

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu za ovaj lijek. Za postupak prijavljivanja nuspojava vidjeti dio 4.8.

1. NAZIV LIJEKA

Deltyba 50 mg filmom obložene tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna filmom obložena tableta sadrži 50 mg delamanida.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom

Jedna filmom obložena tableta sadrži 100 mg laktoze (u obliku hidrata).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta (tableta)

Okrugla, žuta, filmom obložena tableta promjera 11,7 mm, s utisnutim „DLM“ i „50“ s jedne strane.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Deltyba je indicirana za primjenu kao sastavni dio odgovarajućeg kombiniranog režima za plućnu multirezistentnu tuberkulozu (engl. *multi-drug resistant tuberculosis*, MDR-TB) u odraslih, adolescenata, djece i dojenčadi tjelesne težine najmanje 10 kg kada se djelotvoran režim liječenja ne može drugačije sastaviti zbog rezistencije ili podnošljivosti (vidjeti dijelove 4.2, 4.4 i 5.1).

U obzir se moraju uzeti službene smjernice o odgovarajućoj primjeni antibakterijskih lijekova.

4.2 Doziranje i način primjene

Liječenje delamanidom mora započeti i pratiti liječnik s iskustvom u zbrinjavanju multirezistentne *Mycobacterium tuberculosis*.

Delamanid se mora uvijek primijeniti kao dio odgovarajućeg kombiniranog režima liječenja tuberkuloze otporne na više lijekova (MDR-TB) (vidjeti dijelove 4.4 i 5.1). Liječenje s odgovarajućim kombiniranim režimom se mora nastaviti nakon završetka 24-tjednog perioda liječenja delamanidom, u skladu sa smjericama SZO.

Preporučuje se primjena delamanida izravno nadziranim liječenjem (engl. *directly observed therapy*, DOT).

Doziranje

Odrasli

Preporučena doza za odrasle iznosi 100 mg dva puta dnevno, tijekom 24 tjedna.

Adolescenti i djeca

Pedijatrijski bolesnici tjelesne težine

- ≥ 30 do < 50 kg: preporučena doza je 50 mg dva puta dnevno tijekom 24 tjedna
- ≥ 50 kg: preporučena doza je 100 mg dva puta dnevno tijekom 24 tjedna

Za bolesnike tjelesne težine manje od 30 kg vidjeti sažetak opisa svojstava lijeka za lijek Deltyba 25 mg tablete za oralnu suspenziju.

Stariji bolesnici (u dobi > 65 godina)

Nema dostupnih podataka za starije.

Oštećenje funkcije bubrega

Prilagodba doze nije potrebna u bolesnika s blagim ili umjerenim oštećenjem funkcije bubrega. Nema podataka o primjeni delamanida u bolesnika s teškim oštećenjem bubrega, te se njegova primjena ne preporučuje (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2).

Oštećenje funkcije jetre

Prilagodba doze nije potrebna u bolesnika s blagim oštećenjem funkcije jetre. Delamanid se ne preporučuje u bolesnika s umjerenim do teškim oštećenjem funkcije jetre (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2).

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost lijeka Deltyba u djece tjelesne težine manje od 10 kg nisu još ustanovljene. Trenutno dostupni podaci opisani su u dijelovima 4.8, 5.1 i 5.2, međutim nije moguće dati preporuku o doziranju.

Način primjene

Peroralna primjena.

Delamanid se mora uzimati s hranom.

4.3 Kontraindikacije

- Preosjetljivost na djelatnu tvar ili bilo koju od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.
- Serumski albumin $< 2,8$ g/dL (vidjeti dio 4.4 o primjeni u bolesnika sa serumskim albuminom $\geq 2,8$ g/dL).
- Istodobna primjena lijekova koji su snažni induktori CYP3A4 (npr. karbamazepin).

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Nema podataka o liječenju delamanidom u trajanju dužem od 24 uzastopna tjedna (vidjeti dio 4.2).

Nema kliničkih podataka o primjeni delamanida u liječenju

- izvanplućne tuberkuloze (npr. središnjeg živčanog sustava, kostiju)
- infekcija uzrokovanih mikobakterijskim vrstama koje nisu iz kompleksa *M. tuberculosis*
- latentne infekcije s *M. tuberculosis*

Nema kliničkih podataka o primjeni delamanida kao sastavnog dijela kombiniranih režima za liječenje *M. tuberculosis* osjetljive na lijekove.

Rezistencija na delamanid

Delamanid se mora koristiti samo u odgovarajućem kombiniranom režimu za liječenje MDR-TB prema preporuci SZO za prevenciju razvoja rezistencije na delamanid.

Produljenje QT intervala

U bolesnika liječenih delamanidom uočeno je produljenje QT intervala. Ovo se produljenje polagano povećava kroz vrijeme u prvih 6 do 10 tjedana liječenja i nakon toga ostaje stabilno. Produljenje QTc u vrlo je uskoj vezi s glavnim metabolitom delamanida DM-6705. Plazmatski albumini i CYP3A4 reguliraju stvaranje odnosno metabolizam DM-6705 (vidjeti niže Posebne okolnosti).

Opće preporuke

Elektrokardiogrami (EKG) se moraju snimiti prije početka liječenja te jednom mjesečno tijekom punog ciklusa liječenja delamanidom. Ako je opažen QTcF > 500 ms bilo prije prve doze delamanida ili tijekom liječenja delamanidom, liječenje delamanidom se ne smije započinjati ili se mora prekinuti. Ako trajanje QTc intervala prelazi 450/470 ms za muške/ženske bolesnike tijekom liječenja delamanidom, u tih se bolesnika mora primjenjivati češće EKG praćenje. Također se preporučuje da se serumski elektroliti, primjerice kalij, odrede na početku liječenja, te korigiraju ako su vrijednosti poremećene.

Posebne okolnosti

Faktori rizika za srce

Liječenje delamanidom se ne smije započeti u bolesnika sa sljedećim faktorima rizika osim ako se smatra da je moguća korist od delamanida veća od potencijalnih rizika. U tih se bolesnika mora provoditi vrlo često EKG praćenje tijekom cijelog razdoblja liječenja delamanidom.

- Poznato prirodno produljenje QTc intervala, ili bilo koje kliničko stanje za koje se zna da produljuje QTc interval ili QTc > 500 ms.
- Anamneza simptomatskih srčanih aritmija ili klinički relevantna bradikardija.
- Bilo koja predisponirajuća srčana stanja za aritmiju kao što su teška hipertenzija, hipertrofija lijeve klijetke (uključujući hipertrofičnu kardiomiopatiju) ili kongestivno zatajenje srca praćeno smanjenom istisnom frakcijom lijeve klijetke.
- Poremećaji elektrolita, posebice hipokalemija, hipokalcemija ili hipomagnezija.
- Uzimanje lijekova za koje je poznato da produljuju QTc interval. Ovo uključuje (ali nije ograničeno na):
 - Antiaritmike (npr. amiodaron, dizopiramid, dofetilid, ibutilid, prokainamid, kinidin, hidrokinidin, sotalol).
 - Neuroleptike (npr. fenotiazine, sertindol, sultoprid, klorpromazin, haloperidol, mezoridazin, pimozid ili tioridazin), antidepresive.
 - Određene antimikrobne lijekove, uključujući:
 - makrolide (npr. eritromicin, klaritromicin)
 - moksifloksacin, sparfloksacin (vidjeti dio 4.4 za primjenu s drugim fluorokinolonima)
 - bedakilin
 - lijekove za liječenje gljivičnih infekcija koji sadrže triazol
 - pentamidin
 - sakonavir
 - Određene nesedirajuće antihistaminike (npr. terfenadin, astemizol, mizolastin).
 - Određene antimalarike koji mogu produljiti QT interval (npr. halofantrin, kinin, klorokin, artesunat/amodiakin, dihidroartemizinin/piperakin).
- Cisaprid, droperidol, domperidon, bepridil, difemanil, probukol, levometadil, metadon, vinka alkaloida, arsenov trioksid.

Hipoalbuminemija

U kliničkom ispitivanju, prisutnost hypoalbuminemije je bila povezana s povećanim rizikom produljenja QTc intervala u bolesnika liječenih delamanidom. Delamanid je kontraindiciran u bolesnika s albuminom < 2,8 g/dL (vidjeti dio 4.3). Bolesnicima koji su započeli liječenje delamanidom, a imaju serumski albumin < 3,4 g/dL ili u kojih je došlo do pada serumskog albumina u taj raspon tijekom liječenja, mora se vrlo često pratiti EKG tijekom cijelog razdoblja liječenja delamanidom.

Istovremena primjena s jakim inhibitorima CYP3A4

Istovremena primjena delamanida s jakim inhibitorom CYP3A4 (lopinavir/ritonavir) vezana je za 30 % višu izloženost metabolitu DM-6705, što se povezuje s QTc produljenjem. Prema tome ako se smatra da je istovremena primjena delamanida s nekim jakim inhibitorom CYP3A4 neophodna, preporučuje se vrlo često praćenje EKG-a, tijekom cijelog razdoblja liječenja delamanidom.

Istovremena primjena delamanida s kinolonima

Sva QTcF produljenja iznad 60 ms bila su povezana s istodobnom primjenom fluorokinolona. Stoga ako se smatra da je istovremena primjena neizbježna radi sastavljanja odgovarajućeg režima liječenja za MDR-TB preporučuje se vrlo često praćenje EKG-a, tijekom cijelog razdoblja liječenja delamanidom.

Oštećenje funkcije jetre

Deltyba se ne preporučuje u bolesnika s umjerenim do teškim oštećenjem funkcije jetre (vidjeti dijelove 4.2 i 5.2).

Oštećenje funkcije bubrega

Nema podataka o primjeni delamanida u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega, te se njegova primjena ne preporučuje (vidjeti dijelove 4.2 i 5.2).

Pomoćne tvari

Deltyba filmom obložene tablete sadrže laktozu. Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, potpunim nedostatkom laktaze ili malapsorpcijom glukoze i galaktoze ne bi smjeli uzimati ovaj lijek.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Učinci drugih lijekova na delamanid

Induktori citokroma P450 3A4

Klinička ispitivanja interakcija lijekova u zdravih ispitanika ukazuju na smanjenu izloženost delamanidu do 45 % nakon 15 dana istodobne primjene jakog induktora citokroma P450 (CYP) 3A4 (rifampicin 300 mg dnevno) s delamanidom (200 mg dnevno). Nije opaženo klinički značajno smanjenje izloženosti delamanidu sa slabim induktorom efavirenzom kod primjene u dozi od 600 mg dnevno tijekom 10 dana u kombinaciji s delamanidom 100 mg dvaput dnevno.

Lijekovi protiv HIV-a

U kliničkim ispitivanjima interakcija lijekova u zdravih ispitanika, delamanid je primijenjen sam (100 mg dvaput dnevno) i sa tenofovirdizoproksilom (245 mg dnevno) ili lopinavirom/ritonavirovom (400/100 mg dnevno) tijekom 14 dana i sa efavirenzom tijekom 10 dana (600 mg dnevno). Izloženost delamanidu je ostala nepromijenjena (< 25 % razlike) s lijekovima protiv HIV-a, tenofovirdizoproksilom i efavirenzom, ali je blago povećana u kombinaciji s lijekovima protiv HIV-a koji sadrže lopinavir/ritonavir.

Učinci delamanida na druge lijekove

In vitro ispitivanja su pokazala da delamanid nije inhibirao CYP450 izoenzime.

In vitro ispitivanja su pokazala da delamanid i metaboliti nisu imali nikakvog učinka na transportere MDR1(p-gp), BCRP, OATP1, OATP3, OCT1, OCT2, OATP1B1, OATP1B3 i BSEP, u koncentracijama približno 5 do 20 puta većim od C_{max} u stanju dinamičke ravnoteže. Međutim, budući da koncentracije u crijevima potencijalno mogu biti puno veće od tih višekratnih C_{max} , postoji mogućnost da delamanid ima učinak na te transportere.

Lijekovi protiv tuberkuloze

U kliničkim ispitivanjima interakcija lijekova u zdravih ispitanika, delamanid je primijenjen sam (200 mg dnevno) i sa rifampicinom/izoniazidom/pirazinamidom (300/720/1800 mg dnevno) ili etambutolom (1100 mg dnevno) tijekom 15 dana. Nije bilo utjecaja na izloženost istodobno primjenjivanim lijekovima protiv tuberkuloze (rifampicin [R]/izoniazid [H]/pirazinamid [Z]). Istovremena primjena s delamanidom značajno je povećala plazmatske koncentracije etambutola u stanju dinamičke ravnoteže za približno 25 % dok klinička važnost ovih nalaza nije poznata.

Lijekovi protiv HIV-a

U kliničkim ispitivanjima interakcija lijekova u zdravih ispitanika, delamanid je primijenjen sam (100 mg dvaput dnevno) i sa tenofoviridizoproksilom (245 mg dnevno), lopinavirom/ritonavirovom (400/100 mg dnevno) tijekom 14 dana i sa efavirenzom tijekom 10 dana (600 mg dnevno). Delamanid primijenjen u kombinaciji s lijekovima protiv HIV-a, tenofoviridizoproksilom, lopinavirom/ritonavirovom i efavirenzom nije utjecao na ekspoziciju ovim lijekovima.

Lijekovi koji mogu produljiti QTc interval

Mora se voditi računa kod primjene delamanida u bolesnika koji već primaju lijekove povezane s QT produljenjem (vidjeti dio 4.4). Istovremena primjena moksifloksacina i delamanida u bolesnika s MDR-TB nije proučavana. Primjena moksifloksacina se ne preporučuje u bolesnika liječenih delamanidom.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema podataka ili su podaci o primjeni delamanida u trudnica ograničeni. Ispitivanja na životinjama pokazala su reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3).

Ne preporučuje se koristiti lijek Deltyba tijekom trudnoće niti u žena reproduktivne dobi koje ne koriste kontracepciju.

Dojenje

Nije poznato izlučuju li se delamanid/metaboliti u majčino mlijeko. Dostupni farmakokinetički/toksikološki podaci u životinja pokazuju da se delamanid i/ili njegovi metaboliti izlučuju u mlijeko (za detalje vidjeti dio 5.3). Ne može se isključiti rizik za novorođenče/dojenče. Tijekom liječenja lijekom Deltyba dojenje se ne preporučuje.

Plodnost

Deltyba nije imala učinka na mušku ili žensku plodnost u životinja (vidjeti dio 5.3). Nema kliničkih podataka o učincima delamanida na plodnost u ljudi.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada na strojevima

Očekuje se da lijek Deltyba umjereno utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada na strojevima. Bolesnicima se mora savjetovati da ne upravljaju vozilima ili rade na strojevima ako osjete bilo koju nuspojavu koja bi mogla utjecati na sposobnost obavljanja tih radnji (npr. glavobolja je vrlo česta i tremor je čest).

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Najčešće uočene nuspojave na lijek u bolesnika liječenih delamanidom + optimiziranim osnovnim režimom (OOR) (tj. incidencija > 10 %) su mučnina (32,9 %), povraćanje (29,9 %), glavobolja (28,4 %), poremećaji spavanja (28,2 %), omaglica (22,4 %), gastritis (15,9 %), smanjen apetit (13,1 %).

Tablični popis nuspojava

Popis nuspojava i učestalosti temelji se na rezultatima 2 dvostruko slijepa, placebom kontrolirana klinička ispitivanja. Nuspojave su navedene prema MedDRA klasifikaciji organskih sustava i standardnim pojmovima. Unutar svake klasifikacije organskih sustava nuspojave su navedene prema kategoriji učestalosti kao vrlo često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$); manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$); rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$); vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$); nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka). Unutar svake skupine po učestalosti, nuspojave su prikazane u padajućem nizu prema ozbiljnosti.

Tablica: Nuspojave na delamanid

Klasifikacija organskih sustava	Učestalost vrlo često	Učestalost često	Učestalost manje često
Endokrini poremećaji	-	hipotireoza ^a	-
Poremećaji metabolizma i prehrane	smanjen apetit	-	-
Psihijatrijski poremećaji	poremećaji spavanja ^b	psihotični poremećaj ^c anksioznost ^d depresija ^e halucinacije ^f	-
Poremećaji živčanog sustava	omaglica glavobolja ^g	hipoestezija tremor	letargija
Srčani poremećaji	-	atrioventrikularni blok prvog stupnja ventrikularne ekstrasistole palpitacije	-
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja	-	iritacija grla	-
Poremećaji probavnog sustava	mučnina povraćanje gastritis ^h	dispepsija	-
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	-	mišićna slabost grčevi mišića	-
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	-	bol u prsnom košu	-
Pretrage	-	povišeni kortizol u krvi ⁱ produljeni QT interval na elektrokardiogramu	-

Izrazi koji predstavljaju isti medicinski koncept ili stanje grupirani su i navedeni kao jedna nuspojava u tablici „Nuspojave na delamanid“. Preporučeni pojmovi zabilježeni u dvostruko slijepim kliničkim ispitivanjima koji su pridonijeli relevantnoj nuspojavi navedeni su u zagradi, kako je prikazano u nastavku:

- hipotireoza (hipotireoza, primarna hipotireoza)
- poremećaji spavanja (početna nesanica, nesanica, poremećaj spavanja)
- psihotični poremećaj (akutna psihoza, psihotični poremećaj, reaktivna psihoza, psihotični poremećaj izazvan psihoaktivnim tvarima)
- anksioznost (anksioznost, anksiozni poremećaj, generalizirani anksiozni poremećaj)

- e. depresija (poremećaj prilagodbe s depresivnim raspoloženjem, depresivno raspoloženje, depresija, velika depresija, mješoviti anksiozno-depresivni poremećaj, perzistirajući depresivni poremećaj, shizoafektivni poremećaj depresivnog tipa)
- f. halucinacije (halucinacija; halucinacija, slušna; halucinacija, vidna; halucinacija, taktilna; halucinacija, mješovita; halucinacija, hipnopompna; halucinacija, hipnagogna)
- g. glavobolja (nelagoda u glavi, glavobolja, migrena, sinusna glavobolja, tenzijska glavobolja, vaskularna glavobolja)
- h. gastritis (kronični gastritis, gastritis, erozivni gastritis)
- i. povišen kortizol (Cushingov sindrom, hiperadrenokorticism, povišen kortizol)

Opis odabranih nuspojava

Produljenje QT intervala u EKG-u

U bolesnika koji su u kliničkim ispitivanjima faze 2 i 3 primali delamanid u ukupnoj dnevnoj dozi od 200 mg, srednja vrijednost povećanja QTcF u odnosu na početnu vrijednost korigiranog za placebo bila je u rasponu od 4,7 do 7,6 ms u 1. mjesecu odnosno od 5,3 ms do 12,1 ms u 2. mjesecu. Incidencija QTcF intervala > 500 ms bila je u rasponu od 0,6 % (1/161) do 2,1 % (7/341) u bolesnika koji su primali delamanid u ukupnoj dnevnoj dozi od 200 mg naspram 0 % (0/160) do 1,2 % (2/170) bolesnika koji su primali placebo + OOR, dok je incidencija promjene QTcF > 60 ms u odnosu na početnu vrijednost bila u rasponu od 3,1 % (5/161) do 10,3 % (35/341) u bolesnika koji su primali delamanid u ukupnoj dnevnoj dozi od 200 mg naspram 0 % (0/160) do 7,1 % (12/170) u bolesnika koji su primali placebo.

Palpitacije

U bolesnika koji su primali delamanid + OOR u ispitivanjima faze 2 i 3, učestalost je bila 7,9 % (česta kategorija učestalosti) u usporedbi s učestalošću od 6,7 % u bolesnika koji su primali placebo + OOR.

Pedijatrijska populacija

Na temelju ispitivanja (vidjeti dio 5.1) u 37 pedijatrijskih bolesnika u dobi od 0 do 17 godina, očekuje se da će učestalost, vrsta i težina nuspojava u djece biti iste kao u odraslih.

Slučajevi halucinacija prijavljeni su uglavnom u pedijatrijskoj populaciji nakon stavljanja lijeka u promet. Učestalost halucinacija u kliničkim ispitivanjima bila je u kategoriji „često“ kod djece (5,4 %) i odraslih (1 %).

Prijavljivanje sumnji na nuspojave

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#).

4.9 Predoziranje

U kliničkim ispitivanjima nisu opaženi slučajevi predoziranja delamanidom. Međutim, dodatni klinički podaci pokazali su da u bolesnika koji su primali 200 mg dvaput dnevno, što znači ukupno 400 mg delamanida na dan, sveukupni sigurnosni profil je bio usporediv s onim u bolesnika koji su primali preporučenu dozu od 100 mg dvaput dnevno. Ipak, neke su reakcije opažene s većom učestalošću, a brzina QT produljenja povećala se proporcionalno s dozom. Liječenje predoziranja mora uključivati trenutne mjere za uklanjanje delamanida iz gastrointestinalnog trakta i suportivnu skrb po potrebi. Mora se provoditi učestalo EKG praćenje.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: antimikobakterijski lijekovi, lijekovi za liječenje tuberkuloze, ATK oznaka: J04AK06.

Mehanizam djelovanja

Farmakološki način djelovanja delamanida uključuje inhibiciju sinteze komponenti stanične stijenke mikobakterija, metoksi-mikolne i keto-mikolne kiseline. Identificirani metaboliti delamanida ne pokazuju antimikobakterijsku aktivnost.

Aktivnost protiv specifičnih patogena

Delamanid ne posjeduje *in vitro* aktivnost protiv drugih bakterijskih vrsta osim mikobakterija.

Rezistencija

Mutacija na jednom od 5 gena koenzima F420 predložena je kao mehanizam rezistencije mikobakterija na delamanid. *In vitro* učestalosti spontane rezistencije na delamanid u mikobakterija bile su slične onima za izoniazid, te više od onih za rifampicin. Dokumentirana je rezistencija na delamanid koja se pojavljuje tijekom liječenja (vidjeti dio 4.4). Delamanid ne pokazuje križnu rezistenciju ni s jednim trenutno korištenim lijekom protiv tuberkuloze osim s pretomanidom. *In vitro* ispitivanja pokazala su križnu rezistenciju s pretomanidom. To je vjerojatno zato što delamanid i pretomanid imaju isti put aktivacije.

Kriteriji za interpretaciju rezultata testiranja osjetljivosti

Prilikom korištenja podloge agar 7H11 za testiranje osjetljivosti na lijek, preporučena epidemiološka granična vrijednost (ECOFF) i kriteriji za interpretaciju rezultata testiranja osjetljivosti za delamanid su:

ECOFF: 0,016 mg/L
Klinička granična koncentracija: $S \leq 0,016$ mg/L; $R > 0,016$ mg/L
S = osjetljiv; R = rezistentan

Podaci iz kliničkih ispitivanja

Delamanid je procijenjen u dva dvostruko slijepa, placebo kontrolirana klinička ispitivanja liječenja MDR-TB. Analize konverzije kulture iskašljaja provedene su na modificiranoj populaciji planiranoj za liječenje koja je uključivala bolesnike s pozitivnim kulturama na početku ispitivanja i izolat je bio rezistentan i na izoniazid i na rifampicin, tj. one koji su imali MDR-TB.

U prvom ispitivanju (Ispitivanje 204), u 64/141 (45,4 %) bolesnika randomiziranih da primaju delamanid u dozi od 100 mg dvaput dnevno + OOR i u 37/125 (29,6 %) bolesnika randomiziranih da primaju placebo + OOR postigla se konverzija kulture sputuma nakon 2 mjeseca (tj. *Mycobacterium tuberculosis* prestao je rasti tijekom prva 2 mjeseca i to se održalo još 1 mjesec) ($p = 0,0083$). Također je pronađeno da je vrijeme do konverzije kulture sputuma bilo kraće u skupini randomiziranoj da prima 100 mg dvaput dnevno nego u skupini randomiziranoj da prima placebo + OOR ($p = 0,0056$).

U drugom ispitivanju (Ispitivanje 213), delamanid je primjenjivan peroralno u dozi od 100 mg dvaput dnevno kao dodatna terapija OOR-u tijekom 2 mjeseca, a nakon toga u dozi od 200 mg jedanput dnevno tijekom 4 mjeseca. Medijan vremena do konverzije kulture sputuma iznosio je 51 dan u skupini koja je primala delamanid + OOR u usporedbi s 57 dana u skupini koja je primala placebo + OOR ($p = 0,0562$ prema stratificiranoj modificiranoj Peto-Peto modifikaciji Gehanovog Wilcoxonovog testa sume rangova). Udio bolesnika u kojih je postignuta konverzija kulture sputuma nakon 6-mjesečnog razdoblja liječenja iznosio je 87,6 % (198/226) u skupini liječenoj delamanidom + OOR u usporedbi s 86,1 % (87/101) u skupini koja je primala placebo + OOR ($p = 0,7131$). Sve kulture koje su nedostajale do vremena konverzije kulture sputuma smatrale su se pozitivnim kulturama u primarnoj analizi. Provedene su dvije analize osjetljivosti: analiza sa zadnjim zabilježenim vrijednostima (engl. *last-observation-carried-forward*, LOCF) i analiza pomoću

„bookending“ metode (gdje je bilo potrebno da i prethodna i kasnije kulture budu negativne da bi se upisao negativni rezultat; u suprotnom, upisivao se pozitivan rezultat). Obje su pokazale 13 dana kraći medijan vremena do konverzije kulture sputuma u skupini liječenoj delamanidom + OOR ($p = 0,0281$ za LOCF i $p = 0,0052$ za „bookending“).

Rezistencija na delamanid (definirana kao $MIC \geq 0,2 \mu\text{g/ml}$) opažena je na početku ispitivanja u 2 od 316 bolesnika u Ispitivanju 204 te u 2 od 511 bolesnika u Ispitivanju 213 (4 od 827 bolesnika [0,48 %]). Rezistencija na delamanid pojavila se u 4 od 341 bolesnika (1,2 %) randomiziranog da prima delamanid tijekom 6 mjeseci u Ispitivanju 213. Ta četiri bolesnika primala su samo druga dva lijeka uz delamanid.

Pedijatrijska populacija

Farmakokinetika, sigurnost i djelotvornost delamanida u kombinaciji s osnovnim režimom (OR) bile su procijenjene u ispitivanju 242-12-232 (farmakokinetika tijekom 10 dana), nakon kojeg je slijedilo ispitivanje -233 (farmakokinetika, djelotvornost i sigurnost). Oba ispitivanja su bila otvorena, s jednom skupinom, a uključeno je 37 bolesnika s medijanom dobi od 4,55 godina (raspon 0,78 do 17,60 godina), od kojih su 25 (67,6 %) bili azijati, a 19 (51,4 %) ženskog spola.

Pedijatrijski su bolesnici podijeljeni u četiri skupine:

1. skupina: od 12 do 17 godina (7 bolesnika); 2. skupina: od 6 do 11 godina (6 bolesnika); 3. skupina: od 3 do 5 godina (12 bolesnika) i 4. skupina: od 0 do 2 godine (12 bolesnika). Srednja vrijednost tjelesne težine ispitanika za sve skupine bila je 19,5 kg, a u 1., 2., 3. i 4. skupini srednje vrijednosti tjelesne težine bile su 38,4; 25,1; 14,8 odnosno 10,3 kg.

U bolesnika je bila potvrđena ili vjerojatna MDR-TB te su trebali biti liječeni delamanidom i OOR-om tijekom 26 tjedana, a zatim samo OOR-om u skladu s preporukama SZO-a. Bolesnici u 1. i 2. skupini primali su filmom obložene tablete. Doza delamanida u 1. skupini bila je 100 mg dva puta dnevno, a u 2. skupini 50 mg dva puta dnevno. Primijenjene doze bile su veće od trenutno preporučenih doza prema tjelesnoj težini za pedijatrijsku populaciju. Bolesnici u 3. i 4. skupini primali su tablete za oralnu suspenziju. Ova pedijatrijska formulacija nije bioekvivalentna filmom obloženim tabletama. Bolesnici u 3. skupini primali su 25 mg dva puta dnevno, a bolesnici u 4. skupini primali su doze između 10 mg dva puta dnevno i 5 mg jedanput dnevno prema tjelesnoj težini. Doze primjenjivane u 4. skupini bile su manje od trenutno preporučenih doza prema tjelesnoj težini za pedijatrijsku populaciju.

Analiza populacijske farmakokinetike provedena je s podacima iz ta 2 pedijatrijska ispitivanja kako bi se odredile doze za pedijatrijske ispitanike koje bi dovele do izloženosti delamanidu slične onoj u odraslih ispitanika s MDR-TB. Podaci za djecu tjelesne težine manje od 10 kg bili su previše ograničeni da bi se odredile doze za tu populaciju bolesnika.

Ovaj lijek je odobren po shemi takozvanog „uvjetnog odobrenja“. To znači da se očekuju dodatni podaci o ovom lijeku.

Europska agencija za lijekove će barem jednom godišnje procjenjivati nove informacije o ovom lijeku te će se tekst sažetka opisa svojstava lijeka ažurirati prema potrebi.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Oralna bioraspoloživost delamanida poboljšava se uz primjenu standardnog obroka, za otprilike 2,7 puta u usporedbi s uvjetima natašte. Vršna koncentracija u plazmi postiže se približno 4 sata nakon primjene doze, neovisno o uzimanju hrane.

Distribucija

Delamanid se izrazito veže za sve proteine plazme s vezanjem na ukupne proteine od $\geq 99,5 \%$. Delamanid ima veliki prividni volumen distribucije (V_z/F od 2100 L).

Biotransformacija

Delamanid se primarno metabolizira albuminima iz plazme i u manjoj mjeri putem CYP3A4. Kompletni metabolički profil delamanida još nije razjašnjen, a postoji mogućnost nastanka interakcija s drugim istovremeno primijenjenim lijekovima, ako se otkriju značajni nepoznati metaboliti. Identificirani metaboliti ne pokazuju antimikobakterijsku aktivnost ali neki doprinose produljenju QTc, uglavnom metabolit DM-6705. Koncentracije identificiranih metabolita progresivno se povećavaju do stanja dinamičke ravnoteže nakon 6 do 10 tjedana.

Eliminacija

Delamanid nestaje iz plazme s poluvremenom od 30 do 38 sati. Delamanid se ne izlučuje u mokraći.

Linearnost/nelinearnost

Izloženost delamanidu u plazmi povećava se manje od proporcionalnog s povećanjem doze.

Posebne populacije

Pedijatrijska populacija

Tijekom liječenja adolescenata i djece tjelesne težine najmanje 10 kg preporučenim dozama delamanida (vidjeti dio 4.2) zabilježene su slične izloženosti u plazmi kao u odraslih.

Bolesnici s oštećenjem bubrega

Manje od 5 % oralne doze delamanida se izlučuje putem urina. Čini se da blago oštećenje bubrega (50 mL/min < CrCLN < 80 mL/min) ne utječe na izloženost delamanidu. Stoga nije potrebna prilagodba doze za bolesnike s blagim ili umjerenim oštećenjem bubrega. Nije poznato da li se delamanid i njegovi metaboliti značajno uklanjaju hemodijalizom ili peritonealnom dijalizom.

Bolesnici s oštećenjem jetre

Prilagodba doze nije potrebna u bolesnika s blagim oštećenjem funkcije jetre. Delamanid se ne preporučuje u bolesnika s umjerenim do teškim oštećenjem jetre.

Stariji bolesnici (≥ 65 godina)

Bolesnici ≥ 65 godina nisu bili uključeni u klinička ispitivanja.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci ne otkrivaju specifičan rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja genotoksičnosti i kancerogenog potencijala. Delamanid i/ili njegovi metaboliti imaju potencijal utjecanja na srčanu repolarizaciju blokadom kalijevih hERG kanala. U pasa su uočeni pjenasti makrofagi u limfoidnom tkivu različitih organa tijekom ispitivanja toksičnosti ponovljene doze. Nalaz se pokazao djelomično reverzibilnim; klinički značaj ovog nalaza nije poznat. Ispitivanja toksičnosti ponovljene doze u kunića otkrile su inhibitorni učinak delamanida i/ili njegovih metabolita na zgrušavanje krvi ovisno o vitaminu K. U reproduktivnim ispitivanjima na kunićima opažena je embriofetalna toksičnost pri dozama koje su bile toksične za majku. Farmakokinetički podaci na životinjama pokazali su izlučivanje delamanida/metabolita u majčino mlijeko. U štakora u periodu laktacije, C_{max} delamanida u majčinom mlijeku bio je 4 puta veći od onog u krvi. U ispitivanjima toksičnosti na mladim štakorima, svi nalazi povezani s liječenjem delamanidom bili su u skladu s onima zabilježenima u odraslih životinja.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Jezgra tablete

hipromelozaftalat
povidon
sav-rac- α -tokoferol
celuloza, mikrokristalična
natrijev škroboglikolat (tip A)
karmelozakalcij
silicijev dioksid, koloidni, hidratizirani
magnezijev stearat
laktoza hidrat

Film ovojnica

hipromeloza
makrogol 8000
titanijev dioksid
talk
željezov oksid, žuti (E172)

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

5 godina

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Aluminij/aluminij blister:
48 tableta.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/13/875/004

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 28. travnja 2014
Datum posljednje obnove odobrenja: 22. ožujka 2022

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

{MM/GGGG}

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <http://www.ema.europa.eu>.

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu za ovaj lijek. Za postupak prijavljivanja nuspojava vidjeti dio 4.8.

1. NAZIV LIJEKA

Deltyba 25 mg tablete za oralnu suspenziju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna tableta za oralnu suspenziju sadrži 25 mg delamanida.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tableta za oralnu suspenziju

Okrugla, bijela do bjelkasta tableta za oralnu suspenziju promjera 11 mm, s utisnutim „DLM“ i „25“ s jedne strane.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Deltyba je indicirana za primjenu kao sastavni dio odgovarajućeg kombiniranog režima za plućnu multirezistentnu tuberkulozu (engl. *multi-drug resistant tuberculosis*, MDR-TB) u odraslih, adolescenata, djece i dojenčadi tjelesne težine najmanje 10 kg kada se djelotvoran režim liječenja ne može drugačije sastaviti zbog rezistencije ili podnošljivosti (vidjeti dijelove 4.2, 4.4 i 5.1).

U obzir se moraju uzeti službene smjernice o odgovarajućoj primjeni antibakterijskih lijekova.

4.2 Doziranje i način primjene

Liječenje delamanidom mora započeti i pratiti liječnik s iskustvom u zbrinjavanju multirezistentne *Mycobacterium tuberculosis*.

Delamanid se mora uvijek primijeniti kao dio odgovarajućeg kombiniranog režima liječenja tuberkuloze otporne na više lijekova (MDR-TB) (vidjeti dijelove 4.4 i 5.1). Liječenje s odgovarajućim kombiniranim režimom se mora nastaviti nakon završetka 24-tjednog perioda liječenja delamanidom, u skladu sa smjernicama SZO.

Preporučuje se primjena delamanida izravno nadziranim liječenjem (engl. *directly observed therapy*, DOT).

Doziranje

Odrasli

Za odrasle bolesnike preporučuje se primjena filmom obloženih tableta, vidjeti sažetak opisa svojstava lijeka za lijek Deltyba 50 mg filmom obložene tablete.

Adolescenti, djeca i dojenčad

Pedijatrijski bolesnici tjelesne težine

- ≥ 10 do < 20 kg: preporučena doza je 25 mg dva puta dnevno tijekom 24 tjedna
- ≥ 20 do < 30 kg: preporučena doza je 50 mg svakog jutra i 25 mg svake večeri tijekom 24 tjedna

Za bolesnike tjelesne težine 30 kg ili veće vidjeti sažetak opisa svojstava za lijek Deltyba 50 mg filmom obložene tablete.

Stariji bolesnici (u dobi > 65 godina)

Nema dostupnih podataka za starije. Za odrasle bolesnike pogledajte sažetak opisa svojstava lijeka za lijek Deltyba 50 mg filmom obložene tablete.

Oštećenje funkcije bubrega

Prilagodba doze nije potrebna u bolesnika s blagim ili umjerenim oštećenjem funkcije bubrega. Nema podataka o primjeni delamanida u bolesnika s teškim oštećenjem bubrega, te se njegova primjena ne preporučuje (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2).

Oštećenje funkcije jetre

Prilagodba doze nije potrebna u bolesnika s blagim oštećenjem funkcije jetre. Delamanid se ne preporučuje u bolesnika s umjerenim do teškim oštećenjem funkcije jetre (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2).

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost lijeka Deltyba u djece tjelesne težine manje od 10 kg nisu još ustanovljene. Trenutno dostupni podaci opisani su u dijelovima 4.8, 5.1 i 5.2, međutim nije moguće dati preporuku o doziranju.

Način primjene

Peroralna primjena.

Delamanid se mora uzimati s hranom.

Tablete za oralnu suspenziju moraju se otopiti u vodi. Za svaku tabletu za oralnu suspenziju od 25 mg potrebno je 10 do 15 ml vode. Dobivena bjelkasta suspenzija mora se odmah popiti. Nakon toga je u čašu ili šalicu potrebno dodati još 10 do 15 ml vode za svaku tabletu za oralnu suspenziju kako bi se ostaci suspenzije raspršili i tako dobivenu suspenziju mora se također popiti.

4.3 Kontraindikacije

- Preosjetljivost na djelatnu tvar ili bilo koju od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.
- Serumski albumin $< 2,8$ g/dL (vidjeti dio 4.4 o primjeni u bolesnika sa serumskim albuminom $\geq 2,8$ g/dL).
- Istodobna primjena lijekova koji su snažni induktori CYP3A4 (npr. karbamazepin).

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Nema podataka o liječenju delamanidom u trajanju dužem od 24 uzastopna tjedna (vidjeti dio 4.2).

Nema kliničkih podataka o primjeni delamanida u liječenju

- izvanplućne tuberkuloze (npr. središnjeg živčanog sustava, kostiju)
- infekcija uzrokovanih mikobakterijskim vrstama koje nisu iz kompleksa *M. tuberculosis*
- latentne infekcije s *M. tuberculosis*

Nema kliničkih podataka o primjeni delamanida kao sastavnog dijela kombiniranih režima za liječenje *M. tuberculosis* osjetljive na lijekove.

Rezistencija na delamanid

Delamanid se mora koristiti samo u odgovarajućem kombiniranom režimu za liječenje MDR-TB prema preporuci SZO za prevenciju razvoja rezistencije na delamanid.

Produljenje QT intervala

U bolesnika liječenih delamanidom uočeno je produljenje QT intervala. Ovo se produljenje polagano povećava kroz vrijeme u prvih 6 do 10 tjedana liječenja i nakon toga ostaje stabilno. Produljenje QTc u vrlo je uskoj vezi s glavnim metabolitom delamanida DM-6705. Plazmatski albumini i CYP3A4 reguliraju stvaranje odnosno metabolizam DM-6705 (vidjeti niže Posebne okolnosti).

Opće preporuke

Elektrokardiogrami (EKG) se moraju snimiti prije početka liječenja te jednom mjesečno tijekom punog ciklusa liječenja delamanidom. Ako je opažen QTcF > 500 ms bilo prije prve doze delamanida ili tijekom liječenja delamanidom, liječenje delamanidom se ne smije započinjati ili se mora prekinuti. Ako trajanje QTc intervala prelazi 450/470 ms za muške/ženske bolesnike tijekom liječenja delamanidom, u tih se bolesnika mora primjenjivati češće EKG praćenje. Također se preporučuje da se serumski elektroliti, primjerice kalij, odrede na početku liječenja, te korigiraju ako su vrijednosti poremećene.

Posebne okolnosti

Faktori rizika za srce

Liječenje delamanidom se ne smije započeti u bolesnika sa sljedećim faktorima rizika osim ako se smatra da je moguća korist od delamanida veća od potencijalnih rizika. U tih se bolesnika mora provoditi vrlo često EKG praćenje tijekom cijelog razdoblja liječenja delamanidom.

- Poznato prirođeno produljenje QTc intervala, ili bilo koje kliničko stanje za koje se zna da produljuje QTc interval ili QTc > 500 ms.
- Anamneza simptomatskih srčanih aritmija ili klinički relevantna bradikardija.
- Bilo koja predisponirajuća srčana stanja za aritmiju kao što su teška hipertenzija, hipertrofija lijeve klijetke (uključujući hipertrofičnu kardiomiopatiju) ili kongestivno zatajenje srca praćeno smanjenom istisnom frakcijom lijeve klijetke.
- Poremećaji elektrolita, posebice hipokalemija, hipokalcemija ili hipomagnezija.
- Uzimanje lijekova za koje je poznato da produljuju QTc interval. Ovo uključuje (ali nije ograničeno na):
 - Antiaritmike (npr. amiodaron, dizopiramid, dofetilid, ibutilid, prokainamid, kinidin, hidrokinidin, sotalol).
 - Neuroleptike (npr. fenotiazine, sertindol, sultoprid, klorpromazin, haloperidol, mezoridazin, pimozid ili tioridazin), antidepresive.
 - Određene antimikrobne lijekove, uključujući:
 - makrolide (npr. eritromicin, klaritromicin)
 - moksifloksacin, sparfloksacin (vidjeti dio 4.4 za primjenu s drugim fluorokinolonima)
 - bedakilin
 - lijekove za liječenje gljivičnih infekcija koji sadrže triazol
 - pentamidin
 - sakonavir
 - Određene nesesdirajuće antihistaminike (npr. terfenadin, astemizol, mizolastin).
 - Određene antimalarike koji mogu produljiti QT interval (npr. halofantrin, kinin, klorokin, artesunat/amodiakin, dihidroartemizinin/piperakin).
- Cisaprid, droperidol, domperidon, bepridil, difemanil, probukol, levometadil, metadon, vinka alkaloida, arsenov trioksid.

Hipoalbuminemija

U kliničkom ispitivanju, prisutnost hypoalbuminemije je bila povezana s povećanim rizikom produljenja QTc intervala u bolesnika liječenih delamanidom. Delamanid je kontraindiciran u

bolesnika s albuminom < 2,8 g/dL (vidjeti dio 4.3). Bolesnicima koji su započeli liječenje delamanidom, a imaju serumski albumin < 3,4 g/dL ili u kojih je došlo do pada serumskog albumina u taj raspon tijekom liječenja, mora se vrlo često pratiti EKG tijekom cijelog razdoblja liječenja delamanidom.

Istovremena primjena s jakim inhibitorima CYP3A4

Istovremena primjena delamanida s jakim inhibitorom CYP3A4 (lopinavir/ritonavir) vezana je za 30 % višu izloženost metabolitu DM-6705, što se povezuje s QTc produljenjem. Prema tome, ako se smatra da je istovremena primjena delamanida s nekim jakim inhibitorom CYP3A4 neophodna, preporučuje se vrlo često praćenje EKG-a, tijekom cijelog razdoblja liječenja delamanidom.

Istovremena primjena delamanida s kinolonima

Sva QTcF produljenja iznad 60 ms bila su povezana s istodobnom primjenom fluorokinolona. Stoga, ako se smatra da je istovremena primjena neizbježna radi sastavljanja odgovarajućeg režima liječenja za MDR-TB preporučuje se vrlo često praćenje EKG-a, tijekom cijelog razdoblja liječenja delamanidom.

Oštećenje funkcije jetre

Djelotvornost se ne preporučuje u bolesnika s umjerenim do teškim oštećenjem funkcije jetre (vidjeti dijelove 4.2 i 5.2).

Oštećenje funkcije bubrega

Nema podataka o primjeni delamanida u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega, te se njegova primjena ne preporučuje (vidjeti dijelove 4.2 i 5.2).

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Učinci drugih lijekova na delamanid

Induktori citokroma P450 3A4

Klinička ispitivanja interakcija lijekova u zdravih ispitanika ukazuju na smanjenu izloženost delamanidu do 45 % nakon 15 dana istodobne primjene jakog induktora citokroma P450 (CYP) 3A4 (rifampicin 300 mg dnevno) s delamanidom (200 mg dnevno). Nije opaženo klinički značajno smanjenje izloženosti delamanidu sa slabim induktorom efavirenzom kod primjene u dozi od 600 mg dnevno tijekom 10 dana u kombinaciji s delamanidom 100 mg dvaput dnevno.

Lijekovi protiv HIV-a

U kliničkim ispitivanjima interakcija lijekova u zdravih ispitanika, delamanid je primijenjen sam (100 mg dvaput dnevno) i sa tenofovirdizoproksilom (245 mg dnevno) ili lopinavirom/ritonavirovom (400/100 mg dnevno) tijekom 14 dana i sa efavirenzom tijekom 10 dana (600 mg dnevno). Izloženost delamanidu je ostala nepromijenjena (< 25 % razlike) s lijekovima protiv HIV-a, tenofovirdizoproksilom i efavirenzom, ali je blago povećana u kombinaciji s lijekovima protiv HIV-a koji sadrže lopinavir/ritonavir.

Učinci delamanida na druge lijekove

In vitro ispitivanja su pokazala da delamanid nije inhibirao CYP450 izoenzime.

In vitro ispitivanja su pokazala da delamanid i metaboliti nisu imali nikakvog učinka na transportere MDR1(p-gp), BCRP, OATP1, OATP3, OCT1, OCT2, OATP1B1, OATP1B3 i BSEP, u koncentracijama približno 5 do 20 puta većim od C_{max} u stanju dinamičke ravnoteže. Međutim, budući da koncentracije u crijevima potencijalno mogu biti puno veće od tih višekratnih C_{max} , postoji mogućnost da delamanid ima učinak na te transportere.

Lijekovi protiv tuberkuloze

U kliničkim ispitivanjima interakcija lijekova u zdravih ispitanika, delamanid je primijenjen sam (200 mg dnevno) i sa rifampicinom/izoniazidom/pirazinamidom (300/720/1800 mg dnevno) ili etambutolom (1100 mg dnevno) tijekom 15 dana. Nije bilo utjecaja na izloženost istodobno primjenjivanim lijekovima protiv tuberkuloze (rifampicin [R]/izoniazid [H]/pirazinamid [Z]). Istovremena primjena s delamanidom značajno je povećala plazmatske koncentracije etambutola u stanju dinamičke ravnoteže za približno 25 % dok klinička važnost ovih nalaza nije poznata.

Lijekovi protiv HIV-a

U kliničkim ispitivanjima interakcija lijekova u zdravih ispitanika, delamanid je primijenjen sam (100 mg dvaput dnevno) i sa tenofoviridizoproksilom (245 mg dnevno), lopinavirom/ritonavirovom (400/100 mg dnevno) tijekom 14 dana i sa efavirenzom tijekom 10 dana (600 mg dnevno). Delamanid primijenjen u kombinaciji s lijekovima protiv HIV-a, tenofoviridizoproksilom, lopinavirom/ritonavirovom i efavirenzom nije utjecao na ekspoziciju ovim lijekovima.

Lijekovi koji mogu produljiti QTc interval

Mora se voditi računa kod primjene delamanida u bolesnika koji već primaju lijekove povezane s QT produljenjem (vidjeti dio 4.4). Istovremena primjena moksifloksacina i delamanida u bolesnika s MDR-TB nije proučavana. Primjena moksifloksacina se ne preporučuje u bolesnika liječenih delamanidom.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema podataka ili su podaci o primjeni delamanida u trudnica ograničeni. Ispitivanja na životinjama pokazala su reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3).

Ne preporučuje se koristiti lijek Delyba tijekom trudnoće niti u žena reproduktivne dobi koje ne koriste kontracepciju.

Dojenje

Nije poznato izlučuju li se delamanid/metaboliti u majčino mlijeko. Dostupni farmakokinetički/toksikološki podaci u životinja pokazuju da se delamanid i/ili njegovi metaboliti izlučuju u mlijeko (za detalje vidjeti dio 5.3). Ne može se isključiti rizik za novorođenče/dojenče. Tijekom liječenja lijekom Delyba dojenje se ne preporučuje.

Plodnost

Delyba nije imala učinka na mušku ili žensku plodnost u životinja (vidjeti dio 5.3). Nema kliničkih podataka o učincima delamanida na plodnost u ljudi.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada na strojevima

Očekuje se da lijek Delyba umjereno utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada na strojevima. Bolesnicima se mora savjetovati da ne upravljaju vozilima ili rade na strojevima ako osjete bilo koju nuspojavu koja bi mogla utjecati na sposobnost obavljanja tih radnji (npr. glavobolja je vrlo česta i tremor je čest).

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Najčešće uočene nuspojave na lijek u bolesnika liječenih delamanidom + optimiziranim osnovnim režimom (OOR) (tj. incidencija > 10 %) su mučnina (32,9 %), povraćanje (29,9 %), glavobolja (28,4 %), poremećaji spavanja (28,2 %), omaglica (22,4 %), gastritis (15,9 %), smanjen apetit (13,1 %).

Tablični popis nuspojava

Popis nuspojava i učestalosti temelji se na rezultatima 2 dvostruko slijepa, placebom kontrolirana klinička ispitivanja. Nuspojave su navedene prema MedDRA klasifikaciji organskih sustava i standardnim pojmovima. Unutar svake klasifikacije organskih sustava nuspojave su navedene prema kategoriji učestalosti kao vrlo često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$); manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$); rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$); vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$); nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka). Unutar svake skupine po učestalosti, nuspojave su prikazane u padajućem nizu prema ozbiljnosti.

Tablica: Nuspojave na delamanid

Klasifikacija organskih sustava	Učestalost vrlo često	Učestalost često	Učestalost manje često
Endokrini poremećaji	-	hipotireoza ^a	-
Poremećaji metabolizma i prehrane	smanjen apetit	-	-
Psihijatrijski poremećaji	poremećaji spavanja ^b	psihotični poremećaj ^c anksioznost ^d depresija ^e halucinacije ^f	-
Poremećaji živčanog sustava	omaglica glavobolja ^g	hipoestezija tremor	letargija
Srčani poremećaji	-	atrioventrikularni blok prvog stupnja ventrikularne ekstrasistole palpitacije	-
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja	-	iritacija grla	-
Poremećaji probavnog sustava	mučnina povraćanje gastritis ^h	dispepsija	-
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	-	mišićna slabost grčevi mišića	-
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	-	bol u prsnom košu	-
Pretrage	-	povišeni kortizol u krvi ⁱ produljeni QT interval na elektrokardiogramu	-

Izrazi koji predstavljaju isti medicinski koncept ili stanje grupirani su i navedeni kao jedna nuspojava u tablici „Nuspojave na delamanid“. Preporučeni pojmovi zabilježeni u dvostruko slijepim kliničkim ispitivanjima koji su pridonijeli relevantnoj nuspojavi navedeni su u zagradi, kako je prikazano u nastavku:

a. hipotireoza (hipotireoza, primarna hipotireoza)

b. poremećaji spavanja (početna nesanica, nesanica, poremećaj spavanja)

c. psihotični poremećaj (akutna psihoza, psihotični poremećaj, reaktivna psihoza, psihotični poremećaj izazvan psihoaktivnim tvarima)

d. anksioznost (anksioznost, anksiozni poremećaj, generalizirani anksiozni poremećaj)

- e. depresija (poremećaj prilagodbe s depresivnim raspoloženjem, depresivno raspoloženje, depresija, velika depresija, mješoviti anksiozno-depresivni poremećaj, perzistirajući depresivni poremećaj, shizoafektivni poremećaj depresivnog tipa)
- f. halucinacije (halucinacija; halucinacija, slušna; halucinacija, vidna; halucinacija, taktilna; halucinacija, mješovita; halucinacija, hipnopompna; halucinacija, hipnagogna)
- g. glavobolja (nelagoda u glavi, glavobolja, migrena, sinusna glavobolja, tenzijska glavobolja, vaskularna glavobolja)
- h. gastritis (kronični gastritis, gastritis, erozivni gastritis)
- i. povišen kortizol (Cushingov sindrom, hiperadrenokorticism, povišen kortizol)

Opis odabranih nuspojava

Produljenje QT intervala u EKG-u

U bolesnika koji su u kliničkim ispitivanjima faze 2 i 3 primali delamanid u ukupnoj dnevnoj dozi od 200 mg, srednja vrijednost povećanja QTcF u odnosu na početnu vrijednost korigiranog za placebo bila je u rasponu od 4,7 do 7,6 ms u 1. mjesecu odnosno od 5,3 ms do 12,1 ms u 2. mjesecu. Incidencija QTcF intervala > 500 ms bila je u rasponu od 0,6 % (1/161) do 2,1 % (7/341) u bolesnika koji su primali delamanid u ukupnoj dnevnoj dozi od 200 mg naspram 0 % (0/160) do 1,2 % (2/170) bolesnika koji su primali placebo + OOR, dok je incidencija promjene QTcF > 60 ms u odnosu na početnu vrijednost bila u rasponu od 3,1 % (5/161) do 10,3 % (35/341) u bolesnika koji su primali delamanid u ukupnoj dnevnoj dozi od 200 mg naspram 0 % (0/160) do 7,1 % (12/170) u bolesnika koji su primali placebo.

Palpitacije

U bolesnika koji su primali delamanid + OOR u ispitivanjima faze 2 i 3, učestalost je bila 7,9 % (česta kategorija učestalosti) u usporedbi s učestalošću od 6,7 % u bolesnika koji su primali placebo + OOR.

Pedijatrijska populacija

Na temelju ispitivanja (vidjeti dio 5.1) u 37 pedijatrijskih bolesnika u dobi od 0 do 17 godina, očekuje se da će učestalost, vrsta i težina nuspojava u djece biti iste kao u odraslih.

Slučajevi halucinacija prijavljeni su uglavnom u pedijatrijskoj populaciji nakon stavljanja lijeka u promet. Učestalost halucinacija u kliničkim ispitivanjima bila je u kategoriji „često“ kod djece (5,4 %) i odraslih (1 %).

Prijavljivanje sumnji na nuspojave

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#).

4.9 Predoziranje

U kliničkim ispitivanjima nisu opaženi slučajevi predoziranja delamanidom. Međutim, dodatni klinički podaci pokazali su da u bolesnika koji su primali 200 mg dvaput dnevno, što znači ukupno 400 mg delamanida na dan, sveukupni sigurnosni profil je bio usporediv s onim u bolesnika koji su primali preporučenu dozu od 100 mg dvaput dnevno. Ipak, neke su reakcije opažene s većom učestalošću, a brzina QT produljenja povećala se proporcionalno s dozom. Liječenje predoziranja mora uključivati trenutne mjere za uklanjanje delamanida iz gastrointestinalnog trakta i suportivnu skrb po potrebi. Mora se provoditi učestalo EKG praćenje.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: antimikobakterijski lijekovi, lijekovi za liječenje tuberkuloze, ATK oznaka: J04AK06.

Mehanizam djelovanja

Farmakološki način djelovanja delamanida uključuje inhibiciju sinteze komponenti stanične stijenke mikobakterija, metoksi-mikolne i keto-mikolne kiseline. Identificirani metaboliti delamanida ne pokazuju antimikobakterijsku aktivnost.

Aktivnost protiv specifičnih patogena

Delamanid ne posjeduje *in vitro* aktivnost protiv drugih bakterijskih vrsta osim mikobakterija.

Rezistencija

Mutacija na jednom od 5 gena koenzima F420 predložena je kao mehanizam rezistencije mikobakterija na delamanid. *In vitro* učestalosti spontane rezistencije na delamanid u mikobakterija bile su slične onima za izoniazid, te više od onih za rifampicin. Dokumentirana je rezistencija na delamanid koja se pojavljuje tijekom liječenja (vidjeti dio 4.4). Delamanid ne pokazuje križnu rezistenciju ni s jednim trenutno korištenim lijekom protiv tuberkuloze osim s pretomanidom. *In vitro* ispitivanja pokazala su križnu rezistenciju s pretomanidom. To je vjerojatno zato što delamanid i pretomanid imaju isti put aktivacije.

Kriteriji za interpretaciju rezultata testiranja osjetljivosti

Prilikom korištenja podloge agar 7H11 za testiranje osjetljivosti na lijek, preporučena epidemiološka granična vrijednost (ECOFF) i kriteriji za interpretaciju rezultata testiranja osjetljivosti za delamanid su:

ECOFF: 0,016 mg/L
Klinička granična koncentracija: $S \leq 0,016$ mg/L; $R > 0,016$ mg/L
S = osjetljiv; R = rezistentan

Podaci iz kliničkih ispitivanja

Delamanid je procijenjen u dva dvostruko slijepa, placebo kontrolirana klinička ispitivanja liječenja MDR-TB. Analize konverzije kulture iskašljaja provedene su na modificiranoj populaciji planiranoj za liječenje koja je uključivala bolesnike s pozitivnim kulturama na početku ispitivanja i izolat je bio rezistentan i na izoniazid i na rifampicin, tj. one koji su imali MDR-TB.

U prvom ispitivanju (Ispitivanje 204), u 64/141 (45,4 %) bolesnika randomiziranih da primaju delamanid u dozi od 100 mg dvaput dnevno + OOR i u 37/125 (29,6 %) bolesnika randomiziranih da primaju placebo + OOR postigla se konverzija kulture sputuma nakon 2 mjeseca (tj. *Mycobacterium tuberculosis* prestao je rasti tijekom prva 2 mjeseca i to se održalo još 1 mjesec) ($p = 0,0083$). Također je pronađeno da je vrijeme do konverzije kulture sputuma bilo kraće u skupini randomiziranoj da prima 100 mg dvaput dnevno nego u skupini randomiziranoj da prima placebo + OOR ($p = 0,0056$).

U drugom ispitivanju (Ispitivanje 213), delamanid je primjenjivan peroralno u dozi od 100 mg dvaput dnevno kao dodatna terapija OOR-u tijekom 2 mjeseca, a nakon toga u dozi od 200 mg jedanput dnevno tijekom 4 mjeseca. Medijan vremena do konverzije kulture sputuma iznosio je 51 dan u skupini koja je primala delamanid + OOR u usporedbi s 57 dana u skupini koja je primala placebo + OOR ($p = 0,0562$ prema stratificiranoj modificiranoj Peto-Peto modifikaciji Gehanovog Wilcoxonovog testa sume rangova). Udio bolesnika u kojih je postignuta konverzija kulture sputuma nakon 6-mjesečnog razdoblja liječenja iznosio je 87,6 % (198/226) u skupini liječenoj delamanidom + OOR u usporedbi s 86,1 % (87/101) u skupini koja je primala placebo + OOR ($p = 0,7131$). Sve kulture koje su nedostajale do vremena konverzije kulture sputuma smatrale su se pozitivnim kulturama u primarnoj analizi. Provedene su dvije analize osjetljivosti: analiza sa zadnjim zabilježenim vrijednostima (engl. *last-observation-carried-forward*, LOCF) i analiza pomoću

„bookending“ metode (gdje je bilo potrebno da i prethodna i kasnije kulture budu negativne da bi se upisao negativni rezultat; u suprotnom, upisivao se pozitivan rezultat). Obje su pokazale 13 dana kraći medijan vremena do konverzije kulture sputuma u skupini liječenoj delamanidom + OOR ($p = 0,0281$ za LOCF i $p = 0,0052$ za „bookending“).

Rezistencija na delamanid (definirana kao $MIC \geq 0,2 \mu\text{g/ml}$) opažena je na početku ispitivanja u 2 od 316 bolesnika u Ispitivanju 204 te u 2 od 511 bolesnika u Ispitivanju 213 (4 od 827 bolesnika [0,48 %]). Rezistencija na delamanid pojavila se u 4 od 341 bolesnika (1,2 %) randomiziranog da prima delamanid tijekom 6 mjeseci u Ispitivanju 213. Ta četiri bolesnika primala su samo druga dva lijeka uz delamanid.

Pedijatrijska populacija

Farmakokinetika, sigurnost i djelotvornost delamanida u kombinaciji s osnovnim režimom (OR) bile su procijenjene u ispitivanju 242-12-232 (farmakokinetika tijekom 10 dana), nakon kojeg je slijedilo ispitivanje -233 (farmakokinetika, djelotvornost i sigurnost). Oba ispitivanja su bila otvorena, s jednom skupinom, a uključeno je 37 bolesnika s medijanom dobi od 4,55 godina (raspon 0,78 do 17,60 godina), od kojih su 25 (67,6 %) bili azijati, a 19 (51,4 %) ženskog spola.

Pedijatrijski su bolesnici podijeljeni u četiri skupine:

1. skupina: od 12 do 17 godina (7 bolesnika); 2. skupina: od 6 do 11 godina (6 bolesnika); 3. skupina: od 3 do 5 godina (12 bolesnika) i 4. skupina: od 0 do 2 godine (12 bolesnika). Srednja vrijednost tjelesne težine ispitanika za sve skupine bila je 19,5 kg, a u 1., 2., 3. i 4. skupini srednje vrijednosti tjelesne težine bile su 38,4; 25,1; 14,8 odnosno 10,3 kg.

U bolesnika je bila potvrđena ili vjerojatna MDR-TB te su trebali biti liječeni delamanidom i OOR-om tijekom 26 tjedana, a zatim samo OOR-om u skladu s preporukama SZO-a. Bolesnici u 1. i 2. skupini primali su filmom obložene tablete. Doza delamanida u 1. skupini bila je 100 mg dva puta dnevno, a u 2. skupini 50 mg dva puta dnevno. Primijenjene doze bile su veće od trenutno preporučenih doza prema tjelesnoj težini za pedijatrijsku populaciju. Bolesnici u 3. i 4. skupini primali su tablete za oralnu suspenziju. Ova pedijatrijska formulacija nije bioekivalentna filmom obloženim tabletama. Bolesnici u 3. skupini primali su 25 mg dva puta dnevno, a bolesnici u 4. skupini primali su doze između 10 mg dva puta dnevno i 5 mg jedanput dnevno prema tjelesnoj težini. Doze primjenjivane u 4. skupini bile su manje od trenutno preporučenih doza prema tjelesnoj težini za pedijatrijsku populaciju.

Analiza populacijske farmakokinetike provedena je s podacima iz ta 2 pedijatrijska ispitivanja kako bi se odredile doze za pedijatrijske ispitanike koje bi dovele do izloženosti delamanidu slične onoj u odraslih ispitanika s MDR-TB. Podaci za djecu tjelesne težine manje od 10 kg bili su previše ograničeni da bi se odredile doze za tu populaciju bolesnika.

Ovaj lijek je odobren po shemi takozvanog „uvjetnog odobrenja“. To znači da se očekuju dodatni podaci o ovom lijeku.

Europska agencija za lijekove će barem jednom godišnje procjenjivati nove informacije o ovom lijeku te će se tekst sažetka opisa svojstava lijeka ažurirati prema potrebi.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Oralna bioraspoloživost delamanida poboljšava se uz primjenu standardnog obroka, za otprilike 2,7 puta u usporedbi s uvjetima natašte. Vršna koncentracija u plazmi postiže se približno 5 sati nakon primjene doze, neovisno o uzimanju hrane.

Distribucija

Delamanid se izrazito veže za sve proteine plazme s vezanjem na ukupne proteine od $\geq 99,5 \%$. Delamanid ima veliki prividni volumen distribucije (V_z/F od 2100 L).

Biotransformacija

Delamanid se primarno metabolizira albuminima iz plazme i u manjoj mjeri putem CYP3A4. Kompletni metabolički profil delamanida još nije razjašnjen, a postoji mogućnost nastanka interakcija s drugim istovremeno primijenjenim lijekovima, ako se otkriju značajni nepoznati metaboliti. Identificirani metaboliti ne pokazuju antimikobakterijsku aktivnost ali neki doprinose produljenju QTc, uglavnom metabolit DM-6705. Koncentracije identificiranih metabolita progresivno se povećavaju do stanja dinamičke ravnoteže nakon 6 do 10 tjedana.

Eliminacija

Delamanid nestaje iz plazme s poluvremenom od 30 do 38 sati. Delamanid se ne izlučuje u mokraći.

Linearnost/nelinearnost

Izloženost delamanidu u plazmi povećava se manje od proporcionalnog s povećanjem doze.

Posebne populacije

Pedijatrijska populacija

Tijekom liječenja adolescenata i djece tjelesne težine najmanje 10 kg preporučenim dozama delamanida (vidjeti dio 4.2) zabilježene su slične izloženosti u plazmi kao u odraslih.

Bolesnici s oštećenjem bubrega

Manje od 5 % oralne doze delamanida se izlučuje putem urina. Čini se da blago oštećenje bubrega (50 mL/min < CrCLN < 80 mL/min) ne utječe na izloženost delamanidu. Stoga nije potrebna prilagodba doze za bolesnike s blagim ili umjerenim oštećenjem bubrega. Nije poznato da li se delamanid i njegovi metaboliti značajno uklanjaju hemodijalizom ili peritonealnom dijalizom.

Bolesnici s oštećenjem jetre

Prilagodba doze nije potrebna u bolesnika s blagim oštećenjem funkcije jetre. Delamanid se ne preporučuje u bolesnika s umjerenim do teškim oštećenjem jetre.

Stariji bolesnici (≥ 65 godina)

Bolesnici ≥ 65 godina nisu bili uključeni u klinička ispitivanja.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci ne otkrivaju specifičan rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja genotoksičnosti i kancerogenog potencijala. Delamanid i/ili njegovi metaboliti imaju potencijal utjecanja na srčanu repolarizaciju blokadom kalijevih hERG kanala. U pasa su uočeni pjenasti makrofagi u limfoidnom tkivu različitih organa tijekom ispitivanja toksičnosti ponovljene doze. Nalaz se pokazao djelomično reverzibilnim; klinički značaj ovog nalaza nije poznat. Ispitivanja toksičnosti ponovljene doze u kunića otkrile su inhibitorni učinak delamanida i/ili njegovih metabolita na zgrušavanje krvi ovisno o vitaminu K. U reproduktivnim ispitivanjima na kunićima opažena je embriofetalna toksičnost pri dozama koje su bile toksične za majku. Farmakokinetički podaci na životinjama pokazali su izlučivanje delamanida/metabolita u majčino mlijeko. U štakora u periodu laktacije, C_{max} delamanida u majčinom mlijeku bio je 4 puta veći od onog u krvi. U ispitivanjima toksičnosti na mladim štakorima, svi nalazi povezani s liječenjem delamanidom bili su u skladu s onima zabilježenima u odraslih životinja.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

hipromelozafталat

povidon (K-25)
sav-rac- α -tokoferol
manitol
krospovidon
sukraloza
silicijev dioksid, koloidni, hidratizirani
aroma *Cherry micron OT-22685*
kalcijev stearat

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

4 godine

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage i svjetlosti.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Aluminij/aluminij blister:
48 tableta.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/13/875/005

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 28. travnja 2014
Datum posljednje obnove odobrenja: 22. ožujka 2022

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

{MM/GGGG}

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove
<http://www.ema.europa.eu>.

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČI ODGOVORNI ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**
- E. POSEBNE OBVEZE ZA PROVEDBE MJERA NAKON DAVANJA ODOBRENJA KOD UVJETNOG ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

A. PROIZVOĐAČI ODGOVORNI ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Nazivi i adrese proizvođača odgovornih za puštanje serije lijeka u promet

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

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

Na tiskanoj uputi o lijeku mora se navesti naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje navedene serije u promet.

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

- **Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)**

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

- **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).
- **Dodatne mjere minimizacije rizika**

Nositelj odobrenja će se dogovoriti o edukacijskim materijalima s državama članicama, prije puštanja lijeka u promet.

U svakoj državi članici nositelj odobrenja će se o sadržaju i obliku edukacijskih materijala dogovoriti s nacionalnim nadležnim tijelom i implementirati ih prije puštanja lijeka u promet.

Nositelj odobrenja će osigurati da svi zdravstveni radnici uključeni u propisivanje, izdavanje, rukovanje ili primjenu lijeka Delyba dobiju edukacijske materijale.

1. Edukacijski materijali za zdravstvene radnike će sadržavati sljedeće ključne elemente:

- Sažetak opisa svojstava lijeka
- Rezistenciju na lijek
- Rizik za produljenje QT intervala
- Upotreba lijeka tijekom trudnoće
- Upotreba lijeka tijekom dojenja.

2. Edukacijske materijale za bolesnike će davati zdravstveni radnici kako bi se osnažile i proširile informacije dane u uputi o lijeku: Informacija za bolesnika. Oni će sadržavati sljedeće ključne elemente:

- Upotreba lijeka tijekom trudnoće
- Upotreba lijeka tijekom dojenja.

E. POSEBNE OBVEZE ZA PROVEDBE MJERA NAKON DAVANJA ODOBRENJA KOD UVJETNOG ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Budući da je ovo uvjetno odobrenje za stavljanje lijeka u promet, sukladno članku 14.-a. Uredbe (EZ) br. 726/2004, nositelj odobrenja dužan je unutar navedenog vremenskog roka provesti sljedeće mjere:

Opis	Do datuma
Da bi dodatno ispitao primjenu delamanida u različitim režimima kombiniranog liječenja kao i njegovu sigurnost, nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet mora podnijeti rezultate ispitivanja „endTB (Evaluating Newly approved Drugs for multi drug-resistant TB)“, randomiziranog kontroliranog ispitivanja faze III u odraslih i adolescenata s multirezistentnom tuberkulozom koje provodi Médecins Sans Frontières (MSF), uključujući dodatnu analizu podataka usmjerenu na procjenu delamanida na temelju dogovorenog plana statističke analize.	Drugi kvartal 2024.

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJE ZA BLISTER PAKIRANJA

1. NAZIV LIJEKA

Deltyba 50 mg filmom obložene tablete
delamanid

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna filmom obložena tableta sadrži 50 mg delamanida

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži laktozu. Vidjeti uputu o lijeku za dodatne informacije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

48 tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije upotrebe pročitajte uputu o lijeku.
Kroz usta

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/13/875/004

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Delyba 50 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

Blisteri (alu/alu)

1. NAZIV LIJEKA

Deltyba 50 mg filmom obložene tablete
delamanid

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

OTSUKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJE ZA BLISTER PAKIRANJA

1. NAZIV LIJEKA

Deltyba 25 mg tablete za oralnu suspenziju
delamanid

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna tableta za oralnu suspenziju sadrži 25 mg delamanida

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

48 tableta za oralnu suspenziju

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije upotrebe pročitajte uputu o lijeku.
Kroz usta

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA
DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage i svjetlosti.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/13/875/005

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Deltyba 25 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

Blisteri (alu/alu)

1. NAZIV LIJEKA

Deltyba 25 mg tablete za oralnu suspenziju
delamanid

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

OTSUKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

Deltyba 50 mg filmom obložene tablete delamanid

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Prijavom svih sumnji na nuspojavu i Vi možete pomoći. Za postupak prijavljivanja nuspojava, pogledajte kraj dijela 4.

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete primjenjivati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.
- Ovaj je lijek propisan Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. Ovo uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Deltyba i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati lijek Deltyba
3. Kako uzimati lijek Deltyba
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati lijek Deltyba
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Deltyba i za što se koristi

Deltyba sadrži djelatnu tvar delamanid, antibiotik za liječenje plućne tuberkuloze uzrokovane bakterijama koje ne uništavaju antibiotici najčešće korišteni u liječenju tuberkuloze.

Uvijek se mora uzimati zajedno s ostalim lijekovima za liječenje tuberkuloze.

Deltyba se primjenjuje u odraslih, adolescenata, djece i dojenčadi tjelesne težine najmanje 10 kg.

2. Što morate znati prije nego počnete uzimati lijek Deltyba

Nemojte uzimati lijek Deltyba

- ako ste alergični na delamanid ili bilo koji drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6).
- ako imate vrlo niske razine albumina u krvi.
- ako uzimate lijekove koji jako potiču aktivnost jetrenog enzima koji se zove "CYP450 3A4"(npr. karbamazepin [lijek koji se koristi za liječenje epilepsije i sprečavanje napadaja]).

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri prije nego uzmete lijek Deltyba.

Prije nego počnete uzimati lijek Deltyba, kao i tijekom liječenja, Vaš liječnik može provjeravati električnu aktivnost Vašeg srca uporabom uređaja za EKG snimanje (elektrokardiogram - snimanje električnih signala srca). Vaš liječnik također može učiniti krvne pretrage za provjeru koncentracije nekih minerala i bjelancevina koji su važni za rad Vašeg srca.

Obavijestite svog liječnika ako imate jedno od sljedećih stanja:

- ako imate sniženu razinu albumina, kalija, magnezija ili kalcija u krvi.
- ako Vam je rečeno da imate srčanih problema, primjerice spori srčani ritam (bradikardija) ili ste imali srčani udar (infarkt miokarda).

- ako imate prirodni sindrom produljenog QT intervala ili ozbiljnu srčanu bolest ili probleme sa srčanim ritmom.
- ako imate bolest jetre ili tešku bolest bubrega.

Djeca i adolescenti

Lijek Deltyba nije prikladan za djecu tjelesne težine manje od 10 kg jer nema dovoljno dostupnih podataka za određivanje točnih doza za te bolesnike.

Drugi lijekovi i Deltyba

Obavijestite svog liječnika:

- ako uzimate ili ste nedavno uzimali ili biste mogli uzimati druge lijekove.
- ako uzimate lijekove za liječenje poremećenog srčanog ritma (npr. amiodaron, dizopiramid, dofetilid, ibutilid, prokainamid, kinidin, hidrokinidin, sotalol).
- ako uzimate lijekove za liječenje psihoza (npr. fenotiazin, sertindol, sultoprid, klorpromazin, haloperidol, mezoridazin, pimoziđ ili tioridazin) ili depresije.
- ako uzimate određene antimikrobne lijekove (npr. eritromicin, klaritromicin, moksifloksacin, sparfloksacin, bedakilin ili pentamidin).
- ako uzimate lijekove za liječenje gljivičnih infekcija koji sadrže triazol (npr. flukonazol, itrakonazol, vorikonazol).
- ako uzimate određene lijekove za liječenje alergijskih reakcija (npr. terfenadin, astemizol, mizolastin).
- ako uzimate određene lijekove za liječenje malarije (npr. halofantrin, kinin, klorokin, artesunat/amiodiakin, dihidroartemizinin/piperakin).
- ako uzimate išta od sljedećeg: cisaprid (za liječenje želučanih poremećaja), droperidol (koristi se protiv povraćanja i migrene), domperidon (koristi se protiv mučnine i povraćanja), difemanil (koristi se za liječenje želučanih poremećaja ili prekomjernog znojenja), probukol (snižava razinu kolesterola u krvi), levometadil ili metadon (koristi se za liječenje ovisnosti o opijatima), vinka alkaloida (lijekove protiv raka) ili arsenov trioksid (koristi se za liječenje određenih tipova leukemije).
- ako uzimate lijekove protiv HIV-a koji sadrže lopinavir/ritonavir ili sakinavir.

Možete biti izloženi povećanom riziku od opasnih promjena srčanog ritma.

Trudnoća, dojenje i plodnost

Deltyba može škoditi nerođenom djetetu. Obično se ne preporučuje primjena tijekom trudnoće.

Važno je reći Vašem liječniku ako ste trudni, ako mislite da biste mogli biti trudni ili ako namjeravate zatrudnjeti. Vaš će liječnik prosuditi o koristima za Vas nasuprot mogućim rizicima za Vaše dijete ako uzimate lijek Deltyba tijekom trudnoće.

Nije poznato prelazi li delamanid u majčino mlijeko u ljudi. Dojenje se ne preporučuje tijekom liječenja lijekom Deltyba.

Upravljanje vozilima i strojevima

Očekuje se da će Deltyba imati umjeren utjecaj na Vašu sposobnost upravljanja vozilima i strojevima. Ako osjetite nuspojave koje bi mogle utjecati na Vašu sposobnost koncentracije i reakcije, nemojte voziti niti upravljati strojevima.

Lijek Deltyba 50 mg filmom obložene tablete sadrži laktozu hidrat

Ako Vam je liječnik rekao da ne podnosite neke šećere, obratite se liječniku prije uzimanja ovog lijeka.

3. Kako uzimati lijek Deltyba

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik. Provjerite sa svojim liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

Preporučena doza prema savjetu liječnika je:

Za odrasle, adolescente i djecu tjelesne težine 50 kg ili veće: dvije filmom obložene tablete od 50 mg dva puta dnevno (ujutro i navečer) tijekom 24 tjedna.

Za djecu tjelesne težine 30 kg ili veće, ali manje od 50 kg: jedna filmom obložena tableta od 50 mg dva puta dnevno tijekom 24 tjedna.

Za djecu tjelesne težine manje od 30 kg pogledajte uputu o lijeku za lijek Deltyba 25 mg tablete za oralnu suspenziju.

Filmom obložene tablete moraju se uzeti za vrijeme ili neposredno nakon jela. Tablete progutajte s vodom.

Ako uzmete više lijeka Deltyba nego što ste trebali

Ako ste uzeli više tableta nego što je propisana doza, javite se svom liječniku ili u lokalnu bolnicu. Ne zaboravite ponijeti vanjsku kutiju kako bi bilo jasno koji ste lijek uzeli.

Ako ste zaboravili uzeti lijek Deltyba

Ako ste zaboravili uzeti dozu, uzmite je čim se toga sjetite. Međutim, ako je već skoro vrijeme za sljedeću dozu, samo preskočite propuštenu dozu.

Nemojte uzeti dvostruku dozu kako biste nadoknadili propuštenu tabletu.

Ako prestanete uzimati lijek Deltyba

NEMOJTE prestati uzimati tablete, osim ako Vam je liječnik rekao da tako učinite. Prerani prekid može omogućiti oporavak bakterija i one mogu postati otporne na delamanid.

U slučaju bilo kakvih dodatnih pitanja u vezi s primjenom ovoga lijeka, obratite se svojem liječniku ili ljekarniku.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se neće javiti kod svakoga.

Nuspojave vrlo često (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba) prijavljene u kliničkim ispitivanjima s lijekom Deltyba bile su:

- smanjen apetit
- poremećen san
- ošamućenost
- mučnina
- glavobolja
- nadražaj želuca (gastritis)
- povraćanje

Nuspojave često (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba) prijavljene u kliničkim ispitivanjima s lijekom Deltyba bile su:

- bol u prsnom košu
- smanjena aktivnost štitnjače (hipotireoza)
- promjena srčanog ritma koja može dovesti do nesvjestice, omaglice i osjećaja lupanja srca (produljeni QT interval na elektrokardiogramu)
- depresija
- osjećaj tjeskobe (anksioznost)
- halucinacije (kad se vide, čuju ili osjećaju stvari koje nisu prisutne)*
- poremećaj srčanog ritma (atrioventrikularni blok prvog stupnja)
- probavne tegobe (dispepsija)
- nepravilni otkucaji srca (ventrikularne ekstrasistole)
- mišićna slabost

- mišićni grčevi
- utrnulost, smanjen osjet u šakama i/ili stopalima (hipoestezija)
- lupanje srca (palpitacije)
- povišenje razine kortizola u krvi
- drhtavica (često šaka) (tremor)
- znakovi psihoze: gubitak dodira sa stvarnošću, kao kad se čuju ili vide stvari koje nisu prisutne
- nadražaj grla

*Slučajevi su prijavljeni većinom u djece.

Nuspojave prijavljene manje često (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba) u kliničkim ispitivanjima s lijekom Deltyba bile su:

- nedostatak energije (letargija)

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati lijek Deltyba

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji ili blisteru iza oznake „EXP:“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.

Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode ili u kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što lijek Deltyba 50 mg filmom obložene tablete sadrži

- Jedna filmom obložena tableta sadrži 50 mg djelatne tvari delamanida.
- Ostali sastojci su hipromelozaftalat, povidon, sav-rac- α -tokoferol, mikrokristalična celuloza, natrijev škroboglikolat, karmelozakalcij, silicijev dioksid koloidni, hidratizirani, magnezijev stearat, laktoza hidrat, hipromeloza, makrogol 8000, titanijev dioksid, talk, željezov oksid (E172).

Kako lijek Deltyba 50 mg filmom obložene tablete izgleda i sadržaj pakiranja

Deltyba 50 mg filmom obložene tablete su okrugle i žute.

Deltyba se isporučuje u pakiranju od 48 filmom obloženih tableta u aluminij/aluminij blisterima.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet i proizvođač

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

Otsuka Novel Products GmbH

Erika-Mann-Straße 21

80636 München

Njemačka

Tel: +49 (0)89 206020 500

Proizvođač:

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

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

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

Ova uputa je zadnji puta revidirana u {MM/GGGG}.

Ovom lijeku izdano je „uvjetno odobrenje“. To znači da će biti dostavljeno još dodatnih podataka o ovome lijeku.

Europska agencija za lijekove će barem jednom godišnje procjenjivati nove informacije o ovom lijeku te će se ova uputa ažurirati prema potrebi.

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>. Tamo se također nalaze poveznice na druge internetske stranice o rijetkim bolestima i njihovom liječenju.

Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

Deltyba 25 mg tablete za oralnu suspenziju delamanid

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Prijavom svih sumnji na nuspojavu i Vi možete pomoći. Za postupak prijavljivanja nuspojava, pogledajte kraj dijela 4.

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete primjenjivati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.
- Ovaj je lijek propisan Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. Ovo uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Deltyba i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati lijek Deltyba
3. Kako uzimati lijek Deltyba
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati lijek Deltyba
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Deltyba i za što se koristi

Deltyba sadrži djelatnu tvar delamanid, antibiotik za liječenje plućne tuberkuloze uzrokovane bakterijama koje ne uništavaju antibiotici najčešće korišteni u liječenju tuberkuloze.

Uvijek se mora uzimati zajedno s ostalim lijekovima za liječenje tuberkuloze.

Deltyba se primjenjuje u odraslih, adolescenata, djece i dojenčadi tjelesne težine najmanje 10 kg.

2. Što morate znati prije nego počnete uzimati lijek Deltyba

Nemojte uzimati lijek Deltyba

- ako ste alergični na delamanid ili bilo koji drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6).
- ako imate vrlo niske razine albumina u krvi.
- ako uzimate lijekove koji jako potiču aktivnost jetrenog enzima koji se zove "CYP450 3A4"(npr. karbamazepin [lijek koji se koristi za liječenje epilepsije i sprečavanje napadaja]).

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri prije nego uzmete lijek Deltyba.

Prije nego počnete uzimati lijek Deltyba, kao i tijekom liječenja, Vaš liječnik može provjeravati električnu aktivnost Vašeg srca uporabom uređaja za EKG snimanje (elektrokardiogram - snimanje električnih signala srca). Vaš liječnik također može učiniti krvne pretrage za provjeru koncentracije nekih minerala i bjelancevina koji su važni za rad Vašeg srca.

Obavijestite svog liječnika ako imate jedno od sljedećih stanja:

- ako imate sniženu razinu albumina, kalija, magnezija ili kalcija u krvi.
- ako Vam je rečeno da imate srčanih problema, primjerice spori srčani ritam (bradikardija) ili ste imali srčani udar (infarkt miokarda).

- ako imate prirodni sindrom produljenog QT intervala ili ozbiljnu srčanu bolest ili probleme sa srčanim ritmom.
- ako imate bolest jetre ili tešku bolest bubrega.

Djeca i adolescenti

Lijek Delyba nije prikladan za djecu tjelesne težine manje od 10 kg jer nema dovoljno dostupnih podataka za određivanje točnih doza za te bolesnike.

Drugi lijekovi i Delyba

Obavijestite svog liječnika:

- ako uzimate ili ste nedavno uzimali ili biste mogli uzimati druge lijekove.
- ako uzimate lijekove za liječenje poremećenog srčanog ritma (npr. amiodaron, dizopiramid, dofetilid, ibutilid, prokainamid, kinidin, hidrokinidin, sotalol).
- ako uzimate lijekove za liječenje psihoza (npr. fenotiazin, sertindol, sultoprid, klorpromazin, haloperidol, mezoridazin, pimoziđ ili tioridazin) ili depresije.
- ako uzimate određene antimikrobne lijekove (npr. eritromicin, klaritromicin, moksifloksacin, sparfloksacin, bedakilin ili pentamidin).
- ako uzimate lijekove za liječenje gljivičnih infekcija koji sadrže triazol (npr. flukonazol, itrakonazol, vorikonazol).
- ako uzimate određene lijekove za liječenje alergijskih reakcija (npr. terfenadin, astemizol, mizolastin).
- ako uzimate određene lijekove za liječenje malarije (npr. halofantrin, kinin, klorokin, artesunat/amiodiakin, dihidroartemizinin/piperakin).
- ako uzimate išta od sljedećeg: cisaprid (za liječenje želučanih poremećaja), droperidol (koristi se protiv povraćanja i migrene), domperidon (koristi se protiv mučnine i povraćanja), difemanil (koristi se za liječenje želučanih poremećaja ili prekomjernog znojenja), probukol (snižava razinu kolesterola u krvi), levometadil ili metadon (koristi se za liječenje ovisnosti o opijatima), vinka alkaloida (lijekove protiv raka) ili arsenov trioksid (koristi se za liječenje određenih tipova leukemije).
- ako uzimate lijekove protiv HIV-a koji sadrže lopinavir/ritonavir ili sakinavir.

Možete biti izloženi povećanom riziku od opasnih promjena srčanog ritma.

Trudnoća, dojenje i plodnost

Delyba može škoditi nerođenom djetetu. Obično se ne preporučuje primjena tijekom trudnoće.

Važno je reći Vašem liječniku ako ste trudni, ako mislite da biste mogli biti trudni ili ako namjeravate zatrudnjeti. Vaš će liječnik prosuditi o koristima za Vas nasuprot mogućim rizicima za Vaše dijete ako uzimate lijek Delyba tijekom trudnoće.

Nije poznato prelazi li delamanid u majčino mlijeko u ljudi. Dojenje se ne preporučuje tijekom liječenja lijekom Delyba.

Upravljanje vozilima i strojevima

Očekuje se da će Delyba imati umjeren utjecaj na Vašu sposobnost upravljanja vozilima i strojevima. Ako osjetite nuspojave koje bi mogle utjecati na Vašu sposobnost koncentracije i reakcije, nemojte voziti niti upravljati strojevima.

3. Kako uzimati lijek Delyba

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik. Provjerite sa svojim liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

Preporučena doza prema savjetu liječnika je:

Djeca tjelesne težine 20 kg ili veće, ali manje od 30 kg: dvije tablete za oralnu suspenziju od 25 mg ujutro i jedna tableta za oralnu suspenziju od 25 mg navečer.

Djeca tjelesne težine 10 kg ili veće, ali manje od 20 kg: jedna tableta za oralnu suspenziju od 25 mg ujutro i jedna tableta za oralnu suspenziju od 25 mg navečer.

Za djecu tjelesne težine 30 kg ili veće pogledajte uputu o lijeku za lijek Deltyba 50 mg filmom obložene tablete.

Tablete za oralnu suspenziju moraju se uzeti za vrijeme ili neposredno nakon jela.

Tabletu(e) za oralnu suspenziju od 25 mg stavite u čašu ili šalicu. U čašu ili šalicu ulijte 10 do 15 ml vode (otprilike 1 jušna žlica) za svaku tabletu za oralnu suspenziju od 25 mg. Pričekajte dok se tableta(e) za oralnu suspenziju potpuno ne rasprši(e) (otprilike 30 sekundi) i nježno zavrtite čašu ili šalicu kako bi nastala jednolična suspenzija. Dobivena bjelkasta suspenzija mora se odmah popiti. Nakon toga se u čašu ili šalicu mora dodati još 10 do 15 ml vode (otprilike 1 jušna žlica) za svaku tabletu za oralnu suspenziju od 25 mg i nježno je zavrtjeti kako bi se ostaci suspenzije raspršili i tako dobivenu suspenziju mora se također odmah popiti.

Ako uzmete više lijeka Deltyba nego što ste trebali

Ako ste uzeli više tableta nego što je propisana doza, javite se svom liječniku ili u lokalnu bolnicu. Ne zaboravite ponijeti vanjsku kutiju kako bi bilo jasno koji ste lijek uzeli.

Ako ste zaboravili uzeti lijek Deltyba

Ako ste zaboravili uzeti dozu, uzmite je čim se toga sjetite. Međutim, ako je već skoro vrijeme za sljedeću dozu, samo preskočite propuštenu dozu.

Nemojte uzeti dvostruku dozu kako biste nadoknadili propuštenu tabletu.

Ako prestanete uzimati lijek Deltyba

NEMOJTE prestati uzimati tablete, osim ako Vam je liječnik rekao da tako učinite. Prerani prekid može omogućiti oporavak bakterija i one mogu postati otporne na delamanid.

U slučaju bilo kakvih dodatnih pitanja u vezi s primjenom ovoga lijeka, obratite se svojem liječniku ili ljekarniku.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se neće javiti kod svakoga.

Nuspojave vrlo često (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba) prijavljene u kliničkim ispitivanjima s lijekom Deltyba bile su:

- smanjen apetit
- poremećen san
- ošamućenost
- mučnina
- glavobolja
- nadražaj želuca (gastritis)
- povraćanje

Nuspojave često (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba) prijavljene u kliničkim ispitivanjima s lijekom Deltyba bile su:

- bol u prsnom košu
- smanjena aktivnost štitnjače (hipotireoza)
- promjena srčanog ritma koja može dovesti do nesvjestice, omaglice i osjećaja lupanja srca (produljeni QT interval na elektrokardiogramu)
- depresija
- osjećaj tjeskobe (anksioznost)
- halucinacije (kad se vide, čuju ili osjećaju stvari koje nisu prisutne)*
- poremećaj srčanog ritma (atrioventrikularni blok prvog stupnja)
- probavne tegobe (dispepsija)

- nepravilni otkucaji srca (ventrikularne ekstrasistole)
- mišićna slabost
- mišićni grčevi
- utrnulost, smanjen osjet u šakama i/ili stopalima (hipoestezija)
- lupanje srca (palpitacije)
- povišenje razine kortizola u krvi
- drhtavica (često šaka) (tremor)
- znakovi psihoze: gubitak dodira sa stvarnošću, kao kad se čuju ili vide stvari koje nisu prisutne
- nadražaj grla

*Slučajevi su prijavljeni većinom u djece.

Nuspojave prijavljene manje često (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba) u kliničkim ispitivanjima s lijekom Delyba bile su:

- nedostatak energije (letargija)

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati lijek Delyba

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji ili blisteru iza oznake „EXP:“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage i svjetlosti.

Nikada nemojte nikakve lijekove baciti u otpadne vode ili u kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što lijek Delyba 25 mg tablete za oralnu suspenziju sadrži

- Jedna tableta za oralnu suspenziju sadrži 25 mg djelatne tvari delamanida.
- Ostali sastojci su hipromelozafталат, povidon (K-25), sav-rac- α -tokoferol, manitol, krosповidon, sukraloza, silicijev dioksid koloidni, hidratizirani, aroma *cherry micron OT-22685*, kalcijev stearat.

Kako lijek Delyba 25 mg tablete za oralnu suspenziju izgleda i sadržaj pakiranja

Delyba 25 mg tablete za oralnu suspenziju su okrugle i bijele do bjelkaste.

Delyba se isporučuje u pakiranju od 48 tableta za oralnu suspenziju u aluminiј/aluminiј blisterima.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet i proizvođač

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

Otsuka Novel Products GmbH

Erika-Mann-Straße 21

80636 München

Njemačka

Tel: +49 (0)89 206020 500

Proizvođač:
R-Pharm Germany GmbH
Heinrich-Mack-Straße 35
89257 Illertissen
Njemačka

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

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

Ova uputa je zadnji puta revidirana u {MM/GGGG}.

Ovom lijeku izdano je „uvjetno odobrenje“. To znači da će biti dostavljeno još dodatnih podataka o ovome lijeku.

Europska agencija za lijekove će barem jednom godišnje procjenjivati nove informacije o ovom lijeku te će se ova uputa ažurirati prema potrebi.

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>. Tamo se također nalaze poveznice na druge internetske stranice o rijetkim bolestima i njihovom liječenju.