochondróza
- Svalová slabost
- Bolesti v kostech
- Bolesti v tříslech
- Bolesti paží nebo dolních končetin
- Krev v moči
- Horečka
- Bolesti na hrudi
- Pocit nevolnosti
- Nepříjemné pocity v oblasti hrudníku
- Otoky chodidel, kotníků a dolních končetin
- Zvýšené hodnoty vyšetření při vyšetření krve na hormon kortisol

V klinických studiích s přípravkem Deltiba byly hlášeny následující méně časté nežádoucí účinky:

- Pásový opar
- Moučnivka v dutině ústní
- Kvasinková infekce kůže (tinea versicolor)
- Nízký počet bílých krvinek (leukopenie)
- Nízký počet krevních destiček (trombocytopenie)
- Dehydratace
- Nízká hladina vápníku v krvi
- Vysoká hladina cholesterolu v krvi
- Agrese
- Paranoia (psychická porucha charakterizovaná nadměrnou vztahovačností)
- Panické ataky (záchvaty výrazné úzkosti)
- Porucha přizpůsobení s depresivní náladou
- Neuróza

- Pocit emoční a duševní nepohody
- Duševní poruchy
- Problémy se spánkem
- Zvýšení libida
- Chorobná spavost
- Porucha rovnováhy
- Regionální bolest
- Alergický zánět spojivek
- Problémy se srdečním rytmem
- Problémy s polykáním
- Abnormální pocit v ústech
- Citlivost břicha
- Ztráta vlasů
- Svědění nebo zarudnutí kůže, mimo jiné kolem vlasových kořínků
- Retence moči (zadržování moči)
- Bolestivé močení
- Zvýšená potřeba močení v noci
- Pocit horka
- Abnormální hodnoty vyšetření krve vztahující se ke krevní srážlivosti (prodloužené APPT)
- Abnormální hodnoty vyšetření krve vztahující se k funkci jater, žlučových cest nebo slinivky břišní
- Snížené hodnoty hormonu kortisolu při vyšetření krve
- Zvýšený krevní tlak

#### **Hlášení nežádoucích účinků**

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#)**. Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

### **5. Jak přípravek Delyba uchovávat**

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabici nebo lahvičce za "EXP:". Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

### **6. Obsah balení a další informace**

#### **Co přípravek Delyba obsahuje**

- Jedna potahovaná tableta obsahuje léčivou látku delamanidum 50 mg.
- Dalšími složkami jsou ftalát hypromelosa, povidon, tokoferol-alfa, mikrokrystalická celulóza, sodná sůl karboxymethylškrobu (typ A), vápenatá sůl karmelosy, kalcium, koloidní hydratovaný oxid křemičitý, magnesium-stearát, monohydrát laktosy, hypromelosa, makrogol 8000, oxid titaničitý, mastek, oxid železitý (E172).

#### **Jak Delyba vypadá a co obsahuje toto balení**

Přípravek Delyba 50 mg jsou kulaté žluté potahované tablety.

Přípravek Deltyba je dodáván v balení 40 nebo 48 potahovaných tablet v Al/Al blistrech nebo v lahvičkách z hnědého skla obsahujících 50 nebo 300 tablet. Lahvička obsahuje zásobník s vysoušedlem, aby byly tablety uchovávány v suchu. Ponechávejte zásobník v lahvičce.

Na trhu ve Vaší zemi nemusí být k dispozici všechny velikosti balení.

#### **Držitel rozhodnutí o registraci a výrobce**

Otsuka Novel Products GmbH  
Erika-Mann-Straße 21  
80636 München  
Německo  
**Tel: +49 (0)89 206020 500**

Výrobce  
AndersonBrecon (UK) Ltd.  
Wye Valley Business Park  
Brecon Road  
Hay-on-Wye  
Hereford, HR3 5PG  
Velká Británie

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

#### **BE**

Otsuka Novel Products GmbH  
Tél/Tel: +49 (0)89 206020 500

#### **LT**

Otsuka Novel Products GmbH  
Tel: +49 (0)89 206020 500

#### **BG**

Otsuka Novel Products GmbH  
Тел.: +49 (0)89 206020 500

#### **LU**

Otsuka Novel Products GmbH  
Tél/Tel: +49 (0)89 206020 500

#### **CZ**

Otsuka Novel Products GmbH  
Tel: +49 (0)89 206020 500

#### **HU**

Otsuka Novel Products GmbH  
Tel.: +49 (0)89 206020 500

#### **DK**

Otsuka Novel Products GmbH  
Tlf: +49 (0)89 206020 500

#### **MT**

Otsuka Novel Products GmbH  
Tel: +49 (0)89 206020 500

#### **DE**

Otsuka Novel Products GmbH  
Tel: +49 (0)89 206020 500

#### **NL**

Otsuka Novel Products GmbH  
Tel: +49 (0)89 206020 500

#### **EE**

Otsuka Novel Products GmbH  
Tel: +49 (0)89 206020 500

#### **NO**

Otsuka Novel Products GmbH  
Tlf: +49 (0)89 206020 500

#### **EL**

Otsuka Novel Products GmbH  
Τηλ: +49 (0)89 206020 500

#### **AT**

Otsuka Novel Products GmbH  
Tel: +49 (0)89 206020 500

#### **ES**

Otsuka Novel Products GmbH  
Tel: +49 (0)89 206020 500

#### **PL**

Otsuka Novel Products GmbH  
Tel.: +49 (0)89 206020 500

**FR**

Otsuka Pharmaceutical France SAS  
Tél. : +33 (0)1 47 08 00 00

**HR**

Otsuka Novel Products GmbH  
Tel: +49 (0)89 206020 500

**IE**

Otsuka Novel Products GmbH  
Tel: +49 (0)89 206020 500

**IS**

Otsuka Novel Products GmbH  
Sími: +49 (0)89 206020 500

**IT**

Otsuka Pharmaceutical Italy S.r.l.  
Tel: +39 (0)2 00632710

**CY**

Otsuka Novel Products GmbH  
Τηλ: +49 (0)89 206020 500

**LV**

Otsuka Novel Products GmbH  
Tel: +49 (0)89 206020 500

**PT**

Otsuka Novel Products GmbH  
Tel: +49 (0)89 206020 500

**RO**

Otsuka Novel Products GmbH  
Tel: +49 (0)89 206020 500

**SI**

Otsuka Novel Products GmbH  
Tel: +49 (0)89 206020 500

**SK**

Otsuka Novel Products GmbH  
Tel: +49 (0)89 206020 500

**FI**

Otsuka Novel Products GmbH  
Puh/Tel: +49 (0)89 206020 500

**SE**

Otsuka Novel Products GmbH  
Tel: +49 (0)89 206020 500

**UK**

Otsuka Novel Products GmbH  
Tel: +49 (0)89 206020 500

**Tato příbalová informace byla naposledy revidována <{MM/RRRR}>.**

Tomuto léčivému přípravku bylo uděleno tzv. podmíněné schválení. Znamená to, že informace o tomto přípravku budou přibývat.

Evropská agentura pro léčivé přípravky nejméně jednou za rok vyhodnotí nové informace o tomto léčivém přípravku a tato příbalová informace bude podle potřeby aktualizována.

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky na adrese: <http://www.ema.europa.eu>. Na těchto stránkách naleznete též odkazy na další webové stránky týkající se vzácných onemocnění a jejich léčby.