

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Az egészségügyi szakembereket arra kérjük, hogy jelentsenek bármilyen feltételezett mellékhatást. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4.8 pontban kaphatnak további tájékoztatást.

1. A GYÓGYSZER NEVE

Deltyba 50 mg filmtabletta

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

50 mg delamanid filmtablettánként.

Ismert hatású segédanyag: 100 mg laktóz filmtablettánként (monohidrát formájában).

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Filmtabletta.

Kerek, sárga filmtabletta.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

A Deltyba alkalmazása a multirezisztens tüdőtuberkulózis (MDR-TB) megfelelő kombinációs kezelésének részeként javallott felnőtteknél, ha hatásos kezelési sémát másként nem lehet összeállítani rezisztencia vagy tolerálhatóság miatt (lásd a 4.2, 4.4 és 5.1 pontot).

Figyelembe kell venni az antibakteriális szerek megfelelő alkalmazására vonatkozó hivatalos útmutatást.

4.2 Adagolás és alkalmazás

A delamanid-kezelést a multirezisztens *Mycobacterium tuberculosis* kezelésében jártas orvosnak kell elkezdenie és ellenőriznie.

A delamanidot minden esetben a multirezisztens tüdőtuberkulózis (MDR-TBC) kezelésére szolgáló megfelelő kombinációs terápia részeként kell alkalmazni (lásd 4.4 és 5.1 pont). A megfelelő kombinációs kezelést a 24 hetes delamanid-kezelési szakasz után is folytatni kell, a WHO irányelveinek megfelelően.

A delamanid alkalmazása ellenőrzött gyógyszerbevételi program (DOT) keretében javasolt.

Adagolás

A javasolt adag felnőttek számára naponta kétszer 100 mg, 24 héten át.

Időskorúak (65 év felett)

Időskorúakra vonatkozóan nincsenek rendelkezésre álló adatok.

Veseelégtelenség

Enyhe és közepesen súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknél az adagolást nem szükséges módosítani. A delamanid súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknél történő alkalmazásáról nincsenek adatok, és alkalmazása nem javasolt (lásd a 4.4 és 5.2 pont).

Májkárosodás

Enyhe májkárosodásban szenvedő betegeknél az adagolást nem szükséges módosítani. A delamanid közepesen súlyos vagy súlyos májkárosodásban szenvedő betegek számára nem javasolt (lásd 4.4 és 5.2 pont).

Gyermekek

A delamanid biztonságosságát és hatásosságát 18 évesnél fiatalabb gyermekek és serdülők esetében nem igazolták.

Nincsenek rendelkezésre álló adatok.

Az alkalmazás módja

Szájon át történő alkalmazásra.

A delamanidot étkezés közben kell bevenni.

4.3 Ellenjavallatok

- A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.
- Szérum albuminszint alacsonyabb, mint 2,8 g/dl (a 2,8 g/dl vagy ennél magasabb szérum albuminszinttel rendelkező betegeknél való alkalmazást lásd a 4.4 pontban)
- Olyan gyógyszerek szedése, amelyek a CYP3A4 erős induktorai (pl. karbamazepin).

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

A delamanid 24, egymást követő hétnél hosszabb ideig tartó alkalmazásáról nincsenek adatok.

Nincsenek klinikai adatok a delamanidnak az alábbi betegségek kezelésére történő alkalmazásáról:

- extrapulmonális tuberkulózis (pl. központi idegrendszeri, csont-)
- az *M. tuberculosis* komplexről eltérő mikobaktérium fajok által kiváltott fertőzések
- látens *M. tuberculosis* fertőzés

Nincsenek klinikai adatok a delamanidnak a gyógyszerre érzékeny *M. tuberculosis* kezelésére használt kombinációs sémák részeként történő alkalmazásáról.

A delamaniddal szembeni rezisztencia kialakulásának megelőzése érdekében a delamanid kizárólag a WHO által javasolt, az MDR-TBC kezelésére szolgáló megfelelő kombinációs terápia részeként alkalmazható.

A kezelés során előfordult a delamaniddal szembeni rezisztencia. A delamaniddal szembeni rezisztencia kockázata úgy tűnik nő, amikor néhány olyan szerrel együtt alkalmazzák, amelyek várhatóan aktívak, és/vagy amikor ezek a kiegészítő szerek nem az *M. tuberculosis*al szemben a leginkább hatékonyak tekintett szerek között voltak. Emellett, korlátozott klinikai adatok szerint a kizárólag rifampicinre és izoniazidra rezisztens, de egyébként gyógyszerre érzékeny MDR-TBC-s betegeknél a delamaniddal kiegészített kezelési rezsimmel érték el a legnagyobb hatásosságot, míg az XDR-TBC kezelésére kialakítható, rendelkezésre álló legjobb rezsim részeként adott delamaniddal a legkisebb hatásosságot.

QT-megnyúlás

A delamaniddal kezelt betegeknél a QT-szakasz megnyúlását figyelték meg. Ez a megnyúlás lassan növekszik a kezelés első 6-10 hetében, majd stabilizálódik. A QTc megnyúlása nagyon szorosan összefügg a delamanid fő metabolitjával, a DM-6705-tel. A DM-6705 képződését és metabolizmusát a plazma albumin, illetve a CYP3A4 szabályozza (lásd alább: Különleges szempontok).

A QT-szakasz megnyúlása által okozott hatás mértéke

Egy placebo-kontrollos vizsgálatban, amelyben naponta kétszer 100 mg delamanidot alkalmaztak MDR-TBC-s betegeknek, a QTcF kiindulási értékének 7,6 ms-os átlagos, placebóra korrigált megnyúlását figyelték meg 1 hónap elteltével, illetve 12,1 ms-os megnyúlását 2 hónap elteltével. A betegek 3%-ánál 60 ms vagy nagyobb megnyúlás jelentkezett valamikor a vizsgálat ideje alatt, továbbá 1 beteg esetében figyeltek meg >500 ms-os QTcF-szakaszt (lásd 4.8 pont). Torsades de Pointes esetek, illetve proarrhythmiákra utaló, időben összefüggő események nem jelentkeztek.

Általános javaslatok

A kezelés megkezdése előtt és a delamanid-kezelés ideje alatt havonta javasolt elektrokardiográfiás (EKG) vizsgálat végzése. Ha az első adag delamanid alkalmazása előtt vagy a delamanid-kezelés ideje alatt >500 ms QTcF értéket figyelnek meg, a delamanid-kezelést nem szabad megkezdeni vagy meg kell szakítani. Ha a delamanid-kezelés alatt a QTc szakasz időtartama meghaladja a 450 ms-t férfiaknál, illetve 470 ms-t nőknél, akkor ezeknél a betegeknek gyakrabban kell EKG-vizsgálatot végezni. A kezelés megkezdésekor a szérumban elektrolitok, pl. a kálium szintjének mérése is javasolt, és a kóros szintet korrigálni kell.

Különleges szempontok

Kardiális rizikófaktorok

A delamanid-kezelést nem szabad elkezdni azoknál a betegeknek, akiknél az alábbi rizikófaktorok állnak fenn, kivéve abban az esetben, ha a delamanid alkalmazásának lehetséges előnye meghaladja a lehetséges kockázatokat. Ezeknél a betegeknek gyakrabban kell EKG-vizsgálatot végezni a delamanid-kezelés teljes időtartama alatt.

- A QTc szakasz ismert veleszületett megnyúlása vagy bármely olyan klinikai állapot, amelyről ismert, hogy megnyújtja a QTc szakaszt, vagy 500 ms feletti QTc szakasz.
- Tüneteket okozó szívritmuszavarok az anamnézisben vagy klinikailag jelentős bradycardia.
- Arrhythmiára hajlamosító bármilyen szívbetegség, például súlyos hypertonia, balkamrai hypertrophia (beelértve a hypertrophiás cardiomyopathiát) vagy csökkent balkamrai ejekciós frakcióval járó pangásos szívelégtelenség.
- Az elektrolit-háztartás zavarai, főként hypokalaemia, hypocalcaemia vagy hypomagnesaemia.
- Olyan gyógyszerek szedése, amelyekről ismert, hogy megnyújtják a QTc szakaszt. Ezek közé (nem kizárólagosan) a következő gyógyszerek tartoznak:
 - antiarrhythmás szerek (pl. amiodaron, dizopramid, dofetilid, ibutilid, prokainamid, kinidin, hidrokinidin, szotalol).
 - neuroleptikumok (pl. fenotiazinok, szertindol, szultoprid, klórpromazin, haloperidol, mezoridazin, pimozid vagy tioridazin), antidepresszánsok.
 - bizonyos antimikrobás szerek, köztük a következők:
 - makrolidok (pl. eritromicin, klaritromicin)
 - moxifloxacin, sparfloxacin (az egyéb fluorokinolok alkalmazásával kapcsolatban lásd a 4.4 pontot)
 - triazol típusú gombaellenes szerek
 - pentamidin
 - szakvinavir
 - bizonyos nem szedatív antihisztaminok (pl. terfenadin, asztemizol, mizolasztin).
- cizaprid, droperidol, domperidon, bepridil, difemanil, probukol, levometadil, metadon, vinka-alkaloidok, arzén-trioxid.

Hypalbuminaemia

Egy klinikai vizsgálatban a hypalbuminaemia jelenléte a QTc szakasz megnyúlás kockázatának növekedésével járt a delamaniddal kezelt betegeknek. A delamanid ellenjavallt azoknál a betegeknek, akiknek az albuminszintje 2,8 g/dl alatt van (lásd 4.3 pont). Azoknál a betegeknek, akik 3,4 g/dl alatti szérumban albuminszinttel kezdik meg a delamanid-kezelést, vagy a kezelés során a szérumban albuminszintjük ebbe a tartományba zuhan, a delamanid-kezelés teljes időtartama alatt nagyon gyakran kell ellenőrizni az EKG-t.

Egyidejű alkalmazás erős CYP3A4 inhibitorokkal

A delamanid és egy erős CYP3A4 inhibitor (lopinavir/ritonavir) egyidejű alkalmazása 30%-kal magasabb DM-6705 expozíciót eredményezett, ami QTc megnyúlást okozott. Ezért ha a delamanid és bármely erős CYP3A4 inhibitor egyidejű alkalmazását tartják szükségesnek, akkor a delamanid-kezelés teljes időtartama alatt az EKG nagyon gyakori ellenőrzése javasolt.

A delamanid egyidejű alkalmazása kinolonokkal

A QTcF 60 ms-ot meghaladó megnyúlását kivétel nélkül fluorokinolok egyidejű alkalmazásával hozták összefüggésbe. Ezért, ha a megfelelő MDR-TBC kezelés kialakítása érdekében az együttes alkalmazást elkerülhetetlennek tartják, a delamanid-kezelés teljes időtartama alatt az EKG nagyon gyakori ellenőrzése javasolt.

Májkárosodás

A Deltyba nem javasolt közepesen súlyos vagy súlyos májkárosodásban szenvedő betegek számára (lásd 4.2 és 5.2 pont).

HIV-fertőzött betegek

Egyidejű HIV-ellenes terápiában részesülő betegeknél a delamanid alkalmazásával kapcsolatban nincsenek tapasztalatok (lásd 4.5 pont).

Korlátozott adatok a delamanid hatásosságáról

A jelenleg rendelkezésre álló adatok egy 2 hónapig tartó, randomizált, kontrollós vizsgálatból, egy 6 hónapig tartó, nyílt kiterjesztéses vizsgálatból, valamint az MDR-TBC kezelés befejezése után gyűjtött, hosszú távú eredményekre vonatkozó adatokból származnak (lásd 5.1 pont).

Biotranszformáció és elimináció

A delamanid teljes metabolikus profilját embernél még nem tisztázták maradéktalanul (lásd 4.5 és 5.2 pont). Ezért a delamaniddal esetlegesen előforduló, klinikailag jelentős gyógyszerkölsönhatásokat és a lehetséges következményeket, például a QTc-szakaszra gyakorolt teljes hatást nem lehet bizonyossággal előre látni.

Segédanyagok

A Deltyba filmtabletta laktózt tartalmaz. A ritka örökletes galaktóz-intoleranciában, Lapp-laktáz hiányban, illetve glükóz-galaktóz felszívódási zavarban szenvedő betegek nem szedhetik ezt a gyógyszert.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

A delamanid teljes metabolikus profilja és eliminációs útvonala még nem teljesen tisztázott (lásd 4.4 és 5.2 pont).

Egyéb gyógyszerek hatása a Deltybára

Citokróm P450 3A4 induktorok

Egészséges egyénekén végzett klinikai gyógyszerkölsönhatás-vizsgálatok szerint a delamanid (napi 200 mg) és a citokróm P450 (CYP) 3A4 erős induktora (napi 300 mg rifampicin) 15 napig tartó egyidejű alkalmazása után akár 45%-kal is csökkent a delamanid expozíció. Nem figyelték meg a delamanid expozíció klinikailag releváns csökkenését a gyenge induktor efavirenzzel, amikor azt napi 600 mg dózisban 10 napig együtt adták naponta kétszer 100 mg delamaniddal.

HIV elleni gyógyszerek

Egészséges egyénekén végzett klinikai gyógyszerkölsönhatás-vizsgálatokban a delamanidot önmagában (100 mg naponta kétszer), valamint tenofovirral (300 mg naponta) vagy lopinavir/ritonavir kombinációval (400/100 mg naponta) együtt adták 14 napig, illetve efavirenzzel 10 napig (600 mg naponta). A delamanid expozíció a HIV elleni tenofovir és efavirenz hatóanyagokkal együtt alkalmazva változatlan maradt (25% alatti különbség), de kismértékben nőtt a lopinavir/ritonavir tartalmú, HIV elleni gyógyszerekkel kombinálva.

A Deltyba hatása más gyógyszerekre

In vitro vizsgálatok szerint a delamanid nem gátolta a CYP450 izoenzimeket.

In vitro vizsgálatok szerint a delamanid és metabolitjai nem fejtettek ki semmilyen hatást az MDR1(p-gp), BCRP, OATP1, OATP3, OCT1, OCT2, OATP1B1, OATP1B3 és BSEP transzporterekre a dinamikus egyensúlyi állapotú C_{max} -nál körülbelül 5–20-szor nagyobb koncentrációban. Mivel azonban a bélrendszerben a koncentráció sokkal nagyobb lehet, mint a C_{max} ezen többszöröse, fennáll a lehetősége, hogy a delamanid befolyásolja ezeket a transzportereket.

Tuberkulózis elleni gyógyszerek

Egészséges egyéneken végzett klinikai gyógyszerkölsönhatás-vizsgálatban a delamanidot önmagában (200 mg naponta), illetve rifampicinnel/izoniaziddal/pirazinamiddal (300/720/1800 mg naponta) vagy etambutammal (1100 mg naponta) együtt adták 15 napon keresztül. Az egyidejűleg alkalmazott TBC elleni gyógyszerek (rifampicin [R]/izoniazid [H]/pirazinamid [Z]) expozíciója nem változott. A delamanid egyidejű alkalmazása jelentősen, körülbelül 25%-kal megnövelte az etambutol dinamikus egyensúlyi állapotú plazmakoncentrációját. Ennek klinikai relevanciája nem ismert.

HIV elleni gyógyszerek

Egészséges egyéneken végzett klinikai gyógyszerkölsönhatás-vizsgálatban a delamanidot önmagában (100 mg naponta kétszer), valamint tenofovirral (300 mg naponta) vagy lopinavir/ritonavir kombinációval (400/100 mg naponta) együtt adták 14 napig, illetve efavirenzzel 10 napig (600 mg naponta). A tenofovir, lopinavir/ritonavir és efavirenz HIV elleni gyógyszerekkel egyidejűleg alkalmazott delamanid nem befolyásolta ezeknek a gyógyszereknek az expozícióját.

Potenciálisan QTc-megnyúlást okozó gyógyszerek

Óvatosság szükséges, ha a delamanidot olyan betegeknél alkalmazzák, akik már QT-megnyúlást okozó gyógyszereket szednek (lásd 4.4 pont). A moxifloxacin és a delamanid egyidejű alkalmazását MDR-TBC-s betegeknél nem vizsgálták. A moxifloxacin alkalmazása nem javasolt delamaniddal kezelt betegeknél.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Terhesség

A delamanid terhes nőknél történő alkalmazása tekintetében nagyon korlátozott mennyiségű információ áll rendelkezésre. Állatkísérletek során reprodukzív toxicitást igazoltak (lásd 5.3 pont).

A Deltyba alkalmazása nem javallt terhes nőknél és fogamzóképes korú nőknél, kivéve abban az esetben, ha megbízható fogamzásgátló módszert alkalmaznak.

Szoptatás

Nem ismert, hogy ez a gyógyszer vagy metabolitjai kiválasztódnak-e a humán anyatejbe. A rendelkezésre álló, állatkísérletek során nyert farmakokinetikai adatok a delamanid és/vagy metabolitjainak kiválasztódását igazolták az anyatejbe. Mivel a szoptatott csecsemőre nézve a potenciális kockázat nem zárható ki, a Deltyba-kezelés ideje alatt a szoptatás nem javasolt.

Termékenység

A Deltyba állatoknál nem volt hatással a hím vagy nőstény egyedek termékenységére (lásd 5.3 pont). Emberben a delamanid termékenységre gyakorolt hatásával kapcsolatban nem állnak rendelkezésre klinikai adatok.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A készítménynek a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket befolyásoló hatásait nem vizsgálták. A betegek figyelmét azonban fel kell hívni arra, hogy ne vezessenek, illetve ne kezeljenek gépeket, ha bármely olyan mellékhatást észlelnek, ami hatással lehet ezekre a képességekre (pl. fejfájás és reszketés nagyon gyakoriak).

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

Az alábbiakban ismertetett gyógyszer mellékhatások gyakorisága egy 481 MDR-TBC-s beteg részvételével végzett kettős-vak, kontrollos vizsgálat adatain alapul, amelyben 321 beteg kapott delamanidot optimalizált háttérkezeléssel (OBR) kombinálva. Mivel ezeknek az adatoknak a száma korlátozott, jelenleg nem lehet egyértelműen különválasztani az optimalizált háttérkezelés, illetve a delamanid által okozott alábbi mellékhatásokat.

A delamanid-kezelés első számú biztonságossági aggályaként a QTc szakasz EKG-n megfigyelt megnyúlását jelölték meg (lásd még 4.4 pont). A QTc-szakasz megnyúlásához hozzájáruló egyik fő tényező a hypalbuminaemia (különösen 2,8 g/dl alatt). További fontos gyógyszer mellékhatások a szorongás, a paraesthesia és a tremor.

A delamaniddal kezelt betegeknél megfigyelt leggyakoribb mellékhatások (azaz 10% feletti incidencia) a következők: hányinger (38,3%), hányás (33%) és szédülés (30,2%).

A mellékhatások táblázatos felsorolása

Az alábbi táblázatban felsorolt mellékhatásokat a fenti kettős-vak, placebokontrollos klinikai vizsgálatban delamanid-kezelést kapó 321 beteg közül legalább egynél jelentették. A gyógyszer mellékhatások MedDRA szervrendszer és preferált kifejezés szerint vannak felsorolva. Az egyes szervrendszereken belül a mellékhatások a következő gyakorisági kategóriák szerint vannak megadva: nagyon gyakori ($\geq 1/10$), gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$), nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$), ritka ($\geq 1/10\,000 - < 1/1000$), nagyon ritka ($< 1/10\,000$), nem ismert (a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg). Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra.

Táblázat: A delamanid mellékhatásai

Szervrendszer	Gyakoriság nem gyakori	Gyakoriság gyakori	Gyakoriság nagyon gyakori
Fertőző betegségek és parazitafertőzések	Herpes zoster Oropharyngealis candidiasis Pityriasis versicolor*		
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek	Leukopenia Thrombocytopaenia	Anaemia* Eosinophilia*	Reticulocytosis
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek	Dehydratio Hypocalcaemia Hypercholesterinaemia	Hypertriglyceridaemia	Hypokalaemia Csökkent étvágy Hyperuricaemia*
Pszichiátriai kórképek	Agresszív viselkedés Téveszmés zavar, üldöztetési típus Pánikbetegség Alkalmazkodási zavar nyomott hangulattal Neurosis Dysphoria Mentális zavar Alvászavar Fokozott libido*	Pszichotikus zavar Agitatio Szorongás és szorongásos zavar Depresszió és nyomott hangulat Nyugtalanság	Insomnia
Idegrendszeri betegségek és tünetek	Letargia Egyensúlyzavar Radicularis fájdalom Elégtelen minőségű alvás	Peripheriás neuropathia Somnolentia* Hypaesthesia	Szédülés* Fejfájás Paraesthesia Tremor

Szembetegségek és szemészeti tünetek	Allergiás conjunctivitis*	Száraz szem* Photophobia	
A fül és az egyensúly-érzékelő szerv betegségei és tünetei		Fülfájás	Tinnitus
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek	Első fokú atrioventricularis block Ventricularis extrasystolék* Supraventricularis extrasystolék		Palpitatio
Érbetegségek és tünetek		Hypertensio Hypotensio Haematoma* Hóhullámok*	
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek		Dyspnoe Köhögés Oropharyngealis fájdalom Torokirritáció Száraz torok* Rhinorrhoea*	Haemoptysis
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	Dysphagia Oralis paraesthesia Hasi érzékenység*	Gastritis* Constipatio* Hasi fájdalom Alhasi fájdalom Dyspepsia Hasi discomfort	Hányás Hasmenés* Hányinger Felhasi fájdalom
Máj- és epebetegségek, illetve tünetek	Kóros májfunkció		
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	Alopecia* Eosinophil pustulosus folliculitis* Generalizált viszketés* Erythemás kiütés	Dermatitis Urticaria Viszkető kiütés* Pruritus* Maculo-papulosus kiütés* Kiütés* Acne Hyperhidrosis	
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei		Osteochondrosis Izomgyengeség Musculoskeletalis fájdalom* Lágyéki fájdalom Végtagfájdalom	Arthralgia* Myalgia*
Vese- és húgyúti betegségek és tünetek	Húgyúti retentio Dysuria* Nocturia	Haematuria*	
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	Meleg érzet	Pyrexia* Mellkasi fájdalom Rossz közérzet Mellkasi discomfort* Peripheriás oedema*	Asthenia
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok	Elektrokardiogram ST szakasz süllyedés	Emelkedett kortizol vérszint	Megnyúlt QT az elektrokardiogramon

eredményei	Emelkedett transzaminázszintek* Aktivált parciális thromboplastin idő emelkedett* Emelkedett gamma-glutamil-transzferáz szint* Csökkent kortizol vérszint Emelkedett vérnyomás		
------------	--	--	--

* Ezeknek az eseményeknek a gyakorisága kisebb volt a kombinált delamanidot és optimalizált háttérkezelést kapó csoportban, mint a placebót és optimalizált háttérkezelést kapó csoportban.

A kiválasztott mellékhatások leírása

EKG QT szakasz megnyúlás

Elektrokardiogramon megfigyelhető megnyúlt QT szakaszcól számoltak be a naponta kétszer 100 mg delamanidot kapó betegek 9,9%-ánál (a gyakorisági kategória gyakori) és a placebót és optimalizált kezelést kapó betegek 3,8%-ánál. Ez a mellékhatás nem járt klinikai tünetekkel. Az 500 msec feletti QTcF szakasz nem volt gyakori, és egy betegnél figyelték meg (1/321 beteg). Klinikai tünetek nem fordultak elő, és az esemény megszűnt. A naponta kétszer alkalmazott delamanid + optimalizált háttérkezelési csoportban a 321 beteg közül összesen 12 esetben fordult elő 60 ms feletti QTcF a placebo + optimalizált háttérkezelést kapó csoportban észlelt 0%-kal szemben. A hypalbuminaemia jelenléte a QTc szakasz megnyúlás kockázatának növekedésével járt (lásd 4.4 pont). A delamanid-kezelés első számú biztonságossági aggályaként a QTc szakasz megnyúlását jelölték meg. Ebből következnek a 4.3 pontban leírt ellenjavallatok és a 4.4 pontban megadott figyelmeztetések. A QTc szakasz megnyúlásához hozzájáruló főbb tényezők a hypalbuminaemia (különösen 2,8 g/dl alatt) és a hypokalaemia. Emiatt az albuminszint, a szérum elektrolitok és az EKG nagyon gyakori mérése javasolt.

Palpitatio

A naponta kétszer 100 mg delamanidot és optimalizált háttérkezelést kapó betegeknél a gyakoriság 8,1% volt (a gyakorisági kategória gyakori), míg a naponta kétszer placebót és optimalizált háttérkezelést kapó betegeknél a gyakoriság 6,3% volt.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az **V. függelékben található országos bejelentési rendszeren keresztül**.

4.9 Túladagolás

A klinikai vizsgálatokban nem figyeltek meg delamanid-túladagolást. A további klinikai adatok azonban azt mutatták, hogy a naponta kétszer 200 mg (azaz összesen naponta 400 mg) delamanidot kapó betegeknél a biztonságossági profil hasonló volt a javasolt, naponta kétszer 100 mg adagot kapó betegekéhez. Jóllehet bizonyos reakciókat nagyobb gyakorisággal figyeltek meg és a QT megnyúlás aránya dózisfüggően nőtt. A túladagolás kezelése során azonnali lépéseket kell tenni a delamanid emésztőrendszerből történő eltávolítására, és szükség szerint szupportív kezelést kell alkalmazni. Gyakori EKG ellenőrzést kell végezni.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: *Mycobacterium elleni szerek, antibiotikumok*, ATC kód: J04AK06.

Hatásmechanizmus

A delamanid farmakológiai hatásmechanizmusa a mikobakteriális sejtfal komponensei, a metoxi-mikolsav és a keto-mikolsav szintézisének gátlásával jár. A delamanid azonosított metabolitjai nem mutatnak mycobacterium elleni aktivitást.

Konkrét kórokozókkal szembeni aktivitás

A delamanid a mycobacteriumokon kívül más baktériumfajok ellen *in vitro* nem hatásos.

Rezisztencia

A mycobacterium fajok delamaniddal szembeni rezisztenciájának mechanizmusa feltételezhetően az 5 F420 koenzim gén egyikének mutációja. A mycobacterium fajok delamaniddal szembeni spontán rezisztenciájának *in vitro* gyakorisága hasonló volt az izoniazidéhoz, és nagyobb fokú volt a rifampicinénél. A kezelés alatt dokumentáltan előfordult a delamaniddal szembeni rezisztencia (lásd 4.4 pont). A delamanid nem mutat keresztrezisztenciát a jelenleg alkalmazott tuberkulózis elleni gyógyszerek egyikével sem.

Érzékenységi vizsgálati határértékek

Klinikai vizsgálatokban a delamaniddal szembeni rezisztenciát úgy definiálták, hogy 0,2 µg/ml koncentrációban jelenlévő delamanid mellett bármely olyan növekedés, ami a gyógyszermentes tenyészetekének több mint 1%-a Middlebrook 7H11 táptalajon.

Klinikai vizsgálatokból származó adatok

Egy egyszeres, kettős-vak, placebo-kontrollos vizsgálatban 161 MDR-TBC-s beteg kapott 8 hetes, naponta kétszer 100 mg delamanid-kezelést a WHO által javasolt egyéni OBR-rel. A vizsgálat megkezdésekor köpettenyészet-pozitív betegek körében megfigyelt két hónapos köpetkonverziót (SCC) (azaz *Mycobacterium tuberculosis* növekedést mutató eredményről növekedést nem mutató eredményre történő változás az első 2 hónapban) az alábbi táblázat tartalmazza a delamanid plusz OBR, illetve placebo plusz OBR kezelési csoportokra vonatkozóan:

	Randomizált betegcsoport: 100 mg naponta kétszer + optimalizált háttérkezelés	Randomizált betegcsoport Placebo + optimalizált háttérkezelés
SCC MGIT®-ben n/N (%)	64/141 (45,4%)	37/125 (29,6%)
SCC szilárd közegen n/N (%)	64/119 (53,8%)	38/113 (33,6%)

MGIT® Mycobacterium growth indicator tube (Mycobacterium-növekedést mutató cső) folyékony közeg rendszer
n = SCC-t mutató alanyok 2 hónap elteltével

Gyermekek

Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekek esetén minden korosztálynál eltekint a Delyba vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségétől {a multirezisztens tüdőtuberkulózis indikációban} (lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információk).

Ezt a gyógyszert „feltételes jóváhagyással” engedélyezték, ami azt jelenti, hogy a gyógyszerre vonatkozóan további adatokat kell benyújtani.

Az Európai Gyógyszerügynökség legalább évente felülvizsgálja az erre a gyógyszerre vonatkozó új információkat, és szükség esetén módosítja az alkalmazási előírást.

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Felszívódás

A delamanid *per os* biohasznosulása az éhgyomrihoz képest 2,7-szeresével javul, ha étkezés közben veszik be. A delamanid plazma expozíciója a dózis növelésével az arányosnál valamivel kisebb mértékben nő.

Eloszlás

A delamanid nagymértékben kötődik minden plazmafehérjéhez; a teljes fehérjekötődés $\geq 99,5\%$. A delamanid nagy látszólagos megoszlási térfogattal rendelkezik ($V_d/F = 2100$ l).

Biotranszformáció

A delamanid elsődlegesen a plazmában metabolizálódik az albumin útján, illetve kisebb mértékben a CYP3A4 enzim által. A delamanid teljes metabolikus profilját még nem tárták fel, és lehetséges az együtt adott készítményekkel való kölcsönhatás, ha jelentős, eddig még nem ismert metabolitokat fedeznek fel. Az azonosított metabolitok nem rendelkeznek mycobacterium elleni aktivitással, de némelyik, főként a DM-6705 hozzájárul a QTc megnyúláshoz. Az azonosított metabolitok koncentrációja a dinamikus egyensúlyi állapot eléréséig progresszíven emelkedik, ami 6-10 hét után alakul ki.

Elimináció

A delamanid 30-38 órás felezési idővel ürül ki a plazmából. A delamanid nem a vizelettel választódik ki.

Különleges betegcsoportok

Gyermekek

Gyermekgyógyászati betegekkel nem végeztek vizsgálatokat.

Vesekárosodásban szenvedő betegek

A szájon át alkalmazott delamanid dózisnak kevesebb mint 5%-a nyerhető vissza a vizeletből. Az enyhe vesekárosodás (50 ml/perc < KrCLN < 80 ml/perc) úgy tűnik, nem befolyásolja a delamanid expozíciót. Ezért enyhe vagy közepesen súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknél nincs szükség az adag módosítására. Nem ismert, hogy a delamanid és metabolitjai jelentős mértékben eltávolíthatók-e haemodialysis vagy peritonealis dialysis segítségével.

Májkárosodásban szenvedő betegek

Enyhe májkárosodásban szenvedő betegeknél a dózis módosítása nem szükséges. A delamanid alkalmazása nem ajánlott közepesen súlyos vagy súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél.

Idős betegek (65 év felett)

A klinikai vizsgálatokban 65 éves vagy annál idősebb betegek nem vettek részt.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

A hagyományos – genotoxicitási és karcinogenitási – vizsgálatokból származó nem klinikai jellegű adatok azt igazolták, hogy a készítmény alkalmazásakor humán vonatkozásban különleges kockázat nem várható. A delamanid és/vagy metabolitjai befolyásolhatják a repolarizációt a szívben, a hERG káliumcsatornák gátlása útján. Kutyán végzett ismételt dózistoxicitási vizsgálatokban habos makrofágokat figyeltek meg különböző szervek nyirokszövetében. Az eredmény részben reverzibilisnek mutatkozott. Ennek az eredménynek a klinikai relevanciája nem ismert. Nyulakon elvégzett ismételt dózistoxicitási vizsgálatokban azt figyelték meg, hogy a delamanid és/vagy metabolitjai gátló hatást fejtenek ki a K-vitaminfüggő véralvadásra. Nyulakkal végzett reprodukciós vizsgálatokban az anyára mérgező adagok mellett embrionális-magzati toxicitást figyeltek meg. Állatkísérletek során nyert farmakokinetikai adatok a delamanid és/vagy metabolitjainak kiválasztódását igazolták az anyatejbe. Szoptató patkányoknál a delamanid C_{max} -értéke az anyatejben a vérénél 4-szer magasabb volt.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Tabletta mag

Hipromellóz-ftalát

Povidon

All-*rac*- α -tokoferol

Mikrokristályos cellulóz

A-típusú karboxi-metil-keményítő-nátrium

Karmellóz-kalcium

Víztartalmú, koloid szilícium-dioxid

Magnézium-sztearát
Laktóz-monohidrát

Filmbevonat

Hipromellóz
Makrogol 8000
Titán-dioxid
Talkum
Sárga vas-oxid (E172)

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

5 év

6.4 Különleges tárolási előírások

A nedvességtől való védelem érdekében ez eredeti csomagolásban tárolandó.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

Alumínium/Alumínium buboréksomagolás:
40 tableta.
48 tableta.

Borostyánsárga üveg (III. típusú üvegből) polipropilén gyermekbiztonsági záras kupakkal, poliészter betéttel és szilikagél nedvszívó anyagot tartalmazó tartály(ok)kal:
50 vagy 300 db tableta.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

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

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/13/875/001-004

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2014. április 28.

A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2017. március 3.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

<{ÉÉÉÉ. hónap}>

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu/>) található.

II. MELLÉKLET

- A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT
FELELŐS GYÁRTÓ**
- B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS
HASZNÁLAT KAPCSÁN**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB
FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI**
- D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER
BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA
VONATKOZÓAN**
- E. FORGALOMBA HOZATALT KÖVETŐ INTÉZKEDÉSEK
TELJESÍTÉSÉRE VONATKOZÓ SPECIÁLIS KÖTELEZETTSÉG**

A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó neve és címe

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

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

Az érintett gyártási tétel végfelszabadításáért felelős gyártó nevét és címét a gyógyszer betegtájékoztatójának tartalmaznia kell.

B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN

Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (lásd I. Melléklet: Alkalmazási előírás, 4.2 pont).

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI

• Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések

A forgalomba hozatali engedély jogosultja köteles az erre a termékre vonatkozó első időszakos gyógyszerbiztonsági jelentést az engedélyezést követő 6 hónapon belül benyújtani. Ezt követően a forgalomba hozatali engedély jogosultja az erre a termékre vonatkozó időszakos gyógyszerbiztonsági jelentéseket a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia-időpontok listája (EURD lista) szerinti követelményeknek megfelelően köteles benyújtani.

D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN

• Kockázatkezelési terv

A forgalomba hozatali engedély jogosultja kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciai tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázat-minimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

Ha az időszakos gyógyszerbiztonsági jelentés és a frissített kockázatkezelési terv benyújtásának időpontja egybeesik, azokat egy időben be lehet nyújtani.

- **Kockázat-minimalizálásra irányuló további intézkedések**

A forgalomba hozatali engedély jogosultjának a készítmény forgalomba hozatala előtt egyeztetnie kell a tagállamokkal az oktatási anyagot.

A forgalomba hozatali engedély jogosultjának minden tagállamban egyeztetnie kell az oktatási anyag tartalmát és formáját az illetékes nemzeti hatósággal, és azt be kell vezetnie a készítmény forgalomba hozatala előtt.

A forgalomba hozatali engedély jogosultjának gondoskodnia kell arról, hogy minden olyan egészségügyi szakember, aki közreműködik a Deltyba felírásában, kiadásában, kezelésében vagy alkalmazásában, megkapja az oktatási anyagot.

1. Az egészségügyi szolgáltatóknak (HCP) szánt oktatási anyagnak tartalmaznia kell az alábbi kulcsfontosságú elemekkel kapcsolatos tudnivalókat:

- Alkalmazási előírás
- Gyógyszer-rezisztencia
- QT-szakasz megnyúlásának kockázata
- Gyógyszerhasználat terhesség ideje alatt
- Gyógyszerhasználat szoptatás ideje alatt.

2. A betegeknek szánt oktatási anyag, amelyet az egészségügyi szolgáltatókon keresztül kell eljuttatni a betegeknek, a betegtájékoztatóban megadott információk megerősítésére és kiegészítésére szolgál. Az oktatási anyagnak az alábbi kulcsfontosságú elemekkel kapcsolatos tudnivalókat kell tartalmaznia:

- Gyógyszerhasználat terhesség ideje alatt
- Gyógyszerhasználat szoptatás ideje alatt.

E. FORGALOMBA HOZATALT KÖVETŐ INTÉZKEDÉSEK TELJESÍTÉSÉRE VONATKOZÓ SPECIÁLIS KÖTELEZETTSÉG

Miután a forgalomba hozatali engedély feltételes, a 726/2004/EK rendelet 14. cikkének (7) bekezdése szerint a forgalomba hozatali engedély jogosultjának a megadott határidőn belül végre kell hajtania az alábbi intézkedéseket:

Leírás	Lejárat napja
Megerősítő vizsgálatot kell végezni az optimális háttérkezelés (OBR) kiegészítéseként adott delamanidról az engedélyezett indikációban: 3. fázisú vizsgálat a 2 hónapig naponta kétszer adott 100 mg delamanid + 4 hónapig naponta egyszer adott 200 mg plusz 18-24 hónapig adott OBR és a 18-24 hónapig adott OBR plusz az első 6 hónapban adott placebo összehasonlítására.	Végző jelentés benyújtása: 2017 II. negyedévéig
Az expozícióval és az antimikobakteriális aktivitással kapcsolatos bizonytalanságok tisztázása egy újabb vizsgálattal, amelyben a különböző dózisok közötti kapcsolatot tárják fel a 2 hónapos SCC és a hosszabb távú kimenetel tekintetében: kontrollós vizsgálat a 2 hónapig naponta kétszer adott 100 mg delamanid, majd 4 hónapig napi egyszeri dózisban adott 200 mg delamanid vagy 6 hónapig napi egyszeri dózisban adott 400 mg delamanid hatásosságáról, biztonságosságáról és farmakokinetikájáról multirezisztens pulmonális tuberkulózisban szenvedő felnőtt betegeknél, a CHMP által elfogadott protokoll alapján.	Végző jelentés benyújtása: 2021 IV. negyedévéig

III. MELLÉKLET
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

BUBORÉKCSOMAGOLÁS DOBOZAI

1. A GYÓGYSZER NEVE

Delyba 50 mg filmtabletta
delamanid

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

50 mg delamanid filmtablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Laktózt tartalmaz. További információkért lásd a mellékelt betegájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

40 tabletta
48 tabletta

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegájékoztatót!
Szájon át történő alkalmazás

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

Nem értelmezhető.

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

A nedvességtől való védelem érdekében ez eredeti csomagolásban tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

Nincsenek

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/13/875/001 40 filmtabletta
EU/1/13/875/004 48 filmtabletta

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA <DONÁCIÓ ÉS KÉSZÍTMÉNY KÓDJA>

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Delyba 50 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC:
SN:
NN:

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON ÉS A KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

KÜLSŐ DOBOZ ÜVEGES KISZERELÉSHEZ ÉS ÜVEG CÍMKÉ

1. A GYÓGYSZER NEVE

Deltyba 50 mg filmtabletta
delamanid

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

50 mg delamanid filmtablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Laktózt tartalmaz. További információkért lásd a mellékelt betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

50 tabletta
300 tabletta

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Szájon át történő alkalmazás

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

Nem értelmezhető.

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

A nedvességtől való védelem érdekében ez eredeti csomagolásban tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

Nincsenek

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/13/875/002 50 filmdoboz
EU/1/13/875/003 300 filmdoboz

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA <DONÁCIÓ ÉS KÉSZÍTMÉNY KÓDJA>

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítóval 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC:
SN:
NN:

A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

Alumínium/Alumínium

1. A GYÓGYSZER NEVE

Deltyba 50 mg filmtabletta
delamanid

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Rövid név: OTSUKA

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA <DONÁCIÓ ÉS KÉSZÍTMÉNY KÓDJA>

LOT

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegtájékoztató: Információk a beteg számára

Deltyba 50 mg filmtabletta delamanid

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Ehhez Ön is hozzájárulhat a tudomására jutó bármilyen mellékhatás bejelentésével. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4. pont végén (Mellékhatások bejelentése) talál további tájékoztatást.

Mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához, gyógyszerészéhez vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a Deltyba és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Deltyba szedése előtt
3. Hogyan kell szedni a Deltybát?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Deltybát tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a Deltyba és milyen betegségek esetén alkalmazható?

A Deltyba delamanid hatóanyagot tartalmaz, ami a tüdőtuberkulózist okozó és a tuberkulózis kezelésére leggyakrabban használt antibiotikumokkal nem elpusztítható baktériumok kezelésére szolgáló antibiotikum.

2. Tudnivalók a Deltyba szedése előtt

Ne szedje a Deltybát:

- ha allergiás a delamanidra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.
- ha nagyon alacsony a vérében az albumin szintje.
- ha olyan gyógyszereket szed, amelyek erősen serkentik bizonyos májenzimek, az ún. „CYP450 3A4” izoenzimek működését (pl. karbamazepin).

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A Deltyba szedése előtt beszéljen kezelőorvosával, gyógyszerészével vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel.

A Deltyba szedésének megkezdése előtt és a kezelés alatt kezelőorvosa ellenőrizheti szíve elektromos aktivitást egy EKG (elektrokardiográfiás) készülékkel (a szíve elektromos aktivitásának mérése).

Kezelőorvosa vérvizsgálatot is végezhet, hogy ellenőrizze a szív működéséhez fontos ásványi anyagok és fehérjék koncentrációját.

Tájékoztassa kezelőorvosát, ha az alábbi állapotok valamelyike fennáll az Ön esetében:

- csökkent az albumin, kálium, magnézium vagy kalcium szintje a vérben
- arról tájékoztatták, hogy szívproblémája van, például lassú a szívverése (bradikardia) vagy a kórtörténetében szívroham (szívizom infarktus) szerepel

- ha úgynevezett örökletes hosszú QT szindrómában vagy súlyos szívbetegségben szenved, vagy ha szívritmuszavara van
- máj- vagy vesebetegsége van
- HIV-fertőzött.

Gyermekek

A Delyba nem alkalmazható 18 év alatti gyermekeknek.

Egyéb gyógyszerek és a Delyba

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát...

- a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről, beleértve a recept nélkül kapható gyógyszereket vagy gyógynövénykészítményeket,
- ha gyógyszereket szed a szívritmuszavar kezelésére (pl. amiodaron, dizopiramid, dofetilid, ibutilid, prokainamid, kinidin, hidrokinidin, szotalol).
- ha gyógyszereket szed pszichózis kezelésére (pl. fenotiazinok, szertindol, szultoprid, klórpromazin, haloperidol, mezoridazin, pimozid vagy tioridazin) vagy depresszió kezelésére
- ha bizonyos antimikrobás gyógyszereket szed (pl. eritromicin, klaritromicin, moxifloxacin, sparfloxacin, pentamidin vagy szakvinavir).
- ha triazol alapú gombaellenes szereket szed (pl. flukonazol, itrakonazol, vorikonazol).
- ha bizonyos gyógyszereket szed allergiás reakciók kezelésére (pl. terfenadin, asztemizol, mizolasztin).
- ha a következő gyógyszerek bármelyikét szedi: cizaprid (gyomorpanaszok kezelésére), droperidol (hányás és migrén kezelésére), domperidon (hányinger és hányás kezelésére), difemanil (gyomorpanaszok és fokozott izzadás kezelésére), probukol (a vér koleszterinszintjét csökkenti), levometadil vagy metadon (az opiátfüggőség kezelésére), vinka-alkaloidok (daganatellenes gyógyszerek) vagy arzén-trioxid (bizonyos típusú leukémiák kezelésére).
- ha lopinavirt/ritonavirt tartalmazó, HIV elleni gyógyszereket szed.

Nagyobb lehet a szívritmus veszélyes változásainak kockázata.

Terhesség és szoptatás

A Delyba károsíthatja a születendő gyermeket. Általában nem javasolt terhesség idején.

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát, ha terhes, azt gyanítja, hogy teherbe esett vagy szeretne teherbe esni. Kezelőorvosa mérlegelni fogja a terhesség alatt alkalmazott Delyba-kezelés előnyeit a magzattal kapcsolatos kockázatokkal szemben.

Nem ismert, hogy a delamanid átkerül-e az emberi anyagtejbe. A Delyba-kezelés ideje alatt a szoptatás nem ajánlott.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Delyba várhatóan nem befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. Ha olyan mellékhatásokat észlel, amelyek befolyásolhatják koncentrációs képességét és reakciókészségét, akkor ne vezessen, illetve ne kezeljen gépeket.

A Delyba laktóz-monohidrátot tartalmaz

Amennyiben kezelőorvosa korábban már figyelmeztette Önt, hogy bizonyos cukrokra érzékeny, keresse fel orvosát, mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert.

3. Hogyan kell szedni a Delybát?

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa által elmondottaknak megfelelően szedje. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

A készítmény ajánlott adagja naponta kétszer két 50 mg-os tabletta (reggel és este) az orvos utasítása szerint. A tablettákat étkezés közben vagy közvetlenül utána vegye be. A tablettákat vízzel nyelje le.

Ha az előírtnál több Delybát vett be

Ha az előírt adagnál több tablettát vett be, lépjen kapcsolatba kezelőorvosával vagy a helyi kórházzal. Ne felejtse el magával vinni a gyógyszer dobozát, hogy egyértelmű legyen, milyen gyógyszert vett be.

Ha elfelejtette bevenni a Deltybát

Ha elfelejtett bevenni egy adagot, pótolja, amint eszébe jut. Ha azonban már nagyon közel van a következő adag bevitelének ideje, akkor hagyja ki az elfelejtett adagot.

Ne vegyen be kétszeres adagot a kihagyott tablettá pótlására.

Ha idő előtt abbahagyja a Deltyba szedését

A tabletták szedését **NE** hagyja abba, csak kezelőorvosa utasítására. Ha túl korán abbahagyja a tablettá szedését, a baktériumok újra elterjedhetnek és ellenállóvá válhatnak a delamaniddal szemben.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

A lehetséges mellékhatások gyakoriságát a következő megállapodás alapján határozták meg:

Nagyon gyakori: 10-ből több mint 1 beteget érinthetnek

Gyakori: 10-ből legfeljebb 1 beteget érinthetnek

Nem gyakori: 100-ból legfeljebb 1 beteget érinthetnek

A Deltyba klinikai vizsgálataiban **nagyon gyakran jelentett mellékhatások** a következők voltak:

- Szabálytalan és/vagy heves szívdobogás érzése
- Hányás
- Hányinger
- Hasmenés
- Hasfájás
- Fejfájás
- Fonákérzés, égő vagy szúró érzés vagy a bőr zsibbadása (paresztézia)
- Remegés (tremor)
- Csökkent étvágy
- Szédülés
- Folyamatos fülzúgás (tinnitus)
- Fokozott gyengeség (energia hiánya)
- Ízületi fájdalom vagy izomfájdalom
- Elalvási vagy alvási nehézség
- Az éretlen vörösvértestek számának emelkedése
- Alacsony káliumszint a vérben
- Emelkedett húgysavszint a vérben
- Vér felköhögése
- Szívvizsgálati eredmények (elektrokardiogram, EKG) megváltozása

A Deltyba klinikai vizsgálataiban **gyakran jelentett mellékhatások** a következők voltak:

- Vérszegénység (anémia)
- Bizonyos fehérvérsejtek számának megnövekedése (eozinofília)
- Trigliceridek szintjének emelkedése a vérben
- Pszichotikus zavarok
- Izgatottság
- Szorongás
- Lehangoltság (depresszió)
- Nyugtalanág

- A kéz- vagy lábfejben zsibbadást, fájdalmat (égető érzést) vagy bizsergést okozó idegkárosodás
- Álmoság
- Csökkent érzékelés
- Száraz szem
- Erős fénnel szemben érzékenység a szemben
- Fülfájás
- Magas vérnyomás (hipertónia)
- Alacsony vérnyomás (hipotónia)
- Véraláfutás
- Hőhullámok
- Légszomj
- Köhögés
- Száj- vagy torokfájás
- Torokirritáció
- Száraz torok
- Orrfolyás
- Mellkasi fájdalom
- Gyomorhurut
- Székrekedés
- Emésztési zavar
- Bőrgyulladás
- Csalánkiütés
- Viszketés
- Bőrgöbök (papulák)
- Kiütés
- Szőrtüszőgyulladás (acne)
- Fokozott izzadás
- Oszteokondrózis (egyfajta csontbetegség)
- Izomgyengeség
- Csontfájdalom
- Lágyéki fájdalom
- Fájdalom a karban vagy lábszárbán
- Véres vizelet
- Láz
- Mellkasi fájdalom
- Rossz közérzet
- Kellemetlen mellkasi érzés
- Lábfej, lábszár vagy boka megduzzadása
- A kortizol nevű hormon szintjének emelkedett értéke a vérvizsgálatok alapján

Nem gyakran jelentett mellékhatások a Delybával végzett klinikai vizsgálatokban:

- Övsömör
- Szájpenész
- Élesztőgombás bőrfertőzés (pityriasis versicolor)
- Alacsony fehérvérsejtszám (leukopénia)
- Alacsony vérlemezkeszám (trombocitopénia)
- Kiszáradás
- Alacsony kalciumszint a vérben
- Magas koleszterinszint a vérben
- Erőszakos viselkedés (agresszió)
- Paranoia
- Pánikrohamok
- Alkalmazkodási zavar nyomott hangulattal
- Idegrendszeri zavar (neurózis)

- Kellemetlen érzelmi és szellemi állapot
- Szellemi eltévelyedés
- Alvászavar
- Fokozott nemi vágy
- Levertség (letargia)
- Egyensúlyzavar
- Egy adott területen jelentkező fájdalom
- Allergiás kötőhártya-gyulladás
- Szívritmuszavar
- Nyelési nehézségek
- Érzékszavar a szájban
- Hasi nyomásérzékenység
- Hajhullás
- Viszkető vagy vörös bőr, a hajhagymák körül is
- Vizelet-visszatartás
- Fájdalmas vizelet
- Fokozott éjszakai vizeletelési inger
- Meleg érzet
- Rendellenes értékek a véralvadással kapcsolatos vérvizsgálatokon (megnyúlt APPT)
- Rendellenes értékek a máj-, epe- vagy hasnyálmirigy működésével kapcsolatos vizsgálatokon
- A kortizol nevű hormon szintjének csökkenése a vérvizsgálatok alapján
- Emelkedett vérnyomás

Mellékhatások bejelentése

Ha Önénél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az **V. függelékben található elérhetőségeken keresztül**.

A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a Deltybát tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A dobozon vagy az üvegen feltüntetett lejárati idő "EXP:" után ne szedje ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

A nedvességtől való védelem érdekében ez eredeti csomagolásban tárolandó.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a Deltyba

- Egy filmtabletta 50 mg delamanid hatóanyagot tartalmaz.
- Egyéb összetevők: hipromellóz-ftalát, povidon, all-rac- α - tokoferol, mikrokristályos cellulóz, karboxi-metil-keményítő-nátrium, karmellóz-kalcium, víztartalmú kolloid szilícium-dioxid, magnézium-sztearát, laktóz-monohidrát, hipromellóz, makrogol 8000, titán-dioxid, talkum, vas-oxid (E172).

Milyen a Deltyba külleme és mit tartalmaz a csomagolás

A Delyba 50 mg filmtabletta kerek és sárga színű.

A Delyba 40 vagy 48 db filmtablettát tartalmazó alumínium/alumínium buboréksomagolásban vagy 50, illetve 300 tablettát tartalmazó borostyánsárga üvegben és dobozban kerül forgalomba. Az üvegben nedvességszívó anyagot tartalmazó tartályok is vannak a tabletták szárazon tartása érdekében. Kérjük, a tartályokat hagyja az üvegben.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba az Ön országában.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja és a gyártó

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

Gyártó
AndersonBrecon (UK) Ltd.
Wye Valley Business Park
Brecon Road
Hay-on-Wye
Hereford, HR3 5PG
Nagy-Britannia

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

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

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

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
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

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

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

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma: {ÉÉÉÉ. hónap}.

Ezt a gyógyszert „feltételesen” engedélyezték, ami azt jelenti, hogy a gyógyszerre vonatkozóan további adatokat kell benyújtani.

Az Európai Gyógyszerügynökség legalább évente felülvizsgálja a gyógyszerre vonatkozó új információkat, és szükség esetén ezt a betegtájékoztatót is módosítja.

A gyógyszerről részletes információ, illetve ritka betegségekről és azok kezeléséről szóló honlapok címei az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu/>) található.