

**PŘÍLOHA I**  
**SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU**

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod 4.8.

## 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Deltyba 50 mg potahované tablety

## 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna potahovaná tableta obsahuje delamanidum 50 mg.

Pomocná látka se známým účinkem

Jedna potahovaná tableta obsahuje 100 mg monohydrátu laktosy.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

## 3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta (tableta)

Kulatá žlutá potahovaná tableta o průměru 11,7 mm, na jedné straně s vyraženými textem „DLM“ a číslicí „50“.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Deltyba je indikován k léčbě plicní multirezistentní tuberkulózy (MDR-TB) u dospělých, dospívajících a dětí s tělesnou hmotností alespoň 10 kg v rámci vhodného kombinovaného léčebného režimu v případech, kdy nelze účinný léčebný režim sestavit jinak vzhledem k rezistenci nebo snášenlivosti (viz body 4.2, 4.4 a 5.1).

Je nutno dbát oficiálních doporučení týkajících se správného použití antibakteriálních látek.

### 4.2 Dávkování a způsob podání

Léčba delamanidem má být zahájena a monitorována lékařem se zkušeností s léčbou multirezistentní bakterie *Mycobacterium tuberculosis*.

Delamanid musí být v léčbě multirezistentní tuberkulózy (MDR-TB) vždy podáván v rámci vhodného kombinovaného léčebného režimu (viz body 4.4 a 5.1).

Léčba vhodným kombinovaným režimem musí podle pokynů Světové zdravotnické organizace pokračovat i po skončení 24. týdne léčby delamanidem.

Doporučuje se podávat delamanid v režimu přímo sledované terapie (directly observed therapy, DOT).

#### Dávkování

##### *Dospělí*

Doporučená dávka pro dospělé je 100 mg dvakrát denně po dobu 24 týdnů.

### *Dospívající a děti*

Pediatrickí pacienti s tělesnou hmotností

- $\geq 30$  až  $< 50$  kg: doporučená dávka je 50 mg dvakrát denně po dobu 24 týdnů
- $\geq 50$  kg: doporučená dávka je 100 mg dvakrát denně po dobu 24 týdnů

Dávkování u pacientů s tělesnou hmotností pod 30 kg viz souhrn údajů o přípravku pro přípravek Delyba 25 mg dispergovatelné tablety.

### *Starší pacienti (nad 65 let věku)*

Nejsou dostupné žádné údaje pro starší pacienty.

### *Porucha funkce ledvin*

U pacientů s lehkou až středně těžkou poruchou funkce ledvin není potřebná žádná úprava dávkování. Údaje o použití delamanidu u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin nejsou k dispozici a jeho použití se nedoporučuje (viz body 4.4 a 5.2).

### *Porucha funkce jater*

U pacientů s lehkou poruchou funkce jater není nezbytná žádná úprava dávkování. Podávání delamanidu pacientům se středně těžkou až těžkou poruchou funkce jater se nedoporučuje (viz body 4.4 a 5.2).

### *Pediatrická populace*

Bezpečnost a účinnost přípravku Delyba u dětí s tělesnou hmotností pod 10 kg nebyly dosud stanoveny. V současnosti dostupné údaje jsou popsány v bodech 4.8, 5.1 a 5.2, ale na jejich základě nelze doporučit dávkování.

### Způsob podání

Perorální podání.

Delamanid se užívá spolu s jídlem.

## **4.3 Kontraindikace**

- Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.
- Hladina albuminu v séru  $< 2,8$  g/dl (viz bod 4.4 týkající se použití u pacientů s hladinou albuminu v séru  $\geq 2,8$  g/dl).
- Souběžné užívání léčivých přípravků, které jsou silnými induktory CYP3A4 (např. karbamazepin).

## **4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití**

Údaje o léčbě delamanidem trvající déle než 24 po sobě následujících týdnů nejsou k dispozici (viz bod 4.2).

Nejsou k dispozici žádné klinické údaje o používání delamanidu k léčbě

- mimoplicní tuberkulózy (např. tuberkulózy centrální nervové soustavy, kostí)
- infekcí způsobených jinými mykobakteriálními druhy než komplexem *M. tuberculosis*
- latentní infekce bakterií *M. tuberculosis*

Nejsou k dispozici žádné klinické údaje o používání delamanidu v rámci kombinovaných režimů užívaných k léčbě infekce *M. tuberculosis* citlivým na léky.

### Rezistence na delamanid

Delamanid musí být používán pouze ve vhodném kombinovaném režimu pro léčbu MDR-TB podle pokynů Světové zdravotnické organizace, aby nedošlo k rozvoji rezistence na delamanid.

## Prodloužení intervalu QT

U pacientů léčených delamanidem bylo pozorováno prodloužení intervalu QT. Toto prodloužení se v prvních 6 až 10 týdnech léčby s časem pomalu zvětšuje a poté zůstává stálé. Prodloužení intervalu QTc velmi úzce koreluje s hlavním metabolitem delamanidu DM-6705. Tvorbu a metabolismus DM-6705 regulují plazmatický albumin a CYP3A4 (viz bod Zvláštní upozornění níže).

### *Obecná doporučení*

Před zahájením léčby delamanidem a jednou měsíčně během celé léčby delamanidem se doporučuje EKG vyšetření. Jestliže je buď před podáním první dávky delamanidu nebo během léčby delamanidem zjištěn QTcF > 500 ms, léčba delamanidem nemá být zahájena nebo má být přerušena. Jestliže délka intervalu QTc při léčbě pacientů mužského/ženského pohlaví delamanidem překročí 450/470 ms, je nutno u těchto pacientů častěji monitorovat EKG. Také se doporučuje zjistit výchozí koncentrace elektrolytů v séru, např. draslíku, a pokud jsou abnormální, provést jejich korekci.

### Zvláštní upozornění

#### *Kardiální rizikové faktory*

Léčba delamanidem nemá být zahajována u pacientů s následujícími rizikovými faktory, pokud se nepředpokládá, že možné přínosy podávání delamanidu převyšují potenciální rizika. U těchto pacientů je nutno po celou dobu léčby delamanidem velmi často monitorovat EKG.

- Známé vrozené prodloužení intervalu QTc nebo jakýkoli klinický stav, o němž je známo, že prodloužuje interval QTc, nebo QTc > 500 ms.
- Anamnéza symptomatických srdečních arytmií nebo klinicky relevantní bradykardie.
- Jakékoli srdeční onemocnění, které představuje predispozici k arytmií, jako jsou například závažná hypertenze, hypertrofie levé srdeční komory (včetně hypertrofické kardiomyopatie) nebo městnavé srdeční selhání, provázené sníženou ejekční frakcí levé srdeční komory.
- Poruchy elektrolytů, zejména hypokalemie, hypokalcemie nebo hypomagnesemie.
- Užívání léčivých přípravků způsobujících prodloužení intervalu QTc. Mezi tyto přípravky (mimo jiné) patří:
  - Antiarytmika (např. amiodaron, disopyramid, dofetilid, ibutilid, prokainamid, chinidin, hydrochinidin, sotalol).
  - Neuroleptika (např. fenothiaziny, sertindol, sultoprid, chlorpromazin, haloperidol, mesoridazin, pimozid nebo thioridazin), antidepressiva.
  - Některé antimikrobiální přípravky, například:
    - makrolidy (např. erythromycin, klarithromycin)
    - moxifloxacin, sparfloxacin (informace o užívání s jinými fluorochinolony viz bod 4.4)
    - bedachilin
    - triazolová antimykotika
    - pentamidin
    - sachinavir
  - Některá antihistaminika bez sedativních účinků (např. terfenadin, astemizol, mizolastin).
  - Některá antimalarika s potenciálem prodloužení intervalu QT (např. halofantrin, chinin, chlorochin, artesunát/amodiachin, artemether/piperachin).
- Cisaprid, droperidol, domperidon, bepridil, difemanil, probukol, levomethadyl, methadon, alkaloidy izolované z rostlin rodu *Vinca*, oxid arsenitý.

#### *Hypalbuminemie*

V klinické studii byla u pacientů léčených delamanidem přítomnost hypalbuminemie spojena se zvýšeným rizikem prodloužení intervalu QTc. Delamanid je kontraindikován u pacientů s hladinou albuminu < 2,8 g/dl (viz bod 4.3). U pacientů, kteří začínají užívat delamanid při hodnotě sérového albuminu < 3,4 g/dl nebo u kterých dojde k poklesu hladiny sérového albuminu do tohoto rozmezí během léčby, je nutno velmi často sledovat EKG po celou dobu léčby delamanidem.

#### *Souběžné podávání se silnými inhibitory CYP3A4*

Souběžné podávání delamanidu se silným inhibitorem CYP3A4 (lopinavir/ritonavirem) bylo spojeno s 30 % zvýšením expozice metabolitu DM-6705, které bývá spojováno s prodloužením intervalu QTc. Proto pokud je považováno za nezbytné souběžné podávání delamanidu s jakýmkoli silným inhibitorem CYP3A4, doporučuje se velmi časté monitorování EKG po celou dobu léčby delamanidem.

#### *Souběžné podávání delamanidu s chinolony*

Prodloužení QTcF nad 60 ms bylo ve všech případech spojeno se souběžným užíváním fluorchinolonu. Proto pokud je souběžné podávání přípravku za účelem vytvoření odpovídajícího režimu léčby MDR-TB považováno za nezbytné, doporučuje se velmi časté monitorování EKG po celou dobu léčby delamanidem.

#### Porucha funkce jater

Podávání přípravku Deltyba pacientům se středně těžkou až těžkou poruchou funkce jater se nedoporučuje (viz body 4.2 a 5.2).

#### Porucha funkce ledvin

Údaje o použití delamanidu u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin nejsou k dispozici a jeho použití se nedoporučuje (viz body 4.2 a 5.2).

#### Pomocné látky

Potahované tablety přípravku Deltyba obsahují laktosu. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktosy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukosy a galaktosy nemají tento přípravek užívat.

### **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

#### Vliv jiných léčivých přípravků na delamanid

##### *Induktory cytochromu P450 3A4*

Klinické studie lékových interakcí u zdravých subjektů ukázaly, že po 15 dnech podávání delamanidu (200 mg denně) spolu se silným induktorem cytochromu P450 (CYP) 3A4 (rifampicin 300 mg denně) došlo ke snížení expozice delamanidu až o 45 %. Při podávání slabého induktoru efavirenzu v dávce 600 mg denně po dobu 10 dní v kombinaci se 100 mg delamanidu dvakrát denně nebylo pozorováno žádné klinicky významné snížení expozice delamanidu.

##### *Léčivé přípravky proti HIV*

V klinické studii lékových interakcí u zdravých subjektů byl delamanid podáván samostatně (100 mg dvakrát denně) a spolu s tenofovir-disoproxilem (245 mg denně) nebo lopinavirem/ritonavirem (400/100 mg denně) po dobu 14 dní a s efavirenzem po dobu 10 dní (600 mg denně). Spolu s léčivými přípravky proti HIV tenofovir-disoproxilem a efavirenzem zůstávala expozice delamanidu nezměněna (rozdíl < 25 %), byla však mírně zvýšena při podávání kombinací léčivých přípravků proti HIV obsahujících lopinavir/ritonavir.

#### Vliv delamaniduna jiné léčivé přípravky

Podle studií *in vitro* delamanid nezpůsobil inhibici izozymů CYP450.

Podle studií *in vitro* delamanid a jeho metabolity neovlivňovaly transportéry MDR1(p-gp) BCRP, OATP1, OATP3, OCT1, OCT2, OATP1B1, OATP1B3 a BSEP při koncentracích přibližně 5 až 20násobně vyšších než  $C_{max}$  v ustáleném stavu. Protože však tyto koncentrace ve střevě mohou být potenciálně mnohem vyšší než tyto násobky  $C_{max}$ , existuje možnost, že delamanid může mít vliv na tyto transportéry.

### *Antituberkulotika*

V klinické studii lékových interakcí u zdravých subjektů byl delamanid podáván samostatně (200 mg denně) a spolu s rifampicinem/isoniazidem/pyrazinamidem (300/720/1 800 mg denně) nebo s ethambutolem (1 100 mg denně) po dobu 15 dní. Expozice souběžně podávaným antituberkulotikům (rifampicin [R]/ isoniazid [H]/ pyrazinamid [Z]) nebyla ovlivněna. Souběžné podávání s delamanidem signifikantně zvyšovalo plazmatické koncentrace ethambutolu v ustáleném stavu přibližně o 25 %; klinický význam této skutečnosti není známý.

### *Léčivé přípravky proti HIV*

V klinické studii lékových interakcí u zdravých subjektů byl delamanid podáván po dobu 14 dní samostatně (100 mg dvakrát denně) a spolu s tenofovir- disoproxilem (245 mg denně), lopinavirem/ritonavirem (400/100 mg denně) a po dobu 10 dní spolu s efavirenzem (600 mg denně). Delamanid podávaný v kombinaci s léky proti HIV tenofovir- disoproxilem, lopinavirem/ritonavirem a efavirenzem neměl vliv na expozici těmto léčivým přípravkům.

### *Léčivé přípravky, které mohou prodlužovat interval QTc*

Při podávání delamanidu pacientům, kteří již užívají léčivé přípravky spojované s prodloužením intervalu QT, je nutná opatrnost (viz bod 4.4). Souběžné podávání moxifloxacinu a delamanidu pacientům s MDR-TB nebylo studováno. Podávání moxifloxacinu pacientům léčeným delamanidem se nedoporučuje.

## **4.6 Fertilita, těhotenství a kojení**

### Těhotenství

Neexistují žádné nebo jen omezené údaje o podávání delamanidu těhotným ženám. Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3).

Podávání přípravku Deltyba se v těhotenství a u žen v reprodukčním věku, které nepoužívají antikoncepci, nedoporučuje.

### Kojení

Není známo, zda se delamanid / jeho metabolity vylučují do lidského mateřského mléka. Dostupné farmakokinetické/toxikologické údaje u zvířat prokázaly vylučování delamanidu a/nebo jeho metabolitů do mléka (podrobnosti viz bod 5.3). Riziko pro kojené dítě nelze vyloučit. Doporučuje se, aby ženy během léčby přípravkem Deltyba nekojily.

### Fertilita

Přípravek Deltyba neměl žádný vliv na fertilitu samců nebo samic zvířat (viz bod 5.3). Nejsou k dispozici žádné klinické údaje o vlivu delamanidu na fertilitu u člověka.

## **4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje**

Očekává se, že Deltyba má mírný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Pacientům je třeba doporučit, aby neřídili ani neobsluhovali stroje, jestliže se u nich vyskytne jakýkoli nežádoucí účinek s možným vlivem na vykonávání těchto činností (tj. bolest hlavy je velmi častá a třes je častý).

## **4.8 Nežádoucí účinky**

### Shrnutí profilu bezpečnosti

Nejčastěji pozorovanými nežádoucími účinky léků (tj. incidence > 10 %) u pacientů léčených delamanidem + optimalizovaným základním režimem (OBR) jsou nauzea (32,9 %), zvracení (29,9 %), bolest hlavy (28,4 %), poruchy spánku (28,2 %), závratě (22,4 %), gastritida (15,9 %) a snížená chuť k jídlu (13,1 %).

## Tabulkový přehled nežádoucích účinků

Seznam nežádoucích účinků a frekvence jejich výskytu jsou odvozeny z výsledků dvou dvojitě zaslepených a placebem kontrolovaných klinických hodnocení. Nežádoucí účinky jsou uvedeny podle tříd orgánových systémů a preferovaných termínů podle MedDRA. V každé třídě orgánových systémů jsou nežádoucí účinky uvedeny v kategoriích frekvencí velmi časté ( $\geq 1/10$ ); časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ), méně časté ( $\geq 1/1\ 000$  až  $\leq 1/100$ ); vzácné ( $\geq 1/10\ 000$  až  $\leq 1/1\ 000$ ); velmi vzácné ( $\leq 1/10\ 000$ ); není známo (z dostupných údajů nelze určit). V každé skupině frekvencí jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

**Tabulka: Nežádoucí účinky delamanidu**

<b>Třída orgánových systémů</b>	<b>Frekvence velmi časté</b>	<b>Frekvence časté</b>	<b>Frekvence méně časté</b>
Endokrinní poruchy	-	Hypotyreóza <sup>a</sup>	-
Poruchy metabolismu a výživy	Snížená chuť k jídlu	-	-
Psychiatrické poruchy	Poruchy spánku <sup>b</sup>	Psychotická porucha <sup>c</sup> Úzkost <sup>d</sup> Deprese <sup>e</sup> Halucinace <sup>f</sup>	-
Poruchy nervového systému	Závratě Bolest hlavy <sup>g</sup>	Hypestezie Třes	Letargie
Srdeční poruchy	-	Atrioventrikulární blokáda prvního stupně Komorové extrasystoly Palpitace	-
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	-	Podráždění hrdla	-
Gastrointestinální poruchy	Nauzea Zvracení Gastritida <sup>h</sup>	Dyspepsie	-
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	-	Svalová slabost Svalové spasmy	-
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	-	Bolest na hrudi	-
Vyšetření	-	Zvýšená hladina kortisolu <sup>i</sup> Prodloužený QT interval na EKG	-

Termíny příhod, které předatavují z lékařského hlediska totožné příhody či stavy byly v tabulce „Nežádoucí účinky delamanidu“ seskupeny a hlášeny jako jeden nežádoucí účinek. Preferované termíny hlášené ve dvojitě zaslepených klinických studiích a přispívající k relevantnímu nežádoucímu účinku jsou uvedeny v závorkách:

- Hypotyreóza (hypotyreóza, primární hypotyreóza)
- Poruchy spánku (časná insomnie, insomnie, poruchy spánku)
- Psychotická porucha (akutní psychóza, psychotická porucha, reaktivní psychóza, psychotická porucha vyvolaná návykovými látkami)
- Úzkost (úzkost, úzkostná porucha, generalizovaná úzkostná porucha)
- Deprese (porucha přizpůsobení s depresivní náladou, depresivní nálada, deprese, závažná deprese, smíšená úzkostní a depresivní porucha, přetrvávající depresivní porucha, schizoafektivní porucha depresivního typu)
- Halucinace (halucinace; sluchová halucinace; vizuální halucinace; hmatová halucinace; smíšená halucinace; hypnopompická halucinace; hypnagogická halucinace)

- g. Bolest hlavy (nepříjemné pocity hlavy, bolest hlavy, migréna, sinusová bolest hlavy, tenzní bolest hlavy, cévní bolest hlavy)
- h. Gastritida (chronická gastritida, gastritida, erozivní gastritida)
- i. Zvýšení hladiny kortisolu (Cushingův syndrom, hyperadrenokorticismus, zvýšení hladiny kortisolu)

#### Popis vybraných nežádoucích účinků

##### *Prodloužení intervalu QT v EKG*

U pacientů účastnících se klinických studií fáze II a III užívajících celkem 200 mg delamanidu denně se interval QTcF oproti placebo v průměru prodloužil o 4,7–7,6 ms po jednom měsíci a 5,3–12,1 ms po dvou měsících. Incidence QTcF intervalu > 500 ms se pohybovala od 0,6 do 2,1 % (1/161 až 7/341) u pacientů léčených 200 mg delamanidu denně a u 0–1,2 % (0/160 až 2/170) pacientů užívajících placebo + OBR., zatímco incidence prodloužení tohoto intervalu o > 60 ms od zahájení léčby se pohybovala od 3,1 do 10,3 % (5/161 až 35/341) u pacientů léčených 200 mg delamanidu denně a 0 až 7,1 % (0/160 až 12/170) pacientů užívajících placebo.

##### *Palpitace*

U pacientů užívajících delamanid + OBR dvakrát denně ve studiích fáze II a III byla frekvence 7,9 % (kategorie frekvence časté) ve srovnání s frekvencí 6,7 % u pacientů užívajících placebo + OBR.

#### Pediatrická populace

Na základě studie (viz bod 5.1) provedené u 37 pediatrických pacientů ve věku od 0 do 17 let lze u dětí očekávat stejnou frekvenci, typ a závažnost nežádoucích reakcí jako u dospělých.

Případy halucinací byly po uvedení přípravku na trh hlášeny převážně u pediatrické populace.

Incidence halucinací v klinických hodnoceních byla častá u dětí (5,4 %) i dospělých (1 %).

#### Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#).

## **4.9 Předávkování**

V klinických hodnoceních nebyly pozorovány žádné případy předávkování delamanidem. Další klinické údaje však prokázaly, že celkový bezpečnostní profil u pacientů užívajících 200 mg delamanidu dvakrát denně, což znamená celkovou denní dávku 400 mg delamanidu, je srovnatelný s pacienty užívajícími doporučenou dávku 100 mg dvakrát denně. Některé reakce však byly pozorovány s vyšší frekvencí a míra prodloužení intervalu QT se zvyšovala v závislosti na dávce. Součástí léčby předávkování mají být okamžitá opatření k odstranění delamanidu z gastrointestinálního traktu a podpůrná péče podle potřeby. Je třeba často monitorovat EKG.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: Antimykobakteriální léčiva, léčiva k terapii tuberkulózy, ATC kód: J04AK06.

#### Mechanismus účinku

Farmakologický mechanismus účinku delamanidu zahrnuje inhibici syntézy součástí mykobakteriální buněčné stěny, kyseliny methoxymykolové a ketomykolové. Identifikované metabolity delamanidu nevykazovaly antimykobakteriální aktivitu.

## Účinek proti specifickým patogenům

Delamanid nevykazuje *in vitro* aktivitu proti jiným bakteriálním druhům než mykobakteriím.

## Rezistence

Předpokládaným mechanismem rezistence mykobakterií k delamanidu je mutace jednoho z 5 genů kódujících koenzym F420. Četnost spontánní rezistence mykobakterií k delamanidu *in vitro* je podobná jako četnost rezistence k isoniazidu a vyšší než četnost rezistence k rifampicinu. Bylo zjištěno, že během léčby dochází k výskytu rezistence k delamanidu (viz bod 4.4). Delamanid nevykazuje zkříženou rezistenci s žádným z aktuálně používaných antituberkulotik s výjimkou pretomanidu. Studie *in vitro* prokázaly zkříženou rezistenci s pretomanidem. Pravděpodobným důvodem je stejná cesta aktivace obou přípravků.

## Interpretační kritéria pro testy citlivosti

Pokud je k testování citlivosti na léčiva použito agarové médium 7H11, doporučené epidemiologické hraniční hodnoty (ECOFF) a interpretační kritéria pro delamanid jsou:

ECOFF: 0,016 mg/l  
Klinické hraniční hodnoty: S ≤ 0,016 mg/l; R > 0,016 mg/l  
S = senzitivní; R = rezistentní

## Údaje z klinických hodnocení

Léčba MDR-TB delamanidem byla ověřována ve dvou dvojitě zaslepených a placebem kontrolovaných klinických studiích. Analýzy konverze kultury sputa byly provedeny u populace v modifikovaném záměru léčby, což byli pacienti s pozitivním kultivačním nálezem při zahájení léčby, přičemž izolát byl rezistentní k isoniazidu a rifampicinu, tj. jednalo se o multirezistentní tuberkulózu.

V první klinické studii (č. 204) došlo ke konverzi sputa po dvou měsících u 64/141 (45,4 %) pacientů randomizovaných k užívání delamanidu v dávce 100 mg dvakrát denně + OBR a u 37/125 (29,6 %) pacientů užívajících placebo + OBR (touto konverzí se rozumí zastavení růstu bakterií *Mycobacterium tuberculosis* po 2 měsících, přičemž tato situace vydrží další měsíc) ( $p = 0,0083$ ). Rovněž u skupiny randomizované k užívání 100 mg delamanidu dvakrát denně byla zjištěna rychlejší konverze než u skupiny užívající placebo + OBR ( $p = 0,0056$ ).

V druhé klinické studii (č. 213) byl delamanid perorálně podáván v dávce 100 mg dvakrát denně jako doplněk k OBR po 2 měsíce a následně pak po 4 měsíce 200 mg jednou denně. Medián doby do konverze činil 51 dní u delamanidu + OBR a 57 dní u placeba + OBR ( $p = 0,0562$ , k výpočtu byl použit sekvenčně sumační Gehan-Wilcoxonův test upravený stratifikovanou Peto-Peto modifikací). Podíl pacientů dosahujících kultivační konverze sputa (SCC) po šesti měsících léčby činil 87,6 % (198/226) u delamanidu + OBR a 86,1 % (87/101) u placeba + OBR ( $p = 0,7131$ ). Kultury, u nichž při hodnocení konverze chyběly údaje, byly v primární analýze považovány za pozitivní. Byly provedeny dvě analýzy citlivosti – nahrazení chybějících údajů poslední dostupnou hodnotou (LOCF) a analýza pomocí metodiky „bookending“ (tj. aby byl výsledek považován za negativní, musely být negativní i předcházející a následné kultivace, jinak byl výsledek považován za pozitivní). Obě analýzy prokázaly kratší medián doby do konverze (o 13 dní) u delamanidu + OBR ( $p = 0,0281$  u LOCF a  $p = 0,0052$  u metodiky bookending).

Rezistence k delamanidu (tj. MIC ≥ 0,2 µg/ml) byla pozorována u 2 z 316 pacientů v klinické studii č. 204 a 2 z 511 pacientů ve studii č. 213 (4 z 827 pacientů – 0,48 %). Rezistence k delamanidu se objevila také u 4 z 341 pacientů (1,2 %) randomizovaných k léčbě delamanidem po 6 měsících ve studii č. 213. Tito čtyři pacienti kromě delamanidu dostávali pouze dva další léčivé přípravky.

## Pediatrická populace

Farmakokinetika, bezpečnost a účinnost delamanidu v kombinaci se základním režimem (BR) byly posuzovány v klinických hodnoceních 242-12 -232 (10denní farmakokinetika) a -233 (farmakokinetika, účinnost a bezpečnost). Obojí byly jednoramenné otevřené studie s 37 pacienty s mediánem věku 4,55 roku (rozmezí 0,78 až 17,60 let), z toho 25 (67,6 %) byli Asijci a 19 (51,4 %) byly ženy.

Pediatrickí pacienti byli rozděleni do čtyř skupin:

Skupina 1: 12 až 17 let (7 pacientů), skupina 2: 6 až 11 let (6 pacientů), skupina 3: 3 až 5 let (12 pacientů) a skupina 4: 0 až 2 roky (12 pacientů). Průměrná tělesná hmotnost všech účastníků činila 19,5 kg, ve skupinách 1, 2, 3 a 4 byla 38,4; resp. 25,1; 14,8; resp. 10,3 kg.

Pacienti měli potvrzenou nebo pravděpodobnou infekci MDR-TB a podstupovali 26týdenní léčbu delamanidem + OBR, po čemž následoval pouze OBR (v souladu s doporučením WHO). Pacienti ve skupině 1 a 2 dostávali potahované tablety. Dávka delamanidu ve skupině 1 činila 100 mg dvakrát denně, ve skupině 2 pak 50 mg dvakrát denně. Tyto podávané dávky byly vyšší než aktuálně doporučená pediatrická dávka stanovená podle tělesné hmotnosti. Pacienti ve skupině 3 a 4 dostávali dispergovatelné tablety. Tato pediatrická formulace není bioekvivalentní potahovaným tabletám. Ve skupině 3 byla podávána dávka 25 mg dvakrát denně, ve skupině 4 pak 10 mg dvakrát denně až 5 mg jednou denně podle tělesné hmotnosti. Tyto dávky podávané skupině 4 byly nižší než aktuálně doporučená pediatrická dávka stanovená podle tělesné hmotnosti.

Farmakokinetická analýza populace byla provedena na základě údajů ze dvou pediatrických studií s cílem stanovit dávky pro pediatrické subjekty, které by zajistily expozici delamanidu obdobnou hodnotám pozorovaným u dospělých s MDR-TB. Údaje od dětí s tělesnou hmotností pod 10 kg byly příliš omezené, než aby bylo možno stanovit dávky pro tuto populaci.

Tento léčivý přípravek byl registrován postupem tzv. podmíněného schválení. Znamená to, že jsou očekávány další důkazy o jeho přínosech.

Evropská agentura pro léčivé přípravky nejméně jednou za rok vyhodnotí nové informace o tomto léčivém přípravku a tento souhrn údajů o přípravku bude podle potřeby aktualizován.

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

### Absorpce

Biologická dostupnost delamanidu po perorálním podání se zlepšil přibližně 2,7krát, jestliže je přípravek podán spolu se standardním pokrmem oproti podání nalačno. Maximálních plazmatických koncentrací je dosaženo přibližně za 4 hodiny po podání dávky, bez ohledu na příjem potravy.

### Distribuce

Delamanid se ve vysoké míře váže na všechny plazmatické proteiny; vazba na celkové proteiny je  $\geq 99,5\%$ . Delamanid má velký zdánlivý distribuční objem ( $V_z/F = 2\ 100\text{ l}$ ).

### Biotransformace

Delamanid je převážně metabolizován v plazmě albuminem a v menší míře také CYP3A4. Úplný metabolický profil delamanidu nebyl dosud objasněn a existuje možnost interakcí se souběžně podávanými léčivými, jestliže budou objeveny významné neznámé metabolity. Identifikované metabolity nevykazují antimykobakteriální aktivitu, některé se však podílejí na prodloužení intervalu QTc, zejména DM-6705. Koncentrace identifikovaných metabolitů se progresivně zvyšují až do ustáleného stavu za 6 až 10 týdnů.

### Eliminace

Delamanid mizí z plazmy s poločasem  $t_{1/2} = 30$  až 38 hodin. Delamanid není vylučován močí.

## Linearita/nelinearita

Plazmatická expozice delamanidu se zvyšuje méně než proporcionálně se zvyšující se dávkou.

## Zvláštní populace pacientů

### *Pediatrická populace*

Během léčby dospívajících a dětí s tělesnou hmotností nejméně 10 kg (viz bod 4.2) doporučenými dávkami delamanidu byla dosažena podobná plazmatická expozice jako u dospělých.

### *Pacienti s poruchou funkce ledvin*

Do moči se vyloučí méně než 5 % perorálně podané dávky delamanidu. Lehká porucha funkce ledvin ( $50 \text{ ml/min} < \text{CrCLN} < 80 \text{ ml/min}$ ) nemá vliv na expozici delamanidu. U pacientů s lehkou až středně těžkou poruchou funkce ledvin není potřebná úprava dávkování. Není známo, zda jsou delamanid a jeho metabolity významně odstraňovány hemodialýzou nebo peritoneální dialýzou.

### *Pacienti s poruchou funkce jater*

U pacientů s lehkou poruchou funkce jater není potřebná úprava dávkování. Podávání delamanidu pacientům se středně těžkou až těžkou poruchou funkce jater se nedoporučuje.

### *Starší pacienti ( $\geq 65$ let)*

Do klinických hodnocení nebyli zahrnuti žádní pacienti ve věku  $\geq 65$  let.

## **5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti**

Neklinické údaje získané na základě konvenčních studií genotoxicity a hodnocení kancerogenního potenciálu neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka. Delamanid a/nebo jeho metabolity mají schopnost ovlivnit srdeční repolarizaci blokadou draslíkových kanálů (hERG). Během studií toxicity po opakovaném podávání u psů byly v lymfoidní tkáni různých orgánů pozorovány pěníte buňky (makrofágy strádající lipidy). Bylo prokázáno, že tento nález je částečně reverzibilní. Klinický význam tohoto nálezu není známý. Studie toxicity po opakovaném podávání u králíků prokázaly inhibiční účinek delamanidu a/nebo jeho metabolitů na koagulaci krve závislé na vitamínu K. V reprodukčních studiích u králíků byla pozorována embryofetální toxicita při dávkách toxických pro matku. Farmakokinetické údaje u zvířat prokázaly vylučování delamanidu/metabolitů do mateřského mléka. U laktujících potkanů byla  $C_{\text{max}}$  delamanidu v mateřském mléku 4krát vyšší než jeho koncentrace v krvi. V testech toxicity na mladých potkanech odpovídaly veškeré nálezy související s léčbou delamanidem nálezům u dospělých zvířat.

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

#### Jádro tablety

Ftalát hypromelosy

Povidon

Tokoferol-alfa

Mikrokrytalická celulóza

Sodná sůl karboxymethylškrobu (typ A)

Vápenatá sůl karmelosy

Hydrát koloidního oxidu křemičitého

Magnesium-stearát

Monohydrát laktosy

#### Potahová vrstva tablety

Hypromelosa

Makrogol 8000

Oxid titaničitý  
Mastek  
Žlutý oxid železitý (E 172)

## **6.2 Inkompatibility**

Neuplatňuje se.

## **6.3 Doba použitelnosti**

5 roky

## **6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání**

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

## **6.5 Druh obalu a obsah balení**

Al/Al blistr:  
48 tablet.

## **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku**

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

## **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

## **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA**

EU/1/13/875/004

## **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 28. dubna 2014  
Datum posledního prodloužení registrace: 22. března 2022

## **10. DATUM REVIZE TEXTU**

<{MM/RRRR}>

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky na adrese <http://www.ema.europa.eu>.

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod 4.8.

## 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Deltyba 25 mg dispergovatelné tablety

## 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna dispergovatelná tableta obsahuje delamanidum 25 mg.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

## 3. LÉKOVÁ FORMA

Dispergovatelná tableta

Kulatá bílá až bělavá dispergovatelná tableta o průměru 11 mm, na jedné straně s vyraženými textem „DLM“ a číslicí „25“.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Deltyba je indikován k léčbě plicní multirezistentní tuberkulózy (MDR-TB) u dospělých, dospívajících, a dětí s tělesnou hmotností alespoň 10 kg v rámci vhodného kombinovaného léčebného režimu v případech, kdy nelze účinný léčebný režim sestavit jinak vzhledem k rezistenci nebo snášenlivosti (viz body 4.2, 4.4 a 5.1).

Je nutno dbát oficiálních doporučení týkajících se správného použití antibakteriálních látek.

### 4.2 Dávkování a způsob podání

Léčba delamanidem má být zahájena a monitorována lékařem se zkušeností s léčbou multirezistentní bakterie *Mycobacterium tuberculosis*.

Delamanid musí být v léčbě multirezistentní tuberkulózy (MDR-TB) vždy podáván v rámci vhodného kombinovaného léčebného režimu (viz body 4.4 a 5.1).

Léčba vhodným kombinovaným režimem musí podle pokynů Světové zdravotnické organizace pokračovat i po skončení 24. týdne léčby delamanidem.

Doporučuje se podávat delamanid v režimu přímo sledované terapie (directly observed therapy, DOT).

#### Dávkování

##### *Dospělí*

U dospělých pacientů se doporučuje podávat potahované tablety, nahlédněte do souhrnu údajů o přípravku pro Deltyba 50 mg potahované tablety.

##### *Dospívající, větší děti a kojenci*

Pediatrickí pacienti s tělesnou hmotností

-  $\geq 10$  až  $< 20$  kg: doporučená dávka je 25 mg dvakrát denně po dobu 24 týdnů

- $\geq 20$  až  $< 30$  kg: doporučená dávka je 50 mg každé ráno a 25 mg každý večer po 24 týdnů
- Dávkování u pacientů s tělesnou hmotností 30 kg a více viz souhrn údajů o přípravku pro přípravek Delyba 50 mg potahované tablety.

#### *Starší pacienti (nad 65 let věku)*

Nejsou dostupné žádné údaje pro starší pacienty. Dávkování u dospělých pacientů viz souhrn údajů o přípravku pro přípravek Delyba 50 mg potahované tablety.

#### *Porucha funkce ledvin*

U pacientů s lehkou až středně těžkou poruchou funkce ledvin není potřebná žádná úprava dávkování. Údaje o použití delamanidu u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin nejsou k dispozici a jeho použití se nedoporučuje (viz body 4.4 a 5.2).

#### *Porucha funkce jater*

U pacientů s lehkou poruchou funkce jater není nezbytná žádná úprava dávkování. Podávání delamanidu pacientům se středně těžkou až těžkou poruchou funkce jater se nedoporučuje (viz body 4.4 a 5.2).

#### *Pediatrická populace*

Bezpečnost a účinnost přípravku Delyba u dětí s tělesnou hmotností pod 10 kg nebyly dosud stanoveny. V současnosti dostupné údaje jsou popsány v bodech 4.8, 5.1 a 5.2, ale na jejich základě nelze doporučit dávkování.

#### Způsob podání

Perorální podání.

Delamanid se užívá spolu s jídlem.

Dispergovatelné tablety je nutno rozpustit ve vodě (10 až 15 ml vody na jednu 25 mg tabletu) a výslednou bělavou suspenzi je nutno ihned požit. Poté je nutno do sklenice nebo šálku nalít dalších 10 až 15 ml vody na jednu tabletu k rozpuštění případných zbytků suspenze a tuto suspenzi je nutno rovněž požit.

### **4.3 Kontraindikace**

- Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.
- Hladina albuminu v séru  $< 2,8$  g/dl (viz bod 4.4 týkající se použití u pacientů s hladinou albuminu v séru  $\geq 2,8$  g/dl)
- Souběžné užívání léčivých přípravků, které jsou silnými induktory CYP3A4 (např. karbamazepin).

### **4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití**

Údaje o léčbě delamanidem trvající déle než 24 po sobě následujících týdnů nejsou k dispozici (viz bod 4.2).

Nejsou k dispozici žádné klinické údaje o používání delamanidu k léčbě

- mimoplicní tuberkulózy (např. tuberkulózy centrální nervové soustavy, kostí)
- infekcí způsobených jinými mykobakteriálními druhy než komplexem *M. tuberculosis*
- latentní infekce bakterií *M. tuberculosis*

Nejsou k dispozici žádné klinické údaje o používání delamanidu v rámci kombinovaných režimů užívaných k léčbě infekce *M. tuberculosis* citlivým na léky.

## Rezistence na delamanid

Delamanid musí být používán pouze ve vhodném kombinovaném režimu pro léčbu MDR-TB podle pokynů Světové zdravotnické organizace, aby nedošlo k rozvoji rezistence na delamanid.

## Prodloužení intervalu QT

U pacientů léčených delamanidem bylo pozorováno prodloužení intervalu QT. Toto prodloužení se v prvních 6 až 10 týdnech léčby s časem pomalu zvětšuje a poté zůstává stálé. Prodloužení intervalu QTc velmi úzce koreluje s hlavním metabolitem delamanidu DM-6705. Tvorbu a metabolismus DM-6705 regulují plazmatický albumin a CYP3A4 (viz bod Zvláštní upozornění níže).

### *Obecná doporučení*

Před zahájením léčby delamanidem a jednou měsíčně během celé léčby delamanidem se doporučuje EKG vyšetření. Jestliže je buď před podáním první dávky delamanidu nebo během léčby delamanidem zjištěn QTcF > 500 ms, léčba delamanidem nemá být zahájena nebo má být přerušena. Jestliže délka intervalu QTc při léčbě pacientů mužského/ženského pohlaví delamanidem překročí 450/470 ms, je nutno u těchto pacientů častěji monitorovat EKG. Také se doporučuje zjistit výchozí koncentrace elektrolytů v séru, např. draslíku, a pokud jsou abnormální, provést jejich korekci.

### Zvláštní upozornění

#### *Kardiální rizikové faktory*

Léčba delamanidem nemá být zahajována u pacientů s následujícími rizikovými faktory, pokud se nepředpokládá, že možné přínosy podávání delamanidu převyšují potenciální rizika. U těchto pacientů je nutno po celou dobu léčby delamanidem velmi často monitorovat EKG.

- Známé vrozené prodloužení intervalu QTc nebo jakýkoli klinický stav, o němž je známo, že prodlužuje interval QTc nebo QTc > 500 ms.
- Anamnéza symptomatických srdečních arytmií nebo klinicky relevantní bradykardie.
- Jakékoli srdeční onemocnění, které představuje predispozici k arytmií, jako jsou například závažná hypertenze, hypertrofie levé srdeční komory (včetně hypertrofické kardiomyopatie) nebo městnavé srdeční selhání, provázené sníženou ejekční frakcí levé srdeční komory.
- Poruchy elektrolytů, zejména hypokalemie, hypokalcemie nebo hypomagnesemie.
- Užívání léčivých přípravků způsobujících prodloužení intervalu QTc. Mezi tyto přípravky (mimo jiné) patří:
  - Antiarytmika (např. amiodaron, disopyramid, dofetilid, ibutilid, prokainamid, chinidin, hydrochinidin, sotalol).
  - Neuroleptika (např. fenothiaziny, sertindol, sultoprid, chlorpromazin, haloperidol, mesoridazin, pimozid nebo thioridazin), antidepresiva.
  - Některé antimikrobiální přípravky, například:
    - makrolidy (např. erythromycin, klarithromycin)
    - moxifloxacin, sparfloxacin (informace o užívání s jinými fluorochinolony viz bod 4.4)
    - bedachilin
    - triazolová antimykotika
    - pentamidin
    - sachinavir
  - Některá antihistaminika bez sedativních účinků (např. terfenadin, astemizol, mizolastin).
  - Některá antimalarika s potenciálem prodloužení intervalu QT (např. halofantrin, chinin, chlorochin, artesunát/amodiachin, artemether/piperachin).
- Cisaprid, droperidol, domperidon, bepridil, difemanil, probukol, levomethadyl, methadon, alkaloidy izolované z rostlin rodu *Vinca*, oxid arsenitý.

#### *Hypalbuminemie*

V klinické studii byla u pacientů léčených delamanidem přítomnost hypalbuminemie spojena se zvýšeným rizikem prodloužení intervalu QTc. Delamanid je kontraindikován u pacientů s hladinou albuminu < 2,8 g/dl (viz bod 4.3). U pacientů, kteří začínají užívat delamanid při hodnotě sérového

albuminu < 3,4 g/dl nebo u kterých dojde k poklesu hladiny sérového albuminu do tohoto rozmezí během léčby, je nutno velmi často sledovat EKG po celou dobu léčby delamanidem.

#### *Souběžné podávání se silnými inhibitory CYP3A4*

Souběžné podávání delamanidu se silným inhibitorem CYP3A4 (lopinavir/ritonavirem) bylo spojeno s 30 % zvýšením expozice metabolitu DM-6705, které bývá spojováno s prodloužením intervalu QTc. Proto pokud je považováno za nezbytné souběžné podávání delamanidu s jakýmkoli silným inhibitorem CYP3A4, doporučuje se velmi časté monitorování EKG po celou dobu léčby delamanidem.

#### *Souběžné podávání delamanidu s chinolony*

Prodloužení QTcF nad 60 ms bylo ve všech případech spojeno se souběžným užíváním fluorochinolonu. Proto pokud je souběžné podávání přípravku za účelem vytvoření odpovídajícího režimu léčby MDR-TB považováno za nezbytné, doporučuje se velmi časté monitorování EKG po celou dobu léčby delamanidem.

#### Porucha funkce jater

Podávání přípravku Deltyba pacientům se středně těžkou až těžkou poruchou funkce jater se nedoporučuje (viz body 4.2 a 5.2).

#### Porucha funkce ledvin

Údaje o použití delamanidu u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin nejsou k dispozici a jeho použití se nedoporučuje (viz body 4.2 a 5.2).

### **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

#### Vliv jiných léčivých přípravků na delamanid

##### *Induktory cytochromu P450 3A4*

Klinické studie lékových interakcí u zdravých subjektů ukázaly, že po 15 dnech podávání delamanidu (200 mg denně) spolu se silným induktorem cytochromu P450 (CYP) 3A4 (rifampicin 300 mg denně) došlo ke snížení expozice delamanidu až o 45 %. Při podávání slabého induktoru efavirenzu v dávce 600 mg denně po dobu 10 dní v kombinaci se 100 mg delamanidu dvakrát denně nebylo pozorováno žádné klinicky významné snížení expozice delamanidu.

##### *Léčivé přípravky proti HIV*

V klinické studii lékových interakcí u zdravých subjektů byl delamanid podáván samostatně (100 mg dvakrát denně) a spolu s tenofovir-disoproxilem (245 mg denně) nebo lopinavirem/ritonavirem (400/100 mg denně) po dobu 14 dní a s efavirenzem po dobu 10 dní (600 mg denně). Spolu s léčivými přípravky proti HIV tenofovir-disoproxilem a efavirenzem zůstávala expozice delamanidu nezměněna (rozdíl < 25 %), byla však mírně zvýšena při podávání kombinací léčivých přípravků proti HIV obsahujících lopinavir/ritonavir.

#### Vliv delamanidu na jiné léčivé přípravky

Podle studií *in vitro* delamanid nezpůsobil inhibici izozymů CYP450.

Podle studií *in vitro* delamanid a jeho metabolity neovlivňovaly transportéry MDR1(p-gp) BCRP, OATP1, OATP3, OCT1, OCT2, OATP1B1, OATP1B3 a BSEP při koncentracích přibližně 5 až 20násobně vyšších než  $C_{max}$  v ustáleném stavu. Protože však tyto koncentrace ve střevě mohou být potenciálně mnohem vyšší než tyto násobky  $C_{max}$ , existuje možnost, že delamanid může mít vliv na tyto transportéry.

##### *Antituberkulotika*

V klinické studii lékových interakcí u zdravých subjektů byl delamanid podáván samostatně (200 mg denně) a spolu s rifampicinem/isoniazidem/pyrazinamidem (300/720/1 800 mg denně) nebo

s ethambutolem (1 100 mg denně) po dobu 15 dní. Expozice souběžně podávaným antituberkulotikům (rifampicin [R]/ isoniazid [H]/ pyrazinamid [Z]) nebyla ovlivněna. Souběžné podávání s delamanidem signifikantně zvyšovalo plazmatické koncentrace ethambutolu v ustáleném stavu přibližně o 25 %; klinický význam této skutečnosti není známý.

#### *Léčivé přípravky proti HIV*

V klinické studii lékových interakcí u zdravých subjektů byl delamanid podáván po dobu 14 dní samostatně (100 mg dvakrát denně) a spolu s tenofovir-disoproxilem (245 mg denně), lopinavirem/ritonavirem (400/100 mg denně) a po dobu 10 dní spolu s efavirenzem (600 mg denně). Delamanid podávaný v kombinaci s léky proti HIV tenofovir- disoproxilem, lopinavirem/ritonavirem a efavirenzem neměl vliv na expozici těmto léčivým přípravkům.

#### *Léčivé přípravky, které mohou prodlužovat interval QTc*

Při podávání delamanidu pacientům, kteří již užívají léčivé přípravky spojované s prodloužením intervalu QT, je nutná opatrnost (viz bod 4.4). Souběžné podávání moxifloxacinu a delamanidu pacientům s MDR-TB nebylo studováno. Podávání moxifloxacinu pacientům léčeným delamanidem se nedoporučuje.

## **4.6 Fertilita, těhotenství a kojení**

### Těhotenství

Neexistují žádné nebo jen omezené údaje o podávání delamanidu těhotným ženám. Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3).

Podávání přípravku Deltyba se v těhotenství a u žen v reprodukčním věku, které nepoužívají antikoncepci, nedoporučuje.

### Kojení

Není známo, zda se delamanid / jeho metabolity vylučují do lidského mateřského mléka. Dostupné farmakokinetické/toxikologické údaje u zvířat prokázaly vylučování delamanidu a/nebo jeho metabolitů do mléka (podrobnosti viz bod 5.3). Riziko pro kojené dítě nelze vyloučit. Doporučuje se, aby ženy během léčby přípravkem Deltyba nekojily.

### Fertilita

Přípravek Deltyba neměl žádný vliv na fertilitu samců nebo samic zvířat (viz bod 5.3). Nejsou k dispozici žádné klinické údaje o vlivu delamanidu na fertilitu u člověka.

## **4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje**

Očekává se, že Deltyba má mírný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Pacientům je třeba doporučit, aby neřídili ani neobsluhovali stroje, jestliže se u nich vyskytne jakýkoli nežádoucí účinek s možným vlivem na vykonávání těchto činností (tj. bolest hlavy je velmi častá a třes je častý).

## **4.8 Nežádoucí účinky**

### Shrnutí profilu bezpečnosti

Nejčastěji pozorovanými nežádoucími účinky léků (tj. incidence > 10 %) u pacientů léčených delamanidem + optimalizovaným základním režimem (OBR) jsou nauzea (32,9 %), zvracení (29,9 %), bolest hlavy (28,4 %), poruchy spánku (28,2 %), závratě (22,4 %), gastritida (15,9 %) a snížená chuť k jídlu (13,1 %).

## Tabulkový přehled nežádoucích účinků

Seznam nežádoucích účinků a frekvence jejich výskytu jsou odvozeny z výsledků dvou dvojitě zaslepených a placebem kontrolovaných klinických hodnocení. Nežádoucí účinky jsou uvedeny podle tříd orgánových systémů a preferovaných termínů podle MedDRA. V každé třídě orgánových systémů jsou nežádoucí účinky uvedeny v kategoriích frekvencí velmi časté ( $\geq 1/10$ ); časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ), méně časté ( $\geq 1/1\,000$  až  $\leq 1/100$ ); vzácné ( $\geq 1/10\,000$  až  $\leq 1/1\,000$ ); velmi vzácné ( $\leq 1/10\,000$ ); není známo (z dostupných údajů nelze určit). V každé skupině frekvencí jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

**Tabulka: Nežádoucí účinky delamanidu**

<b>Třída orgánových systémů</b>	<b>Frekvence velmi časté</b>	<b>Frekvence časté</b>	<b>Frekvence méně časté</b>
Endokrinní poruchy	-	Hypotyreóza <sup>a</sup>	-
Poruchy metabolismu a výživy	Snížená chuť k jídlu	-	-
Psychiatrické poruchy	Poruchy spánku <sup>b</sup>	Psychotická porucha <sup>c</sup> Úzkost <sup>d</sup> Deprese <sup>e</sup> Halucinace <sup>f</sup>	-
Poruchy nervového systému	Závratě Bolest hlavy <sup>g</sup>	Hypestezie Třes	Letargie
Srdeční poruchy	-	Atrioventrikulární blokáda prvního stupně Komorové extrasystoly Palpitace	-
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	-	Podráždění hrdla	-
Gastrointestinální poruchy	Nauzea Zvracení Gastritida <sup>h</sup>	Dyspepsie	-
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	-	Svalová slabost Svalové spasmy	-
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	-	Bolest na hrudi	-
Vyšetření	-	Zvýšená hladina kortisolu <sup>i</sup> Prodloužený QT interval na EKG	-

Termíny příhod, které předatavují z lékařského hlediska totožné příhody či stavy byly v tabulce „Nežádoucí účinky delamanidu“ seskupeny a hlášeny jako jeden nežádoucí účinek. Preferované termíny hlášené ve dvojitě zaslepených klinických studiích a přispívající k relevantnímu nežádoucímu účinku jsou uvedeny v závorkách:

- Hypotyreóza (hypotyreóza, primární hypotyreóza)
- Poruchy spánku (časná insomnie, insomnie, poruchy spánku)
- Psychotická porucha (akutní psychóza, psychotická porucha, reaktivní psychóza, psychotická porucha vyvolaná návykovými látkami)
- Úzkost (úzkost, úzkostná porucha, generalizovaná úzkostná porucha)
- Deprese (porucha přizpůsobení s depresivní náladou, depresivní nálada, deprese, závažná deprese, smíšená úzkostní a depresivní porucha, přetrvávající depresivní porucha, schizoafektivní porucha depresivního typu)
- Halucinace (halucinace; sluchová halucinace; vizuální halucinace; hmatová halucinace; smíšená halucinace; hypnopompická halucinace; hypnagogická halucinace)

- g. Bolest hlavy (nepříjemné pocity hlavy, bolest hlavy, migréna, sinusová bolest hlavy, tenzní bolest hlavy, cévní bolest hlavy)
- h. Gastritida (chronická gastritida, gastritida, erozivní gastritida)
- i. Zvýšení hladiny kortisolu (Cushingův syndrom, hyperadrenokorticismus, zvýšení hladiny kortisolu)

#### Popis vybraných nežádoucích účinků

##### *Prodloužení intervalu QT v EKG*

U pacientů účastnících se klinických studií fáze II a III užívajících celkem 200 mg delamanidu denně se interval QTcF oproti placebo v průměru prodloužil o 4,7–7,6 ms po jednom měsíci a 5,3–12,1 ms po dvou měsících. Incidence QTcF intervalu > 500 ms se pohybovala od 0,6 do 2,1 % (1/161 až 7/341) u pacientů léčených 200 mg delamanidu denně a u 0–1,2 % (0/160 až 2/170) pacientů užívajících placebo + OBR., zatímco incidence prodloužení tohoto intervalu o > 60 ms od zahájení léčby se pohybovala od 3,1 do 10,3 % (5/161 až 35/341) u pacientů léčených 200 mg delamanidu denně a 0 až 7,1 % (0/160 až 12/170) pacientů užívajících placebo.

##### *Palpitace*

U pacientů užívajících delamanid + OBR dvakrát denně ve studiích fáze II a III byla frekvence 7,9 % (kategorie frekvence časté) ve srovnání s frekvencí 6,7 % u pacientů užívajících placebo + OBR.

#### Pediatrická populace

Na základě studie (viz bod 5.1) provedené u 37 pediatrických pacientů ve věku od 0 do 17 let lze u dětí očekávat stejnou frekvenci, typ a závažnost nežádoucích reakcí jako u dospělých.

Případy halucinací byly po uvedení přípravku na trh hlášeny převážně u pediatrické populace.

Incidence halucinací v klinických hodnoceních byla častá u dětí (5,4 %) i dospělých (1 %).

#### Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#).

## **4.9 Předávkování**

V klinických hodnoceních nebyly pozorovány žádné případy předávkování delamanidem. Další klinické údaje však prokázaly, že celkový bezpečnostní profil u pacientů užívajících 200 mg delamanidu dvakrát denně, což znamená celkovou denní dávku 400 mg delamanidu, je srovnatelný s pacienty užívajícími doporučenou dávku 100 mg dvakrát denně. Některé reakce však byly pozorovány s vyšší frekvencí a míra prodloužení intervalu QT se zvyšovala v závislosti na dávce. Součástí léčby předávkování mají být okamžitá opatření k odstranění delamanidu z gastrointestinálního traktu a podpůrná péče podle potřeby. Je třeba často monitorovat EKG.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: Antimykobakteriální léčiva, léčiva k terapii tuberkulózy, ATC kód: J04AK06.

#### Mechanismus účinku

Farmakologický mechanismus účinku delamanidu zahrnuje inhibici syntézy součástí mykobakteriální buněčné stěny, kyseliny methoxymykolové a ketomykolové. Identifikované metabolity delamanidu nevykazovaly antimykobakteriální aktivitu.

## Účinek proti specifickým patogenům

Delamanid nevykazuje *in vitro* aktivitu proti jiným bakteriálním druhům než mykobakteriím.

## Rezistence

Předpokládaným mechanismem rezistence mykobakterií k delamanidu je mutace jednoho z 5 genů kódujících koenzym F420. Četnost spontánní rezistence mykobakterií k delamanidu *in vitro* je podobná jako četnost rezistence k isoniazidu a vyšší než četnost rezistence k rifampicinu. Bylo zjištěno, že během léčby dochází k výskytu rezistence k delamanidu (viz bod 4.4). Delamanid nevykazuje zkříženou rezistenci s žádným z aktuálně používaných antituberkulotik s výjimkou pretomanidu. Studie *in vitro* prokázaly zkříženou rezistenci s pretomanidem. Pravděpodobným důvodem je stejná cesta aktivace u obou přípravků.

## Interpretační kritéria pro testy citlivosti

Pokud je k testování citlivosti na léčiva použito agarové médium 7H11, doporučené epidemiologické hraniční hodnoty (ECOFF) a interpretační kritéria pro delamanid jsou:

ECOFF: 0,016 mg/l  
Klinické hraniční hodnoty: S ≤ 0,016 mg/l; R > 0,016 mg/l  
S = senzitivní; R = rezistentní

## Údaje z klinických hodnocení

Léčba MDR-TB delamanidem byla ověřována ve dvou dvojitě zaslepených a placebem kontrolovaných klinických studiích. Analýzy konverze kultury sputa byly provedeny u populace v modifikovaném záměru léčby, což byli pacienti s pozitivním kultivačním nálezem při zahájení léčby, přičemž izolát byl rezistentní k isoniazidu a rifampicinu, tj. jednalo se o multirezistentní tuberkulózu.

V první klinické studii (č. 204) došlo ke konverzi sputa po dvou měsících u 64/141 (45,4 %) pacientů randomizovaných k užívání delamanidu v dávce 100 mg dvakrát denně + OBR a u 37/125 (29,6 %) pacientů užívajících placebo + OBR (touto konverzí se rozumí zastavení růstu bakterií *Mycobacterium tuberculosis* po 2 měsících, přičemž tato situace vydrží další měsíc) ( $p = 0,0083$ ). Rovněž u skupiny randomizované k užívání 100 mg delamanidu dvakrát denně byla zjištěna rychlejší konverze než u skupiny užívající placebo + OBR ( $p = 0,0056$ ).

V druhé klinické studii (č. 213) byl delamanid perorálně podáván v dávce 100 mg dvakrát denně jako doplněk k OBR po 2 měsíce a následně pak po 4 měsíce 200 mg jednou denně. Medián doby do konverze činil 51 dní u delamanidu + OBR a 57 dní u placeba + OBR ( $p = 0,0562$ , k výpočtu byl použit sekvenčně sumační Gehan-Wilcoxonův test upravený stratifikovanou Peto-Peto modifikací). Podíl pacientů dosahujících kultivační konverze sputa (SCC) po šesti měsících léčby činil 87,6 % (198/226) u delamanidu + OBR a 86,1 % (87/101) u placeba + OBR ( $p = 0,7131$ ). Kultury, u nichž při hodnocení konverze chyběly údaje, byly v primární analýze považovány za pozitivní. Byly provedeny dvě analýzy citlivosti – nahrazení chybějících údajů poslední dostupnou hodnotou (LOCF) a analýza pomocí metodiky „bookending“ (tj. aby byl výsledek považován za negativní, musely být negativní i předcházející a následné kultivace, jinak byl výsledek považován za pozitivní). Obě analýzy prokázaly kratší medián doby do konverze (o 13 dní) u delamanidu + OBR ( $p = 0,0281$  u LOCF a  $p = 0,0052$  u metodiky bookending).

Rezistence k delamanidu (tj. MIC ≥ 0,2 µg/ml) byla pozorována u 2 z 316 pacientů v klinické studii č. 204 a 2 z 511 pacientů ve studii č. 213 (4 z 827 pacientů – 0,48 %). Rezistence k delamanidu se objevila také u 4 z 341 pacientů (1,2 %) randomizovaných k léčbě delamanidem po 6 měsících ve studii č. 213. Tito čtyři pacienti kromě delamanidu dostávali pouze dva další léčivé přípravky.

## Pediatrická populace

Farmakokinetika, bezpečnost a účinnost delamanidu v kombinaci se základním režimem (BR) byly posuzovány v klinických hodnoceních 242-12 -232 (10denní farmakokinetika) a -233 (farmakokinetika, účinnost a bezpečnost). Obojí byly jednoramenné otevřené studie s 37 pacienty s mediánem věku 4,55 roku (rozmezí 0,78 až 17,60 let), z toho 25 (67,6 %) byli Asijci a 19 (51,4 %) byly ženy.

Pediatrickí pacienti byli rozděleni do čtyř skupin:

Skupina 1: 12 až 17 let (7 pacientů), skupina 2: 6 až 11 let (6 pacientů), skupina 3: 3 až 5 let (12 pacientů) a skupina 4: 0 až 2 roky (12 pacientů). Průměrná tělesná hmotnost všech účastníků činila 19,5 kg, ve skupinách 1, 2, 3 a 4 byla 38,4; resp. 25,1; 14,8; resp. 10,3 kg.

Pacienti měli potvrzenou nebo pravděpodobnou infekci MDR-TB a podstupovali 26týdenní léčbu delamanidem + OBR, po čemž následoval pouze OBR (v souladu s doporučením WHO). Pacienti ve skupině 1 a 2 dostávali potahované tablety. Dávka delamanidu ve skupině 1 činila 100 mg dvakrát denně, ve skupině 2 pak 50 mg dvakrát denně. Tyto podávané dávky byly vyšší než aktuálně doporučená pediatrická dávka stanovená podle tělesné hmotnosti. Pacienti ve skupině 3 a 4 dostávali dispergovatelné tablety. Tato pediatrická formulace není bioekvivalentní potahovaným tabletám. Ve skupině 3 byla podávána dávka 25 mg dvakrát denně, ve skupině 4 pak 10 mg dvakrát denně až 5 mg jednou denně podle tělesné hmotnosti. Tyto dávky podávané skupině 4 byly nižší než aktuálně doporučená pediatrická dávka stanovená podle tělesné hmotnosti.

Farmakokinetická analýza populace byla provedena na základě údajů ze dvou pediatrických studií s cílem stanovit dávky pro pediatrické subjekty, které by zajistily expozici delamanidu obdobnou hodnotám pozorovaným u dospělých s MDR-TB. Údaje od dětí s tělesnou hmotností pod 10 kg byly příliš omezené, než aby bylo možno stanovit dávky pro tuto populaci.

Tento léčivý přípravek byl registrován postupem tzv. podmíněčného schválení. Znamená to, že jsou očekávány další důkazy o jeho přínosech.

Evropská agentura pro léčivé přípravky nejméně jednou za rok vyhodnotí nové informace o tomto léčivém přípravku a tento souhrn údajů o přípravku bude podle potřeby aktualizován.

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

### Absorpce

Biologická dostupnost delamanidu po perorálním podání se zlepší přibližně 2,7krát, jestliže je přípravek podán spolu se standardním pokrmem oproti podání nalačno. Maximálních plazmatických koncentrací je dosaženo přibližně za 5 hodin po podání dávky, bez ohledu na příjem potravy.

### Distribuce

Delamanid se ve vysoké míře váže na všechny plazmatické proteiny; vazba na celkové proteiny je  $\geq 99,5\%$ . Delamanid má velký zdánlivý distribuční objem ( $V_z/F = 2\ 100\text{ l}$ ).

### Biotransformace

Delamanid je převážně metabolizován v plazmě albuminem a v menší míře také CYP3A4. Úplný metabolický profil delamanidu nebyl dosud objasněn a existuje možnost interakcí se souběžně podávanými léčivy, jestliže budou objeveny významné neznámé metabolity. Identifikované metabolity nevykazují antimykobakteriální aktivitu, některé se však podílejí na prodloužení intervalu QTc, zejména DM-6705. Koncentrace identifikovaných metabolitů se progresivně zvyšují až do ustáleného stavu za 6 až 10 týdnů.

### Eliminace

Delamanid mizí z plazmy s poločasem  $t_{1/2} = 30$  až 38 hodin. Delamanid není vylučován močí.

## Linearita/nelinearita

Plazmatická expozice delamanidu se zvyšuje méně než proporcionálně se zvyšující se dávkou.

## Zvláštní populace pacientů

### *Pediatrická populace*

Během léčby dospívajících a dětí s tělesnou hmotností nejméně 10 kg (viz bod 4.2) doporučenými dávkami delamanidu byla dosažena podobná plazmatická expozice jako u dospělých.

### *Pacienti s poruchou funkce ledvin*

Do moči se vyloučí méně než 5 % perorálně podané dávky delamanidu. Lehká porucha funkce ledvin ( $50 \text{ ml/min} < \text{CrCLN} < 80 \text{ ml/min}$ ) nemá vliv na expozici delamanidu. U pacientů s lehkou až středně těžkou poruchou funkce ledvin není potřebná úprava dávkování. Není známo, zda jsou delamanid a jeho metabolity významně odstraňovány hemodialýzou nebo peritoneální dialýzou.

### *Pacienti s poruchou funkce jater*

U pacientů s lehkou poruchou funkce jater není potřebná úprava dávkování. Podávání delamanidu pacientům se středně těžkou až těžkou poruchou funkce jater se nedoporučuje.

### *Starší pacienti ( $\geq 65$ let)*

Do klinických hodnocení nebyli zahrnuti žádní pacienti ve věku  $\geq 65$  let.

## **5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti**

Neklinické údaje získané na základě konvenčních studií genotoxicity a hodnocení kancerogenního potenciálu neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka. Delamanid a/nebo jeho metabolity mají schopnost ovlivnit srdeční repolarizaci blokadou draslíkových kanálů (hERG). Během studií toxicity po opakovaném podávání u psů byly v lymfoidní tkáni různých orgánů pozorovány pěníte buňky (makrofágy strádající lipidy). Bylo prokázáno, že tento nález je částečně reverzibilní. Klinický význam tohoto nálezu není známý. Studie toxicity po opakovaném podávání u králíků prokázaly inhibiční účinek delamanidu a/nebo jeho metabolitů na koagulaci krve závislé na vitamínu K. V reprodukčních studiích u králíků byla pozorována embryofetální toxicita při dávkách toxických pro matku. Farmakokinetické údaje u zvířat prokázaly vylučování delamanidu/metabolitů do mateřského mléka. U laktujících potkanů byla  $C_{\text{max}}$  delamanidu v mateřském mléku 4krát vyšší než jeho koncentrace v krvi. V testech toxicity na mladých potkanech odpovídaly veškeré nálezy související s léčbou delamanidem nálezům u dospělých zvířat.

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

Ftalát hypromelosy  
Povidon K 25  
Tokoferol-alfa  
Mannitol  
Krosopovidon  
Sukralosa  
Hydrát koloidního oxidu křemičitého  
Třešňové aroma (micron OT-22685)  
Kalcium-stearát

### **6.2 Inkompatibility**

Neuplatňuje se.

### **6.3 Doba použitelnosti**

4 roky

### **6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání**

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem a vlhkostí.

### **6.5 Druh obalu a obsah balení**

Al/Al blistr:  
48 tablet.

### **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku**

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

## **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

## **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA**

EU/1/13/875/005

## **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 28. dubna 2014  
Datum posledního prodloužení registrace: 22. března 2022

## **10. DATUM REVIZE TEXTU**

<{MM/RRRR}>

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky na adrese <http://www.ema.europa.eu>.

## **PŘÍLOHA II**

- A. VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**
- E. ZVLÁŠTNÍ POVINNOSTI USKUTEČNIT POREGISTRAČNÍ OPATŘENÍ PRO PODMÍNEČNOU REGISTRACI PŘÍPRAVKU**

## **A. VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**

### Název a adresa výrobců odpovědných za propouštění šarží

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

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

V příbalové informaci k léčivému přípravku musí být uveden název a adresa výrobce odpovědného za propouštění dané šarže.

## **B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením (viz příloha I: Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2).

## **C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**

### **• Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR)**

Požadavky pro předkládání PSUR pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

## **D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

### **• Plán na řízení rizik (RMP)**

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodů dosažení významného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).
- **Další opatření k minimalizaci rizik**

Držitel rozhodnutí o registraci musí před uvedením na trh odsouhlasit vzdělávací materiál s členskými státy.

V každém členském státě držitel rozhodnutí o registraci odsouhlasí obsah a formát vzdělávacího materiálu s národním kompetentním orgánem a bude jej před uvedením na trh realizovat.

Držitel rozhodnutí o registraci zajistí, že všichni zdravotníci, kteří se podílí na předepisování, výdeji, manipulaci nebo správě přípravku Delyba, obdrží vzdělávací materiál.

**1. Vzdělávací materiál pro poskytovatele zdravotní péče** bude řešit následující klíčové prvky:

- SmPC
- Rezistenci vůči přípravku
- Riziko prodloužení intervalu QT
- Používání přípravku během těhotenství
- Používání přípravku během kojení.

**2. Vzdělávací materiál pro pacienty** bude zajištěn prostřednictvím poskytovatelů zdravotní péče, aby posílil a doplnil údaje uváděné v příbalové informaci pro pacienty. Bude řešit následující klíčové prvky:

- Používání přípravku během těhotenství
- Používání přípravku během kojení.

**E. ZVLÁŠTNÍ POVINNOSTI USKUTEČNIT POREGISTRAČNÍ OPATŘENÍ PRO PODMÍNEČNOU REGISTRACI PŘÍPRAVKU**

Tato registrace byla schválena postupem tzv. podmíněčného schválení, a proto podle čl. 14-a nařízení (ES) č. 726/2004 držitel rozhodnutí o registraci uskuteční v daném termínu následující opatření:

<b>Popis</b>	<b>Termín splnění:</b>
K dalšímu přezkoumání použití delamanidu v různých kombinovaných léčebných režimech a také jeho bezpečnosti má držitel rozhodnutí o registraci předložit výsledky studie endTB (Evaluating Newly approved Drugs for multidrug-resistant TB, Posouzení nově schválených léčiv u multirezistentní tuberkulózy), randomizovaného, kontrolovaného klinického hodnocení fáze III, které realizuje organizace Médecins Sans Frontières u dospělých a dospívajících s multirezistentní tuberkulózou, a to včetně dodatečné analýzy dat zaměřené na posouzení delamanidu na základě schváleného plánu statistické analýzy.	2. čtvrtletí 2024

**PŘÍLOHA III**  
**OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE**

## **A. OZNAČENÍ NA OBALU**

**ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU****KRABÍČKY NA BLISTROVÉ OBALY****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Deltyba 50 mg potahované tablety  
delamanidum

**2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK**

Jedna potahovaná tableta obsahuje delamanidum 50 mg

**3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK**

Obsahuje laktosu. Další podrobnosti viz příbalová informace.

**4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ**

48 tablet

**5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.  
Perorální podání

**6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ**

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

**7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ****8. POUŽITELNOST**

EXP

**9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

EU/1/13/875/004

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**

**15. NÁVOD K POUŽITÍ**

**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Delyba 50 mg

**17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD**

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

**18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM**

PC  
SN  
NN

**MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH**

AI/AI blistr

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Delyba 50 mg potahované tablety  
delamanidum

**2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

OTSUKA

**3. POUŽITELNOST**

EXP

**4. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**5. JINÉ**

**ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**

**KRABÍČKY NA BLISTROVÉ OBALY**

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Deltyba 25 mg dispergovatelné tablety  
delamanidum

**2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK**

Jedna dispergovatelná tableta obsahuje delamanidum 25 mg

**3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK**

**4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ**

48 dispergovatelných tablet

**5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.  
Perorální podání

**6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ**

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

**7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**

**8. POUŽITELNOST**

EXP

**9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem a vlhkostí.

**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

EU/1/13/875/005

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**

**15. NÁVOD K POUŽITÍ**

**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Deltyba 25 mg

**17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD**

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

**18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM**

PC  
SN  
NN

**MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH**

Al/Al blistr

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Deltyba 25 mg dispergovatelné tablety  
delamanidum

**2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

OTSUKA

**3. POUŽITELNOST**

EXP

**4. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**5. JINÉ**

## **B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE**

## **Příbalová informace: informace pro pacienta**

### **Deltyba 50 mg potahované tablety** delamanidum

▼ Tento přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Můžete přispět tím, že nahlásíte jakékoli nežádoucí účinky, které se u Vás vyskytnou. Jak hlásit nežádoucí účinky je popsáno v závěru bodu 4.

#### **Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.**

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

#### **Co naleznete v této příbalové informaci**

1. Co je přípravek Deltyba a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Deltyba užívat
3. Jak se přípravek Deltyba užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Deltyba uchovávat
6. Obsah balení a další informace

#### **1. Co je přípravek Deltyba a k čemu se používá**

Přípravek Deltyba obsahuje léčivou látku delamanid, antibiotikum pro léčbu plicní tuberkulózy způsobené bakterií, kterou nelze usmrtit antibiotiky nejčastěji užívanými k léčbě tuberkulózy. Přípravek musí být vždy užíván společně s dalšími léky k léčbě tuberkulózy. Deltyba se používá u dospělých, dospívajících a dětí a s tělesnou hmotností nejméně 10 kg.

#### **2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Deltyba užívat**

##### **Neužívejte přípravek Deltyba**

- jestliže jste alergický(á) na delamanid nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6),
- jestliže máte velmi nízkou hladinu albuminu v krvi,
- jestliže užíváte léky, které silně zvyšují aktivitu jaterního enzymu CYP450 3A4 (např. karbamazepin, užívaný k léčbě epilepsie a prevenci záchvatů křečí).

##### **Upozornění a opatření**

Před použitím přípravku Deltyba se poraďte se svým lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou. Než začnete užívat přípravek Deltyba a během léčby Vás lékař možná zkontroluje elektrickou aktivitu Vašeho srdce pomocí EKG (elektrokardiogramu, záznamu elektrické aktivity srdce). Váš lékař může rovněž provést vyšetření krve, pomocí kterého zkontroluje koncentraci některých minerálů a bílkovin, důležitých pro funkci Vašeho srdce.

Pokud se na Vás vztahuje kterýkoli z níže uvedených stavů, sdělte to svému lékaři:

- máte sníženou hladinu albuminu, draslíku, hořčíku nebo vápníku v krvi.
- bylo Vám řečeno, že máte problém se srdcem, například pomalý srdeční rytmus (bradykardii) nebo jste prodělal(a) srdeční infarkt.

- jestliže máte onemocnění zvané vrozený syndrom prodloužení QT intervalu nebo závažné onemocnění srdce nebo problémy se srdečním rytmem.
- máte onemocnění jater nebo závažné onemocnění ledvin.

### **Děti a dospívající**

Přípravek Deltyba není vhodný pro děti s tělesnou hmotností pod 10 kg, protože u nich není dostatek údajů ke stanovení správných dávek.

### **Další léčivé přípravky a Deltyba**

Informujte svého lékaře:

- o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat,
- jestliže užíváte léky užívané k léčbě abnormálního srdečního rytmu (např. amiodaron, disopyramid, dofetilid, ibutilid, prokainamid, chinidin, hydrochinidin, sotalol),
- jestliže užíváte léky užívané k léčbě psychóz (např. fenothiaziny, sertindol, sultoprid, chlorpromazin, haloperidol, mesoridazin, pimozid nebo thioridazin) nebo deprese,
- jestliže užíváte některé antimikrobiální léky (např. erythromycin, klarithromycin, moxifloxacin, sparfloxacin, bedachilin nebo pentamidin),
- jestliže užíváte triazolové protiplísňové léky (např. flukonazol, itrakonazol, vorikonazol),
- jestliže užíváte některé léky užívané k léčbě alergických reakcí (např. terfenadin, astemizol, mizolastin),
- jestliže užíváte některé léky k léčbě malárie (např. halofantrin, chinin, chlorochin, artesunát/amodiachin, artemether/piperachin),
- jestliže užíváte kterýkoli z následujících léků: cisaprid (užívaný k léčbě onemocnění žaludku), droperidol (užívaný proti zvracení a migréně), domperidon (užívaný proti pocitu na zvracení a zvracení), difemanil (užívaný k léčbě onemocnění žaludku nebo nadměrného pocení), probukol (snižuje hladinu cholesterolu v krevním řečišti), levomethadyl nebo methadon (užívaný k léčbě závislosti na opiátech), alkaloidy izolované z rostlin rodu *Vinca* (protinádorové léky) nebo oxid arsenitý (užívaný k léčbě některých typů leukemie),
- jestliže užíváte léky proti HIV obsahující lopinavir/ritonavir nebo sachinavir.

Můžete být více ohroženi nebezpečnými změnami srdečního rytmu.

### **Těhotenství a kojení**

Přípravek Deltyba může být škodlivý pro nenarozené dítě. Proto se jeho podávání v těhotenství obvykle nedoporučuje.

Je důležité poradit se s lékařem, pokud jste těhotná, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět. Váš lékař porovná přínosy léčby pro Vás s riziky, která přinese Vašemu dítěti užívání přípravku Deltyba v těhotenství.

Není známo, zda se delamanid vylučuje do lidského mateřského mléka. Kojení se během léčby přípravkem Deltyba nedoporučuje.

### **Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů**

Očekává se, že Deltyba má mírný vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje. Pokud se u Vás projeví nežádoucí účinky, které mohou narušit schopnost koncentrace a reakce, neříd'te a neobsluhujte stroje.

### **Deltyba 50 mg potahované tablety obsahuje monohydrát laktosy**

Pokud Vám lékař sdělil, že nesnášíte některé cukry, porad'te se se svým lékařem, než začnete tento léčivý přípravek užívat.

## **3. Jak se Deltyba užívá**

Vždy užívejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře. Pokud si nejste jistý(á), porad'te se se svým lékařem nebo lékárníkem.

Doporučená dávka podle pokynů Vašeho lékaře je:

Dospělí, dospívající a děti s tělesnou hmotností 50 kg a více: dvě 50 mg potahované tablety dvakrát denně (ráno a večer) po dobu 24 týdnů.

Děti s tělesnou hmotností 30 kg a více, ale méně než 50 kg: jedna 50 mg potahovaná tableta dvakrát denně po dobu 24 týdnů.

Informace týkající se dávkování u dětí s tělesnou hmotností pod 30 kg najdete v příbalové informaci k přípravku Deltyba 25 mg dispergovatelné tablety.

Potahované tablety užívejte s jídlem nebo hned po jídle. Tablety zapijte vodou.

#### **Jestliže jste užil(a) více přípravku Deltyba, než jste měl(a)**

Jestliže jste užil(a) více tablet, než je předepsaná dávka, vyhledejte svého lékaře nebo místní nemocnici. Nezapomeňte s sebou vzít krabičku přípravku, aby bylo jasné, jaké léky jste užil(a).

#### **Jestliže jste zapomněl(a) užít přípravek Deltyba**

Jestliže jste zapomněl(a) užít dávku, užijte ji, jakmile si vzpomenete. Jestliže se však blíží čas pro užití následující dávky, zapomenutou dávku vynechejte.

Nezdvojnásobujte následující dávku, abyste nahradil(a) vynechanou dávku.

#### **Jestliže jste přestal(a) užívat přípravek Deltyba**

**NEPŘESTÁVEJTE** užívat tablety, pokud Vám to nedoporučil Váš lékař. Jestliže přestanete užívat přípravek příliš brzy, bakterie se mohou zotavit a vytvořit si rezistenci k delamanidu.

Máte-li jakékoli další otázky ohledně užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

## **4. Možné nežádoucí účinky**

Podobně jako všechny léky, může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

V klinických studiích s přípravkem Deltyba byly hlášeny následující **velmi časté nežádoucí účinky (mohou se vyskytnout více než u 1 z 10 osob)**:

- Snížená chuť k jídlu
- Porucha spánku
- Závratě
- Pocit na zvracení
- Bolest hlavy
- Podráždění žaludku (gastritida)
- Zvracení

V klinických studiích s přípravkem Deltyba byly hlášeny následující **časté nežádoucí účinky (mohou se vyskytnout nejvýše u 1 z 10 osob)**:

- Bolest na prsou
- Pokles aktivity štítné žlázy (hypotyreóza)
- Porucha srdečního rytmu, která zvyšuje sklon k mdlobám, závratím a bušení srdce (prodloužení QT intervalu na elektrokardiogramu)
- Deprese
- Pocity úzkosti (úzkost)
- Halucinace (vidění, slyšení nebo cítění neexistujících věcí)\*
- Poruchy srdečního rytmu (atrioventrikulární blokáda prvního stupně)
- Poruchy trávení
- Nepravidelný tlukot srdce (komorové extrasystoly)
- Svalová slabost
- Svalové křeče
- Necitlivost, snížení citlivosti v rukou nebo nohou

- Bušení srdce
- Zvýšení hladiny kortisolu v krvi
- Třes (často rukou)
- Známky psychózy: ztráta kontaktu s realitou, např. slyšení nebo vidění neexistujících věcí
- Podráždění v krku

\*Případy byly většinou hlášeny u dětí.

V klinických studiích s přípravkem Delyba byly hlášeny následující **méně časté nežádoucí účinky (mohou se vyskytnout nejvýše u 1 ze 100 osob):**

- Nedostatek energie (letargie)

### **Hlášení nežádoucích účinků**

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v [Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

## **5. Jak přípravek Delyba uchovávat**

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabičce nebo blistru za „EXP:“. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

## **6. Obsah balení a další informace**

### **Co přípravek Delyba 50 mg potahované tablety obsahuje**

- Jedna potahovaná tableta obsahuje léčivou látku delamanidum 50 mg.
- Dalšími složkami jsou ftalát hypromelosozy, povidon, tokoferol-alfa, mikrokrystalická celulóza, sodná sůl karboxymethylškrobu (typ A), vápenatá sůl karmelosozy, hydrát koloidního oxidu křemičitého, magnesium-stearát, monohydrát laktosy, hypromelosa, makrogol 8000, oxid titaničitý, mastek, oxid železitý (E 172).

### **Jak Delyba 50 mg potahované tablety vypadá a co obsahuje toto balení**

Přípravek Delyba 50 mg jsou kulaté žluté potahované tablety.

Přípravek Delyba je dodáván v balení 48 potahovaných tablet v Al/Al blistrech.

### **Držitel rozhodnutí o registraci a výrobce**

**Držitel rozhodnutí o registraci:**

Otsuka Novel Products GmbH

Erika-Mann-Straße 21

80636 München

Německo

**Tel: +49 (0)89 206020 500**

Výrobce:  
R-Pharm Germany GmbH  
Heinrich-Mack-Straße 35  
89257 Illertissen  
Německo

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

**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

**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

**LT**

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

**LU**

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

**HU**

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

**MT**

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

**NL**

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

**NO**

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

**AT**

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

**PL**

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

**PT**

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

**RO**

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

**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

**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

**Tato příbalová informace byla naposledy revidována <{MM/RRRR}>.**

Tomuto léčivému přípravku bylo uděleno tzv. podmíněčné schválení. Znamená to, že informace o tomto přípravku budou přibývat.

Evropská agentura pro léčivé přípravky nejméně jednou za rok vyhodnotí nové informace o tomto léčivém přípravku a tato příbalová informace bude podle potřeby aktualizována.

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky na adrese: <http://www.ema.europa.eu>. Na těchto stránkách naleznete též odkazy na další webové stránky týkající se vzácných onemocnění a jejich léčby.

## **Příbalová informace: informace pro pacienta**

### **Deltyba 25 mg dispergovatelné tablety** delamanidum

▼ Tento přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Můžete přispět tím, že nahlásíte jakékoli nežádoucí účinky, které se u Vás vyskytnou. Jak hlásit nežádoucí účinky je popsáno v závěru bodu 4.

#### **Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.**

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

#### **Co naleznete v této příbalové informaci**

1. Co je přípravek Deltyba a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Deltyba užívat
3. Jak se přípravek Deltyba užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Deltyba uchovávat
6. Obsah balení a další informace

#### **1. Co je přípravek Deltyba a k čemu se používá**

Přípravek Deltyba obsahuje léčivou látku delamanid, antibiotikum pro léčbu plicní tuberkulózy způsobené bakterií, kterou nelze usmrtit antibiotiky nejčastěji užívanými k léčbě tuberkulózy. Přípravek musí být vždy užíván společně s dalšími léky k léčbě tuberkulózy. Deltyba se používá u dospělých, dospívajících a dětí a s tělesnou hmotností nejméně 10 kg.

#### **2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Deltyba užívat**

##### **Neužívejte přípravek Deltyba**

- jestliže jste alergický(á) na delamanid nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6),
- jestliže máte velmi nízkou hladinu albuminu v krvi,
- jestliže užíváte léky, které silně zvyšují aktivitu jaterního enzymu CYP450 3A4 (např. karbamazepin, užívaný k léčbě epilepsie a prevenci záchvatů křečí).

##### **Upozornění a opatření**

Před použitím přípravku Deltyba se poraďte se svým lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou. Než začnete užívat přípravek Deltyba a během léčby Vás lékař možná zkontroluje elektrickou aktivitu Vašeho srdce pomocí EKG (elektrokardiogramu, záznamu elektrické aktivity srdce). Váš lékař může rovněž provést vyšetření krve, pomocí kterého zkontroluje koncentraci některých minerálů a bílkovin, důležitých pro funkci Vašeho srdce.

Pokud se na Vás vztahuje kterýkoli z níže uvedených stavů, sdělte to svému lékaři:

- máte sníženou hladinu albuminu, draslíku, hořčíku nebo vápníku v krvi.
- bylo Vám řečeno, že máte problém se srdcem, například pomalý srdeční rytmus (bradykardii) nebo jste prodělal(a) srdeční infarkt.

- jestliže máte onemocnění zvané vrozený syndrom prodloužení QT intervalu nebo závažné onemocnění srdce nebo problémy se srdečním rytmem.
- máte onemocnění jater nebo závažné onemocnění ledvin.

### **Děti a dospívající**

Přípravek Deltyba není vhodný pro děti s tělesnou hmotností pod 10 kg, protože u nich není dostatek údajů ke stanovení správných dávek.

### **Další léčivé přípravky a Deltyba**

Informujte svého lékaře:

- o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat,
- jestliže užíváte léky užívané k léčbě abnormálního srdečního rytmu (např. amiodaron, disopyramid, dofetilid, ibutilid, prokainamid, chinidin, hydrochinidin, sotalol),
- jestliže užíváte léky užívané k léčbě psychóz (např. fenothiaziny, sertindol, sultoprid, chlorpromazin, haloperidol, mesoridazin, pimozid nebo thioridazin) nebo deprese,
- jestliže užíváte některé antimikrobiální léky (např. erythromycin, klarithromycin, moxifloxacin, sparfloxacin, bedachilin nebo pentamidin),
- jestliže užíváte triazolové protiplísňové léky (např. flukonazol, itrakonazol, vorikonazol),
- jestliže užíváte některé léky užívané k léčbě alergických reakcí (např. terfenadin, astemizol, mizolastin),
- jestliže užíváte některé léky k léčbě malárie (např. halofantrin, chinin, chlorochin, artesunát/amodiachin, artemether/piperachin),
- jestliže užíváte kterýkoli z následujících léků: cisaprid (užívaný k léčbě onemocnění žaludku), droperidol (užívaný proti zvracení a migréně), domperidon (užívaný proti pocitu na zvracení a zvracení), difemanil (užívaný k léčbě onemocnění žaludku nebo nadměrného pocení), probukol (snižuje hladinu cholesterolu v krevním řečišti), levomethadyl nebo methadon (užívaný k léčbě závislosti na opiátech), alkaloidy izolované z rostlin rodu *Vinca* (protinádorové léky) nebo oxid arsenitý (užívaný k léčbě některých typů leukemie),
- jestliže užíváte léky proti HIV obsahující lopinavir/ritonavir nebo sachinavir.

Můžete být více ohroženi nebezpečnými změnami srdečního rytmu.

### **Těhotenství a kojení**

Přípravek Deltyba může být škodlivý pro nenarozené dítě. Proto se jeho podávání v těhotenství obvykle nedoporučuje.

Je důležité poradit se s lékařem, pokud jste těhotná, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět. Váš lékař porovná přínosy léčby pro Vás s riziky, která přinese Vašemu dítěti užívání přípravku Deltyba v těhotenství.

Není známo, zda se delamanid vylučuje do lidského mateřského mléka. Kojení se během léčby přípravkem Deltyba nedoporučuje.

### **Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů**

Očekává se, že Deltyba má mírný vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje. Pokud se u Vás projeví nežádoucí účinky, které mohou narušit schopnost koncentrace a reakce, neříd'te a neobsluhujte stroje.

## **3. Jak se Deltyba užívá**

Vždy užívejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

Doporučená dávka podle pokynů Vašeho lékaře je:

Děti s tělesnou hmotností 20 kg a více, ale nižší než 30 kg: dvě 25 mg dispergovatelné tablety ráno a jednu 25 mg dispergovatelnou tabletu večer.

Děti s tělesnou hmotností 10 kg a více, ale nižší než 20 kg: jednu 25 mg dispergovatelnou tabletu ráno a jednu 25 mg dispergovatelnou tabletu večer.

Informace týkající se dávkování u dětí s tělesnou hmotností 30 kg a více najdete v příbalové informaci k přípravku Delyba 50 mg potahované tablety.

Dispergované tablety užívejte s jídlem nebo hned po jídle.

Vložte 25 mg dispergovatelnou tabletu (dispergovatelné tablety) do sklenice nebo šálku a zalijte 10 až 15 ml vody (přibližně polévkovou lžící) vody na jednu tabletu. Počkejte, až se tablety úplně rozpustí (přibližně 30 sekund), a jemně zakroužte, aby se suspenze rovnoměrně rozptýlila. Výslednou bělavou suspenzi je nutno ihned požit. Poté je nutno do sklenice nebo šálku nalít dalších 10 až 15 ml vody (přibližně polévkovou lžící) na jednu tabletu k rozpuštění případných zbytků suspenze, obsahem jemně zakroužit a vzniklou suspenzi rovněž ihned požit.

#### **Jestliže jste užil(a) více přípravku Delyba, než jste měl(a)**

Jestliže jste užil(a) více tablet, než je předepsaná dávka, vyhledejte svého lékaře nebo místní nemocnici. Nezapomeňte s sebou vzít krabičku přípravku, aby bylo jasné, jaké léky jste užil(a).

#### **Jestliže jste zapomněl(a) užít přípravek Delyba**

Jestliže jste zapomněl(a) užít dávku, užijte ji, jakmile si vzpomenete. Jestliže se však blíží čas pro užití následující dávky, zapomenutou dávku vynechejte.

Nezdvojnásobujte následující dávku, abyste nahradil(a) vynechanou dávku.

#### **Jestliže jste přestal(a) užívat přípravek Delyba**

**NEPŘESTÁVEJTE** užívat tablety, pokud Vám to nedoporučil Váš lékař. Jestliže přestanete užívat přípravek příliš brzy, bakterie se mohou zotavit a vytvořit si rezistenci k delamanidu.

Máte-li jakékoli další otázky ohledně užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

## **4. Možné nežádoucí účinky**

Podobně jako všechny léky, může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

V klinických studiích s přípravkem Delyba byly hlášeny následující **velmi časté nežádoucí účinky (mohou se vyskytnout více než u 1 z 10 osob)**:

- Snížená chuť k jídlu
- Porucha spánku
- Závratě
- Pocit na zvracení
- Bolest hlavy
- Podráždění žaludku (gastritida)
- Zvracení

V klinických studiích s přípravkem Delyba byly hlášeny následující **časté nežádoucí účinky (mohou se vyskytnout nejvýše u 1 z 10 osob)**:

- Bolest na prsou
- Pokles aktivity štítné žlázy (hypotyreóza)
- Porucha srdečního rytmu, která zvyšuje sklon k mdlobám, závratím a bušení srdce (prodloužení QT intervalu na elektrokardiogramu)
- Deprese
- Pocity úzkosti (úzkost)
- Halucinace (vidění, slyšení nebo cítění neexistujících věcí)\*
- Poruchy srdečního rytmu (atrioventrikulární blokáda prvního stupně)
- Poruchy trávení

- Nepravidelný tlukot srdce (komorové extrasystoly)
- Svalová slabost
- Svalové křeče
- Necitlivost, snížení citlivosti v rukou nebo nohou
- Bušení srdce
- Zvýšení hladiny kortisolu v krvi
- Třes (často rukou)
- Znamky psychózy: ztráta kontaktu s realitou, např. slyšení nebo vidění neexistujících věcí
- Podráždění v krku

\*Případy byly většinou hlášeny u dětí.

V klinických studiích s přípravkem Delyba byly hlášeny následující **méně časté nežádoucí účinky (mohou se vyskytnout nejvýše u 1 ze 100 osob):**

- Nedostatek energie (letargie)

#### **Hlášení nežádoucích účinků**

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v [Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

## **5. Jak přípravek Delyba uchovávat**

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabičce nebo blistru za „EXP:“. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem a vlhkostí.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

## **6. Obsah balení a další informace**

### **Co přípravek Delyba 25 mg dispergovatelné tablety obsahuje**

- Jedna dispergovatelná tableta obsahuje léčivou látku delamanidum 25 mg.
- Pomocnými látkami jsou: ftalát hypromelosy, povidon K 25, tokoferol-alfa, mannitol, krospovidon, sukralosa, koloidní hydratovaný oxid křemičitý, třešňové aroma (micron OT-22685), kalcium-stearát.

### **Jak Delyba 25 mg dispergovatelné tablety vypadá a co obsahuje toto balení**

Delyba 25 mg dispergovatelné tablety jsou kulaté a bílé až bělavé.

Přípravek Delyba je dodáván v balení 48 dispergovatelných tablet v Al/Al blistrech.

### **Držitel rozhodnutí o registraci a výrobce**

**Držitel rozhodnutí o registraci:**

Otsuka Novel Products GmbH

Erika-Mann-Straße 21

80636 München

Německo  
Tel: +49 (0)89 206020 500

Výrobce:  
R-Pharm Germany GmbH  
Heinrich-Mack-Straße 35  
89257 Illertissen  
Německo

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

**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

**HR**

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

**IE**

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

**LT**

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

**LU**

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

**HU**

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

**MT**

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

**NL**

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

**NO**

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

**AT**

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

**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

**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

**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

**Tato příbalová informace byla naposledy revidována <{MM/RRRR}>.**

Tomuto léčivému přípravku bylo uděleno tzv. podmíněčné schválení. Znamená to, že informace o tomto přípravku budou přibývat.

Evropská agentura pro léčivé přípravky nejméně jednou za rok vyhodnotí nové informace o tomto léčivém přípravku a tato příbalová informace bude podle potřeby aktualizována.

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky na adrese: <http://www.ema.europa.eu>. Na těchto stránkách naleznete též odkazy na další webové stránky týkající se vzácných onemocnění a jejich léčby.