

PRILOGA I

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Zdravstvene delavce naprošamo, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila. Glejte poglavje 4.8, kako poročati o neželenih učinkih.

1. IME ZDRAVILA

Deltyba 50 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 50 mg delamanida.

Pomožne snovi z znanim učinkom: ena filmsko obložena tableta vsebuje 100 mg laktoze (v obliki laktoze monohidrata).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložene tablete (tablete)

okrogla, rumena, filmsko obložena tableta

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Deltyba je indicirano kot del ustreznega kombiniranega režima zdravljenja pljučne tuberkuloze, odporne na več zdravil (MDR-TB, *multi-drug resistant tuberculosis*) pri odraslih bolnikih, če učinkovitega režima zdravljenja sicer ni mogoče sestaviti zaradi odpornosti ali prenašanja (glejte poglavja 4.2, 4.4 in 5.1).

Upoštevati je treba uradna navodila glede ustrezne uporabe protibakterijskih zdravil.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje z delamanidom mora uvesti in nadzirati zdravnik z izkušnjami v obravnavi na več zdravil odporne *Mycobacterium tuberculosis*.

Delamanid morate za zdravljenje tuberkuloze, odporne na več zdravil (MDR-TB - *multidrug-resistant tuberculosis*), vedno dajati kot del ustreznega kombiniranega režima (glejte poglavji 4.4 in 5.1). Po končanem 24-tedenskem obdobju zdravljenja z delamanidom zdravljenje nadaljujte s kombiniranim režimom v skladu s smernicami SZO.

Priporoča se, da se delamanid daje kot neposredno nadzorovano zdravljenje (DOT, *directly observed therapy*).

Odmerjanje

Priporočeni odmerek za odrasle je 100 mg dvakrat na dan, ki se jemlje 24 tednov.

Starejši bolniki (> 65 let)

Podatkov za starejše ni na voljo.

Okvara ledvic

Pri bolnikih z blago ali zmerno okvaro ledvic odmerka ni treba prilagajati. Podatkov o uporabi delamanida pri bolnikih s hudo okvaro ledvic ni, zato se uporaba ne priporoča (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

Okvara jeter

Pri bolnikih z blago okvaro jeter odmerka ni treba prilagajati. Delamanid se ne priporoča pri bolnikih z zmerno do hudo okvaro jeter (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost delamanida pri otrocih in mladostnikih starih do 18 let nista bili dokazani. Podatkov ni na voljo.

Način uporabe

peroralna uporaba

Delamanid se jemlje s hrano.

4.3 Kontraindikacije

- Preobčutljivost na zdravilno učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.
- Serumski albumin < 2,8 g/dl (za uporabo pri bolnikih s serumskim albuminom \geq 2,8 g/dl glejte poglavje 4.4).
- Jemanje zdravil, ki so močni induktorji encima CYP3A4 (npr. karbamazepin).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Podatkov o zdravljenju z delamanidom, ki traja dlje kot 24 zaporednih tednov, ni.

Ni kliničnih podatkov o uporabi delamanida za zdravljenje

- zunajpljučne tuberkuloze (npr. osrednji živčni sistem, kosti)
- okužbe z vrsto mikobakterije, razen s sklopom *M. tuberculosis*
- latentne okužbe z *M. tuberculosis*

Ni kliničnih podatkov o uporabi delamanida kot dela kombiniranega režima za zdravljenje *M. tuberculosis*, dovzetne na zdravljenje.

Delamanid se lahko uporablja le kot ustrezni kombinirani režim za zdravljenje MDR-TB po priporočilih SZO za preprečitev razvoja odpornosti na delamanid.

Med zdravljenjem se je pojavila odpornost na delamanid. Kaže, da je tveganje izbire za odpornost na delamanid večja, če se uporablja z nekaj zdravilnimi učinkovinami, za katere se predvideva, da so aktivne in/ali ko te zdravilne učinkovine ne sodijo med tiste, ki veljajo za najbolj učinkovite proti *M. tuberculosis*. Poleg tega omejeni klinični podatki kažejo, da je dodajanje delamanida k shemam zdravljenja MDR-TB, ki so bile odporne na rifampicin in izoniazid, sicer pa občutljive, dalo najvišjo učinkovitost, medtem ko je bila uporaba delamanida kot del najboljših razpoložljivih shem, ki se lahko oblikujejo za zdravljenje XDR-TB, povezana z najnižjo učinkovitostjo.

Podaljšanje intervala QT

Pri bolnikih, zdravljenih z delamanidom, so opazili podaljšanje intervala QT. To podaljšanje se sčasoma počasi povečuje prvih 6–10 tednov zdravljenja, nato pa se stabilizira. Podaljšanje intervala QTc zelo tesno korelira z glavnim presnovkom delamanida, DM-6705. Nastajanje DM-6705 uravnava albumin v plazmi, presnovo pa CYP3A4 (glejte spodaj Posebni dejavniki).

Obseg učinka na podaljšanje intervala QT

V s placebom kontrolirani študiji s 100 mg delamanida dvakrat na dan pri bolnikih z MDR-TB, je bilo za placebo popravljeno povprečno povečanje QTcF od izhodišča 7,6 ms pri 1 mesecu in 12,1 ms pri 2 mesecih. 3 % bolnikov je imelo zvišanje za 60 ms ali več v določenem času študije in 1 bolnik je imel interval QTcF

> 500 ms (glejte poglavje 4.8). Primerov Torsades de Pointes ali časovno povezanih dogodkov, ki bi nakazovali proaritmije, niso opazili.

Splošna priporočila

Priporoča se, da se elektrokardiogram (EKG) opravi pred začetkom zdravljenja in nato vsak mesec ves čas zdravljenja delamanidom. Če se pred prvim odmerkom delamanid ali med zdravljenjem z delamanidom opazi QTcF > 500 ms, zdravljenja z delamanidom ni dovoljeno začeti ali ga je treba prekiniti. Če trajanje intervala QTc med zdravljenjem z delamanidom preseže 450/470 ms za moške/ženske bolnike, je treba te bolnike pogosteje spremljati s pomočjo EKG-ja.

Priporoča se tudi, da se ob izhodišču pridobijo vrednosti elektrolitov v serumu, npr. kalija, ki jih je treba popraviti, če so nenormalne.

Posebni dejavniki

Dejavniki tveganja za srce

Zdravljenja z delamanidom se ne sme uvesti pri bolnikih z naslednjimi dejavniki tveganja, razen če so možne koristi delamanida ocenjene kot večje od možnih tveganj. Te bolnike je treba zelo pogosto spremljati s pomočjo EKG-ja v celotnem obdobju zdravljenja z delamanidom.

- Znano prirojeno podaljšanje intervala QTc ali katerega drugega kliničnega stanja, za katerega je znano, da podaljšuje interval QTc ali QTc > 500 ms.
- Simptomatske srčne aritmije ali klinično pomembna bradikardija v anamnezi.
- Vsakršna bolezen srca, ki poveča nagnjenost k aritmijam, kot je huda hipertenzija, hipertrofija levega prekata (vključno s hipertrofično kardiomiopatijo) ali kongestivna srčna odpoved, ki jo spremlja zmanjšan iztisni delež levega prekata.
- Motnje elektrolitov, zlasti hipokaliemija, hipokalcemija ali hipomagneziemija.
- Jemanje zdravil, za katera je znano, da podaljšujejo interval QTc. Ta vključujejo (vendar niso omejena na):
 - antiaritmike (npr. amiodaron, dizopiramid, dofetilid, ibutilid, prokainamid, kinidin, hidrokinidin, sotalol)
 - nevroleptike (npr. fenotiazine, sertindol, sultoprid, klorpromazin, haloperidol, mesoridazin, pimoqid ali tioridazin), antidepresive.
 - nekatera protimikrobna zdravila, ki vključujejo:
 - makrolide (npr. eritromicin, klaritromicin)
 - moksifloksacin, sparfloksacin (glejte poglavje 4.4 glede uporabe z drugimi fluorokinoloni)
 - triazolne antimikotike
 - pentamidin
 - sakvinavir
 - nekatere nesedativne antihistaminike (npr. terfenadin, astemizol, mizolastin).
- cisaprid, droperidol, domperidon, bepridil, difemanil, probukol, levometadil, metadon, vinka alkaloide, arzenov trioksid.

Hipoalbuminemija

V klinični študiji je bila prisotnost hipoalbuminemije povezana z večjim tveganjem podaljšanja intervala QTc pri bolnikih, zdravljenih z delamanidom. Delamanid je kontraindiciran pri bolnikih z albuminom < 2.8 g/dl (glejte poglavje 4.3). Bolnike, ki začnejo delamanid uporabljati pri serumskem albuminu < 3,4 mg/dl ali ki so med zdravljenjem doživeli upad serumskega albumina v ta razpon, je treba zelo redno spremljati s pomočjo EKG-ja ves čas zdravljenja z delamanidom.

Sočasna uporaba z močnimi zaviralci CYP3A4

Sočasna uporaba delamanida z močnimi zaviralci CYP3A4 (lopinavir/ritonavir) je bila povezana s 30 % višjo izpostavljenostjo presnovku DM-6705, kar je povezano s podaljšanjem QTc. Zato se priporoča zelo redno spremljanje s pomočjo EKG-ja, ves čas zdravljenja z delamanidom, če se razmišlja o sočasni uporabi delamanida s katerim koli močnim zaviralcem CYP3A4.

Sočasna uporaba delamanida s kinoloni

Vsa podaljšanja QTcF za več kot 60 ms so bila povezana s sočasno uporabo fluorokinolonov. Če je sočasna uporaba za oblikovanje ustrezne sheme zdravljenja za MDR-TB neizogibna, se priporoča zelo redno spremljanje s pomočjo EKG-ja ves čas zdravljenja z delamanidom.

Okvara jeter

Zdravilo Deltabya se ne priporoča pri bolnikih z zmerno do hudo okvaro jeter (glejte poglavji 4.2 in 5.2).

Bolniki, okuženi z virusom HIV

Z uporabo delamanida pri bolnikih, ki sočasno prejemajo terapijo proti HIV, ni izkušenj (glejte poglavje 4.5).

Omejitev podatkov o učinkovitosti delamanida

Trenutni dokazi so pridobljeni iz enega randomiziranega nadzorovanega preskušanja, ki je trajalo 2 meseca, in odprtega podaljšanega preskušanja, ki je trajalo 6 mesecev, poleg dolgoročnih rezultatov, zbranih po koncu zdravljenja MDR-TB (glejte poglavje 5.1).

Biotransformacija in izločanje

Celoten presnovni profil delamanida pri ljudeh še ni bil v celoti pojasnjen (glejte poglavji 4.4 in 5.2). Zato možnosti klinično pomembnega delovanja med zdravili, ki bi se lahko pojavilo z delamanidom, in njegovih posledic, vključno s skupnim učinkom na interval QTc, ni mogoče z gotovostjo predvideti.

Pomožne snovi

Zdravilo Deltabya filmsko obložene tablete vsebujejo laktozo. Bolniki z redkimi dednimi težavami neprenašanja galaktoze, laponsko obliko zmanjšane aktivnosti laktaze ali slabo absorpcijo glukoze-galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Celoten presnovni profil in način izločanja delamanida še nista bila v celoti pojasnjena (glejte poglavji 4.4 in 5.2)

Učinki drugih zdravil na zdravilo Deltabya

Induktorji citokroma P450 3A4

Klinične študije medsebojnega delovanja zdravil pri zdravih osebah kažejo na zmanjšano izpostavljenost delamanidu za do 45 % po 15 dneh sočasnega dajanja močnega induktorja citokroma P450 (CYP) 3A4 (Rifampicin 300 mg na dan) z delamanidom (200 mg na dan). Klinično pomembnega zmanjšanja izpostavljenosti delamanidu s šibkimi induktorji efavirenza niso opazili po 10-dnevnem dajanju odmerka 600 mg na dan v kombinaciji z delamanidom 100 mg dvakrat na dan.

Zdravila proti HIV-u

V kliničnih študijah medsebojnega delovanja zdravil pri zdravih osebah so 14 dni dajali samo delamanid (100 mg dvakrat na dan) in skupaj s tenofovirjem (300 mg na dan) ali lopinavirjem/ritonavirjem (400/100 mg na dan) in z efavirenzom 10 dni (600 mg na dan). Izpostavljenost delamanida je ostala nespremenjena (< 25 % razlika), nekoliko pa se je zvišala v kombinaciji z zdravili proti HIV-u, ki vsebujejo lopinavir/ritonavir.

Učinki zdravila Deltabya na druga zdravila

V študijah *in-vitro* so opazili, da delamanid ne zavira izoencima CYP450.

V študijah *in-vitro* so opazili, da delamanid in presnovki niso vplivali na prenašalce MDR1 (p-gp), BCRP, OATP1, OATP3, OCT1, OCT2, OATP1B1, OATP1B3 in BSEP, pri koncentracijah, približno 5- do 20-krat višjih kot C_{max} v stanju dinamičnega ravnovesja. Ker pa je lahko koncentracija v črevesju veliko večja kot ti večkratniki C_{max} , lahko delamanid vpliva na te prenašalce.

Zdravila za zdravljenje tuberkuloze

V klinični študiji medsebojnega delovanja zdravil pri zdravih osebah so delamanid 15 dni dajali sam (200 mg na dan) in z rifampicinom/izoniazidom/pirazinamidom (300/720/1800 mg na dan) ali etambutolom (1.100 mg na dan). To ni vplivalo na izpostavljenost sočasnim zdravilom proti-TB (rifampicin [R]/ izoniazid [H]/ pirazinamid [Z]). Sočasno dajanje z delamanidom je značilno zvišalo koncentracije etambutola v plazmi za približno 25 %, vendar klinični pomen ni znan.

Zdravila proti HIV-u

V klinični študiji medsebojnega delovanja zdravil pri zdravih prostovoljcih so delamanid 14 dni dajali sam (100 mg dvakrat na dan) in s tenofovirjem (300 mg), lopinavirjem/ritonavirjem (400/100 mg), 10 dni pa z efavirenzom (600 mg na dan). Delamanid v kombinaciji z zdravili proti HIV-u, tj. tenofovirjem, lopinavirom/ritonavirjem in efavirenzom, ni vplival na izpostavljenost tem zdravilom.

Zdravila, ki lahko podaljšajo QTc

Pri uporabi delamanida pri bolnikih, ki že uporabljajo zdravila, povezana s podaljšanjem intervala QT, je potrebna previdnost (glejte poglavje 4.4). Sočasne uporabe moksifloksacina in delamanida pri bolnikih z MDR-TB niso preučili. Uporaba moksifloksacina se ne priporoča pri bolnikih, zdravljenih z delamanidom.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Podatki o uporabi delamanida pri nosečnicah so zelo omejeni.

Študije na živalih so pokazale škodljiv vpliv na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3).

Zdravila Deltyba ne uporabljajte pri nosečnicah in pri ženskah v rodni dobi, razen če uporabljajo učinkovito metodo kontracepcije.

Dojenje

Ni znano, ali se zdravilo ali njegovi presnovki izločajo v materino mleko. Razpoložljivi farmakokinetični podatki pri živalih kažejo na izločanje delamanida in/ali njegovih presnovkov v mleko. Ker možnega tveganja za dojenega otroka zaradi zdravljenja z delamanidom ni mogoče izključiti, ženske med zdravljenjem z zdravilom Deltyba ne smejo dojiti.

Plodnost

Zdravilo Deltyba ni imelo vpliva na sposobnost razmnoževanja samcev ali samic živali (glejte poglavje 5.3). Ni kliničnih podatkov o vplivu delamanida na plodnost pri ljudeh.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Študij o vplivu na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji niso izvedli. Vendar pa je treba bolnikom svetovati, naj ne vozijo in ne uporabljajo strojev, če doživijo neželene učinke, ki lahko vplivajo na njihovo sposobnost izvajanja teh dejavnosti (zelo pogosta sta npr. glavobol in tremor).

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Pogostnost neželenih učinkov zdravila, ki je opisana spodaj, temelji na podatkih enega dvojno slepega kliničnega preskušanja s 481 bolniki z MDR-TB, v katerem je 321 bolnikov, prejelo delamanid v kombinaciji z optimirano osnovno shemo zdravljenja (OBR, *Optimised Background Regimen*). Zaradi omejenega obsega tega nabora podatkov za zdaj ni mogoče jasno razlikovati med zdravljenjem OBR in delamanidom kot vzrokom neželenih učinkov, navedenih v nadaljevanju.

Podaljšanje intervala QTc na elektrokardiogramu je bilo opredeljeno kot najbolj pomembno tveganje za varnost zdravljenja z delamanidom (glejte tudi poglavje 4.4). Glavni dejavnik, ki prispeva k podaljšanju intervala QTc, je hipoalbuminemija (zlasti pod 2,8 g/dl). Drugi pomembni neželeni učinki so anksioznost, parestezije in tremor.

Neželeni učinki, ki so jih pri bolnikih, zdravljenih z delamanidom, najpogosteje opazili (tj. incidenca > 10 %), so navzea (38,3 %), bruhanje (33 %) in omotica (30,2 %).

Tabelarni seznam neželenih učinkov

O navedenih neželenih učinkih v spodnji tabeli so poročali pri vsaj enem od 321 bolnikov, ki so prejeli delamanid v dvojno slepo, s placebom nadzorovanem kliničnem preskušanju navedenem zgoraj. Neželeni učinki so naštet po MedDRA razvrstitvi organskih sistemov in priporočenem izrazu. Znotraj vsakega organskega sistema so neželeni učinki navedeni po kategoriji pogostnosti kot zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$); redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$); zelo redki, $< 1/10.000$, neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov). Znotraj vsake skupine pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Preglednica: Neželeni učinki delamanida

| Organski sistem | Pogostnost občasni | Pogostnost pogosti | Pogostnost zelo pogosti |
|---|--|--|--|
| Infekcijske in parazitske bolezni | herpes zoster orofaringealna kandidiaza tinea versicolor* | | |
| Bolezni krvi in limfatičnega sistema | levkopenija trombocitopenija | anemija* eozinofilija* | retikulocitoza |
| Presnovne in prehranske motnje | dehidracija hipokalcemija hiperholesterolemija | hipertrigliceridemija | hipokaliemija zmanjšan tek hiperurikemija* |
| Psihiatrične motnje | agresija psihotična motnja, tipa preganjavice panična motnja motnje prilagajanja z depresivnim razpoloženjem nevroza disforija duševna motnja motnje spanja povečan libido* | psihotična motnja agitacija anksioznost in anksiozna motnja depresija in depresivno razpoloženje nemir | nespečnost |
| Bolezni živčevja | letargija motnje ravnotežja radikularna bolečina slaba kakovost spanja | periferna nevropatija zaspanost* hipoastezija | omotica* glavobol parestezija tremor |
| Očesne bolezni | alergijski konjunktivitis * | suhe oči* fotofobija | |
| Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta | | bolečine v ušesu | tinitus |
| Srčne bolezni | atrioventrikularni blok prve stopnje ventrikularne ekstrasistole* supraventrikularne ekstrasistole | | palpitacije |
| Žilne bolezni | | hipertenzija hipotenzija hematom* vročinski oblivi* | |
| Bolezni dihal, | | dispneja | hemoptiza |

| | | | |
|---|---|--|---|
| prsnega koša in mediastinalnega prostora | | kašelj orofaringealna bolečina draženje grla suho grlo* izcedek iz nosu* | |
| Bolezni prebavil | disfagija oralna parestezija občutljivost trebuha* | gastritis* zaprtje* bolečina v trebuhu bolečina v spodnjem delu trebuha dispepsija nelagodje v trebuhu | bruhanje driska* navzea bolečina v zgornjem delu trebuha |
| Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov | nenormalno delovanje jeter | | |
| Bolezni kože in podkožja | alopecija* ezinofilni pustulozen folikulitis* generalizirani pruritus* eritematozni izpuščaj | dermatitis urtikarija srbeč izpuščaj* pruritus* makulopapulozni izpuščaj* izpuščaj* akne hiperhidroza | |
| Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva | | osteohondroza oslabelost mišic mišično-skeletne bolečine* bolečina v ledvenem predelu bolečine v okončinah | artralgija* mialgija* |
| Bolezni sečil | zastoj urina disurija* nikturija | hematurija* | |
| Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije | občutek vročine | pireksija* bolečine v prsih slabo počutje nelagodje v prsih* periferni edem* | astenija |
| Preiskave | depresija segmenta ST na elektrokardiogramu zvišanje transaminaz* podaljšan aktiviran parcialni tromboplastinski čas* zvišana gama-glutamiltransferaza* znižan kortizol v krvi zvišan krvni tlak | zvišan kortizol v krvi | podaljšan QT na elektrokardiogramu |

* Pogostnost teh dogodkov je bila nižja pri skupini s kombinacijo delamanida in OBR v primerjavi s skupino s placebom in OBR.

Opis izbranih neželenih učinkov

Podaljšanje intervala QT

Podaljšanje intervala QT na elektrokardiogramu je bilo poročano pri 9,9 % bolnikov, ki so dvakrat na dan prejeli 100 mg delamanida (kategorija pogostnosti pogosti) v primerjavi s 3,8 % bolnikov, ki so prejeli placebo + OBR. Tega neželenega učinka niso spremljali klinični simptomi. Incidenca intervala QTcF > 500 msec je bila občasna in so jo opazili pri le enem bolniku (1/321 bolnikov). Spremljajočih kliničnih

simptomov ni bilo in dogodek je izzvenel. Skupaj 12/321 bolnikov v celotni skupini delamanid dvakrat na dan + OBR je imelo spremembo QTcF > 60 ms v primerjavi z 0 % na placebo + OBR. Prisotnost hipoalbuminemije je bila povezana z višjim tveganjem podaljšanja intervala QTc (glejte poglavje 4.4). Podaljšanje intervala QTc je bilo opredeljeno kot najbolj pomembno tveganje za varnost zdravljenja z delamanidom. To ima za posledico kontraindikacijo, ki je opisana v poglavju 4.3 in v opozorilih v poglavju 4.4. Glavni dejavniki, ki prispevajo k podaljšanju intervala QTc so hipoalbuminemija (zlasti pod 2,8 g/dl) in hipokaliemija. Priporočljivo je torej zelo pogosto spremljanje ravni albumina, elektrolitov v serumu in EKG-ja.

Palpitacije

Pri bolnikih, ki so prejeli 100 mg delamanida + OBR dvakrat na dan je bila pogostnost 8,1 % (kategorija pogostnosti pogosti) v primerjavi s pogostnostjo 6,3 % pri bolnikih, ki so prejeli placebo + OBR dvakrat na dan.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

V kliničnih preskušanjih niso opazili primerov prevelikega odmerjanja delamanida. Vendar pa so dodatni klinični podatki pokazali, da je bil pri bolnikih, ki so prejeli 200 mg dvakrat na dan, tj. 400 mg delamanida na dan, splošni profil varnosti primerljiv s tistim pri bolnikih, ki so prejeli priporočeni odmerek 100 mg dvakrat na dan. Vendar pa so nekatere reakcije opazili z večjo pogostnostjo, stopnja povečanja podaljšanja intervala QT pa se je povečala v odvisnosti od odmerka. Zdravljenje prevelikega odmerjanja mora vključevati takojšnje ukrepe za odstranitev delamanida iz prebavil in podporno nego, kot je potrebno. EKG je treba pogosto spremljati.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Učinkovine za zdravljenje infekcij z mikobakterijami, antibiotiki, oznaka ATC: J04AK06.

Način delovanja

Farmakološki način delovanja delamanida vključuje zaviranje sinteze sestavin celične stene mikobakterij, metoksi-mikolične in keto-mikolične kisline. Opredeljeni presnovki delamanida niso pokazali anti-mikobakterijskega delovanja.

Aktivnost proti specifičnim povzročiteljem bolezni

Delamanid *in vitro* ne deluje proti drugim vrstam bakterij, razen proti mikobakterijam.

Odpornost

Kot mehanizem za odpornost mikobakterije proti delamanidu se nakazuje mutacija v enem od 5 genov koencima F420. Pri mikobakteriji so bile pogostnosti spontane odpornosti na delamanid *in vitro* podobne kot pri isoniazidu ter višje kot pri rifampicinu. Med zdravljenjem so dokumentirali odpornost na delamanid (glejte poglavje 4.4). Delamanid ne kaže navzkrižne odpornosti z nobenim od zdravil proti tuberkulozi, ki se trenutno uporabljajo.

Mejne vrednosti testiranja občutljivosti

V kliničnih preskušanjih so odpornost na delamanid opredelili kot vsakršno rast v prisotnosti koncentracije delamanida 0,2 µg/ml, ki je večja kot 1 % pri kontrolnih kulturah brez učinkovine v gojišču Middlebrook 7H11.

Podatki iz kliničnih študij

V eni dvojno slepi, s placebom kontrolirani študiji, je 161 bolnikov z MDR-TB prejelo 8-tedensko zdravljenje z delamanidom 100 mg dvakrat na dan v kombinaciji z individualizirano OBR, ki jo priporoča SZO. Dvomesečna konverzija kulture izpljunka (SCC, *sputum culture conversion*) (tj. rast *Mycobacterium tuberculosis* glede na nerast v prvih 2 mesecih), ki so jo opazili med bolniki, ki so imeli ob izhodišču pozitivno kulturo izpljunka, je prikazana v spodnji preglednici za skupini zdravljenja delamanid in OBR ter placebo in OBR:

| | Bolniki, randomizirani v skupino 100 mg dvakrat na dan + OBR | Bolniki, randomizirani v skupino placebo + OBR |
|------------------------------|--|--|
| SCC pri MGIT® n/N (%) | 64/141 (45,4 %) | 37/125 (29,6 %) |
| SCC na trdem gojišču n/N (%) | 64/119 (53,8 %) | 38/113 (33,6 %) |

MGIT® – tekoče gojišče v epruveti kot pokazatelj rasti mikobakterije

n= osebe s SCC pri 2 mesecih

Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila je začasno odložila zahtevo za predložitev rezultatov študij z zdravilom Deltiba za eno ali več podskupin pediatrične populacije za {zdravljenje tuberkuloze, odporne na več zdravil} (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

Zdravilo je pridobilo tako imenovano „pogojno dovoljenje za promet“. To pomeni, da se pričakujejo dodatni dokazi o zdravilu.

Evropska agencija za zdravila bo vsaj enkrat letno ponovno pregledala nove podatke o zdravilu. Če bo potrebno, bo posodobljen tudi povzetek glavnih značilnosti zdravila.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Peroralna biološka razpoložljivost delamanida se pri uporabi s standardnim obrokom izboljša za približno 2,7-krat v primerjavi s stanjem na tešče. Izpostavljenost delamanida v plazmi se zvišuje manj kot sorazmerno z večanjem odmerka.

Porazdelitev

Delamanid se močno veže na vse beljakovine v plazmi s skupno vezavo na beljakovine $\geq 99,5$ %. Delamanid ima velik navidezni volumen porazdelitve (V_z/F 2.100 L).

Biotransformacija

Delamanid se primarno presnavlja v plazmi s pomočjo albumina in v manjši meri s pomočjo encima CYP3A4. Celotnega presnovnega profila delamanida še niso pojasnili, zato obstaja možnost za medsebojno delovanje z drugimi sočasno uporabljenimi zdravili, če se odkrijejo znatni neznani presnovki. Opredeljeni presnovki ne kažejo aktivnosti proti mikobakterijam, vendar pa nekateri prispevajo k podaljšanju intervala QTc, pretežno DM-6705. Koncentracije opredeljenih presnovkov se postopoma večajo do stanja dinamičnega ravnovesja po 6 do 10 tednih.

Izločanje

Delamanid iz plazme izgine z razpolovnim časom $t_{1/2}$ 30–38 ur. Delamanid se ne izloča v urin.

Posebne populacije

Pediatrična populacija

Študij pri pediatričnih bolnikih niso opravili.

Bolniki z ledvično okvaro

Manj kot 5 % peroralnega odmerka je najti v urinu. Kaže, da blaga ledvična okvara ($50 \text{ ml/min} < \text{CrCLN} < 80 \text{ ml/min}$) ne vpliva na izpostavljenost delamanidu. Zato pri bolnikih z blago ali zmerno okvaro ledvic odmerka ni treba prilagajati. Ni znano, ali hemodializa ali peritonealna dializa delamanid in njegove presnovke odstrani v pomembnem obsegu.

Bolniki z jetrno okvaro

Pri osebah z blago okvaro jeter odmerka ni treba prilagajati. Uporaba delamanida se pri bolnikih z zmerno ali hudo okvaro jeter ne priporoča.

Starejši bolniki (≥ 65 let)

Bolniki ≥ 65 let v klinična preskušanja niso bili vključeni.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij genotoksičnosti in kancerogenosti ne kažejo posebnega tveganja za človeka. Delamanid in/ali njegovi presnovki lahko vplivajo na repolarizacijo srca z blokiranjem hERG kalijevih kanalov. Pri psih so v limfoidnem tkivu različnih organov v študijah toksičnosti pri ponavljajočih odmerkih opazili penaste makrofage. Pokazalo se je, da je izsledek delno reverzibilen, klinični pomen tega izsledka ni znan. Študije toksičnosti pri ponavljajočem odmerku pri kuncih so pokazale zaviralen učinek delamanida in/ali njegovih presnovkov na strjevanje krvi, odvisno od vitamina K. V študijah vpliva na razmnoževanje pri kuncih so v odmerkih, toksičnih za mater, opazili toksičnost za embrio/zarodek. Farmakokinetični podatki pri živalih so pokazali izločanje delamanida/presnovkov v mleko. Pri podganah v laktaciji je bila C_{max} za delamanid v mleku 4-krat višja kot v krvi.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro tablete

hipromelozaftalat

povidon

vseracemni-alfa-tokoferol

mikrokristalna celuloza

natrijevega karboksimetilškrob (vrsta A)

kalcijev karmelozat

koloidni hidratirani silicijev dioksid

magnezijev stearat

laktoza monohidrat

Filmska obloga

hipromeloza

makrogol 8000

titanov dioksid

smukec

rumeni železov oksid (E172)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

5 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Pretisni omot aluminij/aluminij:

40 tablet

48 tablet

Rjava steklenica (tipa III) s polipropilensko za otroke varno zaporko, poliestrskim vložkom in sušilnim(i) vložkom(i):

50 ali 300 tablet.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Otsuka Novel Products GmbH

Erika-Mann-Straße 21

80636 München

Nemčija

8. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/13/875/001-004

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 28. april 2014

Datum zadnjega podaljšanja: 3. marec 2017

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

<{MM/LLLL}>

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila

<http://www.ema.europa.eu>.

PRILOGA II

- A. IZDELOVALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**
- E. SPECIFIČNE ZAHTEVE ZA IZPOLNITEV UKREPOV PO PRIDOBITVI POGOJNEGA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

A. IZDELOVALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov izdelovalca, odgovornega za sproščanje serij

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

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

V natisnjenem navodilu za uporabo zdravila morata biti navedena ime in naslov izdelovalca, odgovornega za sprostitev zadevne serije.

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le s posebnim režimom (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

• Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora prvo redno posodobljeno poročilo o varnosti zdravila za to zdravilo predložiti v 6 mesecih po pridobitvi dovoljenja za promet. Zatem jih mora predložiti v skladu z zahtevami, določenimi v seznamu referenčnih datumov Unije (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES in objavljenem na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

• Načrt za obvladovanje tveganja (RMP)

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

Če predložitev PSUR in posodobitev RMP sovpadata, se lahko predložita sočasno.

• Dodatni ukrepi za zmanjševanje tveganj

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom se bo pred začetkom prodaje z državo članico dogovoril za izobraževalno gradivo.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom se bo v vsaki državi članici dogovoril za vsebino in obliko izobraževalnega gradiva z nacionalnim pristojnim organom in ga uvedel pred začetkom prodaje. Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo zagotovil, da bodo z izobraževalnim gradivom seznanjeni vsi zdravstveni delavci, ki zdravilo Deltyba predpisujejo, ga izdajajo, z njim ravnaajo ali ga dajejo.

1. Izobraževalno gradivo za zdravstvene delavce bo naslovlilo naslednje ključne elemente:

- povzetek glavnih značilnosti zdravila
- odpornost na zdravilo
- tveganje za podaljšanje intervala QT
- uporaba zdravila med nosečnostjo
- uporaba zdravila med dojenjem

2. Izobraževalno gradivo za bolnike bodo razdeljevali zdravstveni delavci v poudarek in kot dopolnilo informacijam, ki so na voljo v navodilu za uporabo. Naslovlilo bo naslednje ključne elemente:

- uporaba zdravila med nosečnostjo
- uporaba zdravila med dojenjem

E. SPECIFIČNE ZAHTEVE ZA IZPOLNITEV UKREPOV PO PRIDOBITVI POGOJNEGA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Ker gre za pogojno dovoljenje za promet z zdravilom in ob upoštevanju člena 14(7) Uredbe (ES) št. 726/2004, mora imetnik dovoljenja za promet z zdravilom v določenem časovnem okviru izvesti naslednje ukrepe:

| Opis | Do datuma |
|--|---|
| Dokončanje potrditvenega preskušanja s preučevanjem delamanida, dodanega k optimalnemu osnovnemu režimu za odobrene indikacije: preskušanje 3. faze s primerjavo delamanida 100 mg dvakrat na dan za 2 meseca + 200 mg enkrat na dan za 4 mesece ter optimalni osnovni režim za 18–24 mesecev v primerjavi z optimalnim osnovnim režimom za 18–24 mesecev s placebom za prvih 6 mesecev. | Predložitev končnega poročila: do 2. četrtertletja 2017 |
| Rešitev negotovosti o izpostavljenosti in protimikobakterijski aktivnosti z izvedbo dodatne študije, ki preučuje razmerje med različnimi odmerki glede 2-mesečne konverzije kulture izpljunka in dolgoročnega izida: izvedba kontrolirane študije učinkovitosti, varnosti in farmakokinetike delamanida 100 mg dvakrat na dan za 2 meseca, čemur sledi delamanid 200 mg kot enkratni dnevni odmerek za 4 mesece ali delamanid 400 mg enkratni dnevni odmerek za 6 mesecev pri odraslih bolnikih s pljučno tuberkulozo, odporno na več zdravil, na podlagi protokola, dogovorjenega s CHMP. | Predložitev končnega poročila: do 4. četrtertletja 2021 |

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLE ZA PAKIRANJA PRETISNIH OMOTOV****1. IME ZDRAVILA**

Deltyba 50 mg filmsko obložene tablete
delamanid

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

Ena filmsko obložena tableta vsebuje: 50 mg delamanida

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje laktozo. Glejte navodilo za uporabo za več informacij.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

40 tablet
48 tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
peroralna uporaba

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA

Navedba smiselno ni potrebna.

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

Jih ni.

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

13. ŠTEVILKA SERIJE<, ENOTNE OZNAKE DAROVANJA IN IZDELKOV>

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Delyba 50 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC:
SN:
NN:

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI IN PRIMARNI OVOJNINI

ZUNANJA ŠKATLA ZA PAKIRANJE ZA STEKLENICE IN NALEPKA STEKLENICE

1. IME ZDRAVILA

Delyba 50 mg filmsko obložene tablete
delamanid

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

Ena filmsko obložena tableta vsebuje: 50 mg delamanida

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje laktozo. Glejte navodilo za uporabo za več informacij.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

50 tablet
300 tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
peroralna uporaba

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA

Navedba smiselno ni potrebna.

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

Jih ni.

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

13. ŠTEVILKA SERIJE<, ENOTNE OZNAKE DAROVANJA IN IZDELKOV>

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC:
SN:
NN:

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

aluminij/aluminij

1. IME ZDRAVILA

Deltyba 50 mg filmsko obložene tablete
delamanid

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Kratek naziv: OTSUKA

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE<, ENOTNE OZNAKE DAROVANJA IN IZDELKOV>

LOT

5. DRUGI PODATKI

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

Deltyba 50 mg filmsko obložene tablete delamanid

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Tudi sami lahko k temu prispevate tako, da poročate o katerem koli neželenem učinku zdravila, ki bi se utegnil pojaviti pri vas. Glejte na koncu poglavja 4, kako poročati o neželenih učinkih.

Pred začetkom uporabe zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom, medicinsko sestro ali s farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo:

1. Kaj je zdravilo Deltyba in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Deltyba
3. Kako jemati zdravilo Deltyba
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Deltyba
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Deltyba in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo Deltyba vsebuje zdravilno učinkovino delamanid, antibiotik za zdravljenje tuberkuloze pljuč, ki jo povzroča bakterija, ki je drugi antibiotiki, ki se najpogosteje uporabljajo za zdravljenje tuberkuloze, ne morejo uničiti.

2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Deltyba

Ne jemljite zdravila Deltyba:

- če ste alergični na delamanid ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).
- če imate zelo nizke ravni albumina v krvi
- če jemljete zdravila, ki močno inducirajo določen jetrni encim, imenovan »CYP450 3A4« (npr. karbamazepin).

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom uporabe zdravila Deltyba, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Preden začnete jemati zdravilo Deltyba in med zdravljenjem bo morda zdravnik preveril električno aktivnost vašega srca z elektrokardiogramom (EKG) (beleženje električne aktivnosti srca). Vaš zdravnik lahko opravi tudi krvne preiskave, da ugotovi koncentracijo nekaterih mineralov in beljakovin, ki so pomembni za delovanje srca.

Povejte zdravniku, če imate katero od spodaj navedenih stanj:

- v krvi imate zmanjšane ravni albumina, kalija, magnezija ali kalcija
- povedali so vam, da imate težave s srcem, na primer počasen srčni ritem (bradikardijo) ali imate srčni napad (miokardni infarkt) v anamnezi
- če imate stanje, imenovano sindrom prirojenega podaljšanega intervala QT ali resno bolezen srca ali težave s srčnim ritmom
- če imate bolezen jeter ali bolezen ledvic

- če imate HIV

Otroci

Zdravilo Deltyba ni primerno za otroke, stare manj kot 18 let.

Druga zdravila in zdravilo Deltyba

Obvestite zdravnika,

- če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo ali zeliščni preparat, ki ste ga dobili brez recepta,
- če jemljete zdravila za zdravljenje nenormalnega srčnega ritma (npr. amiodaron, dizopiramid, dofetilid, ibutilid, prokainamid, kinidin, hidrokinidin, sotalol).
- če jemljete zdravila za zdravljenje psihoz (npr. fenotiazine, sertindol, sultoprid, klorpromazin, haloperidol, mesoridazin, pimozid ali tioridazin) ali depresijo.
- če jemljete nekatera protimikrobna zdravila (npr. eritromicin, klaritromicin, moksifloksacin, sparfloksacin, pentamidin ali sakvinavir).
- če jemljete triazolne antimikotike (npr. flukonazol, itakonazol, vorikonazol).
- če jemljete nekatera zdravila za zdravljenje alergijskih reakcij (npr. terfenadin, astemizol, mizolastin).
- če jemljete kaj od naslednjega: cisaprid (uporablja se za zdravljenje bolezni želodca), droperidol (uporablja se proti bruhanju in migreni), domperidon (uporablja se proti slabosti in bruhanju), difemanil (uporablja se za zdravljenje bolezni želodca ali pretirano znojenje), probukol (znižuje raven holesterola v krvnem obtoku), levometadil ali metadon (uporablja se za zdravljenje odvisnosti od opiatov), vinka alkaloida (zdravila proti raku) ali arzenov trioksid (uporablja se za zdravljenje nekaterih vrst levkemije).
- če jemljete zdravila za zdravljenje okužbe s HIV-om, ki vsebujejo lopinavir/ritonavir.

Morda je pri vas tveganje za nevarne spremembe srčnega ritma večje.

Nosečnost in dojenje

Zdravilo Deltyba lahko škodi nerojenemu otroku. Zdravilo se običajno ne priporoča med nosečnostjo. Pomembno je, da zdravnika nemudoma obvestite, če ste noseči, ali menite, da bi lahko bili noseči, ali če načrtujete zanositev. Vaš zdravnik bo ocenil prednosti za vas glede na tveganja za otroka, povezane z jemanjem zdravila Deltyba, če ste noseči.

Ni znano, ali se delamanid izloča v materino mleko. Med uporabo zdravila Deltyba se dojenje ne priporoča.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Ni za pričakovati, da bi zdravilo Deltybavplivalo na vašo sposobnost vožnje ali upravljanja strojev. Če doživite neželene učinke, ki bi lahko vplivali na vašo sposobnost koncentracije in reagiranja, ne vozite in ne upravljajte strojev.

Zdravilo Deltyba vsebuje laktozo monohidrat.

Če vam je zdravnik povedal, da ne prenašate nekaterih sladkorjev, se pred uporabo tega zdravila posvetujte z zdravnikom.

3. Kako jemati zdravilo Deltyba

Pri uporabi tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Priporočeni odmerek je dve tableti 50 mg, ki se vzameta dvakrat na dan (zjutraj in zvečer), kot vam je svetoval vaš zdravnik. Tablete morate vzeti med obrokom ali takoj zatem. Tablete pogoltnite z vodo.

Če ste vzeli večji odmerek zdravila Deltyba, kot bi smeli

Če ste vzeli več tablet, kot je predpisani odmerek, se takoj posvetujte z zdravnikom ali pojdite v najbližjo zdravstveno ustanovo. Ne pozabite vzeti s seboj škatle zdravil, da bo jasno, kaj ste vzeli.

Če ste pozabili vzeti zdravilo Deltyba

Če ste pozabili vzeti odmerek, ga vzemite takoj, ko se spomnite. Če je že skoraj čas za naslednji odmerek, preskočite odmerek, ki ste ga pozabili vzeti.

Ne vzemite dvojnega odmerka, če ste pozabili vzeti prejšnji odmerek.

Če prenehate jemati zdravilo Deltyba

NE prenehajte jemati zdravila, razen če vam je zdravnik tako naročil. Predčasno prenehanje jemanja bi bakteriji omogočilo, da okreva, in postane odporna za delamanid.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Pogostnost spodaj naštetih možnih neželenih učinkov je opredeljena po naslednjem dogovoru:

zelo pogosti: pojavijo se pri več kot 1 od 10 bolnikov

pogosti: pojavijo se pri največ 1 od 10 bolnikov

občasni: pojavijo se pri največ 1 od 100 bolnikov

Neželeni učinki, o katerih so zelo pogosto poročali v kliničnih študijah z zdravilom Deltyba, so bili:

- občutek nerednega in/ali silovitega utripanja srca
- bruhanje
- slabost
- driska
- bolečina v želodcu
- glavobol
- občutek mravljinčenja, zbadanja, sklenja ali odrevenelost kože (parestezija)
- tresenje (tremor)
- zmanjšan tek
- vrtoglavica
- zvenjenje v ušesih (tinitus)
- močno pomanjkanje energije
- bolečine v sklepih ali mišicah
- težave z uspavanjem in spanjem
- zvišanje nezrelih rdečih krvnih celic
- nizka raven kalija v krvi
- zvišana raven sečne kisline v krvi
- izkašljevanje krvi
- spremembe, ugotovljene pri preiskavah srca (elektrokardiogram, EKG)

Neželeni učinki, o katerih so pogosto poročali v kliničnih študijah z zdravilom Deltyba, so bili:

- slabokrvnost
- zvišanje nekaterih belih krvnih celic (eozinofilija)
- povišani trigliceridi v krvi
- psihotična motnja
- agitacija (vznemirjenje)
- tesnoba
- depresija
- nemir
- okvara živcev, ki povzroči odrevenelost ali bolečino (žarenje) ali mravljinčenje v rokah in nogah
- zaspanost
- zmanjšana občutljivost za dotik
- suhe oči
- zmanjšana toleranca oči za močno svetlobo

- bolečine v ušesu
- zvišanje krvnega tlaka (hipertenzija)
- znižanje krvnega tlaka (hipotenzija)
- modrice
- vročinski oblivi
- oteženo dihanje
- kašelj
- bolečina v ustih ali žrelu
- draženje grla
- suho grlo
- izcedek iz nosu
- gastritis
- zaprtje
- prebavne motnje
- dermatitis
- koprivnica
- srbečica
- papule (dvig majhnega dela kože nad ravnjo kože)
- izpuščaj
- akne
- povečano znojenje
- bolezen kosti, ki se imenuje osteohondroza
- oslabelost mišic
- bolečine v kosteh
- bolečine v ledvenem predelu
- bolečine v rokah ali nogah
- kri v urinu
- zvišana telesna temperatura
- bolečine v prsih
- slabo počutje
- nelagodje v prsih
- otekanje stopal, nog ali gležnjev
- povečane vrednosti hormona kortizola pri krvnih preiskavah

Neželeni učinki, o katerih so občasno poročali v kliničnih študijah z zdravilom Deltyba, so bili:

- pasovec
- glivična okužba v ustih
- okužba kože s kvasovkami (tinea versicolor)
- nizko število belih krvnih celic (levkopenija)
- nizko število krvnih ploščic (trombocitopenija)
- dehidracija
- nizka raven kalcija v krvi
- visoka raven holesterola v krvi
- agresija
- paranoja
- napadi panike
- motnje prilagajanja z depresivnim razpoloženjem
- nevroza (nemir)
- občutek čustvenega in duševnega nelagodja
- duševna motnja
- težave s spanjem
- povečan libido
- letargija
- motnje ravnotežja
- regionalna bolečina
- alergijski konjunktivitis

- težave s srčnim ritmom
- težave pri požiranju
- nenormalen občutek v ustih
- občutljivost trebuha
- izpadanje las
- srbeča ali rdeča koža, vključno z lasnimi koreninami
- zadrževanje urina
- boleče uriniranje
- povečana potreba po uriniranju ponoči
- občutek vročine
- nenormalne vrednosti krvnih preiskav glede koagulacije (podaljšan APPT)
- nenormalne vrednosti v krvi, povezane z delovanjem jeter, žolčnega sistema ali trebušne slinavke
- znižane vrednosti hormona kortizola pri krvnih preiskavah
- zvišan krvni tlak

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na **nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V**. S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Delyba

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli ali steklenici poleg oznake "EXP:". Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Delyba

- Ena filmsko obložena tableta vsebuje 50 mg zdravilne učinkovine delamanida.
- Druge sestavine zdravila so hipromelozaftalat, povidon, vseracemni-alfa-tokoferol, mikrokristalna celuloza, natrijev karboksimetilškrob, kalcijev karmelozat, koloidni hidratirani silicijev dioksid, magnezijev stearat, laktoza monohidrat, hipromeloza, makrogol 8000, titanov dioksid, smukec, železov oksid (E172).

Izgled zdravila Delyba in vsebina pakiranja

Zdravilo Delyba 50 mg filmsko obložene tablete so okrogle in rumene.

Zdravilo Delyba je na voljo v pakiranjih po 40 ali 48 filmsko obloženih tablet v aluminij/aluminij pretisnih omotih ali v rjavih steklenicah s po 50 ali 300 tabletami. Steklenica vsebuje sušilni vložek, ki ohranja tablete suhe. Vložek pustite v steklenici.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom in izdelovalec

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

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

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

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

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

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

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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne {MM/LLLL}.

Zdravilo je pridobilo tako imenovano „pogojno dovoljenje za promet“.

To pomeni, da se pričakujejo dodatni dokazi o zdravilu.

Evropska agencija za zdravila bo vsaj enkrat letno ponovno pregledala nove podatke o tem zdravilu. Če bo potrebno, bo posodobljeno tudi navodilo za uporabo.

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila <http://www.ema.europa.eu>, kjer so na voljo tudi povezave do drugih spletnih strani o redkih boleznih in zdravljenju.