

DODATAK I
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Od zdravstvenih djelatnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu za ovaj lijek. Za postupak prijavljivanja nuspojava vidjeti dio 4.8.

1. NAZIV LIJEKA

Deltyba 50 mg filmom obložene tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Svaka filmom obložena tableta sadrži 50 mg delamanida.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom: svaka filmom obložena tableta sadrži 100 mg laktoze (u obliku hidrata).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari, vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta (tableta).

Okrugla, žuta, filmom obložena tableta.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Deltyba je indicirana za primjenu kao sastavni dio odgovarajućeg kombiniranog režima za plućnu multirezistentnu tuberkulozu (engl. multi-drug resistant tuberculosis, MDR-TB) u odraslih bolesnika kada se djelotvoran režim liječenja ne može drugačije sastaviti zbog rezistencije ili podnošljivosti (vidjeti odjeljke 4.2, 4.4 i 5.1).

U obzir se moraju uzeti službene smjernice o odgovarajućoj primjeni antibakterijskih lijekova.

4.2 Doziranje i način primjene

Liječenje delamanidom mora započeti i pratiti liječnik s iskustvom u zbrinjavanju multirezistentne *Mycobacterium tuberculosis*.

Delamanid se mora uvijek primjeniti kao dio odgovarajućeg kombiniranog režima liječenja tuberkuloze otporne na više lijekova (MDR-TB) (vidjeti odjeljke 4.4 i 5.1). Liječenje s odgovarajućim kombiniranim režimom se mora nastaviti nakon završetka 24 tjednog perioda liječenja delamanidom, u skladu sa smjernicama SZO.

Preporučuje se primjena delamanida izravno nadziranim liječenjem (DOT, eng. direct observed therapy).

Doziranje

Preporučena doza za odrasle iznosi 100 mg dva puta dnevno, tijekom 24 tjedna.

Stariji bolesnici (u dobi > 65 godina)

Nema dostupnih podataka za starije.

Oštećenje funkcije bubrega

Prilagodba doze nije potrebna u bolesnika s blagim ili umjerenim oštećenjem funkcije bubrega. Nema podataka o primjeni delamanida u bolesnika s teškim oštećenjem bubrega, te se njegova primjena ne preporučuje (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2).

Oštećenje funkcije jetre

Prilagodba doze nije potrebna u bolesnika s blagim oštećenjem funkcije jetre. Delamanid se ne preporučuje u bolesnika s umjerenim do teškim oštećenjem funkcije jetre (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2).

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost delamanida u djece i adolescenata mlađih od 18 godina još nije utvrđena. Nema dostupnih podataka.

Način primjene

Za peroralnu primjenu.

Delamanid se mora uzimati s hranom.

4.3 Kontraindikacije

- Preosjetljivost na djelatnu tvar ili bilo koju od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.
- Serumski albumin < 2,8 g/dL (vidjeti dio 4.4 o primjeni u bolesnika sa serumskim albuminom \geq 2,8 g/dL).
- Uzimanje lijekova koji su snažni induktori CYP3A4 (npr. karbamazepin).

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Nema podataka o liječenju delamanidom u trajanju dužem od 24 uzastopna tjedna.

Nema kliničkih podataka o primjeni delamanida u liječenju

- izvanplućne tuberkuloze (npr. središnjeg živčanog sustava, kostiju)
- infekcija uzrokovanih mikobakterijskim vrstama koje nisu iz kompleksa *M. tuberculosis*
- latentne infekcije s *M. tuberculosis*

Nema kliničkih podataka o primjeni delamanida kao sastavnog dijela kombiniranih režima za liječenje *M. tuberculosis* osjetljive na lijekove.

Delamanid se mora koristiti samo u odgovarajućem kombiniranom režimu za liječenje MDR-TB prema preporuci SZO za prevenciju razvoja rezistencije na delamanid.

Rezistencija na delamanid pojavila se tijekom liječenja. Čini se da se rizik pojave rezistencije na delamanid povećava kada se koristi s nekolicinom ljekovitih tvari za koje se pretpostavlja da će biti aktivne i/ili kada se dodatne ljekovite tvari nisu među onima za koje se smatra da su najdjelotvornije protiv *M. tuberculosis*. Pored toga, ograničeni klinički podaci pokazuju da dodavanje delamanida režimima za liječenje MDR-TB rezistentne na rifampicin i izoniazid, ali inače osjetljive, ima najveću djelotvornost, dok je primjena delamanida kao dijela najboljih dostupnih režima sastavljenih za liječenje XDR-TB (engl. extensively drug-resistant tuberculosis) povezana s najnižom djelotvornosti.

Produljenje QT intervala

U bolesnika liječenih delamanidom uočeno je produljenje QT intervala. Ovo se produljenje polagano povećava kroz vrijeme u prvih 6-10 tjedana liječenja i nakon toga ostaje stabilno. Produljenje QTc u vrlo je uskoj vezi s glavnim metabolitom delamanida DM-6705. Plazmatski albumini i CYP3A4 reguliraju stvaranje odnosno metabolizam DM-6705 (vidjeti niže Posebne okolnosti).

Veličina učinka produljenja QT intervala

U placebom kontroliranom ispitivanju u bolesnika s MDR-TB koji su primali 100 mg delamanida dvaput dnevno srednje vrijednosti povećanja QTcF korigirane placebom od početne vrijednosti bile su 7,6 ms u 1. mjesecu i 12,1 ms u 2. mjesecu. 3% bolesnika imalo je porast od 60 ms ili više u nekom trenutku tijekom

ispitivanja, a 1 bolesnik je imao QTcF interval > 500 ms (vidjeti dio 4.8). U tom vremenskom periodu nisu opaženi slučajevi Torsades de Pointes ili povezani događaji koji bi ukazivali na pojavu proaritmija.

Opće preporuke

Elektrokardiogrami (EKG) se moraju snimiti prije početka liječenja te jednom mjesečno tijekom punog ciklusa liječenja delamanidom. Ako je opažen QTcF > 500 ms bilo prije prve doze delamanida ili tijekom liječenja delamanidom, liječenje delamanidom se ne smije započinjati ili se mora prekinuti. Ako trajanje QTc intervala prelazi 450/470 ms za muške/ženske bolesnike tijekom liječenja delamanidom, u tih se bolesnika mora primjenjivati češće EKG praćenje. Također se preporučuje da se serumski elektroliti, primjerice kalij, odrede na početku liječenja, te korigiraju ako su vrijednosti poremećene.

Posebne okolnosti

Faktori rizika za srce

Liječenje delamanidom se ne smije započeti u bolesnika sa sljedećim faktorima rizika osim ako se smatra da je moguća korist od delamanida veća od potencijalnih rizika. U tih se bolesnika mora provoditi vrlo često EKG praćenje tijekom cijelog razdoblja liječenja delamanidom.

- Poznato prirodno produljenje QTc intervala, ili bilo koje kliničko stanje za koje se zna da produljuje QTc interval ili QTc > 500 ms.
- Anamneza simptomatskih srčanih aritmija ili klinički relevantna bradikardija.
- Bilo koja predisponirajuća srčana stanja za aritmiju kao što su teška hipertenzija, hipertrofija lijeve klijetke (uključujući hipertrofičnu kardiomiopatiju) ili kongestivno zatajenje srca praćeno smanjenom istisnom frakcijom lijeve klijetke.
- Poremećaji elektrolita, posebice hipokalemija, hipokalcemija ili hipomagnezemija.
- Uzimanje lijekova za koje je poznato da produljuju QTc interval. Ovo uključuje (ali nije ograničeno na):
 - Antiaritmike (npr. amiodaron, dizopiramid, dofetilid, ibutilid, prokainamid, kinidin, hidrokinidin, sotalol).
 - Neuroleptike (npr. fenotiazine, sertindol, sultoprid, klorpromazin, haloperidol, mezoridazin, pimozid ili tioridazin), antidepresive.
 - Određene antimikrobne lijekove, uključujući:
 - makrolide (npr. eritromicin, klaritromicin)
 - moksifloksacin, sparfloksacin (vidjeti dio 4.4 za primjenu s drugim fluorokinolonima)
 - lijekove za liječenje gljivičnih infekcija koji sadrže triazol
 - pentamidin
 - sakvinavir
 - Određene nesedirajuće antihistaminike (npr. terfenadin, astemizol, mizolastin).
- Cisaprid, droperidol, domperidon, bepridil, difemanil, probukol, levometadil, metadon, vinka alkaloide, arsenov trioksid.

Hipoalbuminemija

U kliničkom ispitivanju, prisutnost hypoalbuminemije je bila povezana s povećanim rizikom produljenja QTc intervala u bolesnika liječenih delamanidom. Delamanid je kontraindiciran u bolesnika s albuminom $< 2,8$ g/dL (vidjeti dio 4.3). Bolesnicima koji su započeli liječenje delamanidom, a imaju serumski albumin $< 3,4$ g/dL ili u kojih je došlo do pada serumskog albumina u taj raspon tijekom liječenja, mora se vrlo često pratiti EKG tijekom cijelog razdoblja liječenja delamanidom.

Istovremena primjena s jakim inhibitorima CYP3A4

Istovremena primjena delamanida s jakim inhibitorom CYP3A4 (lopinavir/ritonavir) vezana je za 30% višu izloženost metabolitu DM-6705, što se povezuje s QTc produljenjem. Prema tome ako se smatra da je istovremena primjena delamanida s nekim jakim inhibitorom CYP3A4 neophodna, preporučuje se vrlo često praćenje EKG-a, tijekom cijelog razdoblja liječenja delamanidom.

Istovremena primjena delamanida s kinolonima

Sva QTcF produljenja iznad 60 ms bila su povezana s istodobnom primjenom fluorokinolona. Stoga ako se smatra da je istovremena primjena neizbježna radi sastavljanja odgovarajućeg režima liječenja za MDR-TB preporučuje se vrlo često praćenje EKG-a, tijekom cijelog razdoblja liječenja delamanidom.

Oštećenje funkcije jetre

Deltyba se ne preporučuje u bolesnika s umjerenim do jakim oštećenjem funkcije jetre (vidjeti dio 4.2 i 5.2).

Bolesnici zaraženi HIV-om

Nema iskustva o primjeni delamanida u bolesnika koji istodobno primaju terapiju protiv HIV-a (vidjeti dio 4.5).

Ograničenost podataka o djelotvornosti delamanida

Sadašnji dokazi izvedeni su iz jednog randomiziranog, kontroliranog ispitivanja, u trajanju od 2 mjeseca i iz otvorenog produžetka ispitivanja u trajanju od 6 mjeseci i iz dugotrajnih mjera ishoda prikupljenih po završetku MDR-TB liječenja (vidjeti dio 5.1).

Biotransformacija i eliminacija

Kompletni metabolički profil delamanida u čovjeka još nije u potpunosti razjašnjen (vidjeti dijelove 4.5 i 5.2). Stoga se ne može sa sigurnošću predvidjeti potencijal pojavljivanja klinički značajnih interakcija lijekova s delamanidom i moguće posljedice, uključujući ukupni učinak na QTc interval.

Pomoćne tvari

Deltyba filmom obložene tablete sadrže laktozu. Bolesnici s rijetkim nasljednim problemima nepodnošenja galaktoze, manjka Lapp laktaze ili malapsorpcijom glukoze-galaktoze ne smiju uzimati ovaj lijek.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Kompletni metabolički profil i način eliminacije delamanida još nije u potpunosti razjašnjen (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2).

Učinci drugih lijekova na lijek Deltyba

Induktori citokroma P450 3A4

Klinička ispitivanja interakcija lijekova u zdravih ispitanika ukazuju na smanjenu izloženost delamanidu do 45% nakon 15 dana istodobne primjene jakog induktora citokroma P450 (CYP) 3A4 (Rifampicin 300 mg dnevno) s delamanidom (200 mg dnevno). Nije opaženo klinički značajno smanjenje izloženosti delamanidu sa slabim induktorom efavirenzom kod primjene u dozi od 600 mg dnevno tijekom 10 dana u kombinaciji s delamanidom 100 mg dvaput dnevno.

Lijekovi protiv HIV-a

U kliničkim ispitivanjima interakcija lijekova u zdravih ispitanika, delamanid je primijenjen sam (100 mg dvaput dnevno) i sa tenofovirom (300 mg dnevno) ili lopinavirom/ritonavinom (400/100 mg dnevno) tijekom 14 dana i sa efavirenzom tijekom 10 dana (600 mg dnevno). Izloženost delamanidu je ostala nepromijenjena (< 25% razlike) s lijekovima protiv HIV-a, tenofovirom i efavirenzom, ali je blago povećana u kombinaciji s lijekovima protiv HIV-a koji sadrže lopinavir/ritonavir.

Učinci lijeka Deltyba na druge lijekove

In-vitro ispitivanja su pokazala da delamanid nije inhibirao CYP450 izoenzime.

In-vitro ispitivanja su pokazala da delamanid i metaboliti nisu imali nikakvog učinka na transportere MDR1(p-gp), BCRP, OATP1, OATP3, OCT1, OCT2, OATP1B1, OATP1B3 i BSEP, u koncentracijama približno 5 do 20 puta većim od C_{max} u stanju dinamičke ravnoteže. Međutim, budući da koncentracije u crijevima potencijalno mogu biti puno veće od tih višekratnih C_{max} , postoji mogućnost da delamanid ima učinak na te transportere.

Lijekovi protiv tuberkuloze

U kliničkim ispitivanjima interakcija lijekova u zdravih ispitanika, delamanid je primijenjen sam (200 mg dnevno) i sa rifampicinom/izoniazidom/pirazinamidom (300/720/1800 mg dnevno) ili etambutolom (1100 mg dnevno) tijekom 15 dana. Nije bilo utjecaja na izloženost istodobno primjenjivanim lijekovima protiv tuberkuloze (rifampicin [R]/izoniazid [H]/pirazinamid [Z]). Istovremena primjena s delamanidom značajno je povećala plazmatske koncentracije etambutola u stanju dinamičke ravnoteže za približno 25% dok klinička važnost ovih nalaza nije poznata.

Lijekovi protiv HIV-a

U kliničkim ispitivanjima interakcija lijekova u zdravih ispitanika, delamanid je primijenjen sam (100 mg dvaput dnevno) i sa tenofovirom (300 mg), lopinavirom/ritonavirom (400/100 mg) tijekom 14 dana i sa efavirenzom tijekom 10 dana (600 mg dnevno). Delamanid primijenjen u kombinaciji s lijekovima protiv HIV-a, tenofovirom, lopinavirom/ritonavirom i efavirenzom nije utjecao na ekspoziciju ovim lijekovima.

Lijekovi koji mogu produljiti QTc interval

Mora se voditi računa kod primjene delamanida u bolesnika koji već primaju lijekove povezane s QT produljenjem (vidjeti dio 4.4). Istovremena primjena moksifloksacina i delamanida u bolesnika s MDR-TB nije proučavana. Primjena moksifloksacina se ne preporučuje u bolesnika liječenih delamanidom.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Podaci o primjeni delamanida u trudnica su vrlo ograničeni. Ispitivanja na životinjama pokazala su reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3).

Ne preporučuje se primjena lijeka Deltyba u trudnica niti u žena reproduktivne dobi osim ako koriste pouzdani oblik kontracepcije.

Dojenje

Nije poznato izlučuju li se ovaj lijek ili njegovi metaboliti u majčino mlijeko u ljudi. Dostupni farmakokinetički podaci u životinja pokazuju da se delamanid i/ili njegovi metaboliti izlučuju u mlijeko. Budući da se mogući rizik za dojenčce ne može isključiti, žene ne smiju dojiti tijekom liječenja lijekom Deltyba.

Plodnost

Deltyba nije imala učinka na mušku ili žensku plodnost u životinja (vidjeti dio 5.3). Nema kliničkih podataka o učincima delamanida na plodnost u ljudi.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada na strojevima

Nisu provedena ispitivanja učinaka na sposobnost upravljanja vozilima i rada na strojevima. Međutim, bolesnicima se mora savjetovati da ne upravljaju vozilima ili rade na strojevima ako osjete bilo koju nuspojavu koja bi mogla utjecati na sposobnost obavljanja tih radnji (npr. vrlo česte su glavobolja i tremor).

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Učestalost u nastavku opisanih nuspojava na lijek temelji se na podacima iz jednog kontroliranog dvostruko slijepog kliničkog ispitivanja koje je uključilo 481 bolesnika s MDR-TB, u kojem je 321 bolesnik primio delamanid u kombinaciji s optimiziranim osnovnim režimom liječenja (OBR, engl. Optimised Background Regimen). Zbog ograničene veličine ovih podataka, trenutno nije moguće jasno razlikovati uzrok, u nastavku navedenih nuspojava, između OBR terapije i delamanida.

Produljenje QTc intervala u elektrokardiogramu prepoznato je kao najznačajnije pitanje sigurnosti u liječenju delamanidom (vidjeti također dio 4.4). Glavni čimbenik koji pridonosi produljenju QTc intervala je hipoalbuminemija (posebice ispod 2,8 g/dl). Druge važne nuspojave na lijek su anksioznost, parestezija i tremor.

Najčešće uočene nuspojave na lijek u bolesnika liječenih delamanidom (primjerice, incidencija > 10%) su mučnina (38,3%), povraćanje (33%) i omaglica (30,2%).

Tablični popis nuspojava

Nuspojave navedene u tablici u nastavku prijavljene su u barem jednog od 321 bolesnika koji su primili delamanid u gore navedenom dvostruko slijepom, placebom kontroliranom kliničkom ispitivanju. Nuspojave su navedene prema MedDRA klasifikaciji organskih sustava i standardnim pojmovima. Unutar svake klasifikacije organskih sustava nuspojave su navedene prema kategoriji učestalosti kao vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); manje često ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); rijetko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$); vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$); nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka). Unutar svake skupine po učestalosti, nuspojave su prikazane u padajućem nizu prema ozbiljnosti.

Tablica: Nuspojave na delamanid

Klasifikacija organskih sustava	Učestalost manje često	Učestalost često	Učestalost vrlo često
Infekcije i infestacije	herpes zoster orofaringealna kandidijaza tinea versicolor*		
Poremećaji krvi i limfnog sustava	leukopenija trombocitopenija	anemija* eozinofilija*	retikulocitoza
Poremećaji metabolizma i prehrane	dehidracija hipokalcemija hiperkolesterolemija	hipertrigliceridemija	hipokalemija smanjen apetit hiperuricemija*
Psihijatrijski poremećaji	agresija deluzioni poremećaj, progoniteljskog tipa panični poremećaj poremećaj prilagodbe s depresivnim raspoloženjem neuroza disforija mentalni poremećaj poremećaj spavanja povećani libido*	psihotični poremećaj agitacija anksioznost i anksiozni poremećaj depresija i depresivno raspoloženje nemir	nesanica
Poremećaji živčanog sustava	letargija poremećaj ravnoteže radikularna bol loša kvaliteta sna	periferna neuropatija somnolencija* hipoestezija	omaglica* glavobolja parestezija tremor
Poremećaji oka	alergijski konjunktivitis*	suho oko* fotofobija	
Poremećaji uha i labirinta		bol u uhu	tinitus
Srčani poremećaji	atrioventrikularni blok prvog stupnja ventrikularne ekstrasistole* supraventrikularne ekstrasistole		palpitacije
Krvožilni poremećaji		hipertenzija hipotenzija hematom* navala vrućine*	
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprja		dispneja kašalj orofaringealna bol	hemoptiza

		iritacija grla suho grlo* rinoreja*	
Poremećaji probavnog sustava	disfagija oralna parestezija osjetljivost abdomena*	gastritis* konstipacija* bol u abdomenu bol u donjem dijelu abdomena dispepsija nelagoda u abdomenu	povraćanje proljev* mučnina bol u gornjem dijelu abdomena
Poremećaji jetre i žuči	poremećena funkcija jetre		
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	alopecija* eozinofilni pustularni folikulitis* generalizirani pruritus* eritematozni osip	dermatitis urtikarija pruritični osip* pruritus* makulopapulozni osip* osip* akne hiperhidroza	
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva		osteohondroza mišićna slabost bol u mišićno-koštanom sustavu* bol u slabinama bol u ekstremitetima	artralgija* mialgija*
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava	retencija mokraće dizurija* nokturija	hematurija*	
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	osjećaj vrućine	pireksija* bol u prsima malaksalostnelagoda u prsima* periferni edem*	astenija
Pretrage	depresija ST segmenta u elektrokardiogramu povišene transaminaze* produljeno aktivirano parcijalno tromboplastinsko vrijeme* povišena gama- glutamyltransferaza* snižen kortizol u krvi povišen krvni tlak	povišeni kortizol u krvi	produljeni QT interval u elektrokardiogramu

* Učestalost ovih događaja bila je niža u skupini koja je primala kombinaciju delamanida s OBR-om u usporedbi sa skupinom koja je primala placebo s OBR-om.

Opis odabranih nuspojava

Produljenje QT intervala u EKG-u

QT produljenje u elektrokardiogramu je prijavljeno u 9,9% bolesnika koji su primali delamanid 100 mg dvaput dnevno (česta kategorija učestalosti) u usporedbi s 3,8 % bolesnika koji su primali placebo + OBR. Ta nuspojava na lijek nije bila popraćena kliničkim simptomima. Incidencija intervala QTcF > 500 ms bila je manje česta i opažena u jednog bolesnika (1/321 bolesnika). Nije bilo pratećih kliničkih simptoma i događaj je riješen. Ukupno je 12 od 231 bolesnika u skupini koja je primala delamanid dvaput dnevno + OBR imalo promjenu u QTcF > 60 ms naspram 0% onih s placebo + OBR. Prisutnost hipoalbuminemije bila je

povezana s povećanim rizikom produljenja QTc intervala (vidjeti dio 4.4). Produljenje QTc intervala prepoznato je kao najznačajnije pitanje sigurnosti u liječenju delamanidom. To za rezultat ima kontraindikaciju opisanu u dijelu 4.3 i u upozorenjima u dijelu 4.4. Glavni čimbenici koji doprinose produljenju QTc intervala su hipoalbuminemija (posebno ispod 2,8 g/dl) i hipokalemija. Stoga se preporučuje vrlo često praćenje razina albumina, serumskih elektrolita i EKG-a.

Palpitacije

U bolesnika koji su primali 100 mg delamanida + OBR dvaput dnevno, učestalost je bila 8,1% (česta kategorija učestalosti) u usporedbi s učestalošću od 6,3% u bolesnika koji su primali placebo + OBR dvaput dnevno.

Prijavljivanje sumnji na nuspojave

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih djelatnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem **nacionalnog sustava prijave nuspojava** navedenog u [Dodatku V*](#).

4.9 Predoziranje

U kliničkim ispitivanjima nisu opaženi slučajevi predoziranja delamanidom. Međutim, dodatni klinički podaci pokazali su da u bolesnika koji su primali 200 mg dvaput dnevno, što znači ukupno 400 mg delamanida na dan, sveukupni sigurnosni profil je bio usporediv s onim u bolesnika koji su primali preporučenu dozu od 100 mg dvaput dnevno. Ipak, neke su reakcije opažene s većom učestalošću, a brzina QT produljenja povećala se proporcionalno s dozom.

Liječenje predoziranja mora uključivati trenutne mjere za uklanjanje delamanida iz gastrointestinalnog trakta i suportivnu skrb po potrebi. Mora se provoditi učestalo EKG praćenje.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: antimikobakterijski lijekovi, antibiotici, ATK oznaka: J04AK06.

Način djelovanja

Farmakološki način djelovanja delamanida uključuje inhibiciju sinteze komponenti stanične stijenke mikobakterija, metoksi-mikolne i keto-mikolne kiseline. Identificirani metaboliti delamanida ne pokazuju antimikobakterijsku aktivnost.

Aktivnost protiv specifičnih patogena

Delamanid ne posjeduje *in vitro* aktivnost protiv drugih bakterijskih vrsta osim mikobakterija.

Rezistencija

Mutacija na jednom od 5 gena koenzima F420 predložena je kao mehanizam rezistencije mikobakterija na delamanid. *In vitro* učestalosti spontane rezistencije na delamanid u mikobakterija bile su slične onima za izoniazid, te više od onih za rifampicin. Dokumentirana je rezistencija na delamanid koja se pojavljuje tijekom liječenja (vidjeti dio 4.4). Delamanid ne pokazuje križnu rezistenciju s bilo kojim trenutno korištenim lijekovima protiv tuberkuloze.

Testiranje granične koncentracije osjetljivosti

U kliničkim ispitivanjima rezistencija na delamanid definirana je kao bilo koji rast u prisutnosti koncentracije delamanida od 0,2 µg/mL koji je veći za 1% od onog u kontrolnim kulturama bez lijeka na podlozi Middlebrook 7H11.

Podaci iz kliničkih ispitivanja

U jednom, dvostruko slijepom, placebom kontroliranom ispitivanju, 161 bolesnik s MDR-TB-om primio je 8 tjedno liječenje s 100 mg delamanida dvaput dnevno u kombinaciji s individualiziranim OBR-om koji

preporučuje SZO. U donjoj tablici je prikazana dvomjesečna konverzija sputuma (SCC, eng. sputum conversion) (primjerice rast *Mycobacterium tuberculosis* do pojave izostanka rasta tijekom prva 2 mjeseca) opaženog u bolesnika s pozitivnom početnom kulturom sputuma u skupinama bolesnika koji su liječeni delamanidom i OBR-om i u onim skupinama koji su liječeni placebom i OBR-om:

	Bolesnici randomizirani na delamanid 100 mg BID + OBR	Bolesnici randomizirani na placebo + OBR
SCC u MGIT [®] n/N (%)	64/141 (45,4%)	37/125 (29,6%)
SCC na krutoj podlozi n/N (%)	64/119 (53,8%)	38/113 (33,6%)

MGIT[®] indikator rasta mikobakterija u sustavu kultivacije uzorka na tekućoj hranjivoj podlozi

n= ispitanci sa SCC u 2 mjeseca

Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove je odgodila obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka Delyba u jednoj ili više podskupina pedijatrijske populacije u {liječenje tuberkuloze rezistentne na više lijekova} (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

Ovaj lijek je odobren po shemi takozvanog 'uvjetnog odobrenja'. To znači da se očekuju dodatni podaci o ovom lijeku.

Europska agencija za lijekove će barem jednom godišnje procjenjivati nove informacije o ovom lijeku te će se tekst Sažetka opisa svojstava lijeka ažurirati prema potrebi.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Oralna bioraspoloživost delamanida poboljšava se uz primjenu standardnog obroka, za otprilike 2,7 puta u usporedbi s uvjetima natašte. Izloženost delamanidu u plazmi povećava se manje od proporcionalnog s povećanjem doze.

Distribucija

Delamanid se izrazito veže za sve proteine plazme s vezanjem na ukupne proteine od $\geq 99,5\%$. Delamanid ima veliki prividni volumen distribucije (V_z/F od 2100 L).

Biotransformacija

Delamanid se primarno metabolizira albuminima iz plazme i u manjoj mjeri putem CYP3A4. Kompletni metabolički profil delamanida još nije razjašnjen, a postoji mogućnost nastanka interakcija s drugim istovremeno primjenjenim lijekovima, ako se otkriju značajni nepoznati metaboliti. Identificirani metaboliti ne pokazuju antimikobakterijsku aktivnost ali neki doprinose produljenju QTc, uglavnom metabolit DM-6705. Koncentracije identificiranih metabolita progresivno se povećavaju do stanja dinamičke ravnoteže nakon 6 do 10 tjedana.

Eliminacija

Delamanid nestaje iz plazme s poluvremenom od 30-38 sati. Delamanid se ne izlučuje u mokraći.

Posebne populacije

Pedijatrijska populacija

Nisu provedena ispitivanja na pedijatrijskim bolesnicima.

Bolesnici s oštećenjem bubrega

Manje od 5% oralne doze delamainda se izlučuje putem urina. Blago oštećenje bubrega ($50 \text{ mL/min} < \text{CrCLN} < 80 \text{ mL/min}$) ne čini se da utječe na izloženost delamanidu. Stoga nije potrebna prilagodba doze za bolesnike s blagim ili umjerenim oštećenjem bubrega. Nije poznato da li se delamanid i njegovi metaboliti značajno uklanjaju hemodijalizom ili peritonealnom dijalizom.

Bolesnici s oštećenjem jetre

Prilagodba doze nije potrebna u bolesnika s blagim oštećenjem funkcije jetre. Delamanid se ne preporučuje u bolesnika s umjerenim do teškim oštećenjem jetre.

Stariji bolesnici (≥ 65 godina)

Bolesnici ≥ 65 godina nisu bili uključeni u klinička ispitivanja.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci ne otkrivaju specifičan rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja genotoksičnosti i kancerogenog potencijala. Delamanid i/ili njegovi metaboliti imaju potencijal utjecanja na srčanu repolarizaciju blokadom kalijevih hERG kanala. U pasa su uočeni pjenasti makrofagi u limfoidnom tkivu različitih organa tijekom ispitivanja toksičnosti ponovljene doze. Nalaz se pokazao djelomično reverzibilnim; klinički značaj ovog nalaza nije poznat. Ispitivanja toksičnosti ponovljene doze u kunića otkrile su inhibitorni učinak delamanida i/ili njegovih metabolita na zgrušavanje krvi ovisno o vitaminu K. U reproduktivnim ispitivanjima na kunićima opažena je embriofetalna toksičnost pri dozama koje su bile toksične za majku. Farmakokinetički podaci na životinjama pokazali su izlučivanje delamanida/metabolita u majčino mlijeko. U štakora u periodu laktacije, C_{\max} delamanida u majčinom mlijeku bio je 4 puta veći od onog u krvi.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Jezgra tablete

hipromelozaftalat

povidon

sav-rac- α -tokoferol

celuloza, mikrokristalična

natrijev škroboglikolat (tip A)

karmelozakalcij

silicijev dioksid, koloidni, hidratizirani

magnezijev stearat

laktoza hidrat

Film ovojnica

hipromeloza

makrogol 8000

titanijev dioksid

talk

željezov oksid, žuti (E172)

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

5 godine

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u originalnom pakiranju, radi zaštite od vlage.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Aluminij/aluminij blister:
40 tableta.
48 tableta.

Smeđa staklena boca (tip III) s polipropilenskim sigurnosnim zatvaračem za djecu, poliesterskim umetkom i sredstvom za sušenje u spremniku(cima):
50 ili 300 tableta.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal valja zbrinuti sukladno lokalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/13/875/001-004

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 28 travnja 2014
Datum posljednje obnove: 3 ožujak 2017

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

<{MM/GGGG}>

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na web stranici Europske agencije za lijekove
<http://www.ema.europa.eu>.

DODATAK II

- A. PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**
- E. POSEBNE OBVEZE ZA ISPUNJAVANJE MJERA NAKON DAVANJA ODOBRENJA KOD UVJETNOG ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

A. PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje serije lijeka u promet

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

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

Na tiskanoj uputi o lijeku mora se navesti naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje navedene serije u promet.

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Dodatak I: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

• Periodička izvješća o neškodljivosti

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet će prvo periodičko izvješće o neškodljivosti za ovaj lijek dostaviti unutar 6 mjeseci nakon dobivanja odobrenja. Slijedom navedenog, nositelj odobrenja će ta izvješća podnositi u skladu s referentnim popisom datuma EU (EURD popis) predviđenim člankom 107(c) stavkom 7 Direktive 2001/83/EZ i objavljenim na europskom internetskom portalu za lijekove.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

• Plan upravljanja rizikom (RMP)

Nositelj odobrenja obavljat će dodatne farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom, a koji je opisan u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim nadopunama Plana.

Nadalje, nadopunjeni RMP treba dostaviti:

- Na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- Uoči svake izmjene sustava za upravljanje rizicima, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je omjer korist/rizik rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili smanjenja rizika).

Ako se rokovi podnošenja periodičkog izvješća o neškodljivosti (PSUR) podudaraju s nadopunama Plana (RMP), dokumenti mogu biti podneseni istodobno.

• Dodatne mjere minimizacije rizika

Nositelj odobrenja će se dogovoriti o edukacijskim materijalima s državama članicama, prije puštanja lijeka u promet.

U svakoj državi članici nositelj odobrenja će se o sadržaju i obliku edukacijskih materijala dogovoriti s nacionalnim nadležnim tijelom i implementirati ih prije puštanja lijeka u promet.

Nositelj odobrenja će osigurati da svi zdravstveni djelatnici uključeni u propisivanje, izdavanje, rukovanje ili primjenu lijeka Deltyba dobiju edukacijske materijale.

1. Edukacijski materijali za zdravstvene djelatnike će sadržavati sljedeće ključne elemente:

- Sažetak opisa svojstava lijeka
- Rezistenciju na lijek
- Rizik za produljenje QT intervala
- Upotreba lijeka tijekom trudnoće
- Upotreba lijeka tijekom dojenja.

2. Edukacijske materijale za bolesnike će davati zdravstveni djelatnici kako bi se osnažile i proširile informacije dane u Uputi o lijeku: Informacija za bolesnika. Oni će sadržavati sljedeće ključne elemente:

- Upotreba lijeka tijekom trudnoće
- Upotreba lijeka tijekom dojenja.

E. POSEBNE OBVEZE ZA ISPUNJAVANJE MJERA NAKON DAVANJA ODOBRENJA KOD UVJETNOG ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Budući je ovo uvjetno odobrenje, a temeljem članka 14(7) Uredbe (EZ) br. 726/2004, nositelj odobrenja će, unutar navedenog vremenskog okvira, dovršiti sljedeće mjere:

Opis	Do datuma
Dovršiti potvrdno ispitivanje u kojem će se proučavati delamanid pridodan optimalnom temeljnom režimu liječenja za odobrenu indikaciju: faza 3 ispitivanja u kojem se uspoređuje delamanid 100 mg dva puta na dan tijekom 2 mjeseca + 200 mg delamanida dnevno tijekom 4 mjeseca plus optimizirani temeljni režim liječenja tijekom 18 do 24 mjeseca naspram optimiziranog temeljnog režima liječenja tijekom 18 do 24 mjeseca uz uzimanje placeba prvih 6 mjeseci.	Podnesak završnog izvješća: do 2. tromjesečja 2017.
Razriješiti nedoumice oko izloženosti i antimikobakterijske aktivnosti provođenjem dodatnog ispitivanja kojim bi se istražio odnos između različitih doza s obzirom na dvomjesečnu konverziju kulture sputuma i dugoročniji ishod: na temelju plana ispitivanja dogovorenog od strane Povjerenstva za humane lijekove provesti kontrolirano ispitivanje djelotvornosti, sigurnosti i farmakokinetike delamanida 100 mg dva puta na dan tijekom 2 mjeseca nakon čega slijedi delamanid 200 mg kao jedna dnevna doza tijekom 4 mjeseca ili jedna dnevna doza delamanida od 400 mg tijekom 6 mjeseci u odraslih bolesnika s multirezistentnom tuberkulozom.	Podnesak završnog izvješća: do 4. tromjesečja 2021

DODATAK III
OZNAČAVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČAVANJE

PODACI NA KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJE ZA BLISTER PAKIRANJA

1. NAZIV LIJEKA

Deltyba 50 mg filmom obložene tablete
delamanid

2. NAVODENJE DJELATNE/IH TVARI

Svaka filmom obložena tableta sadrži: 50 mg delamanida

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži laktozu. Vidjeti Uputu o lijeku za dodatne informacije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

40 tableta

48 tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije upotrebe pročitajte Uputu o lijeku.
Primjena kroz usta

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

Nije primjenjivo.

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u originalnom pakiranju, radi zaštite od vlage.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

Nema

11. IME I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/13/875/001 40 filmom obložene tablete
EU/1/13/875/004 48 filmom obložene tablete

13. BROJ SERIJE<, OZNAKE DONACIJE I PROIZVODA>

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

Lijek se izdaje na recept.

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Deltyba 50 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC:
SN:
NN:

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU I UNUTARNJEM
PAKIRANJU
KUTIJA ZA PAKIRANJA BOČICA I NALJEPNICA NA BOČICI**

1. NAZIV LIJEKA

Deltyba 50 mg filmom obložene tablete
delamanid

2. NAVOĐENJE DJELATNE/IH TVARI

Svaka filmom obložena tableta sadrži: 50 mg delamanida

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži laktozu. Vidjeti Uputu o lijeku za dodatne informacije

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

50 tableta
300 tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije upotrebe pročitajte Uputu o lijeku.
Primjena kroz usta

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

Nije primjenjivo.

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u originalnom pakiranju, radi zaštite od vlage.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

Nema

11. IME I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/13/875/002 50 filmom obložene tablete
EU/1/13/875/003 300 filmom obložene tablete

13. BROJ SERIJE<, OZNAKE DONACIJE I PROIZVODA>

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC:
SN:
NN:

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

Aluminij/aluminij

1. NAZIV LIJEKA

Deltyba 50 mg filmom obložene tablete
delamanid

2. IME NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Kratki naslov: OTSUKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE<, OZNAKE DONACIJE I PROIZVODA>

LOT

5. DRUGO

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacija za bolesnika

Deltyba 50 mg filmom obložene tablete delamanid

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Prijavom svih sumnji na nuspojavu i Vi možete pomoći. Za postupak prijavljivanja nuspojava, pogledajte kraj dijela 4.

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete primjenjivati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.
- Ovaj je lijek propisan Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. Ovo uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Deltyba i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati lijek Deltyba
3. Kako uzimati lijek Deltyba
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati lijek Deltyba
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Deltyba i za što se koristi

Deltyba sadrži djelatnu tvar delamanid, antibiotik za liječenje plućne tuberkuloze uzrokovane bakterijama koje ne uništavaju antibiotici najčešće korišteni u liječenju tuberkuloze.

2. Što morate znati prije nego počnete uzimati lijek Deltyba

Nemojte uzimati lijek Deltyba:

- ako ste alergični na delamanid ili bilo koji drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6),
- ako imate vrlo niske razine albumina u krvi.
- ako uzimate lijekove koji jako potiču jetreni enzim koji se zove “CYP450 3A4”(npr. karbamazepin).

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri prije nego uzmete lijek Deltyba.

Prije nego počnete uzimati lijek Deltyba kao i tijekom liječenja, Vaš liječnik može provjeravati električnu aktivnost Vašeg srca uporabom uređaja za EKG snimanje (elektrokardiogram - snimanje električnih signala srca). Vaš liječnik također može učiniti krvne pretrage za provjeru koncentracije nekih minerala i bjelancevina koji su važni za rad Vašeg srca.

Obavijestite svog liječnika ako imate jedno od sljedećih stanja:

- ako imate sniženu razinu albumina, kalija, magnezija ili kalcija u krvi
- ako Vam je rečeno da imate srčanih problema, primjerice spori srčani ritam (bradikardija) ili ste imali srčani udar (infarkt miokarda)
- ako imate prirođeni sindrom produljenog QT intervala ili ozbiljnu srčanu bolest ili probleme sa srčanim ritmom.
- ako imate bolest jetre ili bubrega.
- ako imate HIV.

Djeca

Deltyba nije prikladan za djecu mlađu od 18 godina.

Drugi lijekovi i Deltyba

Obavijestite svog liječnika...

- ako uzimate ili ste nedavno uzimali ili biste mogli uzimati druge lijekove uključujući lijekove ili biljne lijekove dobivene bez recepta,
- ako uzimate lijekove za liječenje poremećenog srčanog ritma (npr. amiodaron, dizopiramid, dofetilid, ibutilid, prokainamid, kinidin, hidrokinidin, sotalol).
- ako uzimate lijekove za liječenje psihoza (npr. fenotiazine, sertindol, sultoprid, klorpromazin, haloperidol, mezoridazin, pimoziđ ili tioridazin) ili depresiju
- ako uzimate određene antimikrobne lijekove (npr. eritromicin, klaritromicin, moksifloksacin, sparfloksacin, pentamidin ili sakvinavir).
- ako uzimate lijekove za liječenje gljivičnih infekcija koji sadrže triazol (npr. flukonazol, itrakonazol, vorikonazol).
- ako uzimate određene lijekove za liječenje alergijskih reakcija (npr. terfenadin, astemizol, mizolastin).
- ako uzimate išta od sljedećeg: cisaprid (za liječenje želučanih poremećaja), droperidol (koristi se protiv povraćanja i migrene), domperidon (koristi se protiv mučnine i povraćanja), difemanil (koristi se za liječenje želučanih poremećaja ili prekomjernog znojenja), probukol (snižava razinu kolesterola u krvi), levometadil ili metadon (koristi se za liječenje ovisnosti o opijatima), vinka alkaloide (lijekove protiv raka) ili arsenov trioksid (koristi se za liječenje određenih tipova leukemije).
- ako uzimate lijekove protiv HIV-a koji sadrže lopinavir/ritonavir.

Može postojati povećani rizik opasnih promjena srčanog ritma.

Trudnoća, dojenje i plodnost

Deltyba može škoditi nerođenom djetetu. Obično se ne preporučuje primjena tijekom trudnoće.

Važno je reći Vašem liječniku ako ste trudni, ako mislite da biste mogli biti trudni ili ako namjeravate zatrudnjeti. Vaš će liječnik prosuditi o koristima za Vas nasuprot mogućim rizicima za Vaše dijete ako uzimate lijek Deltyba tijekom trudnoće.

Nije poznato prelazi li delamanid u majčino mlijeko u ljudi. Dojenje se ne preporučuje tijekom liječenja lijekom Deltyba.

Upravljanje vozilima i strojevima

Ne očekuje se da će Deltyba imati utjecaj na Vašu sposobnost upravljanja vozilima i strojevima. Ako osjetite nuspojave koje bi mogle utjecati na Vašu sposobnost koncentracije i reakcije, nemojte voziti niti upravljati strojevima.

Deltyba sadrži laktozu monohidrat.

Ako Vam je liječnik rekao da ne podnosite neke šećere, obratite se svom liječniku prije uzimanja ovog lijeka.

3. Kako uzimati lijek Deltyba

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako Vam je savjetovao liječnik. Provjerite sa svojim liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

Preporučena doza su dvije tablete od 50 mg dva puta dnevno (ujutro i navečer) kako Vam je savjetovao liječnik. Tablete se moraju uzeti za vrijeme ili neposredno nakon jela. Tablete progutajte s vodom.

Ako uzmete više lijeka Deltyba nego što ste trebali

Ako ste uzeli više tableta nego što je propisana doza, javite se svom liječniku ili u lokalnu bolnicu. Ne zaboravite ponijeti vanjsku kutiju kako bi bilo jasno koji ste lijek uzeli.

Ako ste zaboravili uzeti lijek Deltyba

Ako ste zaboravili uzeti dozu, uzmite je čim se toga sjetite. Međutim, ako je već skoro vrijeme za sljedeću dozu, samo preskočite propuštenu dozu.

Nemojte uzeti dvostruku dozu kako biste nadoknadili propuštenu tabletu.

Ako prestanete uzimati lijek Deltyba

NEMOJTE prestati uzimati tablete, osim ako Vam je liječnik rekao da tako učinite. Prerani prekid može omogućiti oporavak bakterija i one mogu postati otporne na delamanid.

U slučaju bilo kakvih dodatnih pitanja u vezi s primjenom ovoga lijeka, obratite se svojem liječniku ili ljekarniku.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se neće javiti kod svakoga.

Učestalost nuspojava navedenih u nastavku definirana je prema sljedećim kriterijima:

Vrlo često: mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba

Često: mogu se javiti u do 1 na 10 osoba

Manje često: mogu se javiti u do 1 na 100 osoba

Nuspojave vrlo često prijavljene u kliničkim ispitivanjima s lijekom Deltyba bile su:

- osjećaj nepravilnog i/ili jakog lupanja srca
- povraćanje
- mučnina
- proljev
- bol u trbuhu
- glavobolja
- osjećaj trnaca, žarenja ili bockanja ili obamrlost kože (parestezija)
- drhtavica (tremor)
- smanjen apetit
- omaglica
- uporna zvonjava u ušima kad nema zvuka (tinitus)
- intenzivan manjak energije
- bol u zglobovima ili mišićima
- otežano uspavljivanje i održavanje sna
- porast razine nezrelih crvenih krvnih stanica
- niske razine kalija u krvi
- povišena razina mokraćne kiseline u krvi
- iskašljavanje krvi
- promjene u nalazima pretraga (elektrokardiogram, EKG) srca

Nuspojave često prijavljene u kliničkim ispitivanjima s lijekom Deltyba bile su:

- anemija
- povišene razine određenih bijelih krvnih stanica (eozinofilija)
- povišeni trigliceridi u krvi
- psihotični poremećaj
- uznemirenost
- tjeskoba
- depresija
- nemir
- oštećenje živca koje uzrokuje utrnulost ili bol (žarenje) ili osjećaja trnaca u šakama i stopalima
- omamljenost
- smanjen osjet
- suho oko
- smanjena podnošljivost očiju za jarko svjetlo
- bol u uhu
- povišenje krvnog tlaka (hipertenzija)

- sniženje krvnog tlaka (hipotenzija)
- nastanak modrica
- navale vrućine
- nedostatak zraka
- kašalj
- bol u ustima ili grlu
- nadražaj grla
- suho grlo
- curenje nosa
- bol u prsima
- gastritis
- zatvor
- probavne tegobe
- dermatitis
- koprivnjača
- svrbež
- papule (mala uzdignuća na koži)
- osip
- akne
- pojačano znojenje
- bolest kostiju zvana osteohondroza
- slabost u mišićima
- bol u kostima
- bol u slabinama
- bol u rukama ili nogama
- krv u mokraći
- vrućica
- bol u prsima
- loše osjećanje
- nelagoda u prsima
- oticanje stopala, noge ili gležnja
- povišene vrijednosti hormona kortizola u krvnim pretragama

Nuspojave prijavljene manje često u kliničkim ispitivanjima s lijekom Delyba bile su:

- herpes zoster
- soor u ustima
- gljivična infekcija kože (tinea versicolor)
- nizak broj bijelih krvnih stanica (leukopenija)
- nizak broj trombocita (trombocitopenija)
- dehidracija
- niska razina kalcija u krvi
- visoka razina kolesterola u krvi
- agresija
- paranoja
- napadaji panike
- poremećaj prilagođavanja s depresivnim raspoloženjem
- neuroza
- osjećaj emocionalne i mentalne nelagode
- mentalna aberacija
- problemi sa spavanjem
- povećan spolni nagon
- letargija
- poremećaj ravnoteže
- regionalna bol
- alergijski konjunktivitis
- problemi sa srčanim ritmom
- problemi s gutanjem

- nenormalan osjećaj u ustima
- osjetljivost u trbuhu
- gubitak kose
- svrbež ili crvenilo na koži uključujući oko korijena vlasi
- retencija mokraće
- bolno mokrenje
- pojačana potreba za mokrenjem noću
- osjećaj vrućine
- poremećene vrijednosti krvnih pretraga povezanih s koagulacijom (produljeno APTV; aktivirano parcijalno tromboplastinsko vrijeme)
- poremećene vrijednosti krvnih pretraga vezanih za funkciju jetre, žučnog sustava ili gušterače
- smanjene vrijednosti hormona kortizola u krvi pretraga.
- povišeni krvni tlak

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. Ovo uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava navedenog u [Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati lijek Deltyba

Ovaj lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji ili boci iza "EXP:". Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Čuvati u originalnom pakiranju, radi zaštite od vlage.

Nikada nemojte nikakve lijekove baciti u otpadne vode ili u kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Deltyba sadrži

- Jedna filmom obložena tableta sadrži 50 mg djelatne tvari delamanida.
- Ostali sastojci su hipromelozaftalat, povidon, sav-rac- α -tokoferol, mikrokristalična celuloza, natrijev škroboglikolat, karmelozakalcij, silicijev dioksid koloidni, hidratizirani, magnezijev stearat, laktoza hidrat, hipromeloza, makrogol 8000, titanijev dioksid, talk, željezov oksid (E172).

Kako Deltyba izgleda i sadržaj pakiranja

Deltyba 50 mg filmom obložene tablete su okrugle i žute.

Deltyba se isporučuje u pakiranju od 40 ili 48 filmom obloženih tableta u aluminij/aluminij blisterima ili u bocama od smeđeg stakla po 50 ili 300 tableta. Pakiranje u boci sadrži sredstvo za sušenje u spremnicima koje održava tablete suhima. Ostavite spremnike u boci.

Na tržištu u Vašoj zemlji ne moraju se nalaziti sve veličine pakiranja.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet i proizvođač

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

Tel: +49 (0)89 206020 500

Proizvođač
AndersonBrecon (UK) Ltd.
Wye Valley Business Park
Brecon Road
Hay-on-Wye
Hereford, HR3 5PG
Velika Britanija

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

BE

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

BG

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

CZ

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

DK

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

DE

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

EE

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

EL

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

ES

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

LT

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

LU

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

HU

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

MT

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

NL

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

NO

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

AT

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

PL

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

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

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

Ova uputa je zadnji puta revidirana u <{MM/GGGG}>.

Ovom lijeku izdano je ‘uvjetno odobrenje’. To znači da će biti dostavljeno još dodatnih podataka o ovome lijeku.

Europska agencija za lijekove će barem jednom godišnje procjenjivati sve nove informacije o ovom lijeku te će se ova uputa obnavljati prema potrebi.

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na web stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>. Tamo se također nalaze poveznice na druge web stranice o rijetkim bolestima i liječenjima istih.