

**PRÍLOHA I**  
**SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU**

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie. Informácie o tom, ako hlásiť nežiaduce reakcie, nájdete v časti 4.8.

## 1. NÁZOV LIEKU

Deltyba 50 mg filmom obalené tablety

## 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá filmom obalená tableta obsahuje 50 mg delamanidu.

Pomocná látka so známym účinkom: každá filmom obalená tableta obsahuje 100 mg laktózy (ako monohydrát).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

## 3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta (tableta).

Okrúhla, žltá, filmom obalená tableta.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikácie

Deltyba je indikovaná na použitie v rámci vhodného kombinovaného režimu liečby multirezistentnej pľúcnej tuberkulózy (multi-drug resistant tuberculosis, MDR-TB) u dospelých pacientov v prípadoch, keď nemožno stanoviť iný účinný liečebný režim z dôvodu rezistencie alebo znášanlivosti (pozri časti 4.2, 4.4 a 5.1).

Treba brať ohľad na oficiálne usmernenia týkajúce sa vhodného použitia antibakteriálnych látok.

### 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečbu delamanidom musí nariadiť a sledovať lekár, ktorý má skúsenosti s liečením infekcií spôsobených multirezistentnou baktériou *Mycobacterium tuberculosis*.

Delamanid sa musí vždy podávať v rámci režimu vhodnej kombinácie na liečbu multirezistentnej tuberkulózy (MDR-TB) (pozri časti 4.4 a 5.1). Podľa pokynov WHO po skončení 24-týždňového obdobia liečby pomocou delamanidu má pokračovať liečba pomocou vhodného kombinovaného režimu.

Odporúčaný spôsob podávania delamanidu je terapia pod priamym dohľadom (directly observed therapy – DOT).

#### Dávkovanie

Odporúčaná dávka pre dospelých je 100 mg dvakrát denne počas 24 týždňov.

*Starší pacienti (> 65 rokov)*

K dispozícii nie sú žiadne údaje u starších pacientov.

*Poškodenie obličiek*

U pacientov s miernym alebo stredne závažným poškodením obličiek nie je potrebná žiadna úprava dávky. O užívaní delamanidu v prípade pacientov so závažným poškodením obličiek nie sú k dispozícii žiadne údaje a jeho užívanie sa neodporúča (pozri časti 4.4 a 5.2).

#### *Poškodenie pečene*

U pacientov s miernym poškodením pečene nie je potrebná žiadna úprava dávky. Delamanid sa neodporúča u pacientov so stredne závažným až závažným poškodením pečene (pozri časť 4.4 a 5.2).

#### *Pediatrická populácia*

Bezpečnosť a účinnosť u detí a dospievajúcich vo veku do 18 rokov nebola doteraz stanovená.

K dispozícii nie sú žiadne údaje.

#### Spôsob podávania

Na vnútorné použitie.

Delamanid sa má užívať s jedlom.

### **4.3 Kontraindikácie**

- Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.
- Sérový albumín < 2,8 g/dl (informácie o podávaní liečiva pacientom so sérovým albumínom  $\geq$  2,8 g/dl nájdete v časti 4.4).
- Užívanie liekov, ktoré sú silnými induktormi CYP3A4 (napr. karbamazepín).

### **4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní**

Neexistujú žiadne údaje o liečbe delamanidom po dobu dlhšiu než 24 po sebe nasledujúcich týždňov.

Neexistujú žiadne klinické údaje týkajúce sa použitia delamanidu na liečbu

- mimoplúcnej tuberkulózy (napr. centrálného nervového systému, kostí),
- infekcií spôsobených kmeňmi mykobaktérií, ktoré nepatria do skupiny *M. tuberculosis*,
- latentných infekcií spôsobených baktériou *M. tuberculosis*.

Neexistujú žiadne klinické údaje týkajúce sa použitia delamanidu v rámci kombinovaných režimov určených na liečbu ochorení spôsobených kmeňmi baktérie *M. tuberculosis* citlivými na lieky.

Delamanid sa môže používať iba v rámci vhodného kombinačného režimu na liečbu MDR-TB podľa odporúčaní WHO, aby sa zabránilo vzniku rezistencie voči delamanidu.

Počas liečby bola pozorovaná rezistencia voči delamanidu. Zdá sa, že riziko rezistencie voči delamanidu sa zvyšuje, keď sa používa s malým počtom látok, ktoré majú byť aktívne a/alebo keď tieto ďalšie látky neboli látkami, ktoré sa považujú za najúčinnnejšie proti baktérii *M. tuberculosis*. Okrem toho, obmedzené klinické údaje naznačujú, že použitie delamanidu v režimoch liečby MDR-TB, ktorá bola rezistentná výlučne na rifampicín a isoniazid ale citlivá na ostatné lieky, bolo najefektívnejšie, kým použitie delamanidu v rámci najlepších možných režimov stanovených na liečbu XDR-TB malo najnižšiu efektivitu.

#### Predĺženie intervalu QT

U pacientov liečených delamanidom bolo pozorované predĺženie intervalu QT. Toto predĺženie sa pomaly zvyšuje počas prvých 6 – 10 týždňov liečby, potom sa stabilizuje. Predĺženie QTc veľmi úzko súvisí s tvorbou hlavného metabolitu delamanidu, DM-6705. Plazmatický albumín riadi tvorbu a CYP3A4 metabolizovanie metabolitu DM-6705 (pozri časť Osobitné upozornenia uvedenú nižšie).

#### *Miera účinku predĺženia intervalu QT*

V placebom kontrolovanej štúdii s použitím 100 mg delamanidu dvakrát denne u pacientov s MDR-TB sa v porovnaní s placebom pozorovalo priemerné zvýšenie základnej hodnoty QTcF o 7,6 ms v priebehu 1 mesiaca a o 12,1 ms v priebehu 2 mesiacov. U 3 % pacientov došlo v určitom období počas štúdie k zvýšeniu o 60 ms alebo viac a u 1 pacienta sa vyskytol interval QTcF > 500 ms (pozri časť 4.8). Nedošlo k žiadnym prípadom Torsades de Pointes alebo časovo súvisiacich udalostí, ktoré by naznačovali proarytmie.

### *Všeobecné odporúčania*

Pred začiatkom liečby a každý mesiac počas celého priebehu liečby delamanidom sa odporúča sledovať elektrokardiogram (EKG). Ak sa pozoruje QTcF > 500 ms buď pred prvou dávkou delamanidu alebo počas liečby delamanidom, liečba delamanidom sa nesmie začať alebo sa musí prerušiť. Ak trvanie intervalu QTc počas liečby delamanidom prekročí hodnotu 450/470 ms u pacientov/pacientok, u týchto pacientov/pacientok je potrebné zabezpečiť častejšie sledovanie EKG.

Taktiež sa odporúča zistiť počiatočný stav sérových elektrolytov, napr. draslíka, a v prípade abnormálneho stavu ich korigovať.

### *Osobitné upozornenia*

#### *Rizikové kardiologické faktory*

Liečba delamanidom sa nemá začať u pacientov s nasledujúcimi rizikovými faktormi s výnimkou tých prípadov, v ktorých prínos delamanidu môže vyvážať potenciálne riziká. U takýchto pacientov je potrebné zabezpečiť veľmi časté monitorovanie EKG počas celej doby trvania liečby delamanidom.

- Zistené vrodené predĺženie intervalu QTc alebo akékoľvek klinické podmienky, ktoré spôsobujú predĺženie QTc, alebo QTc > 500 ms.
- V minulosti pozorované symptomatické srdcové arytmie alebo klinicky relevantná bradykardia.
- Akékoľvek srdcové predispozície podporujúce vznik arytmie, ako napr. závažná hypertenzia, ľavostranná ventrikulárna hypertrofia (vrátane hypertrofickej kardiomyopatie) alebo kongestívne srdcové zlyhanie sprevádzané ejekčnou frakciou ľavej komory.
- Poruchy elektrolytov, predovšetkým hypokaliémia, hypokalciémia alebo hypomagneziémia.
- Užívanie liekov, ktoré preukázateľne spôsobujú predĺženie intervalu QTc. Do tejto skupiny patria (mimo iného):
  - Antiarytmiká (napr. amiodarón, dizopyramid, dofetilid, ibutilid, prokaínamid, chinidín, hydrochinidín, sotalol).
  - Neuroleptiká (napr. fenotiazíny, sertindol, sultoprid, chlórpromazín, haloperidol, mezoridazín, pimozyd alebo tioridazín), antidepresíva.
  - Určité antibakteriálne látky vrátane nasledovných:
    - makrolidy (napr. erytromycín, klaritromycín),
    - moxifloxacín, sparfloxacín (informácie o použití s inými fluórochinolónmi sú uvedené v časti 4.4),
    - triazolové antifungálne látky,
    - pentamidín,
    - sachinavir.
  - Určité nesesedatívne antihistaminiká (napr. terfenadín, astemizol, mizolastín).
- Cisaprid, droperidol, domperidón, bepridil, difemanil, probukol, levometadyl, metadón, vinkové alkaloidy, oxid arzenitý.

#### *Hypoalbuminémia*

V klinickej štúdii bola prítomnosť hypoalbuminémie u pacientov liečených delamanidom spojená so zvýšeným rizikom predĺženia intervalu QTc. Delamanid je kontraindikovaný u pacientov s hodnotou albumínu < 2,8 g/dl (pozri časť 4.3). Pacientom, ktorí začnú užívať delamanid so sérovým albumínom < 3,4 g/dl alebo majú pokles sérového albumínu do tohto rozsahu počas liečby, treba veľmi často monitorovať EKG počas celej doby trvania liečby delamanidom.

#### *Súbežné podávanie so silnými inhibítormi CYP3A4*

Spoločné podávanie delamanidu so silným inhibítorom CYP3A4 (lopinavir/ritonavir) bolo spojené s expozíciou metabolitu DM-6705 o 30 % vyššou, čo bolo spojené s predĺžením QTc. Ak je teda potrebné spoločné podávanie delamanidu s nejakým silným inhibítorom CYP3A4, odporúča sa veľmi časté monitorovanie EKG počas celej doby trvania liečby delamanidom.

#### *Súbežné podávanie delamanidu s chinolónmi*

Všetky predĺženia intervalu QTcF nad 60 ms súviseli so súbežným podávaním fluórochinolónov. Ak teda nemožno vytvoriť vhodný režim liečby MDR-TB bez súbežného podávania, odporúča sa veľmi časté monitorovanie EKG počas celej doby trvania liečby delamanidom.

### Poškodenie pečene

Deltyba sa neodporúča u pacientov so stredne závažným až závažným poškodením pečene (pozri časť 4.2 a 5.2).

### Pacienti s infekciou HIV

Nie sú žiadne skúsenosti s použitím delamanidu u pacientov so sprievodnou terapiou proti HIV (pozri časť 4.5).

### Obmedzenie údajov o účinnosti delamanidu

Aktuálne informácie pochádzajú z jednej randomizovanej kontrolovanej klinickej štúdie s trvaním 2 mesiace a otvorenej doplnkovej štúdie s dobou trvania 6 mesiacov v nadväznosti na výsledky dlhodobého pozorovania zhromaždené po ukončení liečby MDR-TB (pozri časť 5.1).

### *Biotransformácia a eliminácia*

Kompletný metabolický profil delamanidu u človeka zatiaľ nie je úplne objasnený (pozri časti 4.5 a 5.2). Preto nie je možné s istotou predpovedať klinicky relevantné interakcie medzi delamanidom a inými liekmi a ich možné následky vrátane celkového účinku na interval QTc.

### Pomocné látky

Deltyba filmom obalené tablety obsahujú laktózu. Tento liek nesmú užívať pacienti so zriedkavými dedičnými problémami s intoleranciou galaktózy, lapónskou deficienciou laktázy alebo malabsorpciou glukózo-galaktózy.

## **4.5 Liekové a iné interakcie**

Kompletný metabolický profil a spôsob eliminácie delamanidu zatiaľ nie sú úplne objasnené (pozri časti 4.4 a 5.2).

### Účinky iných liekov na Deltybu

#### *Induktory cytochrómu P450 3A4*

Klinické štúdie liekových interakcií u zdravých dobrovoľníkov naznačili, že súbežné užívanie silných induktorov cytochrómu P450 (CYP) 3A4 (300 mg rifampicínu denne) s delamanidom (200 mg denne) po dobu 15 dní znižuje expozíciu delamanidu až o 45 %. V prípade užívania slabého induktora efavirenzu v dávke 600 mg denne po dobu 10 dní spolu so 100 mg delamanidu dvakrát denne nebolo pozorované žiadne klinicky relevantné zníženie expozície delamanidu.

#### *Lieky proti HIV*

Počas klinických štúdií liekových interakcií u zdravých dobrovoľníkov bol delamanid podávaný samostatne (100 mg dvakrát denne) a v kombinácii s tenofovirom (300 mg denne) alebo lopinavirom/ritonaviirom (400/100 mg denne) po dobu 14 dní a s efavirenzom po dobu 10 dní (600 mg denne). Pri krátkodobom podávaní zdravým subjektom Expozícia delamanidu zostala nezmenená (rozdiel < 25%) s liekmi proti HIV tenofovir a efavirenz, no mierne sa zvýšila pri kombinácii liekov proti HIV obsahujúcich lopinavir/ritonavir.

### Účinky Deltyby na iné lieky

In vitro štúdie preukázali, že delamanid neinhibuje izoenzy my CYP450.

Počas in vitro štúdií bolo preukázané, že delamanid a metabolity nemali žiadny účinok na transportéry MDR1 (p-gp), BCRP, OATP1, OATP3, OCT1, OCT2, OATP1B1, OATP1B3 a BSEP v koncentráciách približne 5 až 20-násobne väčších než  $C_{max}$  v rovnovážnom stave. Keďže koncentrácie v črevách však môžu byť potenciálne oveľa väčšie než tieto násobky  $C_{max}$ , existuje potenciál, že delamanid bude na tieto transportéry mať vplyv.

### *Antituberkulotiká*

Počas klinických štúdií liekových interakcií u zdravých dobrovoľníkov bol delamanid podávaný samostatne (200 mg denne) a v kombinácii s rifampicínom/izoniazidom/pyrazinamidom (300/720/1800 mg denne) alebo etambutolom (1100 mg denne) po dobu 15 dní. Expozícia súbežných antituberkulotík (rifampicín [R]/izoniazid [H]/ pyrazinamid [Z]) nebola ovplyvnená. Spoločné podávanie s delamanidom výrazne zvýšilo plazmové koncentrácie etambutolu v rovnovážnom stave o približne 25 %, klinická relevancia nie je známa.

#### *Lieky proti HIV*

Počas klinických štúdií liekových interakcií u zdravých dobrovoľníkov bol delamanid podávaný samostatne (100 mg dvakrát denne) a v kombinácii s tenofovirom (300 mg denne) alebo lopinavirom/ritonavírom (400/100 mg denne) po dobu 14 dní a s efavirenzom (600 mg denne) po dobu 10 dní. Delamanid podávaný v kombinácii s liekmi proti HIV, tenofovirom, lopinavirom/ritonavírom a efavirenzom nemal vplyv na expozíciu týmto liekom.

#### *Lieky s potenciálom predlžovania QTc*

Pri používaní delamanidu u pacientov, ktorí už dostávajú lieky spojené s predĺžením intervalu QT, je nutné postupovať opatrne (pozri časť 4.4). Spoločné podávanie moxifloxacinu a delamanidu u pacientov s MDR-TB nebolo predmetom štúdie. Moxifloxacín sa neodporúča používať u pacientov liečených delamanidom.

### **4.6 Fertilita, gravidita a laktácia**

#### Gravidita

O používaní delamanidu u gravidných žien sú veľmi obmedzené údaje.

Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3).

Deltyba sa neodporúča podávať tehotným ženám a ženám vo fertilnom veku, ak nepoužívajú spoľahlivú formu antikoncepcie.

#### Laktácia

Nie je známe, či sa tento liek alebo jeho metabolity vylučujú do ľudského mlieka. Dostupné farmakokinetické údaje u zvierat preukázali vylučovanie delamanidu a/alebo jeho metabolitov do mlieka. Keďže možné riziko pre dojčené dieťa nemožno vylúčiť, odporúča sa, aby ženy počas užívania Deltyby nedojčili.

#### Fertilita

Deltyba nemala žiadny účinok na samčiu alebo samičiu fertilitu u zvierat (pozri časť 5.3). O účinkoch delamanidu na fertilitu u ľudí nie sú žiadne klinické údaje.

### **4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje**

Nevykonalí sa žiadne štúdie o vplyve delamanidu na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Pacientom sa však neodporúča viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje, ak pociťujú akúkoľvek nežiaducu reakciu s potenciálnym vplyvom na schopnosť vykonávať tieto činnosti (veľmi častá je napr. bolesť hlavy a tremor).

### **4.8 Nežiaduce účinky**

#### Zhrnutie bezpečnostného profilu

Frekvencia nežiaducich účinkov lieku popísaných nižšie je založená na údajoch jednej dvojito zaslepenej kontrolovanej klinickej štúdie so 481 pacientmi s MDR-TB, v ktorej 321 pacientov dostávalo delamanid v kombinácii s optimalizovaným základným režimom (Optimised Background Regimen, OBR). Z dôvodu obmedzenej veľkosti tejto množiny údajov nemožno jasne stanoviť, ktoré z nežiaducich účinkov uvedené nižšie boli spôsobené terapiou OBR a ktoré zapríčinilo podávanie delamanidu.

Za najzávažnejšie z hľadiska bezpečnosti sa v prípade liečby delamanidom považuje predĺženie intervalu QTc na elektrokardiograme (pozri tiež časť 4.4). Hlavným činiteľom prispievajúcim k predĺženiu intervalu QTc je hypoalbuminémia (najmä hodnoty pod 2,8 g/dl). Medzi ďalšie nežiaduce účinky lieku patria úzkosť, parestézia a tremor.

Najčastejšie pozorované nežiaduce účinky lieku u pacientov liečených pomocou delamanidu (t. j. výskyt > 10 %) sú nevoľnosť (38,3 %), vracanie (33 %) a závraty (30,2 %).

#### Tabuľkový zoznam nežiaducich účinkov

V nasledujúcej tabuľke sú uvedené nežiaduce účinky, ktoré boli pozorované minimálne u jedného z 321 pacientov, ktorým bol podávaný delamanid počas dvojito zaslepanej, placebom kontrolovanej klinickej štúdie spomenutej v predchádzajúcom texte. Nežiaduce účinky lieku sú označené triedou orgánových systémov a terminológiou používanou v databáze medicínskej terminológie MedDRA. Nežiaduce účinky v rámci každej triedy orgánových systémov sú zaradené do kategórií frekvencie výskytu, ktoré zodpovedajú veľmi častým ( $\geq 1/10$ ), častým ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ), menej častým ( $\geq 1/1\,000$  až  $< 1/100$ ), zriedkavým ( $\geq 1/10\,000$  až  $< 1/1\,000$ ), veľmi zriedkavým ( $< 1/10\,000$ ) a neznámym (nie je možné z dostupných údajov odhadnúť). V rámci každej skupiny frekvencie sú uvedené nepriaznivé účinky podľa klesajúcej závažnosti.

**Tabuľka: Nežiaduce účinky delamanidu**

<b>Trieda orgánových systémov</b>	<b>Menej časté</b>	<b>Časté</b>	<b>Veľmi časté</b>
Infekcie a nákazy	Herpes zoster Orofaryngeálna kandidóza Tinea versicolor*		
Poruchy krvi a lymfatického systému	Leukopénia Trombocytopénia	Anémia* Eozinofília*	Retikulocytóza
Poruchy metabolizmu a výživy	Dehydratácia Hypokalciémia Hypercholesterolémia	Hypertriglyceridémia	Hypokaliémia Znížená chuť do jedla Nadbytok kyseliny močovej v krvi*
Psychické poruchy	Agresivita Bludová porucha, paranoidná Panická porucha Porucha prispôsobenia sa a depresívna nálada Neuróza Dysfória Duševná porucha Porucha spánku Zvýšené libido*	Psychotická porucha Agitácia Úzkosť a úzkostná porucha Depresia a depresívna nálada Nepokoj	Nespavosť
Poruchy nervového systému	Letargia Porucha rovnováhy Radikulárna bolesť Zlá kvalita spánku	Periférna neuropatia Ospanlivosť* Hypoestézia	Závraty* Bolesť hlavy Parestézia Tremor
Poruchy oka	Alergický zápal spojiviek*	Suché oči* Svetloplachosť	
Poruchy ucha a labyrintu		Bolesť ucha	Hučanie v ušiach
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	Atrioventrikulárna blokáda prvého stupňa Ventrikulárna extrasystola* Supraventrikulárna extrasystola		Palpitácie
Poruchy ciev		Hypertenzia Hypotenzia Hematóm*	

		Návaly tepla*	
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína		Dýchavičnosť Kašeľ Orofaryngeálna bolesť Podráždené hrdlo Suché hrdlo* Rinorea*	Vykašliavanie krvi
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Sťažené prehĺtanie Orálna parestézia Citlivý žalúdok*	Gastritída* Zápcha* Bolesť brucha Bolesť v podbrušku Poruchy trávenia Žalúdočná nevoľnosť	Vracanie Hnačka* Nauzea Bolesť v hornej časti brucha
Poruchy pečene a žlčových ciest	Porucha funkcie pečene		
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Alopécia* Eozinofilná pustulárna folikulitída* Svrbenia celého tela* Kožná vyrážka	Dermatitída Žihľavka Svrbiaca vyrážka* Svrbenie* Makulopapulárna vyrážka* Vyrážka* Akné Nadmerné potenie	
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva		Osteochondróza Svalová slabosť Bolesť kostrovej a svalovej sústavy* Pichanie v boku Bolesť končatín	Bolesť kĺbov* Bolesť svalov*
Poruchy obličiek a močových ciest	Zadržiavanie moču Problémy pri močení* Noktúria	Krv v moči*	
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Pocit horúčosti	Pyrexia* Bolesť na prsiach Celkový pocit choroby Pocit tlaku na prsiach* Periférny edém*	Celková slabosť
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	Depresia segmentu ST na elektrokardiograme Zvýšená transamináza* Predĺženie čiastočného času aktivácie tromboplastínu* Zvýšená gamaglutamyltransferáza* Znížený kortizol v krvi Zvýšený krvný tlak	Zvýšený kortizol v krvi	Predĺženie QT na elektrokardiograme

\* Frekvencia výskytu týchto účinkov bola nižšia v prípade skupiny, ktorej bol podávaný delamanid spolu s OBR v porovnaní so skupinou, ktorej bolo podávané placebo spolu s OBR.

#### Popis vybraných nežiaducich reakcií

##### *Predĺženie intervalu QT EKG*

Predĺženie QT elektrokardiogramu bolo pozorované u 9,9 % pacientov, ktorí dostávali delamanid ako 100 mg dvakrát denne (častá frekvencia) v porovnaní s 3,8 % pacientov, ktorí dostávali placebo + OBR. Tento nežiaduci účinok lieku nebol sprevádzaný klinickými symptómami. Výskyt intervalu QTcF > 500 ms



bol menej častý a pozorovaný u jedného pacienta (1/321 pacientov). Nevyskytli sa žiadne sprievodné klinické symptómy a tento jav ustúpil. Celkovo 12/321 pacientov v celej skupine delamanidu dvakrát denne + OBR malo zmenu v QTcF > 60 ms oproti 0 % s placebom + OBR. Prítomnosť hypoalbuminémie bola spojená so zvýšeným rizikom predĺženia intervalu QTc (pozri časť 4.4). Za najzávažnejšie z hľadiska bezpečnosti sa v prípade liečby delamanidom považuje predĺženie intervalu QTc. Z tejto skutočnosti vyplývajú kontraindikácie popísané v časti 4.3 a upozornenia uvedené v časti 4.4. Hlavnými činiteľmi prispievajúcimi k predĺženiu intervalu QTc sú hypoalbuminémia (najmä hodnoty pod 2,8 g/dl) a hypokaliémia. Z toho dôvodu odporúčame dôsledné vykonávať dôsledné monitorovanie hladín albumínu, elektrolytov v sére a EKG.

#### *Palpitácie*

U pacientov, ktorí dostávali 100 mg delamanidu + OBR dvakrát denne bola frekvencia 8,1 % (častá frekvencia) v porovnaní s frekvenciou 6,3 % u pacientov, ktorí dostávali placebo + OBR dvakrát denne.

#### Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie prostredníctvom národného systému hlásenia uvedeného v Prílohe V.

### **4.9 Predávkovanie**

V klinických skúškach neboli pozorované žiadne prípady predávkovania delamanidom. Ďalšie klinické údaje však preukázali, že u pacientov, ktorí dostávali 200 mg dvakrát denne, čiže celkovo 400 mg delamanidu na deň, je celkový bezpečnostný profil porovnateľný s bezpečnostným profilom u pacientov, ktorí dostávali odporúčanú dávku 100 mg dvakrát denne. Niektoré reakcie však boli pozorované pri vyššej frekvencii a miera predĺženia QT sa zvýšila v závislosti od dávky. Liečba predávkovania musí zahŕňať okamžité opatrenia na odstránenie delamanidu zo zažívacieho traktu a podpornú starostlivosť podľa potreby. Musí sa vykonávať časté monitorovanie EKG.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: Antimykobakteriálne lieky, antibiotiká, ATC kód: J04AK06.

#### Mechanizmus účinku

Farmakologický účinok delamanidu zahŕňa inhibíciu syntézy komponentov mykobakteriálnych bunkových stien, kyseliny metoxy-mykolovej a keto-mykolovej. V prípade identifikovaných metabolitov delamanidu neboli pozorované žiadne známky antimykobakteriálnej aktivity.

#### Aktivita proti určitým patogénom

Delamanid nemá žiadnu aktivitu in vitro proti bakteriálnym druhom okrem mykobaktérií.

#### Rezistencia

Ako na mechanizmus na rezistenciu voči delamanidu u mykobaktérií sa poukazuje na mutáciu jedného z 5 génov koenzýmu F420. Frekvencie spontánnej rezistencie na delamanid *in vitro* boli u mykobaktérií podobné ako v prípade izoniazidu a boli vyššie než v prípade rifampicínu. Počas liečby bol zaznamenaný výskyt rezistencie voči delamanidu (pozri časť 4.4). Delamanid nevykazuje skríženú rezistenciu so žiadnym zo súčasne používaných antituberkulotík.

#### Body zlomu pri testovaní citlivosti

V klinických skúškach bola odolnosť voči delamanidu definovaná ako akýkoľvek nárast v prítomnosti koncentrácie delamanidu 0,2 µg/ml, ktorý je väčší než 1 % nárastu na bezliekových kontrolných kultúrach na médiu Middlebrook 7H11.

### Údaje z klinických štúdií

V jednorazovej, dvojito zaslepenej, placebo kontrolovanej štúdií u 161 pacientov MDR-TB dostávalo 8-týždňovú liečbu pomocou 100 mg delamanidu dvakrát denne v kombinácii s individualizovaným OBR podľa odporúčaní WHO. Dvojmesačná konverzia spúta (SCC) (t. j. z rastu *Mycobacterium tuberculosis* na neprítomnosť rastu počas prvých 2 mesiacov) pozorovaná u tých pacientov, ktorí boli pozitívni na kultúry spúta pri základnej hodnote, je uvedená v nasledujúcej tabuľke. Tabuľka zahŕňa skupiny, ktorým bol podávaný delamanid v kombinácii s OBR a placebo v kombinácii s OBR:

	Pacienti randomizovaní na 100 mg BID + OBR	Pacienti randomizovaní na placebo + OBR
SCC v MGIT® n/N (%)	64/141 (45,4 %)	37/125 (29,6 %)
SCC v pevnom médiu n/N (%)	64/119 (53,8 %)	38/113 (33,6 %)

Systém MGIT® na kultiváciu mykobaktérií v tekutom médiu v skúmavkách

n = pacienti s SCC po 2 mesiacoch

### Pediatrická populácia

Európska agentúra pre lieky udelila odklad z povinnosti predložiť výsledky štúdií s liekom Deltyba v jednej alebo vo viacerých podskupinách pediatrickej populácie pri {liečbe rezistentnej tuberkulózy} (informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2).

Tento liek bol registrovaný s podmienkou. To znamená, že sa očakávajú ďalšie dôkazy o prínosoch tohto lieku.

Európska agentúra pre lieky najmenej raz ročne posúdi nové informácie o tomto lieku a tento súhrn charakteristických vlastností lieku bude podľa potreby aktualizovať.

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

### Absorpcia

Perorálna biodostupnosť delamanidu sa zlepšuje pri podávaní so štandardným jedlom, približne 2,7-násobne v porovnaní so stavmi nalačno. Expozícia plazmy voči delamanidu sa zvyšuje menej než úmerne so zvyšujúcou sa dávkou.

### Distribúcia

Delamanid sa vysoko viaže na všetky plazmatické proteíny s väzbou na všetky proteíny  $\geq 99,5$  %. Delamanid má vysoký zdanlivý objem distribúcie (V/F 2 100 l).

### Biotransformácia

Delamanid sa metabolizuje v plazme predovšetkým pomocou albumínu a v menšom rozsahu pomocou CYP3A4. Kompletný metabolický profil delamanidu zatiaľ nebol objasnený a existuje potenciál liekových interakcií s inými spoločne podávanými liekmi, ak budú objavené významné neznáme metabolity. Zistené metabolity nevykazujú antimykobakteriálnu aktivitu, ale niektoré prispievajú k predĺžovaniu QTc, hlavne DM-6705. Koncentrácie zistených metabolitov sa postupne zvyšujú na rovnovážny stav po 6 až 10 týždňoch.

### Eliminácia

Delamanid mizne z plazmy po  $t_{1/2}$ , ktorý zodpovedá 30 – 38 hodinám. Delamanid sa nevylučuje v moči.

### Farmakokinetika v určitých skupinách populácie

#### *Pediatrická populácia*

U pediatrickej populácii sa nevykonali žiadne štúdie.

#### *Pacienti s poškodením obličiek*

V moči sa vyskytuje menej než 5 % perorálnej dávky delamanidu. Zdá sa, že mierne poškodenie obličiek ( $50 \text{ ml/min} < \text{CrCLN} < 80 \text{ ml/min}$ ) nemá vplyv na expozíciu voči delamanidu. Preto u pacientov s miernym

alebo stredne závažným poškodením obličiek nie je potrebná úprava dávky. Nie je známe, či sa delamanid a metabolity budú vo veľkom množstve odstraňovať hemodialýzou alebo peritoneálnou dialýzou.

#### *Pacienti s poškodením pečene*

Úprava dávky v prípade pacientov s miernym poškodením pečene sa nepovažuje za potrebnú. Delamanid sa u pacientov so stredne závažným až závažným poškodením pečene neodporúča.

#### *Starší pacienti (≥ 65 rokov)*

Klinických skúšok sa nezúčastnili žiadni pacienti vo veku ≥ 65 rokov.

### **5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti**

Predklinické údaje získané na základe obvyklých štúdií genotoxicity a karcinogénneho potenciálu neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí. Delamanid a/alebo jeho metabolity majú potenciál ovplyvniť srdcovú repolarizáciu zablokovaním draslíkových kanálov hERG. U psov boli počas štúdií toxicity s opakovanou dávkou pozorované penové makrofágy v lymfatickom tkanive rôznych orgánov. Tento nález sa ukázal ako čiastočne reverzibilný; klinická relevancia tohto nálezu nie je známa. Štúdie toxicity s opakovanou dávkou na králikoch odhalili inhibičný účinok delamanidu a/alebo jeho metabolitov na zrážanlivosť krvi závislú od vitamínu K. V reprodukčných štúdiách na králikoch bola pozorovaná embryo-fetálna toxicita pri matersky toxických dávkach. Farmakokinetické údaje u zvierat preukázali vylučovanie delamanidu/metabolitov do materského mlieka. U dojčiacich potkanov bol  $C_{\max}$  pre delamanid v materskom mlieku 4-násobne vyšší než v krvi.

## **6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE**

### **6.1 Zoznam pomocných látok**

#### Jadro tablety

Ftalát hypromelózy

Povidón

all-*rac*- $\alpha$ -Tokoferol

Celulóza, mikrokryštalická

Škrobový glykolát sodný (typ A)

Vápenatá soľ karmelózy

Koloidný oxid kremičitý hydratovaný

Stearan horečnatý

monohydrát laktózy

#### Obalový film

Hypromelóza

Makrogol 8000

Oxid titaničitý

Mastenec

Oxid železitý žltý (E172)

### **6.2 Inkompatibility**

Neaplikovateľné.

### **6.3 Čas použiteľnosti**

5 roky

### **6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie**

Uchovávať v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.

## **6.5 Druh obalu a obsah balenia**

Dvojitý hliníkový blister:

40 tabliet.

48 tabliet.

Žltohnedá sklenená fľaška (typ III) s polypropylénovým uzáverom s ochranou pred otvorením deťmi, polyesterovou vložkou a nádobkou (nádobkami) s vysušovacím prostriedkom:  
50 alebo 300 tabliet.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

## **6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu**

Nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku treba vrátiť do lekárne.

## **7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

Otsuka Novel Products GmbH  
Erika-Mann-Straße 21  
80636 Mníchov  
Nemecko

## **8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLO)**

EU/1/13/875/001-004

## **9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE**

Dátum prvej registrácie: 28. apríl 2014

Dátum posledného predĺženia registrácie: 3. marec 2017

## **10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

<{MM/RRRR}>

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky  
<http://www.ema.europa.eu>.

## **PRÍLOHA II**

- A. VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**
- E. OSOBITNÉ POŽIADAVKY NA SPLNENIE POSTREGISTRAČNÝCH OPATRENÍ PRI REGISTRÁCII S PODMIENKOU**

## **A. VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**

### Názov a adresa výrobcu zodpovedného za uvoľnenie šarže

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

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

Tlačená písomná informácia pre používateľa lieku musí obsahovať názov a adresu výrobcu zodpovedného za uvoľnenie príslušnej šarže.

## **B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis s obmedzením predpisovania (pozri Prílohu I: Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.2).

## **C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**

### **• Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii predloží prvú periodicky aktualizovanú správu o bezpečnosti tohto lieku do 6 mesiacov po registrácii. Držiteľ rozhodnutia o registrácii následne predloží periodicky aktualizované správy o bezpečnosti tohto lieku v súlade s požiadavkami stanovenými v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) uvedenom v ods. 7 článku 107c smernice 2001/83/ES a uverejnenom na európskom internetovom portáli pre lieky.

## **D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

### **• Plán riadenia rizík (RMP)**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a v rámci všetkých ďalších aktualizácií plánu riadenia rizík. Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

V prípade, že sa dátum predloženia periodicky aktualizovanej správy o bezpečnosti lieku (PSUR) zhoduje s dátumom aktualizácie RMP, môžu sa predložiť súčasne.

- **Dodatočné opatrenia na minimalizáciu rizika**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii dohodne znenie edukačného materiálu s členskými štátmi pred uvedením lieku na trh.

Pred uvedením lieku na trh dohodne držiteľ rozhodnutia o registrácii s príslušným vnútroštátnym orgánom v každom členskom štáte obsah a formu edukačného materiálu a implementuje ich.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii musí zabezpečiť, aby všetci zdravotnícki pracovníci, ktorí budú predpisovať, vydávať alebo podávať liek Deltyba, dostali edukačný materiál.

**1. Edukačný materiál pre zdravotníckych pracovníkov** musí obsahovať informácie o nasledujúcich kľúčových bodoch:

- súhrn charakteristických vlastností lieku,
- rezistencia voči lieku,
- riziko predĺženia intervalu QT,
- používanie lieku počas tehotenstva,
- používanie lieku počas dojčenia.

**2. Edukačný materiál pre pacientov** distribuovaný prostredníctvom zdravotníckych pracovníkov s cieľom zdôrazniť a doplniť informácie uvedené v písomnej informácii pre používateľa. Musí obsahovať informácie o nasledujúcich kľúčových bodoch:

- používanie lieku počas tehotenstva,
- používanie lieku počas dojčenia.

## **E. OSOBITNÉ POŽIADAVKY NA SPLNENIE POSTREGISTRAČNÝCH OPATRENÍ PRI REGISTRÁCII S PODMIENKOU**

Táto registrácia bola schválená s podmienkou, a preto má podľa článku 14 ods. 7 nariadenia (ES) 726/2004 držiteľ rozhodnutia o registrácii do určeného termínu splniť nasledujúce opatrenia:

<b>Popis</b>	<b>Termín vykonania</b>
Vykonanie overovacieho skúšania zameraného na skúmanie kombinácie delamanidu s optimalizovaným základným režimom v rámci schválenej indikácii: Fáza 3 skúšania zameraná na porovnanie delamanidu v kombinácii 100 mg BID po dobu 2 mesiacov + 200 mg QD po dobu 4 mesiacov plus OBR po dobu 18 – 24 mesiacov v porovnaní s OBR po dobu 18 – 24 mesiacov s placebom počas prvých 6 mesiacov.	Odovzdanie záverečnej správy: Do 2. štvrťroka roku 2017
Zodpovedanie nejasností týkajúcich sa expozície a antimykobakteriálneho účinku vykonaním ďalšej štúdie zameranej na preskúmanie vzťahov medzi rôznymi dávkami s ohľadom na SCC počas 2 mesiacov a dlhodobý výsledok: vykonanie kontrolovanej štúdie na overenie účinnosti, bezpečnosti a farmakokinetických vlastností 100 mg dávky delamanidu podávanej dvakrát denne po dobu 2 mesiacov nasledovanej podávaním 200 mg	Odovzdanie záverečnej správy: Do 4. štvrťroka roku 2021

delamanidu v jednej dennej dávke po dobu 4 mesiacov alebo 400 mg delamanidu v jednej dennej dávke po dobu 6 mesiacov u dospelých pacientov s pľúcnou multirezistentnou tuberkulózou na základe protokolu schváleného výborom CHMP.	
--	--



### **PRÍLOHA III**

#### **OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA**

## **A. OZNAČENIE OBALU**

**ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**

**ŠKATULKY NA BLISTRE**

**1. NÁZOV LIEKU**

Deltyba 50 mg filmom obalené tablety  
delamanid

**2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)**

Každá filmom obalená tableta obsahuje: 50 mg delamanidu

**3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK**

Obsahuje laktózu. Ďalšie informácie nájdete v písomnej informácii pre používateľa.

**4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

40 tabliet  
48 tabliet

**5. SPÔSOB A CESTA(CESTY) PODANIA**

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.  
Na vnútorné použitie

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ**

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

**7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ**

Neaplikovateľné.

**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**

Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

Žiadne

**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

Otsuka Novel Products GmbH  
Erika-Mann-Straße 21, 80636 Mníchov  
Nemecko

**12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)**

EU/1/13/875/001 40 filmom obalené tablety

EU/1/13/875/004 48 filmom obalené tablety

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE, KÓDY ODBERU A LIEKU**

Lot

**14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

**15. POKYNY NA POUŽITIE**

**16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Delyba 50 mg

**17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKAČNÝ – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD**

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

**18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKAČNÝ – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM**

PC:  
SN:  
NN:

**ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE A VNÚTORNOM OBALE  
VONKAJŠIA ŠKATULKA NA FEAŠKY A ETIKETA FEAŠKY**

**1. NÁZOV LIEKU**

Deltyba 50 mg filmom obalené tablety  
delamanid

**2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)**

Každá filmom obalená tableta obsahuje: 50 mg delamanidu

**3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK**

Obsahuje laktózu. **Ďalšie informácie nájdete v písomnej informácii pre používateľa.**

**4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

50 tabliet  
**300 tabliet**

**5. SPÔSOB A CESTA(CESTY) PODANIA**

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.  
Na vnútorné použitie

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A  
DOSAHU DETÍ**

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

**7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ**

Neaplikovateľné.

**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**

Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

Žiadne

**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

Otsuka Novel Products GmbH  
Erika-Mann-Straße 21, 80636 Mníchov  
Nemecko

**12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)**

EU/1/13/875/002 50 filmom obalené tablety  
EU/1/13/875/003 300 filmom obalené tablety

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE<, KÓDY ODBERU A LIEKU>**

Lot

**14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**

**15. POKYNY NA POUŽITIE**

**16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

**17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKAČNÝ – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD**

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

**18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKAČNÝ – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM**

PC:  
SN:  
NN:

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH**

**Hliník/hliník**

**1. NÁZOV LIEKU**

Deltyba 50 mg filmom obalené tablety  
delamanid

**2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

*Skrátený názov:* OTSUKA

**3. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE, KÓDY ODBERU A LIEKU**

LOT

**5. INÉ**

## **B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA**



## **Písomná informácia pre používateľa**

### **Deltyba 50 mg filmom obalené tablety** delamanid

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Môžete prispieť tým, že nahlásite akékoľvek vedľajšie účinky, ak sa u vás vyskytnú. Informácie o tom ako hlásiť vedľajšie účinky, nájdete na konci časti 4.

**Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete užívať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.**

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké príznaky ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľa. Pozri časť 4.

**V tejto písomnej informácii pre používateľa sa dozviete:**

1. Čo je Deltyba a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Deltybu
3. Ako užívať Deltybu
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Deltybu
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

#### **1. Čo je Deltyba a na čo sa používa**

Deltyba obsahuje liečivo delamanid, antibiotikum na liečbu tuberkulózy v pľúcach spôsobenú baktériami, ktoré nemožno zlikvidovať najčastejšie používanými antibiotikami na liečbu tuberkulózy.

#### **2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Deltybu**

##### **Neužívajte Deltybu:**

- ak ste alergický na delamanid alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6),
- ak máte veľmi nízku hladinu albumínu v krvi,
- ak užívate lieky, ktoré sú silnými induktormi pečeneového enzýmu s názvom „CYP450 3A4“ (napr. karbamazepín).

##### **Upozornenia a opatrenia**

Predtým, ako začnete užívať Deltybu, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru.

Predtým, ako začnete užívať Deltybu, a počas liečby môže lekár kontrolovať elektrickú aktivitu vášho srdca pomocou zariadenia na EKG (elektrokardiogram) (elektrický srdcový záznam). Lekár tiež môže vykonať krvný test na kontrolu koncentrácie niektorých minerálov a bielkovín, ktoré sú dôležité pre funkciu vášho srdca.

Informujte svojho lekára, ak sa vás týka jeden z týchto stavov:

- ak máte zníženú hladinu albumínu, draslíka, horčíka alebo vápnika v krvi,
- ak ste sa dozvedeli, že máte srdcový problém, napríklad pomalý srdcový rytmus (bradykardiu) alebo ste prekonali srdcový infarkt (infarkt myokardu),
- ak trpíte syndrómom vrodeného predĺženia intervalu QT alebo máte vážne ochorenie srdca či problémy so srdcovým rytmom,
- ak trpíte ochorením pečene alebo obličiek,

- ak máte HIV.

## **Deti**

Deltyba nie je vhodná pre deti do 18 rokov.

## **Iné lieky a Deltyba**

Informujte svojho lekára:

- ak užívate alebo ste v poslednom čase užívali alebo plánujete užívať akékoľvek ďalšie lieky vrátane liekov alebo rastlinných liekov bez predpisu,
- ak užívate lieky na liečbu porúch srdcového rytmu (napr. amiodarón, dizopyramid, dofetilid, ibutilid, prokaínamid, chinidín, hydrochinidín, sotalol),
- ak užívate lieky na liečbu psychóz (napr. fenotiazíny, sertindol, sultoprid, chlórpromazín, haloperidol, mezoridazín, pimozid alebo tioridazín) alebo depresie,
- ak užívate niektoré antibakteriálne lieky (napr. erytromycín, klaritromycín, moxifloxacín, sparfloxacín, pentamidín, sachinavir),
- ak užívate triazolové antifungálne lieky na liečbu hubových infekcií (napr. flukonazol, itrakonazol, vorikonazol),
- ak užívate niektoré lieky na liečbu alergických reakcií (napr. terfenadín, astemizol, mizolastín),
- ak užívate ktorýkoľvek z nasledujúcich liekov: cisaprid (používaný na liečbu žalúdočných porúch), droperidol (používaný proti vracaniu a migréne), domperidón (používaný proti nevoľnosti a vracaniu), difemanil (používaný na liečbu žalúdočných porúch alebo nadmerného potenia), probukol (znižuje hladinu cholesterolu v krvnom obeh), levometadyl alebo metadón (používaný na liečbu závislosti od opiátov), vinkové alkaloidy (lieky proti rakovine) alebo oxid arzenitý (používaný na liečbu určitých typov leukémie),
- ak užívate lieky na HIV s obsahom lopinaviru/ritonaviru.

Môže byť u vás zvýšené riziko nebezpečných zmien srdcového rytmu.

## **Tehotenstvo a dojčenie**

Deltyba môže škodiť nenarodenému dieťaťu. Zvyčajne sa neodporúča na použitie počas tehotenstva.

Ak ste tehotná alebo ak si myslíte, že ste tehotná, alebo ak plánujete otehotnieť, je dôležité oznámiť to svojmu lekárovi. Váš lekár zváži prínos užívania Deltyby pre vás počas tehotenstva oproti rizikám pre vaše dieťa.

Nie je známe, či delamanid prechádza u ľudí do materského mlieka. Dojčenie sa počas liečby Deltybou neodporúča.

## **Vedenie vozidiel a obsluha strojov**

Neočakáva sa, že Deltyba bude mať vplyv na vašu schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Ak budete pociťovať vedľajšie účinky, ktoré môžu ovplyvniť vašu schopnosť koncentrácie a reakcie, nevedzte vozidlá a neobsluhujte stroje.

## **Deltyba obsahuje laktózu monohydrát.**

Ak vám váš lekár oznámil, že máte neznášanlivosť na niektoré cukry, pred užívaním tohto lieku sa obráťte na svojho lekára.

## **3. Ako užívať Deltybu**

Vždy užívajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár. Ak si nie ste niečím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

Odporúčaná dávka je dve 50 mg tablety užívané dvakrát denne (ráno a večer) podľa pokynov vášho lekára. Tablety sa majú užívať počas jedla alebo bezprostredne po ňom. Tablety zapite vodou.

## **Ak užijete viac Deltyby, ako máte**

Ak ste užili viac tabliet ako je vaša predpísaná dávka, obráťte sa na svojho lekára alebo svoju miestnu nemocnicu. Zoberte si so sebou balenie, aby bolo jasné, aký liek ste užili.

**Ak zabudnete užiť Deltýbu**

Ak zabudnete užiť dávku, užite ju hneď, ako si spomeniete. Avšak, ak je už skoro čas na ďalšiu dávku, vynechanú dávku jednoducho preskočte.

Neužívajte dvojnásobnú dávku, aby ste nahradili vynechanú tabletu.

**Ak prestanete užívať Deltýbu**

**NEPRESTÁVAJTE** brať tablety, pokiaľ vám tak nepovie lekár. Príliš skoré zastavenie môže umožniť zotavenie baktérií a vznik ich odolnosti na delamanid.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára alebo lekárnika.

**4. Možné vedľajšie účinky**

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

Frekvencia vedľajších účinkov uvedených nižšie je definovaná pomocou nasledovných definícií:

Veľmi časté: môžu sa prejavovať u viac ako 1 z 10 ľudí

Časté: môžu sa prejavovať u 1 z 10 ľudí

Menej časté: môžu sa prejavovať u 1 zo 100 ľudí

**Vedľajšie účinky, ktoré boli veľmi často pozorované** v klinických štúdiách s Deltýbou, boli nasledovné:

- Pocity nepravidelného a/alebo silného búšenia srdca
- Vracanie
- Nevoľnosť
- Hnačka
- Bolesť žalúdka
- Bolesť hlavy
- Štípavý, pálivý alebo bodavý pocit alebo necitlivosť kože (parestézia)
- Triaška (tremor)
- Znížená chuť do jedla
- Závraty
- Prítomnosť trvalého zvuku v uchu, aj keď sa žiadny zvuk neozýva (hučanie v ušiach, tinnitus)
- Značná strata energie (malátnosť)
- Bolesť kĺbov alebo svalov
- Ťažkosti so zaspávaním, problémy so spánkom
- Zvýšený počet nezrelých červených krviniek
- Nízka hladina draslíka v krvi
- Zvýšená hladina kyseliny močovej v krvi
- Vykašliavanie krvi
- Zmeny objavené počas vyšetrení (elektrokardiogram, EKG) srdca

**Vedľajšie účinky, ktoré boli často pozorované** v klinických štúdiách s Deltýbou, boli nasledovné:

- Anémia
- Zvýšený počet určitých druhov bielych krviniek (eozinofília)
- Zvýšené triglyceridy v krvi
- Psychotická porucha
- Nervozita
- Úzkosť
- Depresia
- Nepokoj
- Poškodenie nervov a následná necitlivosť alebo bolesť (pálenie) či mravčenie v rukách a chodidlách
- Ospanlivosť
- Znížená citlivosť

- Suché oko
- Znížená tolerancia očí na jasné svetlo
- Bolesť ucha
- Zvýšenie krvného tlaku (hypertenzia)
- Zníženie krvného tlaku (hypotenzia)
- Tvorba podliatín
- Návaly tepla
- Dýchavičnosť
- Kašeľ
- Bolesť úst alebo hrdla
- Podráždenie hrdla
- Suché hrdlo
- Nádcha
- Bolesť na prsiach
- Gastritída (zápal žalúdka)
- Zápcha
- Zlé trávenie
- Dermatitída (zápalová kožná reakcia)
- Žihľavka
- Svrbenie
- Papuly (drobné vydutia kože)
- Vyrážka
- Akné
- Zvýšené potenie
- Ochorenie kostí nazývané osteochondróza
- Svalová slabosť
- Bolesť kostí
- Pichanie v boku
- Bolesť rúk alebo nôh
- Krv v moči
- Horúčka
- Bolesť na prsiach
- Pocit celkovej nevoľnosti
- Pocit tlaku na prsiach
- Opuch chodidiel, nôh alebo členkov
- Zvýšené hodnoty hormónu kortizolu v krvi

**Vedľajšie účinky, ktoré boli menej často pozorované v klinických štúdiách s Deltybou, boli nasledovné:**

- Pásový opar
- Afty v ústach
- Kvasinková infekcia pokožky (tinea versicolor)
- Nízky počet bielych krviniek (leukopénia)
- Nízky počet krvných doštičiek (trombocytopénia)
- Dehydratácia (nedostatok tekutín v tele)
- Nízka hladina vápnika v krvi
- Vysoká hladina cholesterolu v krvi
- Agresivita
- Paranoidné stavy
- Záchvaty paniky
- Porucha prispôsobenia sa a depresívna nálada
- Neuróza
- Pocit citovej a duševnej nepohody
- Duševná porucha
- Poruchy spánku

- Zvýšenie libida
- Letargia (otupenosť)
- Porucha rovnováhy
- Lokálna bolesť
- Alergický zápal spojiviek
- Poruchy srdcového rytmu
- Problémy s prehĺtaním
- Zvláštny pocit v ústach
- Citlivosť v brušnej dutine
- Vypadávanie vlasov
- Podráždená alebo červená pokožka v okolí korienkov vlasov
- Zadržiavanie moču
- Bolesť pri močení
- Zvýšené nutkanie na močenie počas noci
- Pocit horúčosti
- Nezvyčajné hodnoty vyšetrení krvi v súvislosti so zrážaním (predĺženie čiastočného času aktivácie tromboplastínu)
- Nezvyčajné hodnoty krvi v súvislosti s funkciou pečene, žlčového systému a pankreasu
- Znížené hodnoty hormónu kortizolu zistené počas vyšetrení krvi
- Zvýšený krvný tlak

#### **Hlásenie vedľajších účinkov**

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľa. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo prostredníctvom **národného systému hlásenia uvedeného v Prílohe V**. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

### **5. Ako uchovávať Deltybu**

Tento liek uchováajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na škatuľke alebo fľaške za "EXP:". Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Uchováajte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

### **6. Obsah balenia a ďalšie informácie**

#### **Čo Deltyba obsahuje**

- Jedna filmom obalená tableta obsahuje 50 mg liečiva delamanidu.
- Ďalšie zložky sú ftalát hypromelózy, povidón, all-rac- $\alpha$ -tokoferol, mikrokryštalická celulóza, škrobový glykolát sodný, vápenatá soľ karmelózy, koloidný hydratovaný oxid kremičitý, stearan horečnatý, laktóza monohydrát, hypromelóza, makrogol 8000, oxid titaničitý, mastenec, oxid železitý (E172).

#### **Ako vyzerá Deltyba a obsah balenia**

Deltyba 50 mg filmom obalené tablety sú okrúhle a žlté.

Deltyba sa dodáva v baleniach po 40 alebo 48 filmom obalených tabletách v dvojitých hliníkových blistroch alebo v žltohnedých sklenených fľaškách po 50 alebo 300 tabliet. Fľaškové balenie obsahuje nádobky s vysušovacím prostriedkom, aby tablety zostali suché. Tieto nádobky nechajte vo fľaške.

Nie všetky veľkosti balenia musia byť uvedené na trh vo vašej krajine.

#### **Držiteľ rozhodnutia o registrácii a výrobca**

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

Výrobca  
Brecon Pharmaceuticals Ltd.  
Wye Valley Business Park  
Brecon Road  
Hay-on-Wye  
Hereford, HR3 5PG  
Spojené kráľovstvo

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

#### **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

#### **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

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

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

**Táto písomná informácia pre používateľa bola naposledy aktualizovaná v <{MM/RRRR}>.**

Tento liek bol registrovaný s podmienkou. To znamená, že sa o tomto lieku očakávajú ďalšie doplňujúce informácie.

Európska agentúra pre lieky najmenej raz za rok posúdi nové informácie o tomto lieku a túto písomnú informáciu pre používateľa bude podľa potreby aktualizovať.

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky: <http://www.ema.europa.eu>. Nájdete tam aj odkazy na ďalšie webové stránky o zriedkavých ochoreniach a ich liečbe.