

**I PIELIKUMS**  
**ZĀĻU APRAKSTS**

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām. Skatīt 4.8. apakšpunktu par to, kā ziņot par nevēlamām blakusparādībām.

## 1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Deltiba 50 mg apvalkotās tabletes

## 2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katra apvalkotā tablete satur 50 mg delamanīda (*Delamanid*).

Palīgviela ar zināmu iedarbību: katra apvalkotā tablete satur 100 mg laktozes (monohidrāta veidā).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

## 3. ZĀĻU FORMA

Apvalkota tablete (tablete).

Apaļa, dzeltena apvalkota tablete.

## 4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

### 4.1 Terapeitiskās indikācijas

Deltiba ir paredzēts lietošanai pieaugušiem pacientiem, kuriem diagnosticēta multirezistenta plaušu tuberkuloze (MDR-TB), kā atbilstoša kombinēta režīma sastāvdaļa, kad rezistences vai panesamības dēļ citādi nav iespējams izveidot efektīvu ārstēšanas režīmu (skatīt 4.2, 4.4 un 5.1 apakšpunktu).

Jāievēro oficiālās vadlīnijas par pareizu antibakteriālo līdzekļu lietošanu.

### 4.2 Devas un lietošanas veids

Ārstēšanu ar delamanīdu būtu jāuzsāk un jānovēro ārstam, kam ir pieredze multirezistentas mikobaktēriju tuberkulozes ārstēšanā.

Multirezistentas tuberkulozes (MDR-TB) ārstēšanai Delamanīds vienmēr jālieto kā daļa no atbilstošas kombinētās shēmas (skatīt 4.4 un 5.1 apakšpunktu).

Saskaņā ar PVO vadlīnijām pēc 24 nedēļu delamanīda terapijas kursa beigām jāturpina ārstēšana, izmantojot atbilstošu kombinēto shēmu.

Ir ieteicams, ka delamanīdu ievada tieši novērojamā ārstēšanas (DOT) veidā.

#### Devas

Ieteicamā deva pieaugušajiem ir 100 mg divreiz dienā, 24 nedēļas.

*Gados vecāki pacienti (≥65 gadus veci)*

Dati par lietošanu gados vecākiem pacientiem nav pieejami.

*Nieru darbības traucējumi*

Pacienti ar viegliem vai vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem devu pielāgot nav nepieciešams. Nav datu par delamanīda lietošanu pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem un tā lietošana nav ieteicama (skatīt apakšpunktus 4.4 un 5.2).

#### *Aknu darbības traucējumi*

Pacienti ar viegliem aknu darbības traucējumiem *devu pielāgot nav nepieciešams*. Delamanīdu nav ieteicams lietot pacientiem ar vidēji smagiem līdz smagiem aknu darbības traucējumiem (skatīt 4.4 un 5.2 apakšpunktu).

#### *Pediatriskā populācija*

Delamanīda drošums un efektivitāte, lietojot bērniem un pusaudžiem līdz 18 gadu vecumam līdz šim nav pierādīta.

Dati nav pieejami.

#### Lietošanas veids

Iekšķīgai lietošanai.

Delamanīds jālieto ēšanas laikā.

### **4.3 Kontrindikācijas**

- Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1 apakšpunktā minētajām palīgvielām.
- Albumīna līmenis serumā  $< 2,8$  g/dl (informāciju par lietošanu pacientiem, kuru albumīna līmenis ir  $\geq 2,8$  g/dl, skatīt 4.4 apakšpunktā).
- Zāļu, kas ir spēcīgi CYP3A4 inducētāji (piem., karbamazepīna), lietošana.

### **4.4 Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā**

Nav datu par ārstēšanu ar delamanīdu ilgākā laika periodā par 24 nedēļām.

Nav klīnisku datu par delamanīda lietošanu

- ekstrapulmonāras tuberkulozes (piem., centrālās nervu sistēmas, kaulu) gadījumā;
- citu mikobaktēriju sugu, nekā *M. tuberculosis* kompleksa izraisītu infekciju ārstēšanā;
- latentas *M. tuberculosis* infekcijas gadījumā.

Nav klīnisku datu par delamanīda lietošanu, ja to izmanto kā kombinēta režīma sastāvdaļu pret zālām jutīgas *M. tuberculosis* gadījumā.

Saskaņā ar PVO rekomendācijām delamanīdu MDR-TB ārstēšanai jālieto tikai piemērotā kombinācijas režīmā, lai pret to neveidotos rezistence.

Ārstēšanas laikā ir radusies rezistence pret delamanīdu. Domājams, ka rezistences pret delamanīdu izveidošanās risks ir palielināts, ja to lieto kopā ar dažām zālēm, kam prognozēta aktivitāte un/vai kad šie papildu līdzekļi neietilpst starp tiem, ko uzskata par efektīvākajiem pret *M. tuberculosis*. Turklāt ierobežoti klīniskie dati liecina, ka delamanīda pievienošana MDR-TB ārstēšanas režīmam, kas bija rezistenta pret rifampicīnu un izoniazīdu, bet citādi jutīga, nodrošina vislielāko efektīvi, bet, delamanīdu lietojot labāko pieejamo shēmu ietvaros, kuri varētu būt radīti XDR-TB ārstēšanai, efektivitāte bija zemākā.

#### QT pagarināšanās

Pacienti, kurus ārstē ar delamanīdu novērota QT pagarināšanās. Šī pagarināšanās lēnām palielinās laika gaitā pirmajās 6-10 ārstēšanas nedēļās un pēc tam paliek stabila. QTc pagarināšanās ļoti cieši korelē ar galveno delamanīda metabolītu DM-6705. Plazmas albumīns un CYP3A4 attiecīgi regulē DM-6705 veidošanos un metabolismu (skatīt zemāk Īpaši apsvērumi).

#### QT intervāla pagarināšanās efekta apjoms

Ar placebo kontrolētā pētījumā, kurā pacientus ar MDR-TB ārstēja ar 100 mg delamanīda divreiz dienā, novēroja vidējo QTcF pagarināšanos salīdzinājumā ar sākotnējo rādītāju par 7,6 ms pēc 1 mēneša un par 12,1 ms pēc 2 mēnešiem. 3% pacientu kādā pētījuma brīdī novēroja 60 ms vai vairāk pagarinājumu un 1

pacientam QTcF intervāls pagarinājās >500 msek. (skatīt 4.8 apakšpunktu). Neradās neviens *Torsades de Pointes* vai ar iespējamu proaritmijas rašanos saistīts īslaicīgs gadījums.

#### Vispārīgie ieteikumi

Pirms ārstēšanas sākuma un reizi mēnesī, delamanīda ārstēšanas kursa laikā ieteicams veikt elektrokardiogrammu (EKG). Ja QTcF >500 ms vai nu pirms pirmās delamanīda devas, vai ārstēšanas laikā, ārstēšanu ar delamanīdu nedrīkst sākt vai tā ir jāpārtrauc. Ja QTcF intervāla ilgums ārstēšanas ar delamanīdu laikā pārsniedz 450/470 ms vīriešiem/sievietēm, šiem pacientiem biežāk jāveic EKG kontrole. Tāpat arī sākumā ieteicams noteikt elektrolītu, piemēram, kālija, līmeni serumā un, ja nepieciešams, koriģēt to.

#### Īpaši apsvērumi

##### Sirds slimību riska faktori

Ārstēšanu ar delamanīdu nevajadzētu uzsākt pacientiem ar sekojošajiem riska faktoriem, ja vien delamanīda iespējamais ieguvums tiek atzīts par lielāku nekā potenciālie riski. Šādiem pacientiem ir jāveic ļoti regulāra EKG novērošana, visā ārstēšanas ar delamanīdu laikā.

- Zināma iedzimta QTc intervāla pagarināšanās vai jebkāds klīniskais stāvoklis, par kuru zināms, ka tas var pagarināt QTc intervālu vai QTc > 500 ms.
- Simptomātiskas sirds aritmijas vai klīniski nozīmīgas bradikardijas anamnēzē.
- Jebkādi predisponējoši sirds aritmijas stāvokļi, piemēram, smaga hipertensija, kreisā kambara hipertrofija (ieskaitot hipertrofisku kardiomiopātiju) vai sastrēguma sirds mazspēju kopā ar samazinātu kreisā kambara izviedes frakciju.
- Elektrolītu līdzsvara traucējumi, īpaši hipokaliēmija, hipokalciēmija vai hipomagnēmija.
- Zāļu lietošana par kurām zināms ka tās pagarina QTc intervālu. Tās iekļauj (bet neaprobežojas ar):
- Antiaritmiskos līdzekļus (piem., amiodarons, dizopiramīds, dofetilīds, ibutilīds, prokaīnamīds, hinidīns, hidrohinidīns, sotalols).
- Neiroleptiskos līdzekļus (piem. fenotiazīni, sertindols, sultoprīds, hlorpromazīns, haloperidols, mesoridazīns, pimozīds vai tioridazīns), antidepresantus.
- Dažas pretmikrobu vielas ieskaitot:
  - makrolīdus (piem., eritromicīns, klaritromicīns)
  - moksifloksacīns, sparfloksacīns (skatīt apakšpunktu 4.4 saistībā ar citu fluorhinolonu lietošanu)
  - triazola pretsēnīšu līdzekļi
  - pentamidīns
  - sakvinavīrs
- Daži antihistamīni bez sedatīvas iedarbības (piem., terfenadīns, astemizols, mizolastīns).
- Cisaprīds, droperidols, domperidons, bepridils, difemanīls, probukols, levometadils, metadons, kapmirtes alkaloidi, arsēna trioksīds.

##### Hipoalbuminēmija

Klīniskajā pētījumā, hypoalbuminēmijas esamība bija saistīta ar palielinātu QTc intervāla pagarinājuma risku pacientiem, kurus ārstēja ar delamanīdu. Delamanīds ir kontrindicēts pacientiem, kuriem albumīna līmenis ir <2,8 g/l (skatīt 4.3 apakšpunktu). Pacientiem, kam delamanīda lietošana tiek sākota, kad albumīnu koncentrācija serumā ir <3,4 g/dl, vai kam albumīna koncentrācija serumā pazeminās līdz šādai pakāpei ārstēšanas laikā, ļoti bieži jāveic EKG monitorings, visā ārstēšanas laikā ar delamanīdu.

##### Lietošana vienlaikus ar spēcīgiem CYP3A4 inhibitoriem

Delamanīda lietošana vienlaikus ar spēcīgu CYP3A4 inhibitoru (lopinavīrs/ritonavīrs) bija saistīta ar par 30 % intensīvāku metabolīta DM-6705 iedarbību, ko saista ar QTc pagarinājumu. Tādēļ gadījumā, ja uzskata par nepieciešamu delamanīda lietošanu vienlaikus ar jebkādu spēcīgu CYP3A4 inhibitoru, ieteicams ļoti bieži EKG monitorings, visā ārstēšanas laikā, kad tiek lietots delamanīds.

##### Delamanīda lietošana vienlaikus ar hinoloniem

Visas QTcF pagarināšanās virs 60 ms bija saistītas ar vienlaicīgu fluorhinolonu lietošanu. Tādējādi, ja no vienlaicīgas lietošanas nevar izvairīties, lai izveidotu adekvātu MDR-TB ārstēšanas režīmu, ir ieteicama ļoti bieža EKG novērošana visā ārstēšanas laikā ar delamanīdu.

#### Aknu darbības traucējumi

Deltība nav ieteicams lietot pacientiem ar vidēji smagiem līdz smagiem aknu darbības traucējumiem (skatīt 4.2 un 5.2 apakšpunktu).

#### HIV inficēti pacienti

Nav pieredzes delamanīda lietošanā pacientiem, kurus vienlaikus ārstē pret HIV (skatīt 4.5 apakšpunktu).

#### Datu ierobežojums delamanīda efektivitātei

Vienā nejaušinātā, kontrolētā pētījumā, kas ilga 2 mēnešus, un atklātā pētījuma pagarinājumā, kas ilga 6 mēnešus, tika iegūti pierādījumi papildus informācijai par ilgstošiem iznākumiem pēc MDR-TB ārstēšanas beigām (skatīt 5.1 apakšpunktu).

#### *Biotransformācija un izvadīšana*

Pilns delamanīda metaboliskais profils cilvēkā vēl nav ticis pilnībā noskaidrots (skatīt 4.5 un 5.2 apakšpunktā). Tādējādi potenciālās zāļu mijiedarbības ar delamanīdu un iespējamās sekas, kas ir klīniski nozīmīgas, ieskaitot kopējo efektu uz QTc intervālu, nevar būt pārliecinoši paredzētas.

#### Palīgvielas

Deltība apvalkotās tabletes satur laktozi. Pacienti ar retu iedzimtu galaktozes nepanesību, *Lapp* laktāzes deficītu vai glikozes-galaktozes uzsūkšanās traucējumiem nedrīkst lietot šīs zāles.

### **4.5 Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi**

Pilns delamanīda metaboliskais profils cilvēkam vēl nav ticis pilnībā noskaidrots (skatīt 4.4 un 5.2 apakšpunktā).

#### Citu zāļu ietekme uz Deltību

##### *Citohroma P450 3A4 inducētāji*

Klīniski zāļu mijiedarbības pētījumi par lietošanu veseliem cilvēkiem liecina, ka samazina delamanīda efektu par 45 %, 15 dienas lietojot kopā ar spēcīgu citohroma P450 (CYP) 3A4 inducētājiem (Rifampicīnu 300 mg katru dienu) kopā ar delamanīdu (200 mg katru dienu). Lietojot delamanīdu kopā ar vāju inducētāju efavirenu, nav novērota klīniski nozīmīga tā efektivitātes samazināšanās, lietojot pie devas 600 mg dienā kopā ar delamanīdu 100 mg divas reizes dienā 10 dienas.

##### *Zāles pret HIV*

Klīniskos zāļu – zāļu mijiedarbības pētījumos veseliem pacientiem, delamanīds tika lietots viens pats (100 mg divas reizes dienā) un ar tenofovīru (300 mg dienā) vai lopinavīru/ritonavīru (400/100 mg dienā) 14 dienas un efavirenu 10 dienas (600 mg dienā). Delamanīda efektivitāte nemainījās (<25 % atšķirība) pret-HIV zālēm tenofovīru un efavirenu, bet, lietojot kopā ar pret-HIV zālēm, kas satur lopinavīru/ritonavīru, nedaudz palielinās.

#### Deltība ietekme uz citām zālēm

In-vitro pētījumi ir parādījuši ka delamanīds nenomāc CYP450 izoenzīmus.

In-vitro pētījumi ir parādījuši, ka delamanīds un tā metabolīti neietekmē transportētājus MDR1(p-gp), BCPR, OATP1, OATP3, OCT1, OCT2, OATP1B1, OATP1B3, BSEP koncentrācijā, kas aptuveni 5 līdz 20 reizes pārsniedza  $C_{max}$  līdzsvara koncentrācijā. Tomēr, tā kā koncentrācija zarnās, iespējams, var būt lielāka kā vairāki šie  $C_{max}$ , delamanīds var ietekmēt šos transportētājus.

##### *Prettuberkulozes zāles*

Klīniskos zāļu – zāļu mijiedarbības pētījumos veseliem indivīdiem delamanīds tika lietots viens pats (200 mg dienā) un kopā ar rifampicīnu/isoniazīdu/pirazinamīdu (300/720/1800 mg dienā) vai etambutolu (1100 mg dienā) 15 dienas. Vienlaikus lietotu pret-TB zāļu (rifampicīna [R]/isoniazīda [H]/pirazinamīda [Z])

nesamazināja efektivitāti. Lietošana kopā ar delamanīdu ievērojami palielināja etambutola koncentrāciju plazmā līdzsvara stāvoklī – par aptuveni 25 %; tā klīniskā nozīme nav zināma.

#### *Zāles pret HIV*

Klīniskos zāļu – zāļu mijiedarbības pētījumiem veselīgiem pacientiem, delamanīds tika lietots vienas pats (100 mg divas reizes dienā) un ar tenofovīru (300 mg dienā) vai lopinavīru/ritonavīru (400/100 mg dienā) 14 dienas un efavirenzu 10 dienas (600 mg dienā). Delamanīds, lietots kopā ar zālēm pret HIV, piemēram, tenofovīru, lopinavīru/ritonavīru un efavirenzu, neietekmē šo zāļu efektivitāti.

#### *Zāles ar potenciālu pagarināt QTC*

Jābūt uzmanīgiem lietojot delamanīdu pacientiem, kuri jau lieto zāles kas saistītas ar QT pagarināšanos (skatīt 4.4 apakšpunktā). Lietošana kopā ar moksifloksacīnu un delamanīdu MDR-TB pacientiem nav tikusi pētīta. Moksifloksacīnu nav ieteicams lietot pacientiem, kuri tiek ārstēti ar delamanīdu.

### **4.6 Fertilitāte, grūtniecība un zīdīšanas periods**

#### Grūtniecība

Ir ļoti maz datu par delamanīda lietošanu grūtniecēm.

Pētījumi ar dzīvniekiem ir pierādījuši reproduktīvo toksicitāti (skatīt 5.3 apakšpunktā). Delyba nav ieteicams lietot sievietēm stāvoklī un sievietēm, kam var būt bērni, ja vien viņas nelieto uzticamus kontracepcijas līdzekļus.

#### Barošana ar krūti

Nav zināms, vai šis medikaments vai tā metabolīti izdalās cilvēka pienā. Pieejamie farmakokinētiskie dati dzīvniekiem ir pierādījuši, ka delamanīds un/vai tā metabolīti izdalās pienā. Tā kā nav iespējams izslēgt iespējamo risku zīdaiņiem, Delyba lietošanas laikā sievietēm ieteicams nebarot ar krūti.

#### Fertilitāte

Delyba dzīvniekiem neietekmē tēviņu vai mātīšu fertilitāti (skatīt 5.3 apakšpunktā). Nav datu par delamanīda ietekmi uz cilvēku fertilitāti.

### **4.7 Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus**

Nav veikti pētījumi par ietekmi uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Tomēr pacientiem jāsaista, lai viņi nevadītu transportlīdzekļus un neapkalpotu mehānismus, ja rodas kāda blakusparādība, kas varētu ietekmēt spēju veikt šīs aktivitātes (piemēram, ļoti bieži rodas galvassāpes un trīsas).

### **4.8 Nevēlamās blakusparādības**

#### Drošības profila kopsavilkums

Turpmāk aprakstīto nevēlamo blakusparādību biežums ir balstīts uz datiem par vienu dubultmaskētu, kontrolētu klīnisko pētījumu, kurā piedalījās 481 pacients ar MDR-TB un kurā 321 pacients saņēma delamanīdu kopā ar optimizētu fona režīmu (OBR). Šīs datu kopas ierobežotā izmēra dēļ šobrīd nav iespējams skaidri atšķirt, vai turpmāk minētās nevēlamās blakusparādības izraisa OBR terapija vai delamanīds.

QTc intervāla pagarinājums elektrokardiogrammā ir noteikts kā visredzamākā ar delamanīda ārstēšanu saistītā drošuma problēma (skatiet arī 4.4 apakšpunktā). Galvenie faktori, kas veicina QTc intervāla pagarināšanos, ir hipoalbuminēmija (īpaši zem 2,8 g/dl). Citas ar zālēm saistītās nevēlamās blakusparādības ir trauksme, parestēzija un trīsas.

Biežāk novērotās ar zālēm saistītās nevēlamās blakusparādības ar delamanīdu ārstētiem pacientiem (t.i., sastopamība >10%) ir slikta dūša (38,3%), vemšana (33%) un galvas reibonis (30,2%).

#### Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

Informācija par turpmāk tabulā uzskaitītajām nevēlamajām blakusparādībām tika saņemta no vismaz viena no 321 pacienta, kas saņēma delamanīdu iepriekš minētajā dubultaklā, ar placebo kontrolētā klīniskajā pētījumā. Nevēlamās blakusparādības ir uzskaitītas saskaņā ar MedDRA Orgānu sistēmu klasifikāciju un Ieteicamajiem terminiem. Katrā orgānu sistēmā nevēlamās blakusparādības ir uzskaitītas atbilstoši biežuma kategorijām: ļoti bieži ( $\geq 1/10$ ); bieži ( $\geq 1/100$  līdz  $< 1/10$ ); retāk ( $\geq 1/1\,000$  līdz  $< 1/100$ ); reti ( $\geq 1/10\,000$  līdz  $< 1/1\,000$ ); ļoti reti ( $< 1/10\,000$ ); nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem). Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā.

Tabula: nevēlamas zāļu blakusparādības uz delamanīdu

| Orgānu sistēmas klase   | Biežums retāk  | Biežums bieži  | Biežums ļoti bieži                                     |
|---|--|--|--|
| Infekcijas un infestācijas                                    | <i>Herpes zoster</i><br>Mutes-rīkles kandidoze<br><i>Tinea versicolor</i> *  |  |  |
| Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi                      | Leikopēnija<br>Trombocitopēnija  | Anēmija*<br>Eozinofīlija*  | Retikulocitoze   |
| Vielmaiņas un uztures traucējumi                              | Dehidratācija<br>Hipokalcēmija<br>Hiperholesterinēmija   | Hipertrigliceridēmija  | Hipokaliēmija<br>Samazināta apetīte<br>Hiperurikēmija* |
| Psihiskie traucējumi  | Agresija<br>Vajāšanas murgi, murgu idejas<br>Panikas stāvokļi<br>Pielāgošanās traucējumi ar nomāktu garastāvokli<br>Neiroze<br>Disforija<br>Garīgi traucējumi<br>Miega traucējumi<br>Palielināts libido* | Psihotiski traucējumi<br>Uzbudinājums<br>Trauksme un trauksmes traucējumi<br>Depresija un nomākts garastāvoklis<br>Nemiers | Bezmiegs   |
| Nervu sistēmas traucējumi                                     | Letarģija<br>Līdzsvara traucējumi<br>Saknīšu (radikulāras) sāpes<br>Slikta kvalitātes miegs  | Perifēra neiropātija<br>Miegainība*<br>Hipestēzija   | Galvas reiboņi<br>Galvassāpes<br>Parestēzija<br>Trīsas |
| Acu bojājumi  | Alerģisks konjunktivīts*   | Acu sausums*<br>Fotofobija   |  |
| Auss un labirinta bojājumi                                    |  | Sāpes ausī   | Troksnis ausīs   |
| Sirds funkcijas traucējumi                                    | Pirmās pakāpes atrioventrikulāra blokāde<br>Ventrikulāras ekstrasistoles*<br>Supraventrikulāras ekstrasistoles   |  | Sirdsklauves   |
| Asinsvadu sistēmas traucējumi                                 |  | Hipertensija<br>Hipotensija<br>Hematoma*<br>Karstuma viļņi*  |  |
| Elpošanas sistēmas traucējumi, krūškurvja un videnes slimības |  | Dispnoja<br>Klepus<br>Orofaringeālas sāpes<br>Rīkles kairinājums   | Asins spļaušana  |

|   |  |  |   |
|---|--|--|---|
|   |  | Rīkles sausums*<br>Iesnas*   |   |
| Kuņģa-zarnu trakta traucējumi                       | Disfāģija<br>Mutes parestēzija<br>Vēdera jutīgums*   | Gastrīts*<br>Aizcietējumi*<br>Vēdera sāpes<br>Sāpes vēdera lejasdaļā<br>Dispepsija<br>Diskomforts vēderā             | Vemšana<br>Caureja*<br>Slikta dūša<br>Sāpes vēdera augšdaļā |
| Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi       | Patoloģiska aknu funkcija  |  |   |
| Ādas un zemādas audu bojājumi                       | Alopēcija*<br>Eozinofīlais pustulārais folikulīts*<br>Ģeneralizēta nieze*<br>Eritematozi izsitumi  | Dermatīts<br>Nātrene<br>Niezoši izsitumi*<br>Nieze*<br>Makulopapulozi izsitumi*<br>Izsitumi*<br>Akne<br>Hiperhidroze |   |
| Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi      |  | Osteohondroze<br>Muskuļu vājums<br>Muskuļu-skeleta sāpes*<br>Sāpes sānos<br>Sāpes ekstremitātē                       | Artralģija*<br>Mialģija*                                    |
| Nieru un izvades sistēmas traucējumi                | Urīna aizture<br>Dizūrija*<br>Noktūrija  | Hematūrija*  |   |
| Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā | Karstuma sajūta  | Pireksija*<br>Sāpes krūtīs<br>Vārgums<br>Diskomforts krūtīs*<br>Perifēra tūska*                                      | Astēnija  |
| Izmeklējumi   | ST segmenta depresija elektrokardiogrammā<br>Paaugstināts transamināžu līmenis*<br>Pagarināts aktivētā daļējā tromboplastīna laiks*<br>Paaugstināts gamma-glutamilttransferāzes līmenis*<br>Pazemināts kortizola līmenis asinīs<br>Paaugstināts asinsspiediens | Paaugstināts kortizola līmenis asinīs  | QT pagarināšanās elektrokardiogrammā                        |

\* Šo blakusparādību biežums, delamanīdu kombinējot ar OBR grupu, bija zemāks salīdzinājumā ar placebo kopā ar OBR grupu.

#### Izvēlēto nevēlamo blakusparādību apraksts

##### *QT intervāla pagarināšanās EKG*

QT pagarinājums elektrokardiogrammā ir ziņots 9,9 % pacientu, kas saņēma delamanīdu pa 100 mg divreiz dienā (biežuma kategorija: bieži) un, salīdzinājumam, 3,8% pacientu, kas saņēma placebo + OBR. Ar šo blakusparādību saistīti klīniskie simptomi neradās. Gadījumu, kad QTcF intervāls bija >500 msek., sastopamība bija retāka, un to novēroja vienam pacientam (1/321 pacienta). Nekādu pavadošu klīnisko simptomu nebija, un problēma izzuda. Kopumā 12 no 321 pacienta, kas saņēma delamanīdu divreiz dienā



+ OBR, QTcF pagarinājās > 60 ms salīdzinājumā ar 0 %, lietojot placebo + OBR.

Hipoalbuminēmija bija saistīta ar palielinātu QTc intervāla pagarinājuma risku (skatīt 4.4 apakšpunktu). QTc intervāla pagarināšanās tika noteikta kā izteiktākā, ar delamanīda ārstēšanu, saistītā drošības problēma. Tādēļ tas radīja 4.3 apakšpunktā aprakstīto kontrindikāciju un 4.4 apakšpunktā aprakstītos brīdinājumus. Galvenie faktori, kas veicina QTc intervāla pagarināšanos, ir hipoalbuminēmija (īpaši zem 2,8 g/dl) un hipokaliēmija. Tādēļ ieteicams ļoti bieži kontrolēt albumīna līmeni, seruma elektrolītus un EKG.

#### *Sirdsklauves*

Biežums starp pacientiem, kas lietoja 100 mg delamanīda + OBR divreiz dienā, biežums bija 8,1% (biežuma kategorija: bieži); salīdzinājumam, starp pacientiem, kas lietoja placebo + OBR divreiz dienā, biežums bija 6,3%.

#### Ziņošana par iespējamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu guvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām blakusparādībām, izmantojot V pielikumā minēto nacionālo ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju \*.

### **4.9 Pārdozēšana**

Klīniskajos pētījumos delamanīda pārdozēšanu nenovēroja. Tomēr papildu klīniskie dati rāda, ka pacientiem, kas saņem 200 mg divreiz dienā, t.i., kopumā 400 mg delamanīda dienā, vispārējais drošības profils ir salīdzināms ar pacientiem, kas saņem ieteicamo devu — 100 mg divreiz dienā. Taču dažas blakusparādības novēroja biežāk un QT pagarināšanās biežums pieauga atkarībā no devas.

Pārdozēšanas ārstēšanai jāietver neatliekamie pasākumi delamanīda izvadīšanai no kuņģa un zarnu trakta un, ja nepieciešams, balstterapija. Bieži jākontrolē EKG.

## **5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS**

### **5.1 Farmakodinamiskās īpašības**

Farmakoterapeitiskā grupa: *Pretmikobaktēriju līdzekļi, antibiotikas*, ATĶ kods: J04AK06.

#### Darbības veids

Delamanīda farmakoloģiskais darbības režīms ietver mikobakteriālās šūnu sienas komponentu, metoksimikolskābes un ketomikolskābes sintēzes inhibēšanu. Delamanīda identificētie metabolīti neuzrāda antimikobakteriālu iedarbību.

#### Aktivitāte pret specifiskiem patogēniem

Delamanīdam nav in vitro aktivitātes pret citām baktēriju sugām izņemot mikobaktērijas.

#### Rezistence

Tiek uzskatīts, ka mikobaktēriju rezistences pret delamanīdu mehānisma pamatā ir viena no 5 koenzīma F420 gēnu mutācija. *In vitro* spontānas rezistences veidošanās biežums mikobaktērijām bija līdzīgs kā isoniazīdam, bet augstāks nekā rifampicīnam.

Ir ziņots par rezistences izveidošanos pret delamanīdu ārstēšanas laikā (skatīt 4.4 apakšpunktā).

Delamanīds nav uzrādījis krustenisko rezistenci ar citām šobrīd izmantojamām prettuberkulozes zālēm.

#### Jutības testēšanas robežkoncentrācijas

Klīniskajos pētījumos rezistence pret delamanīdu ir definēta kā jebkura augšana delamanīda ar koncentrāciju 0,2 µg/ml klātbūtnē, kas pārsniedz 1 % no tās, kura novērota zāles nesaturošās kontroles kultūrās Middlebrook 7H11 barotnē.

### Klīnisko pētījumu dati

Vienā dubultklā, ar placebo kontrolētā pētījumā, 161 pacients ar MDR-TB 8 nedēļas saņēma ārstēšanu ar delamanīdu 100 mg devā divreiz dienā kombinācijā ar PVO ieteiktu OBR. Divu mēnešu krēpu konversija (SCC) (t.i., *Mycobacterium tuberculosis* augšana pret ne augšanu pirmo 2 mēnešu laikā) novērota to pacientu vidū, kuru krēpu kultūra bija pozitīva sākumā ir norādīta tabulā zemāk delamanīdam plus OBR un placebo plus OBR ārstēšanas grupām:

|                                | Pacienti randomizēti<br>100 mg BID + OBR | Pacienti randomizēti<br>Placebo + OBR |
|--------------------------------|--|---------------------------------------|
| SCC pie MGIT® n/N (%)          | 64/141 (45.4%)                           | 37/125 (29.6%)                        |
| SCC uz cietām barotnēm n/N (%) | 64/119 (53.8%)                           | 38/113 (33.6%)                        |

MGIT® tubes (mēģeņu) šķidro barotņu sistēma Mikobaktēriju augšanas identificēšanai  
n= subjekti ar SCC pie 2 mēnešiem

### Pediatriskā populācija

Eiropas Zāļu aģentūra atliek pienākumu iesniegt pētījuma rezultātus Deltyba, vienā vai vairākas pediatriskās populācijas apakšgrupās {multirezistentas tuberkulozes ārstēšanai} (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2 apakšpunktā).

Šīs zāles ir reģistrētas “ar nosacījumiem”.

Tas nozīmē, ka ir sagaidāmi papildu dati par šīm zālēm.

Eiropas Zāļu aģentūra vismaz ik gadu pārbaudīs jauniegūto informāciju par šīm zālēm un vajadzības gadījumā atjauninās šo zāļu aprakstu.

## **5.2 Farmakokinētiskās īpašības**

### Uzsūkšanās

Delamanīda perorālā biopieejamība uzlabojas aptuveni 2,7 reizes, ja tas tiek lietots standarta ēdienreīzu laikā salīdzinājumā ar lietošanu tukšā dūšā. Delamanīda koncentrācija plazmā pieaug mazāk nekā proporcionāli devas pieaugumam.

### Izkliede

Delamanīds labi saistās ar visiem plazmas olbaltumvielām –  $\geq 99,5$  % saistās ar kopējiem proteīniem.

Delamanīdam ir liels šķīstamais izklijes tilpums ( $V_z/F - 2100$  l).

### Biotransformācija

Delamanīdu primāri metabolizē albumīni plazmā, bet mazākā mērā CYP3A4. Pilnīgs delamanīda metabolais profils līdz šim vēl nav noskaidrots, un gadījumā, ja tiktu atklāti nozīmīgi nezināmi metabolīti, ir iespējama mijiedarbība ar citām vienlaikus lietotām zālēm. Identificētie metabolīti nav uzrādījuši pretmikobaktēriju aktivitāti, bet daži, galvenokārt DM-6705, veicina QTc pagarināšanos. Identificēto metabolītu koncentrācija 6 līdz 10 nedēļu laikā pakāpeniski palielinās līdz līdzsvara stāvoklim.

### Eliminācija

Delamanīda izvadīšanas no plazmas pusperiods  $t_{1/2}$  ir 30–38 stundas. Delamanīds neizdalās urīnā.

### Īpašās populācijas

#### *Pediatriskā populācija*

Nav veikti pētījumi par lietošanu bērniem.

#### *Pacienti ar nieru darbības traucējumiem*

No urīna var atgūt mazāk nekā 5% no perorāli lietotās delamanīda devas. Viegli nieru darbības traucējumi ( $50 \text{ ml/min} < \text{CrCLN} < 80 \text{ ml/min}$ ), šķiet, neietekmē delamanīda efektivitāti. Tādēļ pacientiem ar viegliem

līdz vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem devu pielāgot nav nepieciešams. Nav zināms, vai delamanīds vai tā metabolīti tiks nozīmīgā daudzumā izvadīti ar hemodialīzi vai peritoneālo dialīzi.

#### *Pacienti ar aknu darbības traucējumiem*

Pacientiem ar viegliem aknu darbības traucējumiem nav jāpielāgo devas. Delamanīds nav ieteicams pacientiem ar vidēji smagiem līdz smagiem aknu darbības traucējumiem.

#### *Gados vecāki pacienti ( $\geq 65$ gadus veci)*

Klīniskajos pētījumos nav piedalījušies pacienti, kas vecāki par  $\geq 65$  gadiem.

### **5.3 Preklīniskie dati par drošumu**

Neklīniskie dati neatklāja nekādu specifisku kaitējumu cilvēkiem, balstoties uz vispārējiem pētījumiem genotoksitātes un kancerogēnuma riska novērtēšanai. Delamanīds un/vai tā metabolīti var ietekmēt sirds repolarizāciju, bloķējot hERG kālija kanālus. Suņiem atkārtotu devu toksitātes pētījumos dažādu orgānu limfātiskajos audos novēroti putu makrofāgi. Šī atradne bija daļēji atgriezeniska; nav zināms tās klīniskais nozīmīgums. Atkārtotu devu toksitātes pētījumi trušiem atklāja delamanīda un/vai tā metabolītu nomācošu ietekmi uz asinsreci, kas atkarīga no K vitamīna. Reprodukcijas pētījumos ar trušiem, lietojot mātei toksiskas devas, novēroja embriofetālu toksiskumu. Farmakokinētiskie dati dzīvniekiem ir pierādījuši delamanīda/metabolītu izdalīšanos pienā. Zīdošām žurkām delamanīda  $C_{max}$  pienā bija 4 reizes augstāks nekā asinīs.

## **6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA**

### **6.1 Palīgvielu saraksts**

#### Tabletes kodols

Hipromelozes ftalāts

Povidons

*all-rac- $\alpha$* -tokoferols

Mikrokristāliskā celuloze

Nātrijs cietes glikonāts (A tipa)

Karmelozes kalcija sāls

Koloidālais bezūdens silīcija oksīds

Magnija stearāts

Laktozes monohidrāts

#### Apvalks

Hipromeloze

Makrogols 8000

Titāna dioksīds

Talks

Dzeltenais dzelzs oksīds (E172)

### **6.2 Nesaderība**

Nav piemērojama.

### **6.3 Uzglabāšanas laiks**

5 gadi

### **6.4 Īpaši uzglabāšanas nosacījumi**

Uzglabāt oriģinālajā iepakojumā, lai pasargātu no mitruma.

## **6.5 Iepakojuma veids un saturs**

Alumīnija/alumīnija blisters:

40 tabletes.

48 tabletes.

Dzintarkrāsas stikla pudele (III klases) ar bērniem neatveramu polipropilēna vāciņu, poliestera ieliktni un mitruma uzsūcēja kārbīšu(-ām).

50 vai 300 tabletes.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

## **6.6 Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai**

Visas neizlietotās zāles vai atkritumi jāiznīcina saskaņā ar vietējām prasībām.

## **7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS**

Otsuka Novel Products GmbH

Erika-Mann-Straße 21

80636 München

Vācija

## **8. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(-I)**

EU/1/13/875/001-004

## **9. REĢISTRĀCIJAS / PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS**

Reģistrācijas datums: 28. aprīlis 2014.

Pēdējās pārreģistrācijas datums: 3. marts 2017.

## **10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS**

<{MM/GGGG}>

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē  
<http://www.ema.europa.eu>.

## **II PIELIKUMS**

- A. RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI  
VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN  
EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**
- E. ĪPAŠAS SAISTĪBAS, LAI VEIKTU PĒCREĢISTRĀCIJAS  
PASĀKUMUS ZĀLĒM, KAS REĢISTRĒTAS AR  
NOSACĪJUMIEM**

## **A. RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**

Ražotāja, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

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

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

Drukātajā lietošanas instrukcijā jānorāda ražotāja, kas atbild par attiecīgās sērijas izlaidi, nosaukums un adrese.

## **B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (skatīt I pielikumu: zāļu apraksts, 4.2. apakšpunkts).

## **C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**

### **• Periodiski atjaunojamie drošuma ziņojumi**

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāiesniedz šo zāļu pirmais periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums 6 mēnešu laikā pēc reģistrācijas apliecības piešķiršanas. Turpmāk reģistrācijas apliecības īpašniekam jāiesniedz šo zāļu periodiski atjaunojamie drošuma ziņojumi atbilstoši Eiropas Savienības atsaucē datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstam (*EURD* sarakstam), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu un publicēts Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē

## **D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

### **• Riskvadības plāns (RPP)**

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjaunotajos apstiprinātajos RPP.

Papildināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

Ja PADZ un atjaunotā RPP iesniegšanas termiņš sakrīt, abus minētos dokumentus var iesniegt vienlaicīgi.

### **• Riska mazināšanas papildu pasākumi**

Par izglītojošiem materiāliem RAĪ jāvienojas ar Dalībvalstīm pirms zāļu tirdzniecības uzsākšanas.

Katrā Dalībvalstī Reģistrācijas apliecības īpašnieks (RAĪ) vienosies ar nacionālajām atbildīgajām iestādēm par izglītojošo materiālu saturu un formātu, un tie tiks ieviesti pirms zāļu tirdzniecības uzsākšanas. RAĪ nodrošinās, ka visi ar Deltyba izrakstīšanu, izplatīšanu, rīkošanos un ievadīšanu saistītie veselības aprūpes speciālisti saņems izglītojošos materiālus.

**1. Veselības aprūpes speciālistiem domātajos izglītojošajos materiālos jāiekļauj sekojoši būtiski elementi:**

- Zāļu apraksts
- Zāļu rezistence
- QT intervāla pagarināšanās risks
- Zāļu lietošana grūtniecības laikā
- Zāļu lietošana, barojot bērnu ar krūti.

**2. Pacienti domātie izglītojošie materiāli** tiek izplatīti ar veselības aprūpes speciālistu starpniecību, lai pastiprinātu un papildinātu lietošanas instrukcijā doto informāciju. Tajos jābūt iekļautiem sekojošiem būtiskiem elementiem:

- Zāļu lietošana grūtniecības laikā
- Zāļu lietošana, barojot bērnu ar krūti.

#### **E. ĪPAŠAS SAISTĪBAS, LAI VEIKTU PĒCREĢISTRĀCIJAS PASĀKUMUS ZĀLĒM, KAS REĢISTRĒTAS AR NOSACĪJUMIEM**

Tā kā šī ir reģistrācija ar nosacījumiem un saskaņā ar EK Regulas Nr. 726/2004 14. panta 7. punktu, RAĪ noteiktajā laika posmā jāpabeidz šādi pasākumi:

| <b>Apraksts</b>   | <b>Izpildes termiņš</b>                             |
|---|---|
| Pabeigt pamatojošo pētījumu, lai pārbaudītu delamanīda pievienošanu optimālajam pamata zāļu režīmam, kas norādīts apstiprinātajās zāļu indikācijās: 3.fāzes pētījums, salīdzinot delamanīdu 100 mg BID 2 mēnešus + 200 QD 4 mēnešus plus OBR 18-24 mēnešus ar placebo pirmajos 6 mēnešos.   | Gala ziņojuma iesniegšana: līdz 2017.g. 2.kvartālam |
| Lai kļiedētu neskaidrības saistībā ar ekspozīciju un antimikobakteriālo aktivitāti, veikt turpmāku pētījumu, kas noteiktu attiecību starp dažādām devām, pētot SCC iznākumu 2 mēnešu laikā un ilgākā laika periodā : veikt kontrolētu efektivitātes, drošuma un farmakokinētikas pētījumu, ievadot 100 mg divreizēju delamanīda dienas devu 2 mēnešus, pēc tam 200 mg dienas devu 4 mēnešus vai 400 mg dienas devu 6 mēnešus pieaugušiem pacientiem ar diagnosticētu, pret multirezistentu plaušu tuberkulozi, kā tas norādīts ar CHMP saskaņotā protokolā. | Gala ziņojuma iesniegšana: līdz 2021.g. 4.kvartālam |

### **III PIELIKUMS**

#### **MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA**



## **A. MARĶĒJUMA TEKSTS**

**INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**  
**KARTONA KASTĪTES BLISTERA IEPAKOJUMIEM**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Delyba 50 mg apvalkotās tabletes  
Delamanid

**2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)**

Katra apvalkotā tablete satur: 50 mg delamanīda

**3. PALĪGVIELU SARAKSTS**

Satur laktozi. Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

**4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

40 tabletes  
48 tabletes

**5. LIETOŠANAS METODE UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)**

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.  
Perorālai lietošanai.

**6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ**

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

**7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**

Nav piemērojama.

**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

Derīgs līdz

**9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**

Uzglabāt oriģinālajā iepakojumā, lai pasargātu no mitruma.

**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**

Nav piemērojams.

**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

Otsuka Novel Products GmbH  
Erika-Mann-Straße 21, 80636 Minhehe  
Vācija

**12. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(-I)**

EU/1/13/875/001 40 apvalkotās tabletes  
EU/1/13/875/004 48 apvalkotās tabletes

**13. SĒRIJAS NUMURS<, DĀVINĀJUMA UN ZĀĻU KODS>**

Sērija

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**

Recepšu zāles.

**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**

**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Deltība 50 mg

**17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS**

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

**18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

PC:  
SN:  
NN:

**INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA UN TIEŠĀ IEPAKOJUMA  
ĀRĒJĀS KASTĪTES PUDELĒM UN PUDEĻU MARKĒJUMS**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Delyba 50 mg apvalkotās tabletes  
Delamanid

**2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)**

Katra apvalkotā tablete satur: 50 mg delamanīda

**3. PALĪGVIELU SARAKSTS**

Satur laktozi. Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

**4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

50 tabletes  
300 tabletes

**5. LIETOŠANAS METODE UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)**

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.  
Perorālai lietošanai.

**6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN  
NEPIEEJAMĀ VIETĀ**

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

**7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**

Nav piemērojama.

**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

Derīgs līdz

**9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**

Uzglabāt oriģinālajā iepakojumā, lai pasargātu no mitruma.

**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**

Nav piemērojams.

**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

Otsuka Novel Products GmbH  
Erika-Mann-Straße 21, 80636 Minheene  
Vācija

**12. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(-I)**

EU/1/13/875/002 50 apvalkotās tabletes  
EU/1/13/875/003 300 apvalkotās tabletes

**13. SĒRIJAS NUMURS<, DĀVINĀJUMA UN ZĀĻU KODS>**

Sērija

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**

**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**

**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

**17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS**

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

**18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

PC:  
SN:  
NN:

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES**

Alumīnijs/alumīnijs

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Deltyba 50 mg apvalkotās tabletes  
Delamanid

**2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS**

*Īsais nosaukums:* OTSUKA

**3. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

**4. SĒRIJAS NUMURS<, DĀVINĀJUMA UN ZĀĻU KODS>**

LOT

**5. CITA**

## **B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA**

## Lietošanas instrukcija: informācija pacientam

### **Deltyba 50 mg apvalkotās tabletes** Delamanid

▼ Šīm zālēm notiek papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Jūs varat palīdzēt, ziņojot par jebkādam novērotajām iespējamām blakusparādībām. Par to, kā ziņot par blakusparādībām, skatīt 4. punkta beigās .

#### **Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.**

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums ir jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu ārstam, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

#### **Šajā instrukcijā varat uzzināt:**

1. Kas ir Deltyba un kādam nolūkam tās lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Deltyba lietošanas
3. Kā lietot Deltyba
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Deltyba
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

#### **1. Kas ir Deltyba un kādam nolūkam tās lieto**

Deltyba satur aktīvo vielu delamanīdu – antibiotiku plaušu tuberkulozes ārstēšanai, kuru izraisījusi baktērija, kuru neiznīcina biežāk lietojamās antibiotikas tuberkulozes ārstēšanai.

#### **2. Kas Jums jāzina pirms Deltyba lietošanas**

##### **Nelietojiet Deltyba šādos gadījumos**

- Ja Jums ir alerģija pret delamanīdu vai kādu citu ( 6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu.
- ja Jums ir ļoti zems albumīna līmenis asinīs;
- ja Jūs lietojat zāles, kas spēcīgi inducē noteiktu aknu enzīmu, ko sauc par “CYP450 3A4”(piem., karbamazepīnu);

##### **Brīdinājumi un piesardzība lietošanā**

Pirms Deltyba lietošanas konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu.

Pirms Deltyba lietošanas un ārstēšanas laikā ārsts var pārbaudīt Jūsu sirds elektrisko aktivitāti ar EKG (elektrokardiogrāfijas) aparāta palīdzību (sirds elektriskās aktivitātes pieraksts). Ārsts arī veiks asins analīzi, lai pārbaudītu dažas minerālvielas un olbaltumvielas, kas ir svarīgas Jūsu sirds funkcijai.

Pasakiet ārstam, ja Jums ir kāds no šiem stāvokļiem:

- Jums ir samazināts albumīna, kālija, magnija vai kalcija līmenis asinīs;
- ir teikts, ka Jums ir sirds problēmas, piemēram, lēns sirds ritms (bradikardija), vai Jums iepriekš bijusi sirdslēkme (miokarda infarkts);
- Jums ir jums ir stāvoklis ko sauc par iedzimtu gara QT sindromu vai jums ir nopietna sirds slimība vai problēmas ar sirds ritmu.
- Jums ir aknu slimība vai nieru slimība.
- Jums ir HIV

**Bērni** Deltyba nav piemērots lietošanai bērniem līdz 18 gadu vecumam.



## Citas zāles un Delyba

Pastāstiet ārstam...

- ja jūs lietojat, esat nesen lietojuši vai varētu lietot kādas citas zāles, ieskaitot zāles vai augu izcelsmes preparātus, kurus var iegūt bez receptes,
- ja jūs lietojat zāles, lai ārstētu pataloģisku sirdsdarbību (piem., amiodaronu, dizopiramīdu, dofetilīdu, ibutilīdu, prokainamīdu, hindīnu, hidrohindīnu, sotalolu).
- ja jūs lietojat zāles, lai ārstētu psihozes (piem., fenotiazīnus, sertindolu, sultoprīdu, hlorpromazīnu, haloperidolu, mesoridazīnu, pimozīdu, vai tioridazīnu) vai depresiju
- ja jūs lietojat noteiktas antimikrobās zāles (piem., eritromicīnu, klaritromicīnu, moksifloksacīnu, sparfloksacīnu, pentamidīnu, vai sakvinavīnu).
- ja jūs lietojat triazola pretsēnīšu zāles (piem., flukonazolu, itrekonazolu, vorikonazolu).
- ja jūs lietojat noteiktas zāles pret alerģiskām reakcijām (piem., terfenadīnu, astemizolu, mizolastīnu).
- ja jūs lietojat kādas no sekojošajām: cisaprīdu (lieto vēdera traucējumu ārstēšanai), droperidolu (lieto pret vemšanu un migrēnu), domperidonu (lieto pret sliktu dūšu un vemšanu), difemanīlu (lieto, lai ārstētu vēdera traucējumus un pārmērīgu svīšanu), probukolu (samazina holesterīna līmeni asinsritē), levometadilu vai metadonu (lieto opiātu atkarības ārstēšanai), kapmirtes alkaloīdus (zāles pret vēzi), vai arsēna trioksīdu (lieto, lai ārstētu noteiktus leikozes tipus).
- ja jūs lietojat HIV zāles, kas satur lopinavīru/ritonavīru.

Jums var būt palielināts bīstamu sirds ritma izmaiņu risks.

## Grūtniecība un barošana ar krūti

Delyba var kaitēt nedzimušam bērnam. Parasti to nav ieteicams lietot grūtniecības laikā.

Ir svarīgi pastāstīt savam ārstam, ja esat grūtniece, domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, vai plānojat grūtniecību. Ārsts apsvērs ieguvumus un risku Jūsu bērnam, lietojot Delyba grūtniecības laikā.

Nav zināms, vai delamanīds nokļūst cilvēka pienā. Ārstēšanas ar Delyba laikā nav ieteicams barot bērnu ar krūti.

## Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Domājams, ka Delyba neietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Ja Jums rodas blakusparādības, kas varētu ietekmēt koncentrēšanās un reakcijas spējas, nevadiet transportlīdzekļus un neapkalpoiet mehānismus.

## Delyba satur laktozes monohidrātu.

Ja ārst Jums teicis, ka Jums ir dažu cukuru nepanesība, pirms šo zāļu lietošanas sazinieties ar savu ārstu.

## 3. Kā lietot Delyba

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsta Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicāiet ārstam vai farmaceitam.

Ieteicamā deva ir divas 50 mg tabletes, lietojot divreiz dienā (no rīta un vakarā), kā to pateiks ārsts. Tabletes vajadzētu lietot ēdienreizes laikā vai tieši pēc tās. Norijiet tabletes uzdzerot ūdeni.

### Ja esat lietojis Delyba vairāk nekā noteikts

Ja esat lietojis vairāk tablešu par noteikto devu, nekavējoties sazinieties ar ārstu vai vietējo slimnīcu. Neaizmirstiet paņemt līdz iepakojumu, lai būtu skaidrs, kādas zāles esat lietojis.

### Ja esat aizmirsis lietot Delyba

Ja esat aizmirsis devu, lietojiet to, līdzko atceraties. Tomēr, ja drīz jālieto nākamā deva, izlaidiet iepriekšējo devu.

Nelietojiet dubultu devu, lai aizvietotu aizmirsto devu.

### Ja pārtraucat lietot Delyba

**NEPĀRTRAUCIET** lietot tabletes, ja to nav teicis ārsts. Ja zāles pārtrauksiet lietot par agru, baktērijas var atkal sākt vairoties un kļūt rezistentas pret delamanīdu.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiēt ārstam vai farmaceitam.

#### 4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Turpmāk minēto blakusparādību biežums ir definēts pēc turpmāk minētajiem kritērijiem:

Ļoti bieži: var ietekmēt vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem

Bieži: var ietekmēt līdz 1 no 10 cilvēkiem

Retāk: var ietekmēt līdz 1 no 100 cilvēkiem

Deltība klīniskajos pētījumos **ļoti bieži ziņots par šādām blakusparādībām:**

- neregulāras un/vai spēcīgas sirds sišanās sajūta;
- vemšana;
- slikta dūša;
- caureja;
- sāpes vēderā;
- galvassāpes;
- tirpšanas, dedzinoša vai durstoša sajūta vai ādas nejutīgums (parestēzija);
- drebuļi (trīce);
- samazināta apetīte;
- galvas reibonis;
- dzirdama pastāvīga skaņa ausīs, kad nekādas skaņas nav (trokšņi ausīs);
- izteikts enerģijas trūkums;
- locītavu vai muskuļu sāpes;
- grūtības aizmigt vai atrasties miega stāvoklī;
- palielināts nenobriedušo asins šūnu skaits;
- zems kālija līmenis asinīs;
- palielināts urīnskābes līmenis asinīs;
- klepus ar asinīm;
- izmaiņas sirds izmeklējumos (elektrokardiogrammā, EKG)

**Blakusparādības, par kurām bieži ziņots klīniskajos pētījumos par Deltību, ir šādas:**

- anēmija;
- noteiktu balto asins šūnu skaita palielināšanās (eozinofīlija);
- palielināts triglicerīdu daudzums asinīs;
- psihotiski traucējumi;
- uzbudinājums
- trauksme;
- depresija;
- nemiers;
- nervu bojājums, kas izraisa plaukstu vai pēdu nejutīgumu vai sāpes (dedzinošas), vai tirpšanu;
- miegainība;
- pavājināta pieskāriena sajūta;
- acu sausums;
- samazināta acu spēja pielāgoties spilgtai gaismai;
- sāpes ausī;
- paaugstināts asinsspiediens (hipertensija);
- pazemināts asinsspiediens (hipotensija);
- zilumi;
- karstuma viļņi;
- elpas trūkums;
- klepus;
- sāpes mutē vai rīklē;
- rīkles kairinājums;

- rīkles sausums;
- deguna tecēšana;
- sāpes krūškurvī;
- gastrīts;
- aizcietējumi;
- gremošanas traucējumi;
- dermatīts;
- nātrene;
- nieze;
- papulas (mazi ādas izsitumi);
- izsitumi;
- akne;
- pastiprināta svīšana;
- kaulu slimība, ko sauc par osteohondrozi;
- muskuļu vājums;
- sāpes kaulos;
- sāpes sānos;
- sāpes rokās vai kājās;
- asins urīnā;
- drudzis;
- sāpes krūškurvī;
- slikta pašsajūta;
- diskomforts krūtīs;
- tūska pēdās, kājās vai potītēs;
- paaugstināts hormona kortizola līmenis asins analīzēs.

**Blakusparādības, par kurām retāk ziņots klīniskajos pētījumos par Delyba, ir šādas:**

- jostas roze;
- sēnīte mutes dobumā;
- ādas rauga sēnīte (tinea versicolor);
- samazināts balto asins šūnu skaits (leikopēnija);
- samazināts asins trombocītu skaits (trombocitopēnija);
- dehidratācija;
- zems kalcija līmenis asinīs;
- augsts holesterīna līmenis asinīs;
- agresija;
- paranoja;
- panikas lēkmes;
- pielāgošanās traucējumi ar nomāktu garastāvokli;
- neiroze;
- emocionāla un garīga diskomforta sajūta;
- garīga novirze no normas;
- miega problēmas;
- palielināts libido;
- letarģija;
- līdzsvara traucējumi;
- reģionālas sāpes;
- alerģisks konjunktivīts;
- sirds ritma traucējumi;
- rīšanas traucējumi;
- patoloģiska sajūta mutē;
- jūtīgs vēders
- matu izkrišana;
- niezoša vai sarkana āda, ieskaitot ap matu saknēm;
- urīna aizture;
- sāpīga urinācija;
- pastiprināta nepieciešamība urinēt naktī;

- karstuma sajūta;
- patoloģiski asins rādītāji, kas saistīti ar koagulāciju (pagarināts APPT);
- patoloģiski asins rādītāji, kas saistīti ar aknu, žults izvades sistēmu vai aizkuņģa dziedzeri;
- samazināts hormona kortizola līmenis asinīs.
- paaugstināts asinsspiediens

### **Ziņošana par blakusparādībām**

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas, kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

## **5. Kā uzglabāt Deltyba**

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes un pudeles pēc „Derīgs līdz”. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Uzglabāt oriģinālajā iepakojumā, lai pasargātu no mitruma.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiert farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

## **6. Iepakojuma saturs un cita informācija**

### **Ko Deltyba satur**

- Viena apvalkotā tablete satur 50 mg aktīvās vielas delamanīda.
- Citas sastāvdaļas ir hipromelozes ftalāts, povidons, *all-rac-α*-tokoferols, mikrokristāliskā celuloze, nātrija cietes glikonāts, karmelozes kalcija sāls, koloidālais bezūdens silīcija oksīds, magnija stearāts, laktozes monohidrāts, hipromeloze, makrogols 8000, titāna dioksīds, talks, dzelzs oksīds (E172).

### **Deltyba ārējais izskats un iepakojums**

Deltyba 50 mg apvalkotās tabletes ir apaļas un dzeltenas.

Deltyba tiek piegādāts iepakojumos pa 40 vai 48 apvalkotām tabletēm alumīnija/alumīnija blisteros vai dzintarkrāsas stikla pudelēs pa 50 vai 300 tabletēm. Pudelēs ir kārbīņas ar mitruma uzsūcēju, lai tabletes būtu sausas. Lūdzu, atstājiert kārbīņas pudelē.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

### **Reģistrācijas apliecības īpašnieks un ražotājs**

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

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

## **Lielbritānija**

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecībasīpašnieka vietējo pārstāvniecību:

### **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  
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

### **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

### **SK**

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

### **FI**

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

**CY**

Otsuka Novel Products GmbH

Τηλ: +49 (0)89 206020 500

**SE**

Otsuka Novel Products GmbH

Tel: +49 (0)89 206020 500

**LV**

Otsuka Novel Products GmbH

Tel: +49 (0)89 206020 500

**UK**

Otsuka Novel Products GmbH

Tel: +49 (0)89 206020 500

**Šī lietošanas instrukcija akceptēta <{MM/GGGG}>.**

Šīs zāles ir reģistrētas „ar nosacījumiem”. Tas nozīmē, ka ir sagaidāmi papildu dati par šīm zālēm.

Eiropas Zāļu aģentūra vismaz reizi gadā pārbaudīs visu jauniegūto informāciju par šīm zālēm un vajadzības gadījumā atjauninās šo lietošanas instrukciju.

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē

<http://www.ema.europa.eu>. Tur ir arī saites uz citām tīmekļa vietnēm par retām slimībām un to ārstēšanu.