

**ПРИЛОЖЕНИЕ I**  
**КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА**

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте точка 4.8.

## 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Delyuba 50 mg филмирани таблетки

## 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка филмирана таблетка съдържа 50 mg деламанид (*delamanid*).

### Помощно вещество с известно действие

Всяка филмирана таблетка съдържа 100 mg лактоза (като монохидрат).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

## 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка (таблетка)

Кръгла, жълта, филмирана таблетка с диаметър 11,7 mm, с вдлъбнато релефно означение „DLM“ и „50“ от едната страна.

## 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

### 4.1 Терапевтични показания

Delyuba е показан за употреба като част от подходяща комбинирана схема на лечение за белодробна туберкулоза с множествена лекарствена резистентност (MDR-TB) при възрастни, юноши и деца и кърмачета с телесно тегло поне 10 kg, когато не може да се създаде ефективна схема на лечение поради причини, свързани с резистентност или поносимост (вж. точки 4.2, 4.4 и 5.1).

Трябва да се вземат предвид официалните насоки относно подходящата употреба на антибактериални средства.

### 4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението с деламанид трябва да се започва и проследява от лекар с опит в лечението на *Mycobacterium tuberculosis* с множествена лекарствена резистентност.

Деламанид винаги трябва да се прилага като част от подходяща комбинирана схема на лечение на туберкулоза с множествена лекарствена резистентност (MDR-TB) (вж. точки 4.4 и 5.1). Лечението с подходящата комбинирана схема на лечение трябва да продължи след завършване на 24-седмичния период на лечение с деламанид съгласно насоките на СЗО.

Препоръчва се деламанид да се прилага чрез директно наблюдавана терапия (directly observed therapy - DOT).

## Дозировка

### *Възрастни*

Препоръчителната доза за възрастни е 100 mg два пъти дневно в продължение на 24 седмици.

### *Юноши и деца*

Педиатрични пациенти с телесно тегло

- $\geq 30$  до  $< 50$  kg: препоръчителната доза е 50 mg два пъти дневно в продължение на 24 седмици
- $\geq 50$  kg: препоръчителната доза е 100 mg два пъти дневно в продължение на 24 седмици

За пациенти с телесно тегло под 30 kg вижте КХП на Delyba 25 mg диспергиращи се таблетки.

### *Пациенти в старческа възраст (> 65 години)*

Липсват данни при пациенти в старческа възраст.

### *Бъбречно увреждане*

Не е необходимо коригиране на дозата при пациенти с бъбречно увреждане в лека или умерена степен. Няма данни за употребата на деламаид при пациенти с бъбречно увреждане в тежка степен и приложението му не се препоръчва (вж. точка 4.4 и 5.2).

### *Чернодробно увреждане*

Не е необходимо коригиране на дозата при пациенти с чернодробно увреждане в лека степен. Деламаид не се препоръчва при пациенти с чернодробно увреждане в умерена до тежка степен (вж. точки 4.4 и 5.2).

### *Педиатрична популация*

Безопасността и ефикасността на Delyba при деца с телесно тегло под 10 kg все още не са установени. Наличните понастоящем данни са описани в точка 4.8, 5.1 и 5.2, но препоръки за дозировката не могат да бъдат дадени.

## Начин на приложение

Перорално приложение.

Деламаид трябва да се приема с храна.

## **4.3 Противопоказания**

- Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.
- Серумен албумин  $< 2,8$  g/dl (вж. точка 4.4 за употребата при пациенти със серумен албумин  $\geq 2,8$  g/dl).
- Едновременно приложение на лекарствени продукти, които са силни индуктори на CYP3A4 (напр. карбамазепин).

## **4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба**

Липсват данни за лечение с деламаид за повече от 24 последователни седмици (вж. точка 4.2).

Липсват клинични данни за употребата на деламаид за лечение на

- извънбелодробна туберкулоза (напр. на централната нервна система, кости)
- инфекции, предизвикани от микобактериални щамове, различни от тези на *M. tuberculosis* комплекса
- латентни инфекции с *M. tuberculosis*

Липсват клинични данни за употребата на деламаид като част от комбинирани схеми на лечение, използвани за лечение на чувствителен на лекарства *M. tuberculosis*.

## Резистентност към деламаанид

Деламаанид трябва да се използва само в подходяща комбинирана схема на лечение на MDR-TB съгласно препоръките на СЗО с цел предотвратяване на развитието на резистентност към деламаанид.

## Удължаване на QT - интервала

При пациенти, лекувани с деламаанид, се наблюдава удължаване на QT - интервала. Това удължение се увеличава бавно с течение на времето през първите 6 до 10 седмици от лечението и остава стабилно след това. Удължаването на QTc - интервала е много тясно свързано с основния метаболит на деламаанид DM-6705. Плазменият албумин и CYP3A4 регулират съответно образуването и метаболизма на DM-6705 (вж. „Специални съображения” по-долу).

### *Общи препоръки*

Препоръчва се извършването на електрокардиограми (ЕКГ) преди започване на лечението и след това месечно по време на пълния курс на лечение с деламаанид. Ако се наблюдава QTcF > 500 ms преди първата доза на деламаанид или по време на лечението с деламаанид, терапията или не трябва да се започва, или трябва да се спре. Ако продължителността на QTc - интервала надвишава 450/470 ms за пациенти от мъжки/женски пол по време на лечение с деламаанид, при тези пациенти трябва да се извършва по-често ЕКГ проследяване. Също така се препоръчва изследване на серумните електролити, напр. калий, преди започване на лечението и тяхното коригиране, ако са абнормни.

### *Специални съображения*

#### *Кардиологични рискови фактори*

Лечението с деламаанид не трябва да се започва при пациенти със следните рискови фактори, освен ако не се счита, че възможната ползва от деламаанид превишава потенциалните рискове. При тези пациенти трябва да се извършва много често проследяване на ЕКГ по време на целия период на лечение с деламаанид.

- Известно вродено удължаване на QTc - интервала или каквото и да е клинично състояние, за което е известно, че удължава QTc - интервала или QTc > 500 ms.
- Анамнеза за симптоматични кардиологични аритмии или с клинично значима брадикардия.
- Предразполагащи сърдечни заболявания за аритмия, като тежка хипертония, хипертрофия на лявата камера (включително хипертрофична кардиомиопатия) или застойна сърдечна недостатъчност, придружена от намаляване на фракцията на изтласкване на лявата камера.
- Нарушения на електролитния баланс, особено хипокалиемия, хипокалциемия или хипомагнезиемия.
- Прием на лекарствени средства, за които е известно, че удължават QTc - интервала. Те включват (но не се ограничават до):
  - Антиаритмични средства (напр. амиодарон, дизопирамид, дофетилид, ибутилид, прокаинамид, хинидин, хидрохинидин, соталол).
  - Невролептици (напр. фенотиазини, сертиндол, султоприд, хлорпромазин, халоперидол, мезоридазин, пимозид или тиоридазин), антидепресанти.
  - Определени антимикубни средства, включително:
    - макролиди (напр. еритромицин, кларитромицин)
    - моксифлоксацин, спарфлоксацин (вж. точка 4.4 относно употребара с други флуорохинолони)
    - бедахилин
    - противогъбични средства на основата на триазол
    - пентамидин
    - саквинавир
  - Определени неседативни антихистаминови средства (напр. терфенадин, астемизол, мизоластин).

- Определени лекарства против малария с потенциал за удължаване на QT интервала (напр. халофантрин, хинин, хлорохин, артезунат/амодиакин, дихидроартемизинин/пипераквин).
- Цизаприд, дроперидол, домперидон, бепридил, дифеманил, пробукол, левометадил, метадон, винка алкалоиди, арсениев триоксид.

#### *Хипоалбуминемия*

В клинично проучване наличието на хипоалбуминемия се свързва с увеличен риск от удължаване на QTc - интервала при пациенти, лекувани с деламаид. Деламаид е противопоказан при пациенти с албумин < 2,8 mg/dl (вж. точка 4.3). При пациентите, които започват лечение с деламаид със серумен албумин < 3,4 g/dl или се наблюдава намаление на серумния албумин в този диапазон по време на лечението, трябва да се извършва много често проследяване на ЕКГ през целия период на лечението с деламаид.

#### *Едновременно приложение със силни инхибитори на CYP3A4*

Едновременното приложение на деламаид със силен инхибитор на CYP3A4 (лопинавир/ритонавир) се свързва с 30 % по-висока експозиция на метаболита DM-6705, което от своя страна се асоциира с удължаване на QTc - интервала. Поради това, ако едновременното приложение на деламаид със силен инхибитор на CYP3A4 се счита за необходимо, се препоръчва много често проследяване на ЕКГ през целия период на лечението с деламаид, особено през първите 8-12 седмици от лечението.

#### *Едновременно приложение на деламаид с хинолони*

Всички удължавания на QTcF над 60 ms са свързани с едновременна употреба на флуорохинолон. Поради това, ако едновременната употреба се счита за неизбежна с цел изграждане на адекватна схема на лечение за MDR-TB, се препоръчва много често проследяване на ЕКГ по време на целия период на лечение с деламаид.

#### Чернодробно увреждане

Delyba не се препоръчва при пациенти с чернодробно увреждане в умерена до тежка степен (вж. точки 4.2 и 5.2).

#### Бъбречно увреждане

Няма данни за употребата на деламаид при пациенти с бъбречно увреждане в тежка степен и приложението му не се препоръчва (вж. точка 4.2 и 5.2).

#### Помощни вещества

Delyba филмираните таблетки съдържат лактоза. Пациентите с редки наследствени проблеми на галактозна непоносимост, пълнен лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат този лекарствен продукт.

### **4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие**

#### Ефекти на други лекарствени продукти върху деламаид

##### *Индуктори на цитохром P450 3A4*

Клиничните проучвания за взаимодействия от типа „лекарство-лекарство“ при здрави доброволци показват намалена експозицията на деламаид с до 45 % след 15-дневно едновременно приложение на силен индуктор на цитохром P450 (CYP) 3A4 (рифампицин 300 mg дневно) с деламаид (200 mg дневно). Не се наблюдава клинично значимо намаляване на експозицията на деламаид при слабия индуктор ефавиренц при приложение в доза от 600 mg дневно за 10 дни в комбинация с деламаид 100 mg два пъти дневно.

#### *Анти-НIV лекарствени продукти*

В клинични проучвания за взаимодействия от типа „лекарство-лекарство“ при здрави доброволци деламаид се прилага самостоятелно (100 mg два пъти дневно) и с тенофовир дизопроксил (245 mg дневно) или лопинавир/ритонавир (400/100 mg дневно) за 14 дни и с ефавиренц за 10 дни (600 mg дневно). Експозицията на деламаид остава непроменена (разлика < 25%) с анти-НIV лекарствените продукти тенофовир дизопроксил и ефавиренц, но е леко повишена при комбинацията с анти-НIV-лекарствени продукти, съдържащи лопинавир/ритонавир.

#### Ефекти на деламаид върху други лекарствени продукти

Проучванията *in-vitro* показват, че деламаид не инхибира CYP450 изоензимите. Проучванията *in-vitro* показват, че деламаид и метаболитите нямат ефект върху транспортерите MDR1(p-gp), BCRP, OATP1, OATP3, OCT1, OCT2, OATP1B1, OATP1B3 и BSEP в концентрации приблизително 5 до 20 пъти по-големи от C<sub>max</sub> в стационарно състояние. Независимо от това, тъй като концентрациите в червата може да са потенциално много по-високи от тези кратни стойности на C<sub>max</sub>, съществува потенциал деламаид да има ефект върху тези транспортери.

#### *Противотуберкулозни лекарствени продукти*

В клинично проучване за взаимодействия от типа „лекарство-лекарство“ при здрави доброволци деламаид е прилаган самостоятелно (200 mg дневно) и с рифампицин/изониазид/пиразинамид (300/720/1 800 mg дневно) или етамбутол (1 100 mg дневно) за 15 дни. Експозицията на едновременно прилагани противотуберкулозни лекарства (рифампицин [R]/изониазид [H]/пиразинамид [Z]) не се повлиява. Едновременното прилагане с деламаид значително увеличава плазмените концентрации на етамбутол в стационарно състояние с около 25%; клиничното значение е неизвестно.

#### *Анти-НIV лекарствени продукти*

В клинично проучване за взаимодействия от типа „лекарство-лекарство“ деламаид е прилаган самостоятелно (100 mg два пъти дневно) и с тенофовир дизопроксил (245 mg дневно), лопинавир/ритонавир (400/100 mg дневно) за 14 дни и с ефавиренц за 10 дни (600 mg дневно). Деламаид, прилаган в комбинация с анти-НIV-лекарства, тенофовир дизопроксил, лопинавир/ритонавир и ефавиренц, не повлиява експозицията на тези лекарствени продукти.

#### *Лекарствени продукти с потенциал за удължаване на QT - интервала*

Трябва да се обърща особено внимание при използване на деламаид при пациенти, които вече получават лекарствени продукти, свързани с удължаване на QT - интервала (вж. точка 4.4). Едновременното приложение на моксифлоксацин и деламаид при пациенти с MDR-TB не е проучено. Моксифлоксацин не се препоръчва за употреба при пациенти, лекувани с деламаид.

## **4.6 Фертилитет, бременност и кърмене**

### Бременност

Липсват или има ограничени данни от употребата на деламаид при бременни жени. Проучванията при животни показват репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3). Delyba не се препоръчва по време на бременност и при жени с детороден потенциал, които не използват контрацепция.

### Кърмене

Не е известно дали деламаид/метаболитите се екскретират в кърмата. Наличните фармакокинетични/токсикологични данни при животни показват екскреция на деламаид и/или неговите/метаболити в млякото (за подробности вж. точка 5.3). Не може да се изключи риск за новородените/кърмачетата. Препоръчва се жените да не кърмят по време на лечение с Delyba.

## Фертилитет

Delyba не оказва влияние върху фертилитета при мъжки и женски животни (вж. точка 5.3). Няма клинични данни за ефектите на деламанид върху фертилитета при хора.

### **4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини**

Очаква се Delyba да повлиява в умерена степен способността за шофиране и работа с машини. Пациентите трябва да се посъветват да не шофират или работят с машини, ако получат някаква нежелана реакция с потенциален ефект върху способността за извършване на тези дейности (напр. главоболието е много често, а треморът е чест).

### **4.8 Нежелани лекарствени реакции**

#### Резюме на профила за безопасност

Най-често наблюдаваните нежелани лекарствени реакции при пациентите, лекувани с деламанид + оптимизирана основна схема (ООС) (т.е. с честота > 10 %), са гадене (32,9 %), повръщане (29,9 %), главоболие (28,4 %), нарушения и смущения на съня (28,2 %), замаяност (22,4 %), гастрит (15,9 %) и намален апетит (13,1 %).

#### Табличен списък на нежеланите реакции

Списъкът на нежеланите лекарствени реакции и честотите се базира на резултатите от 2 двойнослепи, плацебо-контролирани клинични изпитвания. Нежеланите лекарствени реакции са изброени по системо-органен клас и предпочитан термин на MedDRA. В рамките на всеки системо-органен клас, нежеланите реакции са изброени по следните категории по честота: много чести ( $\geq 1/10$ ), чести ( $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ), нечести ( $\geq 1/1\ 000$  до  $< 1/100$ ), редки ( $\geq 1/10\ 000$  до  $< 1/1\ 000$ ), много редки ( $< 1/10\ 000$ ) и с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка). При всяко групиране в зависимост от честотата, нежеланите лекарствени реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

**Таблица: Нежелани лекарствени реакции на деламанид**

Системо-органен клас	Честота много чести	Честота чести	Честота нечести
Нарушения на ендокринната система	-	Хипотиреоидизъм <sup>а</sup>	-
Нарушения на метаболизма и храненето	Намален апетит	-	-
Психични нарушения	Нарушения и смущения на съня <sup>б</sup>	Психотично разстройство <sup>в</sup> Тревожност <sup>г</sup> Депресия <sup>д</sup> Халюцинации <sup>е</sup>	-
Нарушения на нервната система	Замаяност Главоболие <sup>ж</sup>	Хипестезия Тремор	Летаргия
Сърдечни нарушения	-	Атриовентрикуларен блок първа степен Вентрикуларни екстрасистоли Палпитации	-

Системо-органен клас	Честота много чести	Честота чести	Честота нечести
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	-	Дразнене в гърло	-
Стомашно-чревни нарушения	Гадене Повръщане Гастрит <sup>3</sup>	Диспепсия	-
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	-	Мускулна слабост Мускулни спазми	-
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	-	Болка в гърдите	-
Изследвания	-	Повишен кортизол <sup>h</sup> Удължен QT - интервал на електрокардиограма	-

Термините за събитие, които представляват едно и също медицинско понятие или заболяване, са групирани заедно и съобщени като една нежелана лекарствена реакция в таблица „Нежелани лекарствени реакции на деламанид“. Предпочитаните термини, действително съобщени в двойнослепите клинични изпитвания и допринасящи за съответната нежелана лекарствена реакция, са посочени в скоби, както е изброено по-долу:

- а. Хипотиреоидизъм (хипотиреоидизъм, първичен хипотиреоидизъм)
- б. Нарушения и смущения на съня (първоначално безсъние, безсъние, нарушение на съня)
- в. Психотично разстройство (остра психоза, психотично нарушение, реактивна психоза, психотично нарушение, предизвикани от вещества)
- г. Тревожност (тревожност, тревожно разстройство, генерализирано тревожно разстройство)
- д. Депресия (разстройство на приспособяването с потиснато настроение, потиснато настроение, депресия, голяма депресия, смесено тревожно и депресивно разстройство, персистиращо депресивно разстройство, шизоафективно разстройство от депресивен тип)
- е. Халюцинации (халюцинации; слухови халюцинации; зрителни халюцинации; тактилни халюцинации; смесени халюцинации; хипнопомпични халюцинации; хипнагогични халюцинации)
- ж. Главоболие (дискомфорт в главата, главоболие, мигрена, синусово главоболие, тензионно главоболие, съдово главоболие)
- з. Гастрит (хроничен гастрит, гастрит, ерозивен гастрит)
- и. Повишен кортизол (синдром на Cushing, хиперадренкортицизъм, повишен кортизол)

#### Описание на избрани нежелани реакции

##### *Удължаване на QT - интервала на ЕКГ*

При пациентите, получаващи обща дневна доза от 200 mg деламанид в изпитванията фаза 2 и 3, средното плацебо-коригирано увеличение на QTcF спрямо изходното ниво варира съответно от 4,7 до 7,6 ms през първия месец и от 5,3 ms до 12,1 ms през втория месец. Честотата на случаите на QTcF интервал > 500 ms варира от 0,6 % (1/161) до 2,1 % (7/341) при пациентите, получаващи обща дневна доза от 200 mg деламанид, спрямо от 0 % (0/160) до 1,2 % (2/170) при пациентите, получаващи плацебо + ООС, докато случаите на промяна на QTcF спрямо изходното ниво > 60 ms варират от 3,1 % (5/161) до 10,3 % (35/341) при пациентите, които получават обща дневна доза 200 mg деламанид, спрямо от 0 % (0/160) до 7,1 % (12/170) при пациентите, които получават плацебо.

### Палтиации

При пациентите, получавали деламаид + ООС в изпитвания фаза 2 и 3, честотата е 7,9 % (категория на честота - чести) в сравнение с честота от 6,7 % при пациентите, получавали плацебо + ООС.

### Педиатрична популация

Въз основа на проучване (вж. точка 5.1) при 37 педиатрични пациенти на възраст от 0 до 17 години се очаква честотата, вида и тежестта на нежеланите реакции при деца да са същите, като при възрастните.

Съобщава се за случаи на халюцинации, предимно в педиатричната популация, по време на постмаркетинговия период. Появата на халюцинации в клиничните изпитвания е честа при деца (5,4 %) и възрастни (1 %).

### Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в [Приложение V](#).

## **4.9 Предозиране**

Не са наблюдавани случаи на предозиране с деламаид в клиничните проучвания. Независимо от това, допълнителните клинични данни сочат, че при пациентите, получавали 200 mg два пъти дневно, т.е. общо 400 mg деламаид на ден, общият профил на безопасността е сравним с този при пациентите, получавали препоръчителната доза от 100 mg два пъти дневно. Някои от реакциите обаче се наблюдават с по-висока честота и процентът на удължаване на QT – интервала се увеличава по зависим от дозата начин. Лечението при предозиране трябва да включва незабавни мерки за отстраняване на деламаид от стомашно-чревния тракт и поддържащи грижи според необходимостта. Трябва да се провежда често ЕКГ проследяване.

## **5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА**

### **5.1 Фармакодинамични свойства**

Фармакотерапевтична група: Антимикобактериални средства, лекарства за лечение на туберкулоза, АТС код: J04AK06.

#### Механизъм на действие

Фармакологичният механизъм на действие на деламаид включва инхибиране на синтеза на компонентите на микобактериалната клетъчна стена, метокси-миколова и кето-миколова киселина. Идентифицираните метаболити на деламаид не показва антимикобактериална активност.

#### Активност срещу конкретни патогени

Деламаид не притежава *in vitro* активност срещу други бактериални видове освен микобактерии.

#### Резистентност

Предполага се, че механизмът на резистентност при микобактериите към деламаид е мутация в гените за един от 5-те коензима F420. При микобактериите честотите *in vitro* на спонтанна

резистентност към деламаид са сходни с тези за изониазид и са по-високи от тези за рифампицин. Документирана е появата на резистентност към деламаид по време на лечение (вж. точка 4.4). Деламаид не показва кръстосана резистентност към някои от използваните понастоящем противотуберкулозни лекарствени продукти, с изключение на претоманид. Проучванията *in vitro* показват кръстосана резистентност към претоманид. Това вероятно се дължи на активирането на деламаид и претоманид чрез един и същи път.

#### Критерии за тълкуване при тестването за чувствителност

Когато се използва хранителна среда агар 7H11 за тестване на чувствителност към лекарство, препоръчителните епидемиологични гранични стойности (*epidemiological cut-off*, ECOFF) и критериите за тълкуване на резултатите за деламаид при тестване за чувствителност са:

ECOFF: 0,016 mg/l

Клинична гранична точка:  $S \leq 0,016 \text{ mg/l}$ ;  $R > 0,016 \text{ mg/l}$

S = чувствителност; R = резистентност

#### Данни от клинични проучвания

Деламаид е оценен в две двойнослепи, плацебо контролирани изпитвания за лечение на MDR-TB. Проведени са анализи на конверсията на култура от храчка (SCC) в модифицираната популация на всички рандомизирани пациенти, която включва пациенти, които са имали положителни култури на изходно ниво и изолатът е резистентен както към изониазид, така и към рифампицин, т.е. имат MDR-TB.

В първото изпитване (изпитване 204) 64/141 (45,4 %) от пациентите, рандомизирани да получават деламаид 100 mg BID + ООС, и 37/125 (29,6 %) от пациентите, рандомизирани да получават плацебо (PLC) + ООС, постигат двумесечна SCC (т.е. растеж на *Mycobacterium tuberculosis* до липса на растеж през първите 2 месеца и я поддържат в продължение на повече от 1 месец) ( $p = 0,0083$ ). Времето до SCC в групата, рандомизирана на 100 mg BID, също е по-кратко, отколкото в групата, рандомизирана да получава плацебо + ООС ( $p = 0,0056$ ).

Във второто изпитване (изпитване 213) деламаид се прилага перорално с доза 100 mg BID като допълнителна терапия към ООС в продължение на 2 месеца, последвана от 200 mg веднъж дневно в продължение на 4 месеца. Медианата на времето до SCC е 51 дни в групата на деламаид + ООС в сравнение с 57 дни в групата на PLC + ООС ( $p = 0,0562$  с използване на стратифицираната модифицирана Peto-Peto модификация на теста с рангова сума на Gehan's Wilcoxon). Делът на пациентите, постигащи SCC (конверсия на култура от храчка) след 6-месечен период на лечение е 87,6 % (198/226) в групата на деламаид + ООС в сравнение с 86,1 % (87/101) в групата на плацебо + ООС ( $p = 0,7131$ ).

Всички липсващи култури до времето на SCC се смятат за положителни култури в основния анализ. Проведени са два анализа за чувствителност – анализ на последно проведените наблюдения (LOCF) и анализ с помощта на методологията „bookending“ (която изисква и предишната, и следващата култура да са отрицателни, за да се припише отрицателен резултат, в противен случай се приписва положителен резултат). И двата анализа показват с 13 дни по-кратка медиана на времето до SCC в групата на деламаид + ООС ( $p = 0,0281$  за LOCF и  $p = 0,0052$  за „bookending“).

Резистентност към деламаид (определена като  $MIC \geq 0,2 \mu\text{g/ml}$ ) на изходно ниво е наблюдавана при 2 от 316 пациенти в изпитване 204 и при 2 от 511 пациенти в изпитване 213 (4 от 827 пациенти [0,48 %]). Резистентност към деламаид възниква при 4 от 341 пациенти (1,2 %), рандомизирани да получават деламаид в продължение на 6 месеца в проучване 213. Тези четирима пациенти получават само два други лекарствени продукта в допълнение към деламаид.

## Педиатрична популация

Фармакокинетиката, безопасността и ефикасността на деламаид в комбинация с основна схема (ОС) са оценени в изпитване 242-12 -232 (10 дни фармакокинетично), последвано от изпитване -233 (фармакокинетично, за ефикасност и безопасност). И двете са отворени изпитвания с едно рамо, които включваха 37 пациенти с медиана на възрастта 4,55 години (диапазон от 0,78 до 17,60 години), 25 (67,6%) са от азиатски произход и 19 (51,4%) са от женски пол.

Педиатричните пациенти са включени в четири групи:

Група 1: от 12 до 17 години (7 пациенти), група 2: от 6 до 11 години (6 пациенти), група 3: от 3 до 5 години (12 пациенти) и група 4: от 0 до 2 години (12 пациенти). Общо, средното телесно тегло на участниците на изходно ниво е 19,5 kg, а в групите 1, 2, 3 и 4 средното телесно тегло е съответно 38,4; 25,1; 14,8 и 10,3 kg.

Пациентите са имали потвърдена или вероятна инфекция с MDR-TB и е трябвало да завършат 26-седмично лечение с деламаид + OBR, последвано от OBR само, в съответствие с препоръката на СЗО. Пациентите в групите 1 и 2 са получавали филмирани таблетки. Дозата деламаид в група 1 е 100 mg два пъти дневно и 50 mg два пъти дневно в група 2. Приложените дози са по-високи от препоръчителната понастоящем, основаваща се на теглото, дозировка за педиатричната популация. Пациентите в групи 3 и 4 са получавали диспергиращи се таблетки. Тази педиатрична лекарствена форма не е биоеквивалентна на филмираните таблетки. На пациентите в група 3 са прилагани 25 mg два пъти дневно, а на пациентите в група 4 са прилагани дози 10 mg два пъти дневно и 5 mg веднъж дневно въз основа на телесното тегло. Дозите, приложени в група 4, са под препоръчителната понастоящем дозировка за педиатричната популация, основаваща се на теглото.

Направен е популационен ФК анализ на данните от 2 педиатрични изпитвания за определяне на дозите при педиатрични участници, които да осигуряват експозиции на деламаид, сходни с тези, наблюдавани при възрастни участници с MDR-TB. Данните за деца с телесно тегло под 10 kg са твърде ограничени, за да се определят дозите за тази популация пациенти.

Този лекарствен продукт е разрешен за употреба по т. нар. схема „разрешаване под условие“. Това означава, че за този продукт се очакват допълнителни данни.

Европейската агенция по лекарствата ще извършва преглед на новата информация за този лекарствен продукт поне веднъж годишно и тази КХП съответно ще се актуализира.

## **5.2 Фармакокинетични свойства**

### Абсорбция

Пероралната бионаличност на деламаид се подобрява, с около 2,7 пъти, когато се прилага с нормално хранене, в сравнение с прием на гладно. Пиковите плазмени концентрации се достигат приблизително 4 часа след прием на доза, независимо от приема на храна.

### Разпределение

Деламаид се свързва във висока степен с всички плазмени протеини, като общото свързване с протеини е  $\geq 99,5\%$ . Деламаид е с голям привиден обем на разпределение ( $V_z/F$  от 2 100 l).

### Биотрансформация

Деламаид се метаболизира основно в плазмата от албумин и в по-малка степен от CYP3A4. Пълният метаболитен профил на деламаид все още не е изяснен и съществува потенциал за лекарствени взаимодействия с други едновременно прилагани лекарствени продукти, ако бъдат открити значими неизвестни метаболити. Идентифицираните метаболити не показват антимикобактериално действие, но някои допринасят за удължаването на QTc - интервала,

главно DM-6705. Концентрациите на идентифицираните метаболити прогресивно се увеличават до достигане на стационарно състояние след 6 до 10 седмици.

### Елиминиране

Деламанид се елиминира от плазмата с  $t_{1/2}$  от 30 до 38 часа. Деламанид не се екскретира в урината.

### Линейност/нелинейност

Плазмената експозиция на деламанид се увеличава по-малко от пропорционално с увеличаване на дозата.

### Специални популации

#### *Педиатрична популация*

По време на лечение с препоръчителните дози деламанид за юноши и деца с телесно тегло поне 10 kg (вж. точка 4.2) са получени плазмени експозиции, сходни с тези при възрастни.

#### *Пациенти с бъбречно увреждане*

В урината се открива по-малко от 5 % от пероралната доза на деламанид. Изглежда, че лекото бъбречно увреждане ( $50 \text{ ml/min} < \text{CrCLN} < 80 \text{ ml/min}$ ) не оказва влияние върху експозицията на деламанид. Поради това не се налага коригиране на дозата при пациенти с бъбречно увреждане в лека или умерена степен. Не е известно дали деламанид и метаболитите му ще бъдат значимо отстранени чрез хемодиализа или перитонеална диализа.

#### *Пациенти с чернодробно увреждане*

Не се счита за необходимо коригиране на дозата при пациенти с чернодробно увреждане в лека степен. Деламанид не се препоръчва при пациенти с умерено до тежко чернодробно увреждане.

#### *Пациенти в старческа възраст ( $\geq 65$ години)*

В клиничните проучвания не са включвани пациенти над  $\geq 65$ -годишна възраст.

## **5.3 Предклинични данни за безопасност**

Неклиничните данни не показват особен риск за хора на базата на конвенционалните проучвания за генотоксичност и канцерогенен потенциал. Деламанид и/или неговите метаболити са с потенциал да повлияват кардиологичната реполаризация чрез блокиране на hERG калиевите канали. При кучета се наблюдават пенести макрофаги в лимфоидната тъкан на различни органи по време на проучвания за токсичност при многократно прилагане. Доказано е, че тази находка е частично обратима; клиничната значимост не е известна. Проучванията за токсичност при многократно прилагане, при зайци, показват инхибиращ ефект на деламанид и/или неговите метаболити върху кръвосъсирването, зависимо от витамин K. В репродуктивни проучвания при зайци се наблюдава ембрио-фетална токсичност при токсични за майката дози. Фармакокинетичните данни при животни показват екскретиране на деламанид/неговите метаболити в млякото. При плъхове в период на лактация  $C_{\text{max}}$  за деламанид е 4-пъти по-висока в млякото от тази в кръвта. В ювенилни проучвания за токсичност при плъхове всички находки, свързани с лечението с деламанид, са в съответствие с тези, наблюдавани при възрастните животни.

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

### **6.1 Списък на помощните вещества**

#### Ядро на таблетката

Хипромелозен фталат

Повидон  
α-токоферол рацемат  
Микрокристална целулоза  
Натриев нишестен глюколат (тип А)  
Кармелоза калций  
Силициев диоксид, колоиден, хидратиран  
Магнезиев стеарат  
Лактоза монохидрат

Филмово покритие

Хипромелоза  
Макрогол 8000  
Титанов диоксид  
Талк  
Железен оксид жълт (E172)

**6.2 Несъвместимости**

Неприложимо.

**6.3 Срок на годност**

5 години

**6.4 Специални условия на съхранение**

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.

**6.5 Вид и съдържание на опаковката**

Блистер от алуминий/алуминий:  
48 таблетки.

**6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне**

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

**7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

**8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/13/875/004

**9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Дата на първо разрешаване: 28 април 2014 г.  
Дата на последно подновяване: 22 март 2022 г.

## 10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

<{ММ/ГГГГ}>

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте точка 4.8.

## 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Delyba 25 mg диспергиращи се таблетки

## 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка диспергираща се таблетка съдържа 25 mg деламанид (*delamanid*).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

## 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Диспергираща се таблетка

Кръгла, бяла до почти бяла диспергираща се таблетка с диаметър 11 mm, с вдлъбнато релефно означение „DLM“ и „25“ от едната страна.

## 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

### 4.1 Терапевтични показания

Delyba е показан за употреба като част от подходяща комбинирана схема на лечение за белодробна туберкулоза с множествена лекарствена резистентност (MDR-TB) при възрастни, юноши и деца и кърмачета с телесно тегло поне 10 kg, когато не може да се създаде ефективна схема на лечение поради причини, свързани с резистентност или поносимост (вж. точка 4.2, 4.4 и 5.1).

Трябва да се вземат предвид официалните насоки относно подходящата употреба на антибактериални средства.

### 4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението с деламанид трябва да се започва и проследява от лекар с опит в лечението на *Mycobacterium tuberculosis* с множествена лекарствена резистентност.

Деламанид винаги трябва да се прилага като част от подходяща комбинирана схема на лечение на туберкулоза с множествена лекарствена резистентност (MDR-TB) (вж. точки 4.4 и 5.1). Лечението с подходящата комбинирана схема на лечение трябва да продължи след завършване на 24-седмичния период на лечение с деламанид съгласно насоките на СЗО.

Препоръчва се деламанид да се прилага чрез директно наблюдавана терапия (directly observed therapy - DOT).

#### Дозировка

##### *Възрастни*

За възрастни пациенти се препоръчва употребата на филмирани таблетки. Вижте КХП на Delyba 50 mg филмирани таблетки.

### *Юноши, деца и кърмачета*

Педиатрични пациенти с телесно тегло

- $\geq 10$  до  $< 20$  kg: препоръчителната доза е 25 mg два пъти дневно в продължение на 24 седмици
- $\geq 20$  до  $< 30$  kg: препоръчителната доза е 50 mg всяка сутрин и 25 mg всяка вечер в продължение на 24 седмици

За пациенти с телесно тегло 30 kg или повече вижте КХП на Delyba 50 mg филмирани таблетки.

### *Пациенти в старческа възраст (> 65 години)*

Липсват данни при пациенти в старческа възраст.

### *Бъбречно увреждане*

Не е необходимо коригиране на дозата при пациенти с бъбречно увреждане в лека или умерена степен. Няма данни за употребата на деламанид при пациенти с бъбречно увреждане в тежка степен и приложението му не се препоръчва (вж. точка 4.4 и 5.2).

### *Чернодробно увреждане*

Не е необходимо коригиране на дозата при пациенти с чернодробно увреждане в лека степен. Деламанид не се препоръчва при пациенти с чернодробно увреждане в умерена до тежка степен (вж. точки 4.4 и 5.2).

### *Педиатрична популация*

Безопасността и ефикасността на Delyba при деца с телесно тегло под 10 kg все още не са установени. Наличните понастоящем данни са описани в точка 4.8, 5.1 и 5.2, но препоръки за дозировката не могат да бъдат дадени.

### Начин на приложение

Перорално приложение.

Деламанид трябва да се приема с храна.

Диспергиращите се таблетки трябва да се диспергират във вода, използвайки от 10 до 15 ml на всяка диспергираща се таблетка 25 mg, и получената белезникава суспензия трябва да се погълне веднага. След това в чашата трябва да се добавят допълнителни 10 до 15 ml вода, на всяка диспергираща се таблетка, за да се гарантира, че възможното останало количество от суспензията е диспергирано, и получената суспензия също трябва да се погълне.

### **4.3 Противопоказания**

- Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.
- Серумен албумин  $< 2,8$  g/dl (вж. точка 4.4 за употребата при пациенти със серумен албумин  $\geq 2,8$  g/dl).
- Едновременно приложение на лекарствени продукти, които са силни индуктори на CYP3A4 (напр. карбамазепин).

### **4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба**

Липсват данни за лечение с деламанид за повече от 24 последователни седмици (вж. точка 4.2).

Липсват клинични данни за употребата на деламанид за лечение на

- извънбелодробна туберкулоза (напр. на централната нервна система, кости)
- инфекции, предизвикани от микобактериални щамове, различни от тези на *M. tuberculosis* комплекса

- латентни инфекции с *M. tuberculosis*

Липсват клинични данни за употребата на деламаид като част от комбинираните схеми на лечение, използвани за лечение на чувствителен на лекарства *M. tuberculosis*.

#### Резистентност към деламаид

Деламаид трябва да се използва само в подходяща комбинирана схема на лечение на MDR-TB съгласно препоръките на СЗО с цел предотвратяване на развитието на резистентност към деламаид.

#### Удължаване на QT - интервала

При пациенти, лекувани с деламаид, се наблюдава удължаване на QT - интервала. Това удължение се увеличава бавно с течение на времето през първите 6 до 10 седмици от лечението и остава стабилно след това. Удължаването на QTc - интервала е много тясно свързано с основния метаболит на деламаид DM-6705. Плазменият албумин и СУР3А4 регулират съответно образуването и метаболизма на DM-6705 (вж. „Специални съображения” по-долу).

#### *Общи препоръки*

Препоръчва се извършването на електрокардиограми (ЕКГ) преди започване на лечението и след това месечно по време на пълния курс на лечение с деламаид. Ако се наблюдава QTcF > 500 ms преди първата доза на деламаид или по време на лечението с деламаид, терапията или не трябва да се започва, или трябва да се спре. Ако продължителността на QTc - интервала надвишава 450/470 ms за пациенти от мъжки/женски пол по време на лечение с деламаид, при тези пациенти трябва да се извършва по-често ЕКГ проследяване. Също така се препоръчва изследване на серумните електролити, напр. калий, преди започване на лечението и тяхното коригиране, ако са абнормни.

#### Специални съображения

##### *Кардиологични рискови фактори*

Лечението с деламаид не трябва да се започва при пациенти със следните рискови фактори, освен ако не се счита, че възможната ползва от деламаид превишава потенциалните рискове. При тези пациенти трябва да се извършва много често проследяване на ЕКГ по време на целия период на лечение с деламаид.

- Известно вродено удължаване на QTc - интервала или каквото и да е клинично състояние, за което е известно, че удължава QTc - интервала или QTc > 500 ms.
- Анамнеза за симптоматични кардиологични аритмии или с клинично значима брадикардия.
- Предразполагащи сърдечни заболявания за аритмия, като тежка хипертония, хипертрофия на лявата камера (включително хипертрофична кардиомиопатия) или застойна сърдечна недостатъчност, придружена от намаляване на фракцията на изтласкване на лявата камера.
- Нарушения на електролитния баланс, особено хипокалиемия, хипокалциемия или хипомагнезиемия.
- Прием на лекарствени средства, за които е известно, че удължават QTc - интервала. Те включват (но не се ограничават до):
  - Антиаритмични средства (напр. амиодарон, дизопирамид, дофетилид, ибутилид, прокаинамид, хинидин, хидрохинидин, соталол).
  - Невролептици (напр. фенотиазини, сертиндол, султоприд, хлорпромазин, халоперидол, мезоридазин, пимозид или тиоридазин), антидепресанти.
  - Определени антимикробни средства, включително:
    - макролиди (напр. еритромицин, кларитромицин)
    - моксифлоксацин, спарфлоксацин (вж. точка 4.4 относно употребата с други флуорохинолони)
    - бедахилин

- противогъбични средства на основата на тиазол
- пентамидин
- саквинавир
- Определени неседативни антихистаминови средства (напр. терфенадин, астемизол, мизоластин).
- Определени лекарства против малария с потенциал за удължаване на QT интервала (напр. халофантрин, хинин, хлорохин, артезунат/амодиаквин, дихидроартемизинин/пипераквин).
- Цизаприд, дроперидол, домперидон, бепридил, дифеманил, пробукол, левометадил, метадон, винка алкалоиди, арсениев триоксид.

#### *Хипоалбуминемия*

В клинично проучване наличието на хипоалбуминемия се свързва с увеличен риск от удължаване на QTc - интервала при пациенти, лекувани с деламаид. Деламаид е противопоказан при пациенти с албумин < 2,8 mg/dl (вж. точка 4.3). При пациентите, които започват лечение с деламаид със серумен албумин < 3,4 g/dl или се наблюдава намаление на серумен албумин в този диапазон по време на лечението, трябва да се извършва много често проследяване на ЕКГ през целия период на лечението с деламаид.

#### *Едновременно приложение със силни инхибитори на CYP3A4*

Едновременното приложение на деламаид със силен инхибитор на CYP3A4 (лопинавир/ритонавир) се свързва с 30 % по-висока експозиция на метаболита DM-6705, което от своя страна се асоциира с удължаване на QTc - интервала. Поради това, ако едновременното приложение на деламаид със силен инхибитор на CYP3A4 се счита за необходимо, се препоръчва много често проследяване на ЕКГ през целия период на лечението с деламаид.

#### *Едновременно приложение на деламаид с хинолони*

Всички удължавания на QTcF над 60 ms са свързани с едновременна употреба на флуорохинолон. Поради това, ако едновременната употреба се счита за неизбежна с цел изграждане на адекватна схема на лечение за MDR-TB, се препоръчва много често проследяване на ЕКГ по време на целия период на лечение с деламаид.

#### Чернодробно увреждане

Deltyba не се препоръчва при пациенти с чернодробно увреждане в умерена до тежка степен (вж. точка 4.2 и 5.2).

#### Бъбречно увреждане

Няма данни за употребата на деламаид при пациенти с бъбречно увреждане в тежка степен и приложението му не се препоръчва (вж. точка 4.2 и 5.2).

### **4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие**

#### Ефекти на други лекарствени продукти върху деламаид

##### *Индуктори на цитохром P450 3A4*

Клиничните проучвания за взаимодействия от типа „лекарство-лекарство“ при здрави доброволци показват намалена експозицията на деламаид с до 45 % след 15-дневно едновременно приложение на силен индуктор на цитохром P450 (CYP) 3A4 (рифампицин 300 mg дневно) с деламаид (200 mg дневно). Не се наблюдава клинично значимо намаляване на експозицията на деламаид при слабия индуктор ефавиренц при приложение в доза от 600 mg дневно за 10 дни в комбинация с деламаид 100 mg два пъти дневно.

##### *Анти-HIV лекарствени продукти*

В клинични проучвания за взаимодействия от типа „лекарство-лекарство“ при здрави доброволци деламаид се прилага самостоятелно (100 mg два пъти дневно) и с тенофовир

дизопроксил (245 mg дневно) или лопинавир/ритонавир (400/100 mg дневно) за 14 дни и с ефавиренц за 10 дни (600 mg дневно). Експозицията на деламаид остава непроменена (разлика < 25%) с анти-HIV лекарствените продукти тенофовир дизопроксил и ефавиренц, но е леко повишена при комбинацията с анти-HIV-лекарствени продукти, съдържащи лопинавир/ритонавир.

#### Ефекти на деламаид върху други лекарствени продукти

Проучванията *in-vitro* показват, че деламаид не инхибира CYP450 изоензимите. Проучванията *in-vitro* показват, че деламаид и метаболитите нямат ефект върху транспортерите MDR1 (p-gp), BCRP, OATP1, OATP3, OCT1, OCT2, OATP1B1, OATP1B3 и BSEP в концентрации приблизително 5 до 20 пъти по-големи от  $C_{max}$  в стационарно състояние. Независимо от това, тъй като концентрациите в червата може да са потенциално много по-високи от тези кратни стойности на  $C_{max}$ , съществува потенциал деламаид да има ефект върху тези транспортери.

#### *Противотуберкулозни лекарствени продукти*

В клинично проучване за взаимодействия от типа „лекарство-лекарство“ при здрави доброволци деламаид е прилаган самостоятелно (200 mg дневно) и с рифампицин/изониазид/пиразинамид (300/720/1 800 mg дневно) или етамбутол (1 100 mg дневно) за 15 дни. Експозицията на едновременно прилагани противотуберкулозни лекарства (рифампицин [R]/изониазид [H]/пиразинамид [Z]) не се повлиява. Едновременното прилагане с деламаид значително увеличава плазмените концентрации на етамбутол в стационарно състояние с около 25%; клиничното значение е неизвестно.

#### *Анти-HIV лекарствени продукти*

В клинично проучване за взаимодействия от типа „лекарство-лекарство“ деламаид е прилаган самостоятелно (100 mg два пъти дневно) и с тенофовир дизопроксил (245 mg дневно), лопинавир/ритонавир (400/100 mg дневно) за 14 дни и с ефавиренц за 10 дни (600 mg дневно). Деламаид, прилаган в комбинация с анти-HIV-лекарства, тенофовир дизопроксил, лопинавир/ритонавир и ефавиренц, не повлиява експозицията на тези лекарствени продукти.

#### *Лекарствени продукти с потенциал за удължаване на QT - интервала*

Трябва да се обръща особено внимание при използване на деламаид при пациенти, които вече получават лекарствени продукти, свързани с удължаване на QT - интервала (вж. точка 4.4). Едновременното приложение на моксифлоксацин и деламаид при пациенти с MDR-TB не е проучено. Моксифлоксацин не се препоръчва за употреба при пациенти, лекувани с деламаид.

## **4.6 Фертилитет, бременност и кърмене**

### Бременност

Липсват или има ограничени данни от употребата на деламаид при бременни жени. Проучванията при животни показват репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3). Delyba не се препоръчва по време на бременност и при жени с детороден потенциал, които не използват контрацепция.

### Кърмене

Не е известно дали деламаид/метаболитите се екскретират в кърмата. Наличните фармакокинетични/токсикологични данни при животни показват екскреция на деламаид и/или неговите/метаболити в млякото (за подробности вж. точка 5.3). Не може да се изключи риск за новородените/кърмачетата. Препоръчва се жените да не кърмят по време на лечение с Delyba.

### Фертилитет

Delyba не оказва влияние върху фертилитета при мъжки и женски животни (вж. точка 5.3). Няма клинични данни за ефектите на деламанид върху фертилитета при хора.

#### 4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Очаква се Delyba да повлиява в умерена степен способността за шофиране и работа с машини. Пациентите трябва да се посъветват да не шофират или работят с машини, ако получат някаква нежелана реакция с потенциален ефект върху способността за извършване на тези дейности (напр. главоболието е много често, а треморът е чест).

#### 4.8 Нежелани лекарствени реакции

##### Резюме на профила за безопасност

Най-често наблюдаваните нежелани лекарствени реакции при пациентите, лекувани с деламанид + оптимизирана основна схема (ООС) (т.е. с честота > 10 %), са гадене (32,9 %), повръщане (29,9 %), главоболие (28,4 %), нарушения и смущения на съня (28,2 %), замаяност (22,4 %), гастрит (15,9 %) и намален апетит (13,1 %).

##### Табличен списък на нежеланите реакции

Списъкът на нежеланите лекарствени реакции и честотите се базира на резултатите от 2 двойнослепи, плацебо-контролирани клинични изпитвания. Нежеланите лекарствени реакции са изброени по системо-органен клас и предпочитан термин на MedDRA. В рамките на всеки системо-органен клас, нежеланите реакции са изброени по следните категории по честота: много чести ( $\geq 1/10$ ), чести ( $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ), нечести ( $\geq 1/1\ 000$  до  $< 1/100$ ), редки ( $\geq 1/10\ 000$  до  $< 1/1\ 000$ ), много редки ( $< 1/10\ 000$ ) и с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка). При всяко групиране в зависимост от честотата, нежеланите лекарствени реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

**Таблица: Нежелани лекарствени реакции на деламанид**

Системо-органен клас	Честота много чести	Честота чести	Честота нечести
Нарушения на ендокринната система	-	Хипотиреоидизъм <sup>а</sup>	-
Нарушения на метаболизма и храненето	Намален апетит	-	-
Психични нарушения	Нарушения и смущения на съня <sup>б</sup>	Психотично разстройство <sup>в</sup> Тревожност <sup>г</sup> Депресия <sup>д</sup> Халюцинации <sup>е</sup>	-
Нарушения на нервната система	Замаяност Главоболие <sup>ж</sup>	Хипестезия Тремор	Летаргия
Сърдечни нарушения	-	Атриовентрикуларен блок първа степен Вентрикуларни екстрасистоли Палпитации	-
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	-	Дразнене в гърло	-

Системо-органен клас	Честота много чести	Честота чести	Честота нечести
Стомашно-чревни нарушения	Гадене Повръщане Гастрит <sup>3</sup>	Диспепсия	-
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	-	Мускулна слабост Мускулни спазми	-
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	-	Болка в гърдите	-
Изследвания	-	Повишен кортизол <sup>n</sup> Удължен QT - интервал на електрокардиограма	-

Термините за събитие, които представляват едно и също медицинско понятие или заболяване, са групирани заедно и съобщени като една нежелана лекарствена реакция в таблица „Нежелани лекарствени реакции на деламанид“. Предпочитаните термини, действително съобщени в двойнослепите клинични изпитвания и допринасящи за съответната нежелана лекарствена реакция, са посочени в скоби, както е изброено по-долу:

- а. Хипотиреоидизъм (хипотиреоидизъм, първичен хипотиреоидизъм)
- б. Нарушения и смущения на съня (първоначално безсъние, безсъние, нарушение на съня)
- в. Психотично разстройство (остра психоза, психотично нарушение, реактивна психоза, психотично нарушение, предизвикани от вещества)
- г. Тревожност (тревожност, тревожно разстройство, генерализирано тревожно разстройство)
- д. Депресия (разстройство на приспособяването с потиснато настроение, потиснато настроение, депресия, голяма депресия, смесено тревожно и депресивно разстройство, персистиращо депресивно разстройство, шизоафективно разстройство от депресивен тип)
- е. Халюцинации (халюцинации; слухови халюцинации; зрителни халюцинации; тактилни халюцинации; смесени халюцинации; хипнопомпични халюцинации; хипнагогични халюцинации)
- ж. Главоболие (дискомфорт в главата, главоболие, мигрена, синусово главоболие, тензионно главоболие, съдово главоболие)
- з. Гастрит (хроничен гастрит, гастрит, ерозивен гастрит)
- и. Повишен кортизол (синдром на Cushing, хиперадренкортицизъм, повишен кортизол)

#### Описание на избрани нежелани реакции

##### *Удължаване на QT - интервала на ЕКГ*

При пациентите, получаващи обща дневна доза от 200 mg деламанид в изпитванията фаза 2 и 3, средното плацебо-коригирано увеличение на QTcF спрямо изходното ниво варира съответно от 4,7 до 7,6 ms през първия месец и от 5,3 ms до 12,1 ms през втория месец. Честотата на случаите на QTcF интервал > 500 ms варира от 0,6 % (1/161) до 2,1 % (7/341) при пациентите, получаващи обща дневна доза от 200 mg деламанид, спрямо от 0 % (0/160) до 1,2 % (2/170) при пациентите, получаващи плацебо + ООС, докато случаите на промяна на QTcF спрямо изходното ниво > 60 ms варират от 3,1 % (5/161) до 10,3 % (35/341) при пациентите, които получават обща дневна доза 200 mg деламанид, спрямо от 0 % (0/160) до 7,1 % (12/170) при пациентите, които получават плацебо.

##### *Палпитации*

При пациентите, получавали деламанид + ООС в изпитвания фаза 2 и 3, честотата е 7,9 % (категория на честота - чести) в сравнение с честота от 6,7 % при пациентите, получавали плацебо + ООС.

## Педиатрична популация

Въз основа на проучване (вж. точка 5.1) при 37 педиатрични пациенти на възраст от 0 до 17 години се очаква честотата, вида и тежестта на нежеланите реакции при деца да са същите, като при възрастните.

Съобщава се за случаи на халюцинации, предимно в педиатричната популация, по време на постмаркетинговия период. Появата на халюцинации в клиничните изпитвания е честа при деца (5,4 %) и възрастни (1 %).

## Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез [национална система за съобщаване, посочена в Приложение V](#).

## **4.9 Предозиране**

Не са наблюдавани случаи на предозиране с деламанид в клиничните проучвания. Независимо от това, допълнителните клинични данни сочат, че при пациентите, получавали 200 mg два пъти дневно, т.е. общо 400 mg деламанид на ден, общият профил на безопасността е сравним с този при пациентите, получавали препоръчителната доза от 100 mg два пъти дневно. Някои от реакциите обаче се наблюдават с по-висока честота и процентът на удължаване на QT – интервала се увеличава по зависим от дозата начин. Лечението при предозиране трябва да включва незабавни мерки за отстраняване на деламанид от стомашно-чревния тракт и поддържащи грижи според необходимостта. Трябва да се провежда често ЕКГ проследяване.

## **5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА**

### **5.1 Фармакодинамични свойства**

Фармакотерапевтична група: Антимикобактериални средства, лекарства за лечение на туберкулоза, АТС код: J04AK06.

#### Механизъм на действие

Фармакологичният механизъм на действие на деламанид включва инхибиране на синтезата на компонентите на микобактериалната клетъчна стена, метокси-миколова и кето-миколова киселина. Идентифицираните метаболити на деламанид не показва антимикобактериална активност.

#### Активност срещу конкретни патогени

Деламанид не притежава *in vitro* активност срещу други бактериални видове освен микобактерии.

#### Резистентност

Предполага се, че механизмът на резистентност при микобактериите към деламанид е мутация в гените за един от 5-те коензима F420. При микобактериите честотите *in vitro* на спонтанна резистентност към деламанид са сходни с тези за изониазид и са по-високи от тези за рифампицин. Документирана е появата на резистентност към деламанид по време на лечение (вж. точка 4.4). Деламанид не показва кръстосана резистентност към някои от използваните понастоящем противотуберкулозни лекарствени продукти, с изключение на претоманид.

Проучванията *in vitro* показват кръстосана резистентност към претоманид. Това вероятно се дължи на активирането на деламаанид и претоманид чрез един и същи път.

#### Критерии за тълкуване при тестването за чувствителност

Когато се използва хранителна среда агар 7H11 за тестване на чувствителност към лекарство, препоръчителните епидемиологични гранични стойности (*epidemiological cut-off*, ECOFF) и критериите за тълкуване на резултатите за деламаанид при тестване за чувствителност са:

ECOFF: 0,016 mg/l

Клинична гранична точка:  $S \leq 0,016 \text{ mg/l}$ ;  $R > 0,016 \text{ mg/l}$

S = чувствителност; R = резистентност

#### Данни от клинични проучвания

Деламаанид е оценен в две двойнослепи, плацебо контролирани изпитвания за лечение на MDR-TB. Проведени са анализи на конверсията на култура от храчка (SCC) в модифицираната популация на всички рандомизирани пациенти, която включва пациенти, които са имали положителни култури на изходно ниво и изолатът е резистентен както към изониазид, така и към рифампицин, т.е. имат MDR-TB.

В първото изпитване (изпитване 204) 64/141 (45,4 %) от пациентите, рандомизирани да получават деламаанид 100 mg BID + ООС, и 37/125 (29,6 %) от пациентите, рандомизирани да получават плацебо (PLC) + ООС, постигат двумесечна SCC (т.е. растеж на *Mycobacterium tuberculosis* до липса на растеж през първите 2 месеца и я поддържат в продължение на повече от 1 месец) ( $p = 0,0083$ ). Времето до SCC в групата, рандомизирана на 100 mg BID, също е по-кратко, отколкото в групата, рандомизирана да получава плацебо + ООС ( $p = 0,0056$ ).

Във второто изпитване (изпитване 213) деламаанид се прилага перорално с доза 100 mg BID като допълнителна терапия към ООС в продължение на 2 месеца, последвана от 200 mg веднъж дневно в продължение на 4 месеца. Медианата на времето до SCC е 51 дни в групата на деламаанид + ООС в сравнение с 57 дни в групата на PLC + ООС ( $p = 0,0562$  с използване на стратифицираната модифицирана Peto-Peto модификация на теста с рангова сума на Gehan's Wilcoxon). Делът на пациентите, постигащи SCC (конверсия на култура от храчка) след 6-месечен период на лечение е 87,6 % (198/226) в групата на деламаанид + ООС в сравнение с 86,1 % (87/101) в групата на плацебо + ООС ( $p = 0,7131$ ).

Всички липсващи култури до времето на SCC се смятат за положителни култури в основния анализ. Проведени са два анализа за чувствителност – анализ на последно проведените наблюдения (LOCF) и анализ с помощта на методологията „bookending“ (която изисква и предишната, и следващата култура да са отрицателни, за да се припише отрицателен резултат, в противен случай се приписва положителен резултат). И двата анализа показват с 13 дни по-кратка медиана на времето до SCC в групата на деламаанид + ООС ( $p = 0,0281$  за LOCF и  $p = 0,0052$  за „bookending“).

Резистентност към деламаанид (определена като  $MIC \geq 0,2 \mu\text{g/ml}$ ) на изходно ниво е наблюдавана при 2 от 316 пациенти в изпитване 204 и при 2 от 511 пациенти в изпитване 213 (4 от 827 пациенти [0,48 %]). Резистентност към деламаанид възниква при 4 от 341 пациенти (1,2 %), рандомизирани да получават деламаанид в продължение на 6 месеца в проучване 213. Тези четирима пациенти получават само два други лекарствени продукта в допълнение към деламаанид.

#### Педиатрична популация

Фармакокинетиката, безопасността и ефикасността на деламаанид в комбинация с основна схема (ОС) са оценени в изпитване 242-12 -232 (10 дни фармакокинетично), последвано от изпитване -233 (фармакокинетично, за ефикасност и безопасност). И двете са отворени изпитвания с едно рамо, които включваха 37 пациенти с медиана на възрастта 4,55 години

(диапазон от 0,78 до 17,60 години), 25 (67,6%) са от азиатски произход и 19 (51,4%) са от женски пол.

Педиатричните пациенти са включени в четири групи:

Група 1: от 12 до 17 години (7 пациенти), група 2: от 6 до 11 години (6 пациенти), група 3: от 3 до 5 години (12 пациенти) и група 4: от 0 до 2 години (12 пациенти). Общо, средното телесно тегло на участниците на изходно ниво е 19,5 kg, а в групите 1, 2, 3 и 4 средното телесно тегло е съответно 38,4, 25,1, 14,8 и 10,3 kg.

Пациентите са имали потвърдена или вероятна инфекция с MDR-TB и е трябвало да завършат 26-седмично лечение с деламанид + OBR, последвано от OBR само, в съответствие с препоръката на СЗО. Пациентите в групите 1 и 2 са получавали филмирани таблетки. Дозата деламанид в група 1 е 100 mg два пъти дневно и 50 mg два пъти дневно в група 2. Приложените дози са по-високи от препоръчителната понастоящем, основаваща се на теглото, дозировка за педиатричната популация. Пациентите в групи 3 и 4 са получавали диспергиращи се таблетки. Тази педиатрична лекарствена форма не е биоеквивалентна на филмираните таблетки. На пациентите в група 3 са прилагани 25 mg два пъти дневно, а на пациентите в група 4 са прилагани дози 10 mg два пъти дневно и 5 mg веднъж дневно въз основа на телесното тегло. Дозите, приложени в група 4, са под препоръчителната понастоящем дозировка за педиатричната популация, основаваща се на теглото.

Направен е популационен ФК анализ на данните от 2 педиатрични изпитвания за определяне на дозите при педиатрични участници, които да осигуряват експозиции на деламанид, сходни с тези, наблюдавани при възрастни участници с MDR-TB. Данните за деца с телесно тегло под 10 kg са твърде ограничени, за да се определят дозите за тази популация пациенти.

Този лекарствен продукт е разрешен за употреба по т. нар. схема „разрешаване под условие“. Това означава, че за този продукт се очакват допълнителни данни.

Европейската агенция по лекарствата ще извършва преглед на новата информация за този лекарствен продукт поне веднъж годишно и тази КХП съответно ще се актуализира.

## **5.2 Фармакокинетични свойства**

### Абсорбция

Пероралната бионаличност на деламанид се подобрява, с около 2,7 пъти, когато се прилага с нормално хранене, в сравнение с прием на гладно. Пиковите плазмени концентрации се достигат приблизително 5 часа след прием на доза, независимо от приема на храна.

### Разпределение

Деламанид се свързва във висока степен с всички плазмени протеини, като общото свързване с протеини е  $\geq 99,5\%$ . Деламанид е с голям привиден обем на разпределение ( $V_z/F$  от 2 100 l).

### Биотрансформация

Деламанид се метаболизира основно в плазмата от албумин и в по-малка степен от CYP3A4. Пълният метаболитен профил на деламанид все още не е изяснен и съществува потенциал за лекарствени взаимодействия с други едновременно прилагани лекарствени продукти, ако бъдат открити значими неизвестни метаболити. Идентифицираните метаболити не показват антимикобактериално действие, но някои допринасят за удължаването на QTc - интервала, главно DM-6705. Концентрациите на идентифицираните метаболити прогресивно се увеличават до достигане на стационарно състояние след 6 до 10 седмици.

### Елиминиране

Деламанид се елиминира от плазмата с  $t_{1/2}$  от 30 до 38 часа. Деламанид не се екскретира в урината.

## Линейност/нелинейност

Плазмената експозиция на деламаанид се увеличава по-малко от пропорционално с увеличаване на дозата.

## Специални популации

### *Педиатрична популация*

По време на лечение с препоръчителните дози деламаанид за юноши и деца с телесно тегло поне 10 kg (вж. точка 4.2) са получени плазмени експозиции, сходни с тези при възрастни.

### *Пациенти с бъбречно увреждане*

В урината се открива по-малко от 5 % от пероралната доза на деламаанид. Изглежда, че лекото бъбречно увреждане ( $50 \text{ ml/min} < \text{CrCLN} < 80 \text{ ml/min}$ ) не оказва влияние върху експозицията на деламаанид. Поради това не се налага коригиране на дозата при пациенти с бъбречно увреждане в лека или умерена степен. Не е известно дали деламаанид и метаболитите му ще бъдат значимо отстранени чрез хемодиализа или перитонеална диализа.

### *Пациенти с чернодробно увреждане*

Не се счита за необходимо коригиране на дозата при пациенти с чернодробно увреждане в лека степен. Деламаанид не се препоръчва при пациенти с умерено до тежко чернодробно увреждане.

### *Пациенти в старческа възраст ( $\geq 65$ години)*

В клиничните проучвания не са включвани пациенти над  $\geq 65$ -годишна възраст.

## **5.3 Предклинични данни за безопасност**

Неклиничните данни не показват особен риск за хора на базата на базата на конвенционалните проучвания за генотоксичност и канцерогенен потенциал. Деламаанид и/или неговите метаболити са с потенциал да повлияват кардиологичната реполяризация чрез блокиране на hERG калиевите канали. При кучета се наблюдават пенести макрофаги в лимфоидната тъкан на различни органи по време на проучвания за токсичност при многократно прилагане. Доказано е, че тази находка е частично обратима; клиничната значимост не е известна. Проучванията за токсичност при многократно прилагане, при зайци, показват инхибиращ ефект на деламаанид и/или неговите метаболити върху кръвосъсирването, зависимо от витамин К. В репродуктивни проучвания при зайци се наблюдава ембрио-фетална токсичност при токсични за майката дози. Фармакокинетичните данни при животни показват екскретиране на деламаанид/неговите метаболити в млякото. При плъхове в период на лактация  $C_{\text{max}}$  за деламаанид е 4-пъти по-висока в млякото от тази в кръвта. В ювенилни проучвания за токсичност при плъхове всички находки, свързани с лечението с деламаанид, са в съответствие с тези, наблюдавани при възрастните животни.

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

### **6.1 Списък на помощните вещества**

Хипромелозен фталат  
Повидон (К-25)  
 $\alpha$ -токоферол рацемат  
Манитол  
Кросповидон  
Сукралоза  
Силициев диоксид, колоиден хидратиран  
Черешов микрон OT-22685  
Калциев стеарат

## **6.2 Несъвместимости**

Неприложимо.

## **6.3 Срок на годност**

4 години

## **6.4 Специални условия на съхранение**

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага и светлина.

## **6.5 Вид и съдържание на опаковката**

Блистер от алуминий/алуминий:  
48 таблетки.

## **6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне**

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

## **7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

## **8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/13/875/005

## **9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Дата на първо разрешаване: 28 април 2014 г.  
Дата на последно подновяване: 22 март 2022 г.

## **10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

<{ММ/ГГГГ}>

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

## **ПРИЛОЖЕНИЕ II**

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛИ, ОТГОВОРЕНИ ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**
- Д. КОНКРЕТНО ЗАДЪЛЖЕНИЕ ЗА ИЗПЪЛНЕНИЕ НА МЕРКИ СЛЕД РАЗРЕШАВАНЕ ЗА УПОТРЕБА ПОД УСЛОВИЕ**

## **A. ПРОИЗВОДИТЕЛИ, ОТГОВОРЕНИ ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**

Име и адрес на производителите, отговорени за освобождаване на партидите

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

R-Pharm Germany GmbH  
Heinrich-Mack-Straße 35  
89257 Illertissen  
Германия

Печатната листовка на лекарствения продукт трябва да съдържа името и адреса на производителя, отговорен за освобождаването на съответната партида.

## **B. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

## **B. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

- **Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)**

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

## **Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

- **План за управление на риска (ПУР)**

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и във всички следващи одобрени актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).
- **Допълнителни мерки за свеждане на риска до минимум**

ПРУ трябва да съгласува образователните материали с държавите-членки преди пускането на пазара.

Във всяка държава членка притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да съгласува съдържанието и формата на образователните материали с националния компетентен орган и да го въведе преди пускане на пазара.

ПРУ трябва да се увери, че всички медицински специалисти, ангажирани с предписването, отпускането, работата или прилагането на Delyba, са получили образователни материали.

**1. Образователните материали за медицински специалисти (МС) трябва да включват следните основни елементи:**

- кратка характеристика на продукта
- лекарствена резистентност
- риск от удължаване на QT - интервала
- употреба на лекарството при бременност
- употреба на лекарството при кърмене.

**2. Обучителни материали за пациентите, които да се предоставят от МС с цел подчертаване и допълване на информацията, предоставена в листовката с информация за пациента. Те трябва да включват следните елементи:**

- употреба на лекарството при бременност
- употреба на лекарството при кърмене.

#### **Д. КОНКРЕТНО ЗАДЪЛЖЕНИЕ ЗА ИЗПЪЛНЕНИЕ НА МЕРКИ СЛЕД РАЗРЕШАВАНЕ ЗА УПОТРЕБА ПОД УСЛОВИЕ**

Това е разрешение за употреба под условие и съгласно чл. 14-а от Регламент (ЕО) № 726/2004 в определения срок ПРУ трябва да изпълни следните мерки:

<b>Описание</b>	<b>Срок</b>
За допълнително проучване на употребата на деламаид при различни схеми на комбинирано лечение както и на безопасността, ПРУ трябва да изпрати резултатите от проучването „endTB (Evaluating Newly approved Drugs for multidrug-resistant TB, Оценяване на нови одобрени лекарства за ТБ с множествена лекарствена резистентност)“, рандомизирано, контролирано проучване фаза III при възрастни и юноши с туберкулоза с множествена лекарствена резистентност, провеждано от Médecins Sans Frontières, включително допълнителен анализ на данните с акцент върху оценката на деламаид, основаващ се на съгласуван план за статистически анализ.	Второ тримесечие на 2024 г.

**ПРИЛОЖЕНИЕ III**  
**ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА**

## **A. ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА**

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА  
КАРТОНЕНИ КУТИИ ЗА БЛИСТЕР ОПАКОВКИ**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Delyuba 50 mg филмирани таблетки  
деламанид

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

Всяка филмирана таблетка съдържа 50 mg деламанид

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Съдържа лактоза. Вижте листовката за допълнителна информация.

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

48 таблетки

**5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Преди употреба прочетете листовката.  
Перорално приложение

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА  
ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА  
ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ  
ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/13/875/004

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партида:

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Delyba 50 mg

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

PC  
SN  
NN

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ**

**Блистери (Al/Al)**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Delyba 50 mg филмирани таблетки  
деламанид

**2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

OTSUKA

**3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

EXP

**4. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Lot

**5. ДРУГО**

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА  
КАРТОНЕНИ КУТИИ ЗА БЛИСТЕР ОПАКОВКИ**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Delyba 25 mg диспергиращи се таблетки  
деламанид

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

Всяка диспергираща се таблетка съдържа 25 mg деламанид

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

48 диспергиращи се таблетки

**5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Преди употреба прочетете листовката.  
Перорално приложение

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА  
ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага и светлина.

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА  
ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ  
ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/13/875/005

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партида:

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Delyba 25 mg

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

PC  
SN  
NN

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ**

**Блистери (Al/Al)**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Delyba 25 mg диспергиращи се таблетки  
деламанид

**2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

OTSUKA

**3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

EXP

**4. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Lot

**5. ДРУГО**

**Б. ЛИСТОВКА**

## Листовка: информация за пациента

### **Deltyba 50 mg филмирани таблетки** деламанид (delamanid)

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. Можете да дадете своя принос като съобщите всяка нежелана реакция, която сте получили. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте края на точка 4.

**Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.**

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

#### **Какво съдържа тази листовка**

1. Какво представлява Deltyba и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Deltyba
3. Как да приемате Deltyba
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Deltyba
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

#### **1. Какво представлява Deltyba и за какво се използва**

Deltyba съдържа активното вещество деламанид, антибиотик за лечение на туберкулоза на белия дроб, причинена от бактерии, които не се унищожават от най-често използваните антибиотици за лечение на туберкулоза.

Трябва винаги да се приема заедно с други лекарства за лечение на туберкулоза.

Deltyba се използва при възрастни, юноши, деца и кърмачета, които тежат поне 10 kg.

#### **2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Deltyba**

##### **Не приемайте Deltyba**

- ако сте алергични към деламанид или някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).
- ако имате много ниски нива на албумин в кръвта.
- ако приемате лекарства, които силно увеличават активността на чернодробния ензим, наречен „CYP450 3A4“ (напр. карбамазепин – лекарство, използвано за лечение на епилепсия и предотвратяване на гърчове).

##### **Предупреждения и предпазни мерки**

Говорете с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, преди да приемете Deltyba.

Преди да започнете да приемате Deltyba, както и по време на лечението, Вашият лекар ще проверява електрическата активност на сърцето Ви с помощта на апарат за ЕКГ (електрокардиограма) (електрически запис на сърцето). Вашият лекар може да назначи кръвни изследвания за проверка на концентрацията на някои минерали, и протеини които са важни за функционирането на сърцето.

Информирайте Вашия лекар, ако имате някое от следните заболявания:

- понижени нива на албумин, калий, магнезий или калций в кръвта,
- информирани сте, че имате сърдечен проблем, като например бавен сърдечен ритъм (брадикардия) или анамнеза за сърдечен инфаркт (инфаркт на миокарда),
- заболяване, наречено синдром на вроден удължен QT - интервал, тежко сърдечно заболяване или проблеми със сърдечния ритъм,
- чернодробно или тежко бъбречно заболяване.

### **Деца и юноши**

Delyba не е подходящ за деца с телесно тегло под 10 kg, тъй като липсват достатъчно данни при тези пациенти за определяне на необходимите дози.

### **Други лекарства и Delyba**

Трябва да кажете на Вашия лекар, ако:

- приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства.
- приемате лекарства за лечение на нарушен сърдечен ритъм (напр. амиодарон, дизопирамид, дофетилид, ибутилид, прокаинамид, хинидин, хидрохинидин, соталол).
- приемате лекарства за лечение на психози (напр. фенотиазини, сертиндол, султоприд, хлорпромазин, халоперидол, мезоридазин, пимозид или тиоридазин) или депресия.
- приемате някои антимикробни лекарства (напр. еритромицин, кларитромицин, моксифлоксацин, спарфлоксацин, бедахилин или пентамидин).
- приемате противогъбични лекарства на базата на триазол (напр. флуконазол, итраконазол, вориконазол).
- приемате някои лекарства за лечение на алергични реакции (напр. терфенадин, астемизол, мизоластин).
- приемате някои лекарства за лечение на малария (напр. халофантрин, хинин, хлорохин, артезунат/амодиаквин, дихидроартемизинин/пипераквин).
- приемате някое от следните: цизаприд (използва се за лечение на стомашни смущения), дроперидол (използва се против повръщане и мигрена), домперидон (използва се срещу гадене и повръщане), бепридил (използва се за лечение на някои сърдечни заболявания), дифеманил (използва се за лечение на стомашни нарушения или прекомерно потене), пробукол (намалява нивото на холестерол в кръвта), левометадил или метадон (използва се за лечение на опиатна зависимост), винка алкалоиди (противоракови лекарства) или арсенов триоксид (използва се за лечение на някои типове левкемия).
- приемате лекарства за HIV, съдържащи лопинавир/ритонавир или саквинавир.

Може да сте изложени на по-висок риск от опасни промени на сърдечния ритъм.

### **Бременност и кърмене**

Delyba може да навреди на плода. Обикновено, употребата по време на бременност не се препоръчва.

Важно е да информирате Вашия лекар, ако сте бременна, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност. Вашият лекар ще разгледа ползите за Вас и рисковете за Вашето дете от приема на Delyba, докато сте бременна.

Не е известно дали деламанид преминава в кърмата. Кърменето не се препоръчва по време на лечение с Delyba.

### **Шофиране и работа с машини**

Очаква се Delyba да повлиява в умерена степен способността за шофиране и работа с машини. Ако получите някакви нежелани реакции, които може да повлияят способността Ви за концентрация и реакция, не шофирайте и не работете с машини.

### **Delyba 50 mg филмирани таблетки съдържат лактоза като монохидрат.**

Ако Вашият лекар Ви е казал, че имате непоносимост към някои захари, свържете се с него, преди да приемете това лекарство.

### 3. Как да приемате Delyba

Винаги приемайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Препоръчителната доза, съгласно указанията на Вашия лекар, е:

Възрастни, юноши и деца с телесно тегло 50 kg или повече: две филмирани таблетки от 50 mg, приемани два пъти дневно (сутрин и вечер) в продължение на 24 седмици.

Деца с телесно тегло 30 kg или повече и под 50 kg: една филмирана таблетка от 50 mg, приемана два пъти дневно в продължение на 24 седмици.

За деца с телесно тегло под 30 kg вижте листовката на Delyba 25 mg диспергиращи се таблетки.

Филмираните таблетки трябва да се приемат по време на или веднага след хранене. Таблетките трябва да се гълтат с вода.

#### **Ако сте приели повече от необходимата доза Delyba**

Ако сте приели повече таблетки от предписаната Ви доза, незабавно се свържете с Вашия лекар или местната болница. Не забравяйте да вземете опаковката с Вас, за да е ясно какво лекарство сте приели.

#### **Ако сте пропуснали да приемете Delyba**

Ако пропуснете доза, приемете я веднага щом се сетите. Ако обаче е почти време за следващата доза, не приемайте пропуснатата доза.

Не вземайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата таблетка.

#### **Ако сте спрели приема на Delyba**

**НЕ** спирайте приема на таблетките, освен ако Вашият лекар не Ви е казал да го направите. Прекалено ранното спиране позволява на бактериите да се възстановят и да станат резистентни към деламанид.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

### 4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

**Нежелани реакции, съобщавани много често (може да засегнат повече от 1 на 10 души)** при клинични проучвания с Delyba, са:

- намален апетит
- нарушен сън
- усещане за замаяност
- гадене
- главоболие
- възпаление на стомаха (гастрит)
- повръщане

**Нежелани реакции, съобщавани често (може да засегнат до 1 на 10 души)** при клинични проучвания с Delyba, са:

- болка в гърдите
- намалена функция на щитовидната жлеза (хипотиреозидизъм)

- нарушение на сърдечния ритъм, който предразполага към припадък, замаяност и сърцебиене (удължен QT-интервал на електрокардиограмата)
- депресия
- чувство на тревожност (тревожност)
- халюцинации (виждане, чуване или усещане на неща, които не съществуват)\*
- нарушение на сърдечния ритъм (атриовентрикуларен блок първа степен)
- лошо храносмилане (диспепсия)
- неправилен сърдечен ритъм (камерни екстрасистоли)
- мускулна слабост
- мускулни спазми
- изтръпване, намалено усещане в ръцете и/или краката (хипестезия)
- сърцебиене (палпитации)
- повишаване на нивото на кортизол в кръвта
- треперене (често на ръцете) (тремор)
- признаци на психоза: загуба на контакт с реалността, като например чуване на гласове или виждане на неща, които не съществуват
- дразнене на гърлото

\*Случаите са съобщавани предимно при деца.

**Нежеланите реакции, съобщавани нечесто (може да засегнат до 1 на 100 души) при клинични проучвания с Delyba, са:**

- липса на енергия (летаргия)

#### **Съобщаване на нежелани реакции**

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва и всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез **националната система за съобщаване**, посочена в [Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

## **5. Как да съхранявате Delyba**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка или блистера след „Годен до:/EXP“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

## **6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация**

### **Какво съдържат Delyba 50 mg филмирани таблетки**

- Една филмирана таблетка съдържа 50 mg от активното вещество деламанид.
- Други съставки: хипромелозен фталат, повидон,  $\alpha$ -токоферол рацемат, микрокристална целулоза, натриев нишестен глюколат, кармелоза калций, колоиден хидратиран силициев диоксид, магнезиев стеарат, лактоза монохидрат, хипромелоза, макрогол 8000, титанов диоксид, талк, железен оксид (E172).

**Как изглеждат Delyba 50 mg филмирани таблетки и какво съдържа опаковката**  
Delyba 50 mg филмирани таблетки са кръгли и жълти.

Delyba се доставя в опаковки от 48 филмирани таблетки в блистери от алуминий/алуминий.

### **Притежател на разрешението за употреба и производител**

**Притежател на разрешението за употреба:**

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

**Производител:**

R-Pharm Germany GmbH  
Heinrich-Mack-Straße 35  
89257 Illertissen  
Германия

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

#### **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 Pharmaceutical S.A.  
Tel: +34 93 208 10 20

#### **FR**

Otsuka Pharmaceutical France SAS  
Tél. : +33 (0)1 47 08 00 00

#### **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

**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

**RO**

Ewopharma România SRL  
Tel.: +40 (0)21 260 13 44; +40 (0)21 260 14 07

**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 (XI)**

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

**Дата на последно преразглеждане на листовката <{MM/ГГГГ}>.**

Това лекарство е разрешено за употреба по т. нар. схема „разрешаване под условие“. Това означава, че за лекарството се очакват допълнителни данни.

Европейската агенция по лекарствата ще извършва преглед на новата информация за лекарството поне веднъж годишно и тази листовка съответно ще се актуализира.

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата: <http://www.ema.europa.eu>. Посочени са също линкове към други уебсайтове, където може да се намери информация за редки заболявания и лечения.

## Листовка: информация за пациента

### **Deltyba 25 mg диспергиращи се таблетки** деламанид (delamanid)

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. Можете да дадете своя принос като съобщите всяка нежелана реакция, която сте получили. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте края на точка 4.

**Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.**

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

#### **Какво съдържа тази листовка**

1. Какво представлява Deltyba и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Deltyba
3. Как да приемате Deltyba
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Deltyba
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

#### **1. Какво представлява Deltyba и за какво се използва**

Deltyba съдържа активното вещество деламанид, антибиотик за лечение на туберкулоза на белия дроб, причинена от бактерии, които не се унищожават от най-често използваните антибиотици за лечение на туберкулоза.

Трябва винаги да се приема заедно с други лекарства за лечение на туберкулоза.

Deltyba се използва при възрастни, юноши, деца и кърмачета, които тежат поне 10 kg.

#### **2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Deltyba**

##### **Не приемайте Deltyba**

- ако сте алергични към деламанид или някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка б).
- ако имате много ниски нива на албумин в кръвта.
- ако приемате лекарства, които силно увеличават активността на чернодробния ензим, наречен „СYP450 3A4“ (напр. карбамазепин – лекарство, използвано за лечение на епилепсия и предотвратяване на гърчове).

##### **Предупреждения и предпазни мерки**

Говорете с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, преди да приемете Deltyba.

Преди да започнете да приемате Deltyba, както и по време на лечението, Вашият лекар ще проверява електрическата активност на сърцето Ви с помощта на апарат за ЕКГ (електрокардиограма) (електрически запис на сърцето). Вашият лекар може да назначи кръвни изследвания за проверка на концентрацията на някои минерали, и протеини които са важни за функционирането на сърцето.

Информирайте Вашия лекар, ако имате някое от следните заболявания:

- понижени нива на албумин, калий, магнезий или калций в кръвта,
- информирани сте, че имате сърдечен проблем, като например бавен сърдечен ритъм (брадикардия) или анамнеза за сърдечен инфаркт (инфаркт на миокарда),
- заболяване, наречено синдром на вроден удължен QT - интервал, тежко сърдечно заболяване или проблеми със сърдечния ритъм,
- чернодробно или тежко бъбречно заболяване.

### **Деца и юноши**

Delyba не е подходящ за деца с телесно тегло под 10 kg, тъй като липсват достатъчно данни при тези пациенти за определяне на необходимите дози.

### **Други лекарства и Delyba**

Трябва да кажете на Вашия лекар, ако:

- приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства.
- приемате лекарства за лечение на нарушен сърдечен ритъм (напр. амиодарон, дизопирамид, дофетилид, ибутилид, прокаинамид, хинидин, хидрохинидин, соталол).
- приемате лекарства за лечение на психози (напр. фенотиазини, сертиндол, султоприд, хлорпромазин, халоперидол, мезоридазин, пимозид или тиоридазин) или депресия.
- приемате някои антимикуробни лекарства (напр. еритромицин, кларитромицин, моксифлоксацин, спарфлоксацин, бедахилин или пентамидин).
- приемате противогъбични лекарства на базата на триазол (напр. флуконазол, итраконазол, вориконазол).
- приемате някои лекарства за лечение на алергични реакции (напр. терфенадин, астемизол, мизоластин).
- приемате някои лекарства за лечение на малария (напр. халофантрин, хинин, хлорохин, артезунат/амодиаквин, дихидроартемизинин/пипераквин).
- приемате някое от следните: цизаприд (използва се за лечение на стомашни смущения), дроперидол (използва се против повръщане и мигрена), домперидон (използва се срещу гадене и повръщане), бепридил (използва се за лечение на някои сърдечни заболявания), дифеманил (използва се за лечение на стомашни нарушения или прекомерно потене), пробукол (намалява нивото на холестерол в кръвта), левометадил или метадон (използва се за лечение на опиатна зависимост), винка алкалоиди (противоракови лекарства) или арсенов триоксид (използва се за лечение на някои типове левкемия).
- приемате лекарства за HIV, съдържащи лопинавир/ритонавир или саквинавир.

Може да сте изложени на по-висок риск от опасни промени на сърдечния ритъм.

### **Бременност и кърмене**

Delyba може да навреди на плода. Обикновено, употребата по време на бременност не се препоръчва.

Важно е да информирате Вашия лекар, ако сте бременна, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност. Вашият лекар ще разгледа ползите за Вас и рисковете за Вашето дете от приема на Delyba, докато сте бременна.

Не е известно дали деламанид преминава в кърмата. Кърменето не се препоръчва по време на лечение с Delyba.

### **Шофиране и работа с машини**

Очаква се Delyba да повлиява в умерена степен способността за шофиране и работа с машини. Ако получите някакви нежелани реакции, които може да повлияят способността Ви за концентрация и реакция, не шофирайте и не работете с машини.

### 3. Как да приемате Delyba

Винаги приемайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Препоръчителната доза, съгласно указанията на Вашия лекар, е:

Деца с телесно тегло 20 kg или повече и под 30 kg: две 25 mg диспергиращи се таблетки сутринта и една 25 mg диспергираща се таблетка вечерта.

Деца с телесно тегло 10 kg или повече и под 20 kg: една 25 mg диспергираща се таблетка сутринта и една 25 mg диспергираща се таблетка вечерта.

За деца с телесно тегло 30 kg или повече вижте листовката на Delyba 50 mg филмирани таблетки.

Диспергиращите се таблетки трябва да се приемат по време на или непосредствено след хранене.

Поставете 25 mg диспергиращата(ите) се таблетка(и) в стъклена или порцеланова чаша. Налейте в чашата от 10 до 15 ml вода (приблизително 1 супена лъжица) на всяка 25 mg диспергираща се таблетка. Изчакайте, докато диспергиращата(ите) се таблетка(и) се разтвори(ят) напълно (приблизително 30 секунди) и внимателно завъртете, за да се получи еднородна суспензия. Получената белезникава суспензия трябва да се погълне веднага. След това в чашата трябва да се добавят допълнителни 10 до 15 ml вода (приблизително 1 супена лъжица) на всяка 25 mg диспергираща се таблетка, да се завърти внимателно, за да се гарантира, че възможното останало количество от суспензията е разтворено, и получената суспензия също трябва да се погълне веднага.

#### **Ако сте приели повече от необходимата доза Delyba**

Ако сте приели повече таблетки от предписаната Ви доза, незабавно се свържете с Вашия лекар или местната болница. Не забравяйте да вземете опаковката с Вас, за да е ясно какво лекарство сте приели.

#### **Ако сте пропуснали да приемете Delyba**

Ако пропуснете доза, приемете я веднага щом се сетите. Ако обаче е почти време за следващата доза, не приемайте пропуснатата доза.

Не вземайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата таблетка.

#### **Ако сте спрели приема на Delyba**

**НЕ** спирайте приема на таблетките, освен ако Вашият лекар не Ви е казал да го направите. Прекалено ранното спиране позволява на бактериите да се възстановят и да станат резистентни към деламанид.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

### 4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

**Нежелани реакции, съобщавани много често (може да засегнат повече от 1 на 10 души)** при клинични проучвания с Delyba, са:

- намален апетит
- нарушен сън
- усещане за замаяност
- гадене

- главоболие
- възпаление на стомаха (гастрит)
- повръщане

**Нежелани реакции, съобщавани често (може да засегнат до 1 на 10 души) при клинични проучвания с Delyba, са:**

- болка в гърдите
- намалена функция на щитовидната жлеза (хипотиреоидизъм)
- нарушение на сърдечния ритъм, който предразполага към припадък, замаяност и сърцебиене (удължен QT - интервал на електрокардиограмата)
- депресия
- чувство на тревожност (тревожност)
- халюцинации (виждане, чуване или усещане на неща, които не съществуват)\*
- нарушение на сърдечния ритъм (атриовентрикуларен блок първа степен)
- лошо храносмилане (диспепсия)
- неправилен сърдечен ритъм (камерни екстрасистоли)
- мускулна слабост
- мускулни спазми
- изтръпване, намалено усещане в ръцете и/или краката (хипестезия)
- сърцебиене (палпитации)
- повишаване на нивото на кортизол в кръвта
- треперене (често на ръцете) (тремор)
- признаци на психоза: загуба на контакт с реалността, като например чуване на гласове или виждане на неща, които не съществуват
- дразнене на гърлото

\*Случаите са съобщавани предимно при деца.

**Нежеланите реакции, съобщавани нечесто (може да засегнат до 1 на 100 души) при клинични проучвания с Delyba, са:**

- липса на енергия (летаргия)

### **Съобщаване на нежелани реакции**

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва и всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез [националната система за съобщаване](#), посочена в [Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

## **5. Как да съхранявате Delyba**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка или блистера след „Годен до:/EXP“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага и светлина.

Не изхвърляте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

## 6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

### Какво съдържат Delyba 25 mg диспергиращи се таблетки

- Една диспергираща се таблетка съдържа 25 mg от активното вещество деламанид.
- Други съставки: хипромелозен фталат, повидон (К-25),  $\alpha$ -токоферол рацемат, манитол, кросповидон, сукралоза, колоиден хидратиран силициев диоксид, черешов микрон OT-22685, калциев стеарат.

### Как изглеждат Delyba 25 mg диспергиращи се таблетки и какво съдържа опаковката

Delyba 25 mg диспергиращи се таблетки са кръгли и бели до почти бели.

Delyba се доставя в опаковки от 48 диспергиращи се таблетки в блистери от алуминий/алуминий.

### Притежател на разрешението за употреба и производител

#### Притежател на разрешението за употреба:

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

#### Производител:

R-Pharm Germany GmbH  
Heinrich-Mack-Straße 35  
89257 Illertissen  
Германия

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

#### BE

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

#### LT

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

#### BG

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

#### LU

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

#### CZ

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

#### HU

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

#### DK

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

#### MT

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

#### DE

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

#### NL

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

#### EE

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

#### NO

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

**EL**

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

**ES**

Otsuka Pharmaceutical S.A.  
Tel: +34 93 208 10 20

**FR**

Otsuka Pharmaceutical France SAS  
Tél. : +33 (0)1 47 08 00 00

**HR**

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

**IE**

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

**IS**

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

**IT**

Otsuka Pharmaceutical Italy S.r.l.  
Tel: +39 (0)2 00632710

**CY**

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

**LV**

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

**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**

Ewopharma România SRL  
Tel.: +40 (0)21 260 13 44; +40 (0)21 260 14 07

**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 (XI)**

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

**Дата на последно преразглеждане на листовката <{MM/TTGG}>.**

Това лекарство е разрешено за употреба по т. нар. схема „разрешаване под условие“. Това означава, че за лекарството се очакват допълнителни данни.

Европейската агенция по лекарствата ще извършва преглед на новата информация за лекарството поне веднъж годишно и тази листовка съответно ще се актуализира.

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата: <http://www.ema.europa.eu>. Посочени са също линкове към други уебсайтове, където може да се намери информация за редки заболявания и лечения.