

**PRÍLOHA I**

**SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU**

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

## 1. NÁZOV LIEKU

Deltyba 50 mg filmom obalené tablety

## 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá filmom obalená tableta obsahuje 50 mg delamanidu.

### Pomocná látka so známym účinkom

Každá filmom obalená tableta obsahuje 100 mg laktózy (ako monohydrát).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

## 3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta (tableta)

Okrúhla, žltá, filmom obalená tableta s priemerom 11,7 mm, s vyrazenými „DLM“ a „50“ na jednej strane.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikácie

Deltyba je indikovaná na použitie v rámci vhodného kombinovaného režimu liečby multirezistentnej pľúcnej tuberkulózy (multi-drug resistant tuberculosis, MDR-TB) u dospelých, dospievajúcich, detí a dojčiat s telesnou hmotnosťou aspoň 10 kg v prípadoch, keď nemožno stanoviť iný účinný liečebný režim z dôvodu rezistencie alebo znášateľnosti (pozri časti 4.2, 4.4 a 5.1).

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

### 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

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

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

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

### Dávkovanie

#### *Dospelí*

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

### *Dospievajúci a deti*

Pediatrický pacienti s telesnou hmotnosťou

- 30 kg a viac a menej ako 50 kg: odporúčaná dávka je 50 mg dvakrát denne počas 24 týždňov,
- 50 kg a viac: odporúčaná dávka je 100 mg dvakrát denne počas 24 týždňov.

U pacientov s telesnou hmotnosťou menej ako 30 kg si pozrite Súhrn charakteristických vlastností lieku Delyba 25 mg dispergovateľné tablety.

### *Starší pacienti (> 65 rokov)*

K dispozícii nie sú žiadne údaje u starších pacientov.

### *Porucha funkcie obličiek*

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

### *Porucha funkcie pečene*

U pacientov s miernou poruchou funkcie pečene nie je potrebná žiadna úprava dávky. Delamanid sa neodporúča u pacientov so stredne závažnou až závažnou poruchou funkcie pečene (pozri časť 4.4 a 5.2).

### *Pediatrická populácia*

Bezpečnosť a účinnosť lieku Delyba u detí s telesnou hmotnosťou menej ako 10 kg ešte nebola stanovená. V súčasnosti dostupné údaje sú opísané v časti 4.8, 5.1 a 5.2, ale neumožňujú uviesť odporúčania na dávkovanie.

### Spôsob podávania

Na vnútorné použitie.

Delamanid sa má užívať s jedlom.

## **4.3 Kontraindikácie**

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

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

Neexistujú žiadne údaje o liečbe delamanidom po dobu dlhšiu než 24 po sebe nasledujúcich týždňov (pozri časť 4.2).

Neexistujú žiadne klinické údaje týkajúce sa použitia delamanidu na liečbu

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

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

### Rezistencia voči delamanidu

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

## Predĺženie intervalu QT

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

### *Všeobecné odporúčania*

Pred začiatkom liečby a každý mesiac počas celého priebehu liečby delamanidom sa odporúča sledovať elektrokardiogram (EKG). Ak sa pozoruje QTcF > 500 ms buď pred prvou dávkou delamanidu alebo počas liečby delamanidom, liečba delamanidom sa nesmie začať alebo sa musí prerušiť. Ak trvanie intervalu QTc počas liečby delamanidom prekročí hodnotu 450/470 ms u pacientov/pacientok, u týchto pacientov/pacientok je potrebné zabezpečiť častejšie sledovanie EKG. Taktiež sa odporúča zistiť počiatočný stav sérových elektrolytov, napr. draslíka, a v prípade abnormálneho stavu ich korigovať.

### Osobitné upozornenia

#### *Rizikové kardiologické faktory*

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

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

#### *Hypoalbuminémia*

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

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

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

#### *Súbežné podávanie delamanidu s chinolónmi*

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

#### Porucha funkcie pečene

Deltyba sa neodporúča u pacientov so stredne závažnou až závažnou poruchou funkcie pečene (pozri časť 4.2 a 5.2).

#### Porucha funkcie obličiek

Nie sú k dispozícii žiadne údaje o používaní delamanidu u pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek a jeho používanie sa neodporúča (pozri časti 4.2 a 5.2).

#### Pomocné látky

Deltyba filmom obalené tablety obsahujú laktózu. Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, celkovým deficitom laktázy alebo glukózo-galaktózovou malabsorpciou nesmú užívať tento liek.

### **4.5 Liekové a iné interakcie**

#### Účinky iných liekov na delamanid

##### *Induktory cytochrómu P450 3A4*

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

##### *Lieky proti HIV*

Počas klinických štúdií liekových interakcií u zdravých dobrovoľníkov bol delamanid podávaný samostatne (100 mg dvakrát denne) a v kombinácii s tenofovir dizoproxilom (245 mg denne) alebo lopinavirom/ritonavírom (400/100 mg denne) po dobu 14 dní a s efavirenzom po dobu 10 dní (600 mg denne). Expozícia delamanidu zostala nezmenená (rozdiel < 25 %) pri liekoch proti HIV tenofovir dizoproxile a efavirenze, no mierne sa zvýšila pri kombinácii liekov proti HIV obsahujúcich lopinavir/ritonavir.

#### Účinky delamanidu na iné lieky

In vitro štúdie preukázali, že delamanid neinhibuje izoenzýmy CYP450.

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

#### *Lieky proti tuberkulóze*

Počas klinických štúdií liekových interakcií u zdravých dobrovoľníkov bol delamanid podávaný samostatne (200 mg denne) a v kombinácii s rifampicínom/izoniazidom/pyrazinamidom (300/720/1 800 mg denne) alebo etambutolom (1 100 mg denne) po dobu 15 dní. Expozícia súbežných antituberkulotík (rifampicín [R]/ izoniazid [H]/ pyrazinamid [Z]) nebola ovplyvnená. Spoločné podávanie s delamanidom výrazne zvýšilo plazmové koncentrácie etambutolu v rovnovážnom stave o približne 25 %, klinická relevancia nie je známa.

#### *Lieky proti HIV*

Počas klinických štúdií liekových interakcií u zdravých dobrovoľníkov bol delamanid podávaný samostatne (100 mg dvakrát denne) a v kombinácii s tenofovir dizoproxilom (245 mg denne) alebo lopinavirom/ritonavírom (400/100 mg denne) po dobu 14 dní a s efavirenzom (600 mg denne) po dobu 10 dní. Delamanid podávaný v kombinácii s liekmi proti HIV, tenofovir dizoproxilom, lopinavirom/ritonavírom a efavirenzom nemal vplyv na expozíciu týmto liekom.

#### *Lieky s potenciálom predlžovania QTc*

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

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

#### Gravidita

O používaní delamanidu u gravidných žien neexistujú žiadne alebo existuje iba obmedzené množstvo údajov. Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3).

Deltyba sa neodporúča užívať počas gravidity a u žien vo fertilnom veku nepoužívajúcich antikoncepciu.

#### Dojčenie

Nie je známe, či sa delamanid alebo jeho metabolity vylučujú do materského mlieka. Dostupné farmakokinetické/toxikologické údaje u zvierat preukázali vylučovanie delamanidu a/alebo jeho metabolitov do mlieka (podrobnosti pozri v časti 5.3). Riziko pre novorodencov/dojčatá nemožno vylúčiť. Odporúča sa, aby ženy počas užívania Deltyby nedojčili.

#### Fertilita

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

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

Predpokladá sa, že Deltyba má mierny vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

Pacientom sa neodporúča viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje, ak pocítia akúkoľvek nežiaducu reakciu s potenciálnym vplyvom na schopnosť vykonávať tieto činnosti (napr. bolesť hlavy je veľmi častá a tremor je častý).

### **4.8 Nežiaduce účinky**

#### Zhrnutie bezpečnostného profilu

Najčastejšie pozorované nežiaduce účinky lieku u pacientov liečených pomocou delamanidu + optimalizovaným základným režimom (Optimised Background Regimen [OBR]) (t. j. výskyt > 10 %) sú nevoľnosť (32,9 %), vracanie (29,9 %), bolesť hlavy (28,4 %), poruchy spánku (28,2 %), závraty (22,4 %), gastritída (15,9 %) a znížená chuť do jedla (13,1 %).

## Tabuľkový zoznam nežiaducich účinkov

Zoznam nežiaducich účinkov liekov a frekvencií výskytu je založený na výsledkoch z 2 dvojito zaslepených, placebom kontrolovaných klinických skúšaní. Nežiaduce účinky lieku sú označené triedou orgánových systémov a terminológiou používanou v databáze medicínskej terminológie MedDRA. Nežiaduce účinky v rámci každej triedy orgánových systémov sú zaradené do kategórií frekvencie výskytu, ktoré zodpovedajú veľmi častým ( $\geq 1/10$ ), častým ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ), menej častým ( $\geq 1/1\ 000$  až  $< 1/100$ ), zriedkavým ( $\geq 1/10\ 000$  až  $< 1/1\ 000$ ), veľmi zriedkavým ( $< 1/10\ 000$ ) a neznámym (nie je možné z dostupných údajov odhadnúť). V rámci každej skupiny frekvencie sú uvedené nepriaznivé účinky podľa klesajúcej závažnosti.

### **Tabuľka: Nežiaduce účinky delamanidu**

| <b>Trieda orgánových systémov</b>                          | <b>Frekvencia veľmi časté</b>                 | <b>Frekvencia časté</b>  | <b>Frekvencia menej časté</b> |
|--|---|--|-------------------------------|
| Poruchy endokrinného systému                               | -   | Hypotyreóza <sup>a</sup>   | -                             |
| Poruchy metabolizmu a výživy                               | Znížená chuť do jedla                         | -  | -                             |
| Psychické poruchy  | Poruchy spánku <sup>b</sup>                   | Psychotická porucha <sup>c</sup><br>Úzkosť <sup>d</sup><br>Depresia <sup>e</sup><br>Halucinácia <sup>f</sup> | -                             |
| Poruchy nervového systému                                  | Závraty<br>Bolesť hlavy <sup>g</sup>          | Hypoestézia<br>Tremor  | Letargia                      |
| Poruchy srdca a srdcovej činnosti                          | -   | Atrioventrikulárna blokáda prvého stupňa<br>Ventrikulárna extrasystola<br>Palpitácie                         | -                             |
| Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína            | -   | Podráždené hrdlo   | -                             |
| Poruchy gastrointestinálneho traktu                        | Nauzea<br>Vracanie<br>Gastritída <sup>h</sup> | Dyspepsia  | -                             |
| Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva | -   | Svalová slabosť<br>Svalové spazmy  | -                             |
| Celkové poruchy a reakcie v mieste podania                 | -   | Bolesť na prsiach  | -                             |
| Laboratórne a funkčné vyšetrenia                           | -   | Zvýšený kortizol v krvi <sup>i</sup><br>Predĺženie QT na elektrokardiograme                                  | -                             |

Výrazy udalostí, ktoré opisujú rovnaký medicínsky koncept alebo stav, boli v tabuľke „Nežiaduce účinky delamanidu“ zoskupené a hlásené ako jedna nežiaduca reakcia na liek. Preferované výrazy skutočne hlásené v dvojito zaslepených klinických skúšaní a prispievajúce k relevantnej nežiaducej reakcii na liek sú uvedené v zátvorkách, ako je uvedené nižšie:

- Hypotyreóza (hypotyreóza, primárna hypotyreóza)
- Poruchy spánku (počiatočná nespavosť, nespavosť, porucha spánku)
- Psychotická porucha (akútna psychóza, psychotická porucha, reaktívna psychóza, psychotická porucha vyvolaná látkou)
- Úzkosť (úzkosť, úzkostná porucha, generalizovaná úzkostná porucha)

- e. Depresia (porucha prispôsobenia s depresívnou náladou, depresívna nálada, depresia, veľká depresia, zmiešaná úzkostná a depresívna porucha, pretrvávajúca depresívna porucha, schizoafektívna porucha depresívneho typu)
- f. Halucinácia (halucinácie, sluchové halucinácie, zrakové halucinácie, hmatové halucinácie, zmiešané halucinácie, hypnopompická halucinácia, hypnagogická halucinácia)
- g. Bolesť hlavy (hlavový diskomfort, bolesť hlavy, migréna, sínusová bolesť hlavy, tenzná bolesť hlavy, vaskulárna bolesť hlavy)
- h. Gastritída (chronická gastritída, gastritída, erozívna gastritída)
- i. Zvýšený kortizol v krvi (Cushingov syndróm, hyperadrenokorticismus, zvýšený kortizol v krvi)

#### Popis vybraných nežiaducich reakcií

##### *Predĺženie intervalu QT EKG*

U pacientov, ktorí dostávali 200 mg delamanidu v celkovej dennej dávke počas skúšaní fázy 2 a 3, bol priemerný nárast QTcF v porovnaní s placebom, oproti východiskovej hodnote v rozmedzí od 4,7 do 7,6 ms počas 1 mesiaca a v rozmedzí od 5,3 ms do 12,1 ms počas 2 mesiacov. Výskyt intervalu QTcF > 500 ms bol v rozmedzí od 0,6 % (1/161) do 2,1 % (7/341) u pacientov, ktorí dostávali delamanid 200 mg v celkovej dennej dávke, v porovnaní s rozmedzím od 0 % (0/160) do 1,2 % (2/170) u pacientov, ktorí dostávali placebo + OBR, pričom výskyt zmeny QTcF od východiskovej hodnoty > 60 ms bol v rozmedzí od 3,1 % (5/161) do 10,3 % (35/341) u pacientov, ktorí dostávali delamanid 200 mg v celkovej dennej dávke v porovnaní s rozmedzím od 0 % (0/160) do 7,1 % (12/170) u pacientov, ktorí dostávali placebo.

##### *Palpitácie*

U pacientov, ktorí dostávali delamanid + OBR v štúdiách fázy 2 a 3 bola frekvencia 7,9 % (častá frekvencia) v porovnaní s frekvenciou 6,7 % u pacientov, ktorí dostávali placebo + OBR.

#### Pediatrická populácia

Na základe skúšania (pozri časť 5.1) u 37 pediatrických pacientov vo veku 0 až 17 rokov sa očakáva, že frekvencia, typ a závažnosť nežiaducich reakcií u detí je rovnaká ako u dospelých.

Po uvedení na trh boli hlásené prípady halucinácie, predovšetkým u pediatrickej populácie. Incidencia halucinácií v klinických skúšaniach bola častá u detí (5,4 %) i dospelých (1 %).

#### Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie **na národné centrum hlásenia uvedené v [Prílohe V](#)**.

## **4.9 Predávkovanie**

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

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: Antituberkulotiká a antileprotiká, antituberkulotiká ATC kód: J04AK06.



## Mechanizmus účinku

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

## Aktivita proti určitým patogénom

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

## Rezistencia

Ako na mechanizmus na rezistenciu voči delamanidu u mykobaktérií sa poukazuje na mutáciu jedného z 5 génov koenzýmu F420. Frekvencie spontánnej rezistencie na delamanid *in vitro* boli u mykobaktérií podobné ako v prípade izoniazidu a boli vyššie než v prípade rifampicínu. Počas liečby bol zaznamenaný výskyt rezistencie voči delamanidu (pozri časť 4.4). Delamanid nevykazuje skříženú rezistenciu so žiadnym zo súčasne používaných antituberkulotík okrem pretomanidu. *In vitro* štúdie preukázali skříženú rezistenciu s pretomanidom. Je to pravdepodobne spôsobené tým, že delamanid a pretomanid sú aktivované rovnakou cestou.

## Interpretačné kritériá pri testovaní citlivosti

Keď sa na testovanie citlivosti na liek použije agarové médium 7H11, odporúčaný epidemiologický limit (ECOFF) a interpretačné kritériá pri testovaní citlivosti pre delamanid sú:

ECOFF: 0,016 mg/l

Klinický hraničný bod: S ≤ 0,016 mg/l; R > 0,016 mg/l

S = citlivý (*susceptible*); R = odolný (*resistant*)

## Údaje z klinických štúdií

Delamanid bol hodnotený v dvoch dvojito zaslepených, placebom kontrolovaných skúšaní na liečbu MDR-TB. Analýzy dvojmesačnej konverzie spúta (SCC) boli vykonané v populácii pacientov v modifikovanom zámere liečby, ktorí boli s pozitívnym nálezom kultúry spúta pri začiatku liečby a ktorých izolát bol rezistentný voči izoniazidu aj rifampicínu, t. j. mali MDR-TB.

V prvom skúšaní (skúšanie 204), 64/141 (45,4 %) pacientov randomizovaných na podávanie delamanidu 100 mg dvakrát denne + OBR a 37/125 (29,6 %) pacientov randomizovaných na podávanie placebo (PLC) + OBR, dosiahli dvojmesačnú konverziu spúta (SCC) (t. j. zastavenie rastu *Mycobacterium tuberculosis* počas prvých 2 mesiacov a zachovanie tejto situácie počas ďalšieho 1 mesiaca) (p = 0,0083). Čas dosiahnutia SCC v skupine randomizovanej na 100 mg dvakrát denne bol kratší, ako v skupine randomizovanej na podávanie placebo + OBR (p = 0,0056).

V druhom skúšaní (skúšanie 213) bol delamanid podávaný perorálne v dávke 100 mg dvakrát denne ako doplnková liečba k OBR počas 2 mesiacov a následne 200 mg raz denne počas 4 mesiacov. Priemerný čas do SCC bol 51 dní v skupine liečenej delamanidom + OBR v porovnaní s 57 dňami v skupine s PLC + OBR (p = 0,0562 pomocou stratifikovanej upravenej Peto-Peto modifikácie Gehanovho Wilcoxonovho testu súčtu poradí). Pomer pacientov, ktorí dosiahli SCC (konverziu spúta) po 6-mesačnom období liečby, bol 87,6 % (198/226) v skupine liečenej delamanidom + OBR v porovnaní s 86,1 % (87/101) v skupine s placebom + OBR (p = 0,7131).

Všetky chýbajúce kultúry až do bodu SCC boli považované za pozitívne v primárnej analýze. Boli vykonané dve analýzy citlivosti – analýza LOCF (posledné dokumentované vyšetrenie) a analýza pomocou metodiky „bookending“ (t. j. aby bol výsledok považovaný za negatívny, museli byť predchádzajúce aj nasledujúce kultúry negatívne, v opačnom prípade sa výsledok považuje za pozitívny). Obidve analýzy preukázali o 13 dní kratší priemerný čas dosiahnutia SCC v skupine s delamanidom + OBR (p = 0,0281 pre LOCF a p = 0,0052 pre „bookending“).

Rezistencia voči delamanidu (definovaná ako  $MIC \geq 0,2 \mu\text{g/ml}$ ) bola pozorovaná pri východiskovej hodnote u 2 z 316 pacientov v skúšaní 204 a u 2 z 511 pacientov v skúšaní 213 (4 z 827 pacientov [0,48 %]). Rezistencia voči delamanidu sa vytvorila u 4 z 341 pacientov (1,2 %) randomizovaných na podávanie delamanidu počas 6 mesiacov v skúšaní 213. Štyria uvedení pacienti dostávali iba dva ďalšie lieky okrem delamanidu.

### Pediatrická populácia

Farmakokinetika, bezpečnosť a účinnosť delamanidu v kombinácii so základným režimom (ZR) sa hodnotili v skúšaní 242-12 -232 (10-dňová farmakokinetika), po ktorom nasledovalo skúšanie -233 (farmakokinetika, účinnosť a bezpečnosť), obidve boli otvorené skúšania s jedným ramenom, ktoré zahŕňali 37 pacientov s priemerným vekom 4,55 rokov (rozsah 0,78 až 17,60 rokov), 25 (67,6 %) boli aziati a 19 (51,4 %) boli ženského pohlavia.

Pediatrickí pacienti boli zaradení do štyroch skupín:

Skupina 1: 12 až 17 rokov (7 pacientov), skupina 2: 6 až 11 rokov (6 pacientov), skupina 3: 3 až 5 rokov (12 pacientov) a skupina 4: 0 až 2 roky (12 pacientov). Celková priemerná telesná hmotnosť účastníkov na začiatku skúšania bola 19,5 kg a v skupinách bola priemerná telesná hmotnosť nasledovná: skupina 1: 38,4 kg, skupina 2: 25,1 kg, skupina 3: 14,8 kg a skupina 4: 10,3 kg.

Pacienti mali potvrdenú alebo pravdepodobnú infekciu MDR-TB a mali dokončiť 26 týždňov liečby delamanidom + OBR, po ktorej nasledovala OBR iba v súlade s odporúčaním WHO. Pacienti v skupinách 1 a 2 dostávali filmom obalené tablety. Dávka delamanidu v skupine 1 bola 100 mg dvakrát denne a 50 mg dvakrát denne v skupine 2. Tieto podávané dávky boli vyššie ako v súčasnosti odporúčané dávky na základe hmotnosti u detskej populácie. Pacienti v skupinách 3 a 4 dostávali dispergovateľné tablety. Táto pediatrická formulácia nie je bio-ekvivalentná s filmom obalenými tabletami. Pacienti v skupine 3 dostávali 25 mg dvakrát denne a pacienti v skupine 4 dostávali podľa telesnej hmotnosti dávky medzi 10 mg dvakrát denne a 5 mg raz denne. Dávky podávané v skupine 4 boli nižšie ako v súčasnosti odporúčané dávky na základe hmotnosti u detskej populácie.

Populačná FK analýza sa uskutočnila na základe údajov z 2 pediatrických skúšaní s cieľom určiť dávky u pediatrických účastníkov, ktoré by poskytlí expozície delamanidu podobné tým, ktoré sa pozorovali u dospelých účastníkov s MDR-TB. Údaje u detí s telesnou hmotnosťou nižšou ako 10 kg boli príliš obmedzené na stanovenie dávok pre túto populáciu pacientov.

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

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

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

### Absorpcia

Biologická dostupnosť delamanidu po perorálnom podaní sa zlepšuje pri podávaní so štandardným jedlom, približne 2,7-násobne v porovnaní so stavmi nalačno. Maximálne plazmatické koncentrácie sa dosiahnu približne 4 hodiny po podaní dávky, bez ohľadu na príjem potravy.

### Distribúcia

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

### Biotransformácia

Delamanid sa metabolizuje v plazme predovšetkým pomocou albumínu a v menšom rozsahu pomocou CYP3A4. Kompletný metabolický profil delamanidu zatiaľ nebol objasnený a existuje potenciál liekových interakcií s inými spoločne podávanými liekmi, ak budú objavené významné neznáme metabolity. Zistené metabolity nevykazujú antimykobakteriálnu aktivitu, ale niektoré prispievajú

k predĺžovaniu QTc, hlavne DM-6705. Koncentrácie zistených metabolitov sa postupne zvyšujú na rovnovážny stav po 6 až 10 týždňoch.

### Eliminácia

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

### Linearita/nelinearita

Plazmatická expozícia delamanidu sa so zvyšujúcou sa dávkou zvyšuje menej ako proporcionálne.

### Osobitné skupiny pacientov

#### *Pediatrická populácia*

Počas liečby odporúčanými dávkami delamanidu sa u dospievajúcich a detí s telesnou hmotnosťou aspoň 10 kg (pozri časť 4.2) získali podobné plazmatické expozície ako u dospelých.

#### *Pacienti s poruchou funkcie obličiek*

V moči sa vyskytuje menej než 5 % perorálnej dávky delamanidu. Zdá sa, že mierna porucha funkcie obličiek ( $50 \text{ ml/min} < \text{CrCLN} < 80 \text{ ml/min}$ ) nemá vplyv na expozíciu voči delamanidu. Preto u pacientov s miernou alebo stredne závažnou poruchou funkcie obličiek nie je potrebná úprava dávky. Nie je známe, či sa delamanid a metabolity budú vo veľkom množstve odstraňovať hemodialýzou alebo peritoneálnou dialýzou.

#### *Pacienti s poruchou funkcie pečene*

Úprava dávky v prípade pacientov s miernou poruchou funkcie pečene sa nepovažuje za potrebnú. Delamanid sa u pacientov so stredne závažnou až závažnou poruchou funkcie pečene neodporúča.

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

Klinických skúšok sa nezúčastnili žiadni pacienti vo veku  $\geq 65$  rokov.

## **5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti**

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

## **6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE**

### **6.1 Zoznam pomocných látok**

#### Jadro tablety

hypromelóza ftalát

povidón

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

celulóza, mikrokryštalická

karboxymetylškrob A, sodná soľ  
karmelóza, vápenatá soľ  
oxid kremičitý, koloidný, hydratovaný  
stearát horečnatý  
laktóza, monohydrát

#### Obalový film

hypromelóza  
makrogol 8000  
oxid titaničitý  
mastenec  
oxid železitý žltý (E172)

### **6.2 Inkompatibility**

Neaplikovateľné.

### **6.3 Čas použiteľnosti**

5 rokov

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

Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.

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

Dvojité hliníkový blister:  
48 tabliet.

### **6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu**

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

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

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

## **8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO**

EU/1/13/875/004

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

Dátum prvej registrácie: 28. apríla 2014

Dátum posledného predĺženia registrácie: 22. marec 2022

## 10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

<{MM/RRRR}>

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

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

## 1. NÁZOV LIEKU

Deltyba 25 mg dispergovateľné tablety

## 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá dispergovateľná tableta obsahuje 25 mg delamanidu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

## 3. LIEKOVÁ FORMA

Dispergovateľná tableta

Okrúhla, biela až takmer biela, dispergovateľná tableta s priemerom 11 mm, s vyrazenými „DLM“ a „25“ na jednej strane.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikácie

Deltyba je indikovaná na použitie v rámci vhodného kombinovaného režimu liečby multirezistentnej pľúcnej tuberkulózy (multi-drug resistant tuberculosis, MDR-TB) u dospelých, dospievajúcich, detí a dojčiat s telesnou hmotnosťou aspoň 10 kg v prípadoch, keď nemožno stanoviť iný účinný liečebný režim z dôvodu rezistencie alebo znášanlivosti (pozri časti 4.2, 4.4 a 5.1).

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

### 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

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

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

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

#### Dávkovanie

##### *Dospelí*

U dospelých pacientov sa odporúča používať filmom obalené tablety, pozrite si Súhrn charakteristických vlastností lieku pre Deltyba 50 mg filmom obalené tablety.

##### *Dospievajúci, deti a dojčatá*

Pediatrický pacienti s telesnou hmotnosťou

- 10 kg a viac a menej ako 20 kg: odporúčaná dávka je 25 mg dvakrát denne počas 24 týždňov,
- 20 kg a viac a menej ako 30 kg: odporúčaná dávka je 50 mg každé ráno a 25 mg každý večer počas 24 týždňov.

U pacientov s telesnou hmotnosťou 30 kg alebo viac si pozrite Súhrn charakteristických vlastností lieku Delyba 50 mg filmom obalené tablety.

#### *Starší pacienti (> 65 rokov)*

K dispozícii nie sú žiadne údaje u starších pacientov. V prípade dospelých pacientov si pozrite Súhrn charakteristických vlastností lieku pre Delyba 50 mg filmom obalené tablety.

#### *Porucha funkcie obličiek*

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

#### *Porucha funkcie pečene*

U pacientov s miernou poruchou funkcie pečene nie je potrebná žiadna úprava dávky. Delamanid sa neodporúča u pacientov so stredne závažnou až závažnou poruchou funkcie pečene (pozri časť 4.4 a 5.2).

#### *Pediatrická populácia*

Bezpečnosť a účinnosť lieku Delyba u detí s telesnou hmotnosťou menej ako 10 kg ešte nebola stanovená. V súčasnosti dostupné údaje sú opísané v časti 4.8, 5.1 a 5.2, ale neumožňujú uviesť odporúčania na dávkovanie.

#### Spôsob podávania

Na vnútorné použitie.

Delamanid sa má užívať s jedlom.

Dispergovateľné tablety sa musia rozpustiť v 10 až 15 ml vody na 25 mg dispergovateľnú tabletu a výsledná belavá suspenzia sa musí ihneď užiť. Potom sa do pohára musí pridať ďalších 10 až 15 ml vody na dispergovateľnú tabletu, aby sa zabezpečilo, že potenciálne zostávajúca suspenzia sa rozpustí a výsledná suspenzia sa musí tiež užiť.

### **4.3 Kontraindikácie**

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

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

Neexistujú žiadne údaje o liečbe delamanidom po dobu dlhšiu než 24 po sebe nasledujúcich týždňov (pozri časť 4.2).

Neexistujú žiadne klinické údaje týkajúce sa použitia delamanidu na liečbu

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

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

## Rezistencia voči delamanidu

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

## Predĺženie intervalu QT

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

### *Všeobecné odporúčania*

Pred začiatkom liečby a každý mesiac počas celého priebehu liečby delamanidom sa odporúča sledovať elektrokardiogram (EKG). Ak sa pozoruje QTcF > 500 ms buď pred prvou dávkou delamanidu alebo počas liečby delamanidom, liečba delamanidom sa nesmie začať alebo sa musí prerušiť. Ak trvanie intervalu QTc počas liečby delamanidom prekročí hodnotu 450/470 ms u pacientov/pacientok, u týchto pacientov/pacientok je potrebné zabezpečiť častejšie sledovanie EKG. Taktiež sa odporúča zistiť počiatočný stav sérových elektrolytov, napr. draslíka, a v prípade abnormálneho stavu ich korigovať.

### Osobitné upozornenia

#### *Rizikové kardiologické faktory*

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

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

#### *Hypoalbuminémia*

V klinickej štúdií bola prítomnosť hypoalbuminémie u pacientov liečených delamanidom spojená so zvýšeným rizikom predĺženia intervalu QTc. Delamanid je kontraindikovaný u pacientov s hodnotou



albumínu < 2,8 g/dl (pozri časť 4.3). Pacientom, ktorí začnú užívať delamanid so sérovým albumínom < 3,4 g/dl alebo majú pokles sérového albumínu do tohto rozsahu počas liečby, treba veľmi často monitorovať EKG počas celej doby trvania liečby delamanidom.

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

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

#### *Súbežné podávanie delamanidu s chinolónmi*

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

### Porucha funkcie pečene

Deltyba sa neodporúča u pacientov so stredne závažnou až závažnou poruchou funkcie pečene (pozri časť 4.2 a 5.2).

### Porucha funkcie obličiek

Nie sú k dispozícii žiadne údaje o používaní delamanidu v prípade pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek a jeho používanie sa neodporúča (pozri časti 4.2 a 5.2).

## **4.5 Liekové a iné interakcie**

### Účinky iných liekov na delamanid

#### *Induktory cytochrómu P450 3A4*

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

#### *Lieky proti HIV*

Počas klinických štúdií liekových interakcií u zdravých dobrovoľníkov bol delamanid podávaný samostatne (100 mg dvakrát denne) a v kombinácii s tenofovir dizoproxilom (245 mg denne) alebo lopinavirom/ritonavírom (400/100 mg denne) po dobu 14 dní a s efavirenzom po dobu 10 dní (600 mg denne). Expozícia delamanidu zostala nezmenená (rozdiel < 25 %) pri liekoch proti HIV tenofovir dizoproxile a efavirenze, no mierne sa zvýšila pri kombinácii liekov proti HIV obsahujúcich lopinavir/ritonavir.

### Účinky delamanidu na iné lieky

In vitro štúdie preukázali, že delamanid neinhibuje izoenzýmy CYP450.

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

#### *Lieky proti tuberkulóze*

Počas klinických štúdií liekových interakcií u zdravých dobrovoľníkov bol delamanid podávaný samostatne (200 mg denne) a v kombinácii s rifampicínom/izoniazidom/pyrazinamidom (300/720/1 800 mg denne) alebo etambutolom (1 100 mg denne) po dobu 15 dní. Expozícia súbežných

antituberkulotík (rifampicín [R]/ isoniazid [H]/ pyrazinamid [Z]) nebola ovplyvnená. Spoločné podávanie s delamanidom výrazne zvýšilo plazmové koncentrácie etambutolu v rovnovážnom stave o približne 25 %, klinická relevancia nie je známa.

#### *Lieky proti HIV*

Počas klinických štúdií liekových interakcií u zdravých dobrovoľníkov bol delamanid podávaný samostatne (100 mg dvakrát denne) a v kombinácii s tenofovir dizoproxilom (245 mg denne) alebo lopinavirom/ritonavírom (400/100 mg denne) po dobu 14 dní a s efavirenzom (600 mg denne) po dobu 10 dní. Delamanid podávaný v kombinácii s liekmi proti HIV, tenofovir dizoproxilom, lopinavirom/ritonavírom a efavirenzom nemal vplyv na expozíciu týmito liekmi.

#### *Lieky s potenciálom predĺžovania QTc*

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

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

### Gravidita

O používaní delamanidu u gravidných žien neexistujú žiadne alebo existuje iba obmedzené množstvo údajov. Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3).

Deltyba sa neodporúča užívať počas gravidity a u žien vo fertilnom veku nepoužívajúcich antikoncepciu.

### Dojčenie

Nie je známe, či sa delamanid alebo jeho metabolity vylučujú do materského mlieka. Dostupné farmakokinetické/toxikologické údaje u zvierat preukázali vylučovanie delamanidu a/alebo jeho metabolitov do mlieka (podrobnosti pozri v časti 5.3). Riziko pre novorodencov/dojčatá nemožno vylúčiť. Odporúča sa, aby ženy počas užívania Deltyby nedojčili.

### Fertilita

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

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

Predpokladá sa, že Deltyba má mierny vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

Pacientom sa neodporúča viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje, ak pociatia akúkoľvek nežiaducu reakciu s potenciálnym vplyvom na schopnosť vykonávať tieto činnosti (napr. bolesť hlavy je veľmi častá a tremor je častý).

## **4.8 Nežiaduce účinky**

### Zhrnutie bezpečnostného profilu

Najčastejšie pozorované nežiaduce účinky lieku u pacientov liečených pomocou delamanidu + optimalizovaným základným režimom (Optimised Background Regimen [OBR]) (t. j. výskyt > 10 %) sú nevoľnosť (32,9 %), vracanie (29,9 %), bolesť hlavy (28,4 %), poruchy spánku (28,2 %), závraty (22,4 %), gastritída (15,9 %) a znížená chuť do jedla (13,1 %).

## Tabuľkový zoznam nežiaducich účinkov

Zoznam nežiaducich účinkov liekov a frekvencií výskytu je založený na výsledkoch z 2 dvojito zaslepených, placebo kontrolovaných klinických skúšaní. Nežiaduce účinky lieku sú označené triedou orgánových systémov a terminológiou používanou v databáze medicínskej terminológie MedDRA. Nežiaduce účinky v rámci každej triedy orgánových systémov sú zaradené do kategórií frekvencie výskytu, ktoré zodpovedajú veľmi častým ( $\geq 1/10$ ), častým ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ), menej častým ( $\geq 1/1\ 000$  až  $< 1/100$ ), zriedkavým ( $\geq 1/10\ 000$  až  $< 1/1\ 000$ ), veľmi zriedkavým ( $< 1/10\ 000$ ) a neznámym (nie je možné z dostupných údajov odhadnúť). V rámci každej skupiny frekvencie sú uvedené nepriaznivé účinky podľa klesajúcej závažnosti.

### Tabuľka: Nežiaduce účinky delamanidu

| Trieda orgánových systémov                                 | Frekvencia veľmi časté                        | Frekvencia časté   | Frekvencia menej časté |
|--|---|--|------------------------|
| Poruchy endokrinného systému                               | -   | Hypotyreóza <sup>a</sup>   | -                      |
| Poruchy metabolizmu a výživy                               | Znížená chuť do jedla                         | -  | -                      |
| Psychické poruchy  | Poruchy spánku <sup>b</sup>                   | Psychotická porucha <sup>c</sup><br>Úzkosť <sup>d</sup><br>Depresia <sup>e</sup><br>Halucinácia <sup>f</sup> | -                      |
| Poruchy nervového systému                                  | Závraty<br>Bolesť hlavy <sup>g</sup>          | Hypoestézia<br>Tremor  | Letargia               |
| Poruchy srdca a srdcovej činnosti                          | -   | Atrioventrikulárna blokáda prvého stupňa<br>Ventrikulárna extrasystola<br>Palpitácie                         | -                      |
| Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína            | -   | Podráždené hrdlo   | -                      |
| Poruchy gastrointestinálneho traktu                        | Nauzea<br>Vracanie<br>Gastritída <sup>h</sup> | Dyspepsia  | -                      |
| Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva | -   | Svalová slabosť<br>Svalové spazmy  | -                      |
| Celkové poruchy a reakcie v mieste podania                 | -   | Bolesť na prsiach  | -                      |
| Laboratórne a funkčné vyšetrenia                           | -   | Zvýšený kortizol v krvi <sup>i</sup><br>Predĺženie QT na elektrokardiograme                                  | -                      |

Výrazy udalostí, ktoré opisujú rovnaký medicínsky koncept alebo stav, boli v tabuľke „Nežiaduce účinky delamanidu“ zoskupené a hlásené ako jedna nežiaduca reakcia na liek. Preferované výrazy skutočne hlásené v dvojito zaslepených klinických skúšaní a prispievajúce k relevantnej nežiaducej reakcii na liek sú uvedené v zátvorkách, ako je uvedené nižšie:

- Hypotyreóza (hypotyreóza, primárna hypotyreóza)
- Poruchy spánku (počiatočná nespavosť, nespavosť, porucha spánku)
- Psychotická porucha (akútna psychóza, psychotická porucha, reaktívna psychóza, psychotická porucha vyvolaná látkou)
- Úzkosť (úzkosť, úzkostná porucha, generalizovaná úzkostná porucha)

- e. Depresia (porucha prispôsobenia s depresívnou náladou, depresívna nálada, depresia, veľká depresia, zmiešaná úzkostná a depresívna porucha, pretrvávajúca depresívna porucha, schizoafektívna porucha depresívneho typu)
- f. Halucinácia (halucinácie, sluchové halucinácie, zrakové halucinácie, hmatové halucinácie, zmiešané halucinácie, hypnopompická halucinácia, hypnagogická halucinácia)
- g. Bolesť hlavy (hlavový diskomfort, bolesť hlavy, migréna, sínusová bolesť hlavy, tenzná bolesť hlavy, vaskulárna bolesť hlavy)
- h. Gastritída (chronická gastritída, gastritída, erozívna gastritída)
- i. Zvýšený kortizol v krvi (Cushingov syndróm, hyperadrenokorticismus, zvýšený kortizol v krvi)

#### Popis vybraných nežiaducich reakcií

##### *Predĺženie intervalu QT EKG*

U pacientov, ktorí dostávali 200 mg delamanidu v celkovej dennej dávke počas skúšaní fázy 2 a 3, bol priemerný nárast QTcF v porovnaní s placebom, oproti východiskovej hodnote v rozmedzí od 4,7 do 7,6 ms počas 1 mesiaca a v rozmedzí od 5,3 ms do 12,1 ms počas 2 mesiacov. Výskyt intervalu QTcF > 500 ms bol v rozmedzí od 0,6 % (1/161) do 2,1 % (7/341) u pacientov, ktorí dostávali delamanid 200 mg v celkovej dennej dávke, v porovnaní s rozmedzím od 0 % (0/160) do 1,2 % (2/170) u pacientov, ktorí dostávali placebo + OBR, pričom výskyt zmeny QTcF od východiskovej hodnoty > 60 ms bol v rozmedzí od 3,1 % (5/161) do 10,3 % (35/341) u pacientov, ktorí dostávali delamanid 200 mg v celkovej dennej dávke v porovnaní s rozmedzím od 0 % (0/160) do 7,1 % (12/170) u pacientov, ktorí dostávali placebo.

##### *Palpitácie*

U pacientov, ktorí dostávali delamanid + OBR v štúdiách fázy 2 a 3 bola frekvencia 7,9 % (častá frekvencia) v porovnaní s frekvenciou 6,7 % u pacientov, ktorí dostávali placebo + OBR.

#### Pediatrická populácia

Na základe skúšania (pozri časť 5.1) u 37 pediatrických pacientov vo veku 0 až 17 rokov sa očakáva, že frekvencia, typ a závažnosť nežiaducich reakcií u detí je rovnaká ako u dospelých.

Po uvedení na trh boli hlásené prípady halucinácie, predovšetkým u pediatrickej populácie. Incidencia halucinácií v klinických skúšaníach bola častá u detí (5,4 %) i dospelých (1 %).

#### Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie **na národné centrum hlásenia uvedené v [Prílohe V](#)**.

## **4.9 Predávkovanie**

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

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: Antituberkulotiká a antileprotiká, antituberkulotiká ATC kód: J04AK06.

## Mechanizmus účinku

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

## Aktivita proti určitým patogénom

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

## Rezistencia

Ako na mechanizmus na rezistenciu voči delamanidu u mykobaktérií sa poukazuje na mutáciu jedného z 5 génov koenzýmu F420. Frekvencie spontánnej rezistencie na delamanid *in vitro* boli u mykobaktérií podobné ako v prípade izoniazidu a boli vyššie než v prípade rifampicínu. Počas liečby bol zaznamenaný výskyt rezistencie voči delamanidu (pozri časť 4.4). Delamanid nevykazuje skříženú rezistenciu so žiadnym zo súčasne používaných antituberkulotík okrem pretomanidu. *In vitro* štúdie preukázali skříženú rezistenciu s pretomanidom. Je to pravdepodobne spôsobené tým, že delamanid a pretomanid sú aktivované rovnakou cestou.

## Interpretačné kritériá pri testovaní citlivosti

Keď sa na testovanie citlivosti na liek použije agarové médium 7H11, odporúčaný epidemiologický limit (ECOFF) a interpretačné kritériá pri testovaní citlivosti pre delamanid sú:

ECOFF: 0,016 mg/l

Klinický hraničný bod: S ≤ 0,016 mg/l; R > 0,016 mg/l

S = citlivý (*susceptible*); R = odolný (*resistant*)

## Údaje z klinických štúdií

Delamanid bol hodnotený v dvoch dvojito zaslepených, placebom kontrolovaných skúšaní na liečbu MDR-TB. Analýzy dvojmesačnej konverzie spúta (SCC) boli vykonané v populácii pacientov v modifikovanom zámere liečby, ktorí boli s pozitívnym nálezom kultúry spúta pri začiatku liečby a ktorých izolát bol rezistentný voči izoniazidu aj rifampicínu, t. j. mali MDR-TB.

V prvom skúšaní (skúšanie 204), 64/141 (45,4 %) pacientov randomizovaných na podávanie delamanidu 100 mg dvakrát denne + OBR a 37/125 (29,6 %) pacientov randomizovaných na podávanie placebo (PLC) + OBR, dosiahli dvojmesačnú konverziu spúta (SCC) (t. j. zastavenie rastu *Mycobacterium tuberculosis* počas prvých 2 mesiacov a zachovanie tejto situácie počas ďalšieho 1 mesiaca) ( $p = 0,0083$ ). Čas dosiahnutia SCC v skupine randomizovanej na 100 mg dvakrát denne bol kratší, ako v skupine randomizovanej na podávanie placebo + OBR ( $p = 0,0056$ ).

V druhom skúšaní (skúšanie 213) bol delamanid podávaný perorálne v dávke 100 mg dvakrát denne ako doplnková liečba k OBR počas 2 mesiacov a následne 200 mg raz denne počas 4 mesiacov. Priemerný čas do SCC bol 51 dní v skupine liečenej delamanidom + OBR v porovnaní s 57 dňami v skupine s PLC + OBR ( $p = 0,0562$  pomocou stratifikovanej upravenej Peto-Peto modifikácie Gehanovho Wilcoxonovho testu súčtu poradí). Pomer pacientov, ktorí dosiahli SCC (konverziu spúta) po 6-mesačnom období liečby, bol 87,6 % (198/226) v skupine liečenej delamanidom + OBR v porovnaní s 86,1 % (87/101) v skupine s placebom + OBR ( $p = 0,7131$ ).

Všetky chýbajúce kultúry až do bodu SCC boli považované za pozitívne v primárnej analýze. Boli vykonané dve analýzy citlivosti – analýza LOCF (posledné dokumentované vyšetrenie) a analýza pomocou metodiky „bookending“ (t. j. aby bol výsledok považovaný za negatívny, museli byť predchádzajúce aj nasledujúce kultúry negatívne, v opačnom prípade sa výsledok považuje za pozitívny). Obidve analýzy preukázali o 13 dní kratší priemerný čas dosiahnutia SCC v skupine s delamanidom + OBR ( $p = 0,0281$  pre LOCF a  $p = 0,0052$  pre „bookending“).

Rezistencia voči delamanidu (definovaná ako  $MIC \geq 0,2 \mu\text{g/ml}$ ) bola pozorovaná pri východiskovej hodnote u 2 z 316 pacientov v skúšaní 204 a u 2 z 511 pacientov v skúšaní 213 (4 z 827 pacientov [0,48 %]). Rezistencia voči delamanidu sa vytvorila u 4 z 341 pacientov (1,2 %) randomizovaných na podávanie delamanidu počas 6 mesiacov v skúšaní 213. Štyria uvedení pacienti dostávali iba dva ďalšie lieky okrem delamanidu.

### Pediatrická populácia

Farmakokinetika, bezpečnosť a účinnosť delamanidu v kombinácii so základným režimom (ZR) sa hodnotili v skúšaní 242-12 -232 (10-dňová farmakokinetika), po ktorom nasledovalo skúšanie -233 (farmakokinetika, účinnosť a bezpečnosť), obidve boli otvorené skúšania s jedným ramenom, ktoré zahŕňali 37 pacientov s priemerným vekom 4,55 rokov (rozsah 0,78 až 17,60 rokov), 25 (67,6 %) boli aziati a 19 (51,4 %) boli ženského pohlavia.

Pediatrickí pacienti boli zaradení do štyroch skupín:

Skupina 1: 12 až 17 rokov (7 pacientov), skupina 2: 6 až 11 rokov (6 pacientov), skupina 3: 3 až 5 rokov (12 pacientov) a skupina 4: 0 až 2 roky (12 pacientov). Celková priemerná telesná hmotnosť účastníkov na začiatku skúšania bola 19,5 kg a v skupinách bola priemerná telesná hmotnosť nasledovná: skupina 1: 38,4 kg, skupina 2: 25,1 kg, skupina 3: 14,8 kg a skupina 4: 10,3 kg.

Pacienti mali potvrdenú alebo pravdepodobnú infekciu MDR-TB a mali dokončiť 26 týždňov liečby delamanidom + OBR, po ktorej nasledovala OBR iba v súlade s odporúčaním WHO. Pacienti v skupinách 1 a 2 dostávali filmom obalené tablety. Dávka delamanidu v skupine 1 bola 100 mg dvakrát denne a 50 mg dvakrát denne v skupine 2. Tieto podávané dávky boli vyššie ako v súčasnosti odporúčané dávky na základe hmotnosti u detskej populácie. Pacienti v skupinách 3 a 4 dostávali dispergovateľné tablety. Táto pediatrická formulácia nie je bio-ekvivalentná s filmom obalenými tabletami. Pacienti v skupine 3 dostávali 25 mg dvakrát denne a pacienti v skupine 4 dostávali podľa telesnej hmotnosti dávky medzi 10 mg dvakrát denne a 5 mg raz denne. Dávky podávané v skupine 4 boli nižšie ako v súčasnosti odporúčané dávky na základe hmotnosti u detskej populácie.

Populačná FK analýza sa uskutočnila na základe údajov z 2 pediatrických skúšaní s cieľom určiť dávky u pediatrických účastníkov, ktoré by poskytlí expozície delamanidu podobné tým, ktoré sa pozorovali u dospelých účastníkov s MDR-TB. Údaje u detí s telesnou hmotnosťou nižšou ako 10 kg boli príliš obmedzené na stanovenie dávok pre túto populáciu pacientov.

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

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

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

### Absorpcia

Biologická dostupnosť delamanidu po perorálnom podaní sa zlepšuje pri podávaní so štandardným jedlom, približne 2,7-násobne v porovnaní so stavmi nalačno. Maximálne plazmatické koncentrácie sa dosiahnu približne 5 hodín po podaní dávky, bez ohľadu na príjem potravy.

### Distribúcia

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

### Biotransformácia

Delamanid sa metabolizuje v plazme predovšetkým pomocou albumínu a v menšom rozsahu pomocou CYP3A4. Kompletný metabolický profil delamanidu zatiaľ nebol objasnený a existuje potenciál liekových interakcií s inými spoločne podávanými liekmi, ak budú objavené významné neznáme metabolity. Zistené metabolity nevykazujú antimykobakteriálnu aktivitu, ale niektoré prispievajú

k predĺžovaniu QTc, hlavne DM-6705. Koncentrácie zistených metabolitov sa postupne zvyšujú na rovnovážny stav po 6 až 10 týždňoch.

### Eliminácia

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

### Linearita/nelinearita

Plazmatická expozícia delamanidu sa so zvyšujúcou sa dávkou zvyšuje menej ako proporcionálne.

### Osobitné skupiny pacientov

#### *Pediatrická populácia*

Počas liečby odporúčanými dávkami delamanidu sa u dospievajúcich a detí s telesnou hmotnosťou aspoň 10 kg (pozri časť 4.2) získali podobné plazmatické expozície ako u dospelých.

#### *Pacienti s poruchou funkcie obličiek*

V moči sa vyskytuje menej než 5 % perorálnej dávky delamanidu. Zdá sa, že mierne porucha funkcie obličiek ( $50 \text{ ml/min} < \text{CrCLN} < 80 \text{ ml/min}$ ) nemá vplyv na expozíciu voči delamanidu. Preto u pacientov s miernou alebo stredne závažnou poruchou funkcie obličiek nie je potrebná úprava dávky. Nie je známe, či sa delamanid a metabolity budú vo veľkom množstve odstraňovať hemodialýzou alebo peritoneálnou dialýzou.

#### *Pacienti s poruchou funkcie pečene*

Úprava dávky v prípade pacientov s miernou poruchou funkcie pečene sa nepovažuje za potrebnú. Delamanid sa u pacientov so stredne závažnou až závažnou poruchou funkcie pečene neodporúča.

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

Klinických skúšok sa nezúčastnili žiadni pacienti vo veku  $\geq 65$  rokov.

## **5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti**

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

## **6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE**

### **6.1 Zoznam pomocných látok**

hypromelóza ftalát  
povidón (K-25)  
all-*rac*- $\alpha$ -Tokoferol  
manitol  
krospovidón

sukralóza  
oxid kremičitý, koloidný, hydratovaný  
čerešňový mikrón OT-22685  
stearát vápenatý

## **6.2 Inkompatibility**

Neaplikovateľné.

## **6.3 Čas použiteľnosti**

4 roky

## **6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie**

Uchovávajú v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou a svetlom.

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

Dvojitý hliníkový blister:  
48 tabliet.

## **6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu**

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

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

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

## **8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO**

EU/1/13/875/005

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

Dátum prvej registrácie: 28. apríla 2014  
Dátum posledného predĺženia registrácie: 22. marec 2022

## **10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

<{MM/RRRR}>

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



## **PRÍLOHA II**

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

## **A. VÝROBCOVIA ZODPOVEDNÍ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**

### Názov a adresa výrobcov zodpovedných za uvoľnenie šarže

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

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

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

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

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

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

### **• Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti (Periodic safety update reports, PSUR)**

Požiadavky na predloženie PSUR tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

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

### **• Plán riadenia rizík (Risk management plan, RMP)**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii (MAH) vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

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

### **• Nadstavbové opatrenia na minimalizáciu rizika**

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

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

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

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

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

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

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

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

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

| <b>Popis</b>   | <b>Termín vykonania</b> |
|--|-------------------------|
| S cieľom ďalej preskúmať používanie delamanidu v rôznych režimoch kombinovanej liečby a tiež jeho bezpečnosť, má držiteľ rozhodnutia o registrácii predložiť výsledky štúdie „endTB – hodnotenie nových schválených liekov na multirezistentnú tuberkulózu (Evaluating Newly approved Drugs for multidrug-resistant TB)”, randomizovaného, kontrolovaného skúšania III. fázy u dospelých a dospievajúcich s multirezistentnou tuberkulózou, ktoré vykonala organizácia Médecins Sans Frontières, vrátane dodatočnej analýzy údajov zameranej na vyhodnotenie delamanidu, založenej na schválenom pláne štatistickej analýzy. | 2. štvrtrok 2024        |

**PRÍLOHA III**

**OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA**

## **A. OZNAČENIE OBALU**

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

**ŠKATUĽKY NA BLISTRE**

**1. NÁZOV LIEKU**

Deltyba 50 mg filmom obalené tablety  
delamanid

**2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)**

Každá filmom obalená tableta obsahuje 50 mg delamanidu

**3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK**

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

**4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

48 tabliet

**5. SPÔSOB A CESTA(CESTY) PODÁVANIA**

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

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

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

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

**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**

Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.

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

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

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

**12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)**

EU/1/13/875/004

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**

**15. POKYNY NA POUŽITIE**

**16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Deltyba 50 mg

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

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

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

PC  
SN  
NN

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

**Blister (hliník/hliník)**

**1. NÁZOV LIEKU**

Deltyba 50 mg filmom obalené tablety  
delamanid

**2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

OTSUKA

**3. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**5. INÉ**



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

**ŠKATUĽKY NA BLISTRE**

**1. NÁZOV LIEKU**

Deltyba 25 mg dispergovateľné tablety  
delamanid

**2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)**

Každá dispergovateľná tableta obsahuje 25 mg delamanidu

**3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK**

**4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

48 dispergovateľných tabliet

**5. SPÔSOB A CESTA(CESTY) PODÁVANIA**

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

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

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

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

**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**

Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou a svetlom.

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

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

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

**12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)**

EU/1/13/875/005

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**

**15. POKYNY NA POUŽITIE**

**16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Deltyba 25 mg

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

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

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

PC  
SN  
NN

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

**Blister (hliník/hliník)**

**1. NÁZOV LIEKU**

Deltyba 25 mg dispergovateľné tablety  
delamanid

**2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

OTSUKA

**3. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**5. INÉ**

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

## Písomná informácia pre používateľa

### Deltyba 50 mg filmom obalené tablety delamanid

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

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

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

**V tejto písomnej informácii sa dozviete:**

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

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

Deltyba obsahuje liečivo delamanid, antibiotikum na liečbu tuberkulózy v pľúcach spôsobenú baktériami, ktoré nemožno zlikvidovať najčastejšie používanými antibiotikami na liečbu tuberkulózy. Musí sa vždy užívať spolu s inými liekmi na liečbu tuberkulózy.

Deltyba sa používa u dospelých, dospievajúcich, detí a dojčiat s hmotnosťou najmenej 10 kg.

#### 2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užíjete Deltybu

**Neužívajte Deltybu:**

- ak ste alergický na delamanid alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6),
- ak máte veľmi nízku hladinu albumínu v krvi,
- ak užívate lieky, ktoré silne zvyšujú aktivitu určitých pečenevých enzýmov s názvom „CYP450 3A4“ (napr. karbamazepín [liek používaný na liečbu epilepsie a na prevenciu záchvatov]).

#### **Upozornenia a opatrenia**

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

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

- ak máte zníženú hladinu albumínu, draslíka, horčíka alebo vápnika v krvi,

- ak ste sa dozvedeli, že máte srdcový problém, napríklad pomalý srdcový rytmus (bradykardiu) alebo ste prekonali srdcový infarkt (infarkt myokardu),
- ak trpíte syndrómom vrodeného predĺženia intervalu QT alebo máte vážne ochorenie srdca či problémy so srdcovým rytmom,
- ak trpíte ochorením pečene alebo závažným ochorením obličiek.

### **Deti a dospievajúci**

Deltyba nie je vhodná pre deti s telesnou hmotnosťou menej ako 10 kg, pretože u týchto pacientov nie je dostupné dostatočné množstvo údajov na stanovenie správnych dávok.

### **Iné lieky a Deltyba**

Informujte svojho lekára:

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

Môže byť u vás zvýšené riziko nebezpečných zmien srdcového rytmu.

### **Tehotenstvo a dojčenie**

Deltyba môže škodiť nenarodenému dieťaťu. Zvyčajne sa neodporúča na použitie počas tehotenstva. Ak ste tehotná alebo ak si myslíte, že ste tehotná, alebo ak plánujete otehotnieť, je dôležité oznámiť to svojmu lekárovi. Váš lekár zváži prínos užívania Deltyby pre vás počas tehotenstva oproti rizikám pre vaše dieťa.

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

### **Vedenie vozidiel a obsluha strojov**

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

### **Deltyba 50 mg filmom obalené tablety obsahujú laktózu monohydrát.**

Ak vám váš lekár povedal, že neznášate niektoré cukry, kontaktujte svojho lekára pred užitím tohto lieku.

## **3. Ako užívať Deltybu**

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

Odporúčaná dávka je podľa pokynov vášho lekára:

Dospelí, dospelievajúci a deti s telesnou hmotnosťou 50 kg a viac: dve 50 mg filmom obalené tablety užívané dvakrát denne (ráno a večer) 24 týždňov.

Deti s telesnou hmotnosťou 30 kg a viac a menej ako 50 kg: jedna 50 mg filmom obalená tableta užívaná dvakrát denne 24 týždňov.

V prípade detí s telesnou hmotnosťou menej ako 30 kg si pozrite písomnú informáciu pre používateľa lieku Delyba 25 mg dispergovateľné tablety.

Filmom obalené tablety sa musia užívať počas jedla alebo bezprostredne po ňom. Tablety zapite vodou.

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

Ak ste užili viac tabliet ako je vaša predpísaná dávka, obráťte sa na svojho lekára alebo svoju miestnu nemocnicu.

Zoberte si so sebou balenie, aby bolo jasné, aký liek ste užili.

#### **Ak zabudnete užiť Delybu**

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

Neužívajte dvojnásobnú dávku, aby ste nahradili vynechanú tabletu.

#### **Ak prestanete užívať Delybu**

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

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

## **4. Možné vedľajšie účinky**

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

**Vedľajšie účinky, ktoré boli veľmi často pozorované v klinických štúdiách s Delybou (môžu sa prejavovať u viac ako 1 z 10 osôb)**, boli nasledovné:

- Znížená chuť do jedla
- Poruchy spánku
- Pocit závratu
- Pocit nevoľnosti (nauzea)
- Bolesť hlavy
- Podráždenie žalúdka (gastritída)
- Vracanie

**Vedľajšie účinky, ktoré boli často pozorované v klinických štúdiách s Delybou (môžu sa prejavovať u 1 z 10 osôb)**, boli nasledovné:

- Bolesť v hrudi
- Zníženie aktivity štítnej žľazy (hypotyreóza)
- Porucha srdcového rytmu, ktorá spôsobuje náchylnosť k mdlobám, závratom a palpitáciám (predĺženie QT intervalu na elektrokardiograme)
- Depresia
- Pocit úzkosti (úzkosť)
- Halucinácie (videnie, počutie alebo cítenie vecí, ktoré neexistujú)\*
- Poruchy srdcového rytmu (atrioventrikulárna blokáda prvého stupňa)
- Poruchy trávenia (dyspepsia)
- Nepravdivý srdcový tep (ventrikulárne extrasystoly)

- Svalová slabosť
- Svalové kŕče
- Necitlivosť, znížená citlivosť rúk a/alebo nôh (hypoestézia)
- Búšenie srdca (palpitácie)
- Zvýšenie hladiny kortizolu v krvi
- Tras (často v rukách) (tremor)
- Príznaky psychózy: strata kontaktu s realitou, ako je počutie hlasov alebo videnie vecí, ktoré neexistujú
- Podráždenie hrdla

\*Prípady boli hlásené najmä u detí.

**Vedľajšie účinky, ktoré boli menej často pozorované** v klinických štúdiách s Deltybou (**môžu sa prejaviť u 1 zo 100 osôb**), boli nasledovné:

- Nedostatok energie (letargia)

#### **Hlásenie vedľajších účinkov**

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

### **5. Ako uchovávať Deltybu**

Tento liek uchovávajúte mimo dohľadu a dosahu detí.

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

Uchovávajúte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.

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

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

#### **Čo obsahuje Deltyba 50 mg filmom obalené tablety**

- Jedna filmom obalená tableta obsahuje 50 mg liečiva delamanidu.
- Ďalšie zložky sú hypromelóza ftalát, povidón, all-rac- $\alpha$ -Tokoferol, celulóza, mikrokryštalická, karboxymetyľškrob A, sodná soľ, karmelóza, vápenatá soľ, oxid kremičitý, koloidný, hydratovaný, stearan horečnatý, laktóza, monohydrát, hypromelóza, makrogol 8000, oxid titaničitý, mastenec, oxid železitý žltý (E172).

#### **Ako vyzerá Deltyba 50 mg filmom obalené tablety a obsah balenia**

Deltyba 50 mg filmom obalené tablety sú okrúhle a žlté.

Deltyba sa dodáva v baleniach po 48 filmom obalených tabletách v dvojitych hliníkových blistroch.

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

**Držiteľ rozhodnutia o registrácii:**

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



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

Výrobca:  
R-Pharm Germany GmbH  
Heinrich-Mack-Straße 35  
89257 Illertissen  
Nemecko

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

**BE**

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

**BG**

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

**CZ**

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

**DK**

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

**DE**

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

**EE**

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

**EL**

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

**ES**

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

**FR**

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

**HR**

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

**IE**

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

**LT**

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

**LU**

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

**HU**

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

**MT**

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

**NL**

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

**NO**

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

**AT**

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

**PL**

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

**PT**

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

**RO**

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

**SI**

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

**IS**

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

**IT**

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

**CY**

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

**LV**

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

**SK**

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

**FI**

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

**SE**

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

**UK (XI)**

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

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

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

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

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

## Písomná informácia pre používateľa

### Deltyba 25 mg dispergovateľné tablety delamanid

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

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

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

**V tejto písomnej informácii sa dozviete:**

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

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

Deltyba obsahuje liečivo delamanid, antibiotikum na liečbu tuberkulózy v pľúcach spôsobenú baktériami, ktoré nemožno zlikvidovať najčastejšie používanými antibiotikami na liečbu tuberkulózy. Musí sa vždy užívať spolu s inými liekmi na liečbu tuberkulózy.

Deltyba sa používa u dospelých, dospievajúcich, detí a dojčiat s hmotnosťou najmenej 10 kg.

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

**Neužívajte Deltybu:**

- ak ste alergický na delamanid alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6),
- ak máte veľmi nízku hladinu albumínu v krvi,
- ak užívate lieky, ktoré silne zvyšujú aktivitu určitých pečenejých enzýmov s názvom „CYP450 3A4“ (napr. karbamazepín [liek používaný na liečbu epilepsie a na prevenciu záchvatov]).

#### **Upozornenia a opatrenia**

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

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

- ak máte zníženú hladinu albumínu, draslíka, horčíka alebo vápnika v krvi,

- ak ste sa dozvedeli, že máte srdcový problém, napríklad pomalý srdcový rytmus (bradykardiu) alebo ste prekonali srdcový infarkt (infarkt myokardu),
- ak trpíte syndrómom vrodeného predĺženia intervalu QT alebo máte vážne ochorenie srdca či problémy so srdcovým rytmom,
- ak trpíte ochorením pečene alebo závažným ochorením obličiek.

### **Deti a dospelí**

Deltyba nie je vhodná pre deti s telesnou hmotnosťou menej ako 10 kg, pretože u týchto pacientov nie je dostupné dostatočné množstvo údajov na stanovenie správnych dávok.

### **Iné lieky a Deltyba**

Informujte svojho lekára:

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

Môže byť u vás zvýšené riziko nebezpečných zmien srdcového rytmu.

### **Tehotenstvo a dojčenie**

Deltyba môže škodiť nenarodenému dieťaťu. Zvyčajne sa neodporúča na použitie počas tehotenstva. Ak ste tehotná alebo ak si myslíte, že ste tehotná, alebo ak plánujete otehotnieť, je dôležité oznámiť to svojmu lekárovi. Váš lekár zváži prínos užívania Deltyby pre vás počas tehotenstva oproti rizikám pre vaše dieťa.

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

### **Vedenie vozidiel a obsluha strojov**

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

## **3. Ako užívať Deltybu**

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

Odporúčaná dávka je podľa pokynov vášho lekára:

Deti s telesnou hmotnosťou 20 kg a viac a menej ako 30 kg: dve 25 mg dispergovateľné tablety ráno a jedna 25 mg dispergovateľná tableta večer.

Deti s telesnou hmotnosťou 10 kg a viac a menej ako 20 kg: jedna 25 mg dispergovateľná tableta ráno a jedna 25 mg dispergovateľná tableta večer.

Deti s telesnou hmotnosťou 30 kg a viac, pozrite si písomnú informáciu pre používateľa lieku Delyba 50 mg filmom obalené tablety.

Dispergovateľné tablety sa musia užívať počas jedla alebo bezprostredne po ňom.

25 mg dispergovateľnú tabletu (tablety) umiestnite do pohára. Nalejte 10 až 15 ml vody (približne 1 polievková lyžica) na jednu 25 mg dispergovateľnú tabletu do pohára. Počkajte, kým sa dispergovateľná tableta (tablety) úplne nerozpustí (približne 30 sekúnd), a jemným krúživým pohybom vytvorte jednotnú suspenziu. Výsledná belavá suspenzia sa musí ihneď požiť. Potom sa do pohára musí pridať ďalších 10 až 15 ml vody (približne 1 polievková lyžica) na jednu dispergovateľnú tabletu. Jemným krúživým pohybom zabezpečte, že potenciálne zostávajúca suspenzia sa disperguje. Výsledná suspenzia sa musí tiež požiť.

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

Ak ste užili viac tabliet ako je vaša predpísaná dávka, obráťte sa na svojho lekára alebo svoju miestnu nemocnicu.

Zoberte si so sebou balenie, aby bolo jasné, aký liek ste užili.

#### **Ak zabudnete užiť Delybu**

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

Neužívajte dvojnásobnú dávku, aby ste nahradili vynechanú tabletu.

#### **Ak prestanete užívať Delybu**

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

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

## **4. Možné vedľajšie účinky**

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

**Vedľajšie účinky, ktoré boli veľmi často pozorované v klinických štúdiách s Delybou (môžu sa prejaviť u viac ako 1 z 10 osôb)**, boli nasledovné:

- Znížená chuť do jedla
- Poruchy spánku
- Pocit závratu
- Pocit nevoľnosti (nauzea)
- Bolesť hlavy
- Podráždenie žalúdka (gastritída)
- Vracanie

**Vedľajšie účinky, ktoré boli často pozorované v klinických štúdiách s Delybou (môžu sa prejaviť u 1 z 10 osôb)**, boli nasledovné:

- Bolesť v hrudi
- Zníženie aktivity štítnej žľazy (hypotyreóza)
- Porucha srdcového rytmu, ktorá spôsobuje náchylnosť k mdlobám, závratom a palpitáciám (predĺženie QT intervalu na elektrokardiograme)
- Depresia
- Pocit úzkosti (úzkosť)
- Halucinácie (videnie, počutie alebo cítenie vecí, ktoré neexistujú)\*

- Poruchy srdcového rytmu (atrioventrikulárna blokáda prvého stupňa)
- Poruchy trávenia (dyspepsia)
- Nepravdivý srdcový tep (ventrikulárne extrasystoly)
- Svalová slabosť
- Svalové kŕče
- Necitlivosť, znížená citlivosť rúk a/alebo nôh (hypoestézia)
- Búšenie srdca (palpitácie)
- Zvýšenie hladiny kortizolu v krvi
- Tras (často v rukách) (tremor)
- Príznaky psychózy: strata kontaktu s realitou, ako je pociťovanie hlasov alebo videnie vecí, ktoré neexistujú
- Podráždenie hrdla

\*Prípady boli hlásené najmä u detí.

**Vedľajšie účinky, ktoré boli menej často pozorované v klinických štúdiách s Deltybou (môžu sa prejavovať u 1 zo 100 osôb), boli nasledovné:**

- Nedostatok energie (letargia)

#### **Hlásenie vedľajších účinkov**

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

## **5. Ako uchovávať Deltybu**

Tento liek uchovávať mimo dohľadu a dosahu detí.

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

Uchovávať v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou a svetlom.

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

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

### **Čo obsahuje Deltyba 25 mg dispergovateľné tablety**

- Jedna dispergovateľná tableta obsahuje 25 mg liečiva delamanidu.
- Ďalšie zložky sú hypromelóza ftalát, povidón (K-25), all-rac- $\alpha$ -Tokoferol, manitol, krospovidón, sukralóza, oxid kremičitý, koloidný, hydratovaný, čerešňový mikrón OT-22685, stearan vápenatý.

### **Ako vyzerá Deltyba 25 mg dispergovateľné tablety a obsah balenia**

Deltyba 25 mg dispergovateľné tablety sú okrúhle a biele až takmer biele.

Deltyba sa dodáva v baleniach po 48 dispergovateľných tabletách v dvojitych hliníkových blistroch.

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

**Držiteľ rozhodnutia o registrácii:**

Otsuka Novel Products GmbH

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

Výrobca:  
R-Pharm Germany GmbH  
Heinrich-Mack-Straße 35  
89257 Illertissen  
Nemecko

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

**BE**

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

**BG**

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

**CZ**

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

**DK**

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

**DE**

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

**EE**

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

**EL**

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

**ES**

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

**FR**

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

**HR**

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

**IE**

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

**LT**

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

**LU**

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

**HU**

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

**MT**

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

**NL**

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

**NO**

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

**AT**

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

**PL**

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

**PT**

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

**RO**

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

**SI**

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

**IS**

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

**IT**

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

**CY**

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

**LV**

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

**SK**

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

**FI**

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

**SE**

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

**UK (XI)**

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

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

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

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

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