

**I. MELLÉKLET**  
**ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS**

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Az egészségügyi szakembereket arra kérjük, hogy jelentsenek bármilyen feltételezett mellékhatást. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4.8 pontban kaphatnak további tájékoztatást.

## 1. A GYÓGYSZER NEVE

Deltyba 50 mg filmtabletta

## 2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

50 mg delamanidot tartalmaz filmtablettánként.

### Ismert hatású segédanyag

100 mg laktózt tartalmaz filmtablettánként (laktóz-monohidrát formájában).

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

## 3. GYÓGYSZERFORMA

Filmtabletta (tabletta)

11,7 mm átmérőjű kerek, sárga filmtabletta, egyik oldalán „DLM” és „50” mélynyomású jelöléssel.

## 4. KLINIKAI JELLEMZŐK

### 4.1 Terápiás javallatok

A Deltyba alkalmazása a multidrogrezisztens tüdőtuberkulózis (MDR-tbc) megfelelő kombinációs kezelésének részeként javallott felnőtteknél, serdülőknél, valamint legalább 10 kg testtömegű gyermekeknél és csecsemőknél, ha hatásos kezelési sémát másként nem lehet összeállítani rezisztencia vagy tolerálhatósági problémák miatt (lásd 4.2, 4.4 és 5.1 pont).

Figyelembe kell venni az antibakteriális szerek megfelelő alkalmazására vonatkozó hivatalos útmutatást.

### 4.2 Adagolás és alkalmazás

A delamanid-kezelést a multidrogrezisztens *Mycobacterium tuberculosis* kezelésében jártas orvosnak kell elkezdenie és ellenőriznie.

A delamanidot minden esetben a multidrogrezisztens tüdőtuberkulózis (MDR-tbc) kezelésére szolgáló megfelelő kombinációs terápia részeként kell alkalmazni (lásd 4.4 és 5.1 pont). A megfelelő kombinációs kezelést a 24 hetes delamanid-kezelési szakasz után is folytatni kell, a WHO irányelveinek megfelelően.

A delamanid alkalmazása ellenőrzött gyógyszerbevételi program (*directly observed therapy, DOT*) keretében javasolt.

### Adagolás

#### *Felnőttek*

A javasolt dózis felnőttek számára naponta kétszer 100 mg, 24 héten át.

### *Gyermekek és serdülők*

Gyermekek és serdülők, akiknek a testtömege

- 30 kg vagy ennél nagyobb, de 50 kg-nál kisebb: a javasolt dózis naponta kétszer 50 mg, 24 héten át;
- 50 kg vagy ennél nagyobb: a javasolt dózis naponta kétszer 100 mg, 24 héten át.

A 30 kg-nál kisebb testtömegű betegeket illetően lásd a Delyba 25 mg diszpergálódó tabletta alkalmazási előírását.

### *A kezelés időtartama*

A delamanid-kezelés teljes időtartama 24 hét. Ennél hosszabb kezelési időtartamról nagyon korlátozott mennyiségű adat áll rendelkezésre. Ha a delamanid 24 hétnél hosszabb idejű alkalmazását tartják szükségesnek kuratív kezelés érdekében, akkor mérlegelhető hosszabb időtartamú terápia.

### *Idősek (65 év felett)*

Idősekre vonatkozóan nincsenek rendelkezésre álló adatok.

### *Veseelégtelenség*

Enyhe és közepesen súlyos veseelégtelenségben szenvedő betegeknél dózismódosítás nem szükséges. A delamanid súlyos veseelégtelenségben szenvedő betegeknél történő alkalmazásáról nincsenek adatok, és alkalmazása nem javasolt (lásd 4.4 és 5.2 pont).

### *Májelégtelenség*

Enyhe májelégtelenségben szenvedő betegeknél dózismódosítás nem szükséges. A delamanid közepesen súlyos vagy súlyos májelégtelenségben szenvedő betegek számára nem javasolt (lásd 4.4 és 5.2 pont).

### *Gyermekek és serdülők*

A Delyba biztonságosságát és hatásosságát 10 kg-nál kisebb testtömegű gyermekek esetében még nem igazolták. A jelenleg rendelkezésre álló adatok leírása a 4.8, 5.1 és 5.2 pontban található, de az adagolásra vonatkozóan nem adható ajánlás.

### Az alkalmazás módja

*Per os* alkalmazás.

A delamanidot étkezés közben kell bevenni.

## **4.3 Ellenjavallatok**

- A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.
- 2,8 g/dl-nél alacsonyabb szérumalbuminszint (a 2,8 g/dl vagy ennél magasabb szérumalbuminszintű betegeknél való alkalmazást lásd a 4.4 pontban).
- Olyan gyógyszerek együttes alkalmazása, amelyek a CYP3A4 erős induktorai (pl. karbamazepin).

## **4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések**

Nincsenek klinikai adatok a delamanidnak az alábbi betegségek kezelésére történő alkalmazásáról:

- extrapulmonális tuberkulózis (pl. központi idegrendszeri, csont)
- az *M. tuberculosis* komplextől eltérő *Mycobacterium*-fajok által kiváltott fertőzések
- látens *M. tuberculosis* fertőzés

Nincsenek klinikai adatok a delamanidnak a gyógyszerérzékeny *M. tuberculosis* kezelésére használt kombinációs sémák részeként történő alkalmazásáról.

## A delamaniddal szembeni rezisztencia

A delamaniddal szembeni rezisztencia kialakulásának megelőzése érdekében a delamanid kizárólag a WHO által javasolt, az MDR-tbc kezelésére szolgáló megfelelő kombinációs terápia részeként alkalmazható.

## QT-megnyúlás

A delamaniddal kezelt betegeknél a QT-szakasz megnyúlását figyelték meg. Ez a megnyúlás lassan nő a kezelés első 6–10 hetében, majd stabilizálódik. A QTc megnyúlása nagyon szorosan összefügg a delamanid fő metabolitjával, a DM-6705-tel. A DM-6705 képződését a plazmában található albumin, metabolizmusát a CYP3A4 szabályozza (lásd alább: Különleges szempontok).

### *Általános javaslatok*

A kezelés megkezdése előtt és a delamanid-kezelés ideje alatt havonta javasolt elektrokardiográfiás (EKG) vizsgálat végzése. Ha az első adag delamanid alkalmazása előtt vagy a delamanid-kezelés ideje alatt > 500 ms QTcF-értéket figyelnek meg, a delamanid-kezelést nem szabad megkezdeni vagy meg kell szakítani. Ha a delamanid-kezelés alatt a QTc-szakasz időtartama meghaladja a 450 ms-t férfiaknál, illetve 470 ms-t nőknél, akkor ezeknél a betegeknél gyakrabban kell EKG-vizsgálatot végezni. A kezelés megkezdésekor a szérum elektrolitok, pl. a kálium szintjének mérése is javasolt, és a kóros szintet korrigálni kell.

### Különleges szempontok

#### *Kardiális rizikófaktorok*

A delamanid-kezelést nem szabad elkezdni azoknál a betegeknél, akiknél az alábbi rizikófaktorok állnak fenn, kivéve abban az esetben, ha a delamanid alkalmazásának lehetséges előnye meghaladja a lehetséges kockázatokat. Ezeknél a betegeknél nagyon gyakori EKG-monitorozást kell végezni a delamanid-kezelés teljes időtartama alatt.

- A QTc-szakasz ismert veleszületett megnyúlása vagy bármely olyan klinikai állapot, amelyről ismert, hogy megnyújtja a QTc-szakaszt, vagy 500 ms feletti QTc-szakasz.
- Tüneteket okozó szívritmuszavarok az anamnézisben vagy klinikailag jelentős bradycardia.
- Arrhythmiára hajlamosító bármilyen szívbetegség, például súlyos hypertonia, balkamrai hypertrophia (beleértve a hypertrophiás cardiomyopathiát is) vagy csökkent balkamrai ejekciós frakcióval járó pangásos szívelégtelenség.
- Az elektrolit-háztartás zavarai, főként hypokalaemia, hypocalcaemia vagy hypomagnesaemia.
- Olyan gyógyszerek szedése, amelyekről ismert, hogy megnyújtják a QTc-szakaszt. Ezek közé (nem kizárólagosan) a következő gyógyszerek tartoznak:
  - antiarrhythmiaszerek (pl. amiodaron, dizopramid, dofetilid, ibutilid, prokainamid, kinidin, hidrokinidin, szotalol).
  - neuroleptikumok (pl. fenotiazinok, szertindol, szultoprid, klórpromazin, haloperidol, mezoridazin, pimozid vagy tioridazin), antidepresszánsok.
  - bizonyos antimikrobiális szerek, köztük a következők:
    - makrolidok (pl. eritromicin, klaritromicin)
    - moxifloxacin, sparfloxacin (az egyéb fluorokinolonok alkalmazásával kapcsolatban lásd a 4.4 pontot)
    - bedakvilin
    - triazol típusú gombaellenes szerek
    - pentamidin
    - szakvinavir
  - bizonyos nem szedatív antihisztaminok (pl. terfenadin, asztemizol, mizolasztin).
  - bizonyos antimaláriás szerek, amelyek potenciálisan a QT-szakasz megnyúlását okozhatják (pl. halofantrin, kinin, klorokin, artesunát/amodiakin, dihidro-artemizinin/piperakin).
  - ciszaprid, droperidol, domperidon, bepridil, difemanil, probukol, levometadil, metadon, vinka alkaloidok, arzén-trioxid.

### *Hypalbuminaemia*

Egy klinikai vizsgálatban a hypalbuminaemia jelenléte a QTc-szakasz megnyúlás kockázatának növekedésével járt a delamaniddal kezelt betegeknél. A delamanid ellenjavallt azoknál a betegeknél, akiknek az albuminszintje 2,8 g/dl alatt van (lásd 4.3 pont). Azoknál a betegeknél, akik 3,4 g/dl alatti szérumalbuminszinttel kezdik meg a delamanid-kezelést, vagy a kezelés során a szérumalbuminszintjük ebbe a tartományba csökken, a delamanid-kezelés teljes időtartama alatt nagyon gyakran kell ellenőrizni az EKG-t.

### *Egyidejű alkalmazás erős CYP3A4-inhibitorokkal*

A delamanid és egy erős CYP3A4-inhibitor (lopinavir/ritonavir) egyidejű alkalmazása 30%-kal magasabb DM-6705 expozíciót eredményezett; ezen metabolitot QTc-megnyúlással hozták összefüggésbe. Ezért ha a delamanid és bármely erős CYP3A4-inhibitor egyidejű alkalmazását tartják szükségesnek, akkor a delamanid-kezelés teljes időtartama alatt az EKG nagyon gyakori ellenőrzése javasolt.

### *A delamanid egyidejű alkalmazása kinolonokkal*

A QTcF 60 ms-ot meghaladó megnyúlását kivétel nélkül fluorokinolonok egyidejű alkalmazásával hozták összefüggésbe. Ezért, ha a megfelelő MDR-tbc kezelés kialakítása érdekében az együttes alkalmazást elkerülhetetlennek tartják, a delamanid-kezelés teljes időtartama alatt az EKG nagyon gyakori ellenőrzése javasolt.

### Májkárosodás

A Deltyba nem javasolt közepesen súlyos vagy súlyos májkárosodásban szenvedő betegek számára (lásd 4.2 és 5.2 pont).

### Vesekárosodás

A delamanid súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknél történő alkalmazásáról nincsenek adatok, és alkalmazása nem javasolt (lásd 4.2 és 5.2 pont).

### Paradox gyógyszerreakció

A forgalomba hozatal után paradox gyógyszerreakciók (meglévő laesiók klinikai vagy radiológiai súlyosbodása vagy új laesiók kialakulása olyan betegnél, akinél korábban javulás mutatkozott megfelelő antimikobakteriális kezelés mellett) eseteiről számoltak be a Deltyba alkalmazásával összefüggésben. A paradox gyógyszerreakciók gyakran átmenetiek, és nem szabad azokat tévesen a terápiás válasz elmaradásaként értelmezni. Paradox válaszreakció gyanúja esetén a tervezett kombinációs terápia folytatása javasolt, valamint szükség esetén tüneti kezelés indítandó a túlzott immunválasz szuppressziója érdekében (lásd 4.8 pont).

### Segédanyagok

A Deltyba filmtabletta laktózt tartalmaz. Ritkán előforduló, örökletes galaktózintoleranciában, teljes laktázhiányban vagy glükóz-galaktóz malabszorpcióban a gyógyszer nem szedhető.

## **4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók**

### Egyéb gyógyszerek hatása a delamanidra

#### *Citokróm P450 3A4 induktorok*

Egészséges egyénekekkel végzett klinikai gyógyszerkölsönhatás-vizsgálatok szerint a delamanid (napi 200 mg) és a citokróm P450 (CYP) 3A4 erős induktora (napi 300 mg rifampicin) 15 napig tartó egyidejű alkalmazása után akár 45%-kal is csökkent a delamanid-expozíció. Nem figyelték meg a delamanid-expozíció klinikailag releváns csökkenését a gyenge induktor efavirenzzel, amikor azt napi 600 mg dózisban 10 napig együtt adták naponta kétszer 100 mg delamaniddal.

### *HIV elleni gyógyszerek*

Egészséges egyénnel végzett klinikai gyógyszerkölcsonhatás-vizsgálatokban a delamanidot önmagában (100 mg naponta kétszer), valamint tenofovir-dizoproxillal (245 mg naponta) vagy lopinavir/ritonavir kombinációval (400/100 mg naponta) együtt adták 14 napig, illetve efavirenzzel 10 napig (600 mg naponta). A delamanid-expozíció a HIV elleni tenofovir-dizoproxil és efavirenz gyógyszerekkel együtt alkalmazva változatlan maradt (25% alatti különbség), de kismértékben nőtt a lopinavir/ritonavir tartalmú, HIV elleni gyógyszerekkel kombinálva.

### A delamanid hatása más gyógyszerekre

*In vitro* vizsgálatok szerint a delamanid nem gátolta a CYP450 izoenzimeket.

*In vitro* vizsgálatok szerint a delamanid és metabolitjai nem fejtettek ki semmilyen hatást az MDR1(p-gp), BCRP, OATP1, OATP3, OCT1, OCT2, OATP1B1, OATP1B3 és BSEP transzporterekre a dinamikus egyensúlyi állapotú  $C_{max}$ -nál körülbelül 5–20-szor nagyobb koncentrációban. Mivel azonban a bélrendszerben a koncentráció sokkal nagyobb lehet, mint a  $C_{max}$  ezen többszöröse, fennáll a lehetőség, hogy a delamanid befolyásolja ezeket a transzportereket.

### *Tuberkulózis elleni gyógyszerek*

Egészséges egyénnel végzett klinikai gyógyszerkölcsonhatás-vizsgálatban a delamanidot önmagában (200 mg naponta), illetve rifampicinnel/izoniaziddal/pirazinamiddal (300/720/1800 mg naponta) vagy etambutamollal (1100 mg naponta) együtt adták 15 napon keresztül. Az egyidejűleg alkalmazott tbc elleni gyógyszerek (rifampicin [R]/izoniazid [H]/pirazinamid [Z]) expozíciója nem változott. A delamanid egyidejű alkalmazása jelentősen, körülbelül 25%-kal megnövelte az etambutol dinamikus egyensúlyi állapotú plazmakoncentrációját. Ennek klinikai relevanciája nem ismert.

### *HIV elleni gyógyszerek*

Egészséges egyénnel végzett klinikai gyógyszerkölcsonhatás-vizsgálatban a delamanidot önmagában (100 mg naponta kétszer), valamint tenofovir-dizoproxillal (245 mg naponta) vagy lopinavir/ritonavir kombinációval (400/100 mg naponta) együtt adták 14 napig, illetve efavirenzzel 10 napig (600 mg naponta). A HIV elleni tenofovir-dizoproxil, lopinavir/ritonavir és efavirenz gyógyszerekkel egyidejűleg alkalmazott delamanid nem befolyásolta ezeknek a gyógyszereknek az expozícióját.

### *Potenciálisan QTc-megnyúlást okozó gyógyszerek*

Kellő körültekintés szükséges, ha a delamanidot olyan betegeknél alkalmazzák, akiket már QT-megnyúlást okozó gyógyszerekkel kezelnek (lásd 4.4 pont). A moxifloxacin és a delamanid egyidejű alkalmazását MDR-tbc-s betegeknél nem vizsgálták. A moxifloxacin alkalmazása nem javasolt delamaniddal kezelt betegeknél.

## **4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás**

### Terhesség

A delamanid terhes nőknél történő alkalmazása tekintetében nem áll rendelkezésre információ, vagy korlátozott mennyiségű információ áll rendelkezésre. Állatkísérletek során reprodukív toxicitást igazoltak (lásd 5.3 pont).

A Deltyba alkalmazása nem javasolt terhesség alatt és olyan fogamzóképes korú nők esetében, akik nem alkalmaznak fogamzásgátlást.

### Szoptatás

Nem ismert, hogy a delamanid / a delamanid metabolitjai kiválasztódik / kiválasztódnak-e a humán anyatejbe. A rendelkezésre álló, állatkísérletek során nyert farmakokinetikai/toxikológiai adatok a delamanid és/vagy metabolitjainak kiválasztódását igazolták az anyatejbe (részletesen lásd 5.3 pont). Az anyatejjel táplált újszülöttre/csecsemőre nézve a kockázatot nem lehet kizárni. A Deltyba-kezelés ideje alatt a szoptatás nem javasolt.

## Termékenység

A Delyba állatoknál nem volt hatással a hím vagy nőtény egyedek termékenységére (lásd 5.3 pont). Humán vonatkozásban a delamanid termékenységre gyakorolt hatásával kapcsolatban nem állnak rendelkezésre klinikai adatok.

### **4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre**

A Delyba várhatóan mérsékelten befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. A betegek figyelmét fel kell hívni arra, hogy ne vezessenek, illetve ne kezeljenek gépet, ha bármely olyan mellékhatást észlelnek, ami hatással lehet ezekre a képességekre (pl. fejfájás, amely nagyon gyakori, és reszketés, amely gyakori).

### **4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások**

#### A biztonságossági profil összefoglalása

A delamanid és optimalizált háttérkezelés (Optimised Background Regimen; OBR) kombinációjával kezelt betegeknél megfigyelt leggyakoribb mellékhatások (azaz 10% feletti incidencia) a következők: hányinger (32,9%), hányás (29,9%), fejfájás (28,4%), alvásbetegségek és -zavarok (28,2%), szédülés (22,4%), gastritis (15,9%) és csökkent étvágy (13,1%).

#### A mellékhatások táblázatos felsorolása

A felsorolt mellékhatások és gyakoriságok 2 kettős vak, placebokontrollos klinikai vizsgálat eredményein és spontán jelentéseken alapulnak. A gyógyszer mellékhatások MedDRA szervrendszer és preferált kifejezés szerint vannak felsorolva. Az egyes szervrendszereken belül a mellékhatások a következő gyakorisági kategóriák szerint vannak megadva: nagyon gyakori ( $\geq 1/10$ ), gyakori ( $\geq 1/100 - < 1/10$ ), nem gyakori ( $\geq 1/1000 - < 1/100$ ), ritka ( $\geq 1/10\ 000 - < 1/1000$ ), nagyon ritka ( $< 1/10\ 000$ ), nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg). Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra.

#### **Táblázat: A delamanid mellékhatásai**

Szervrendszer	Gyakoriság nagyon gyakori	Gyakoriság gyakori	Gyakoriság nem gyakori	Gyakoriság nem ismert
Endokrin betegségek és tünetek	-	Hypothyreosis <sup>a</sup>	-	-
Anyagsere- és táplálkozási betegségek és tünetek	Csökkent étvágy	-	-	-
Pszichiátriai kórképek	Alvásbetegségek és -zavarok <sup>b</sup>	Psychoticus zavar <sup>c</sup> Szorongás <sup>d</sup> Depressio <sup>e</sup> Hallucinatio <sup>f</sup>	-	-
Idegrendszeri betegségek és tünetek	Szédülés Fejfájás <sup>g</sup>	Hypaesthesia Tremor	Lethargia	-

Szervrendszer	Gyakoriság nagyon gyakori	Gyakoriság gyakori	Gyakoriság nem gyakori	Gyakoriság nem ismert
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek	-	Első fokú atrioventricularis block Ventricularis extrasystolék Palpitatio	-	-
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek	-	Torok irritatio	-	-
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	Hányinger Hányás Gastritis <sup>h</sup>	Dyspepsia	-	-
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei	-	Izomgyengeség Izomgörcsök	-	-
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	-	Mellkasi fájdalom	-	Paradox gyógyszerreakció
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei	-	Emelkedett kortizolszint <sup>i</sup> QT-megnyúlás az EKG-n	-	-

Azok az eseményt leíró kifejezések, melyek ugyanazon orvosi fogalmat vagy állapotot fejezik ki, csoportosításra kerültek, és egyetlen gyógyszer mellékhatásként vannak feltüntetve „A delamanid mellékhatásai” című táblázatban. A kettős vak klinikai vizsgálatokban ténylegesen jelentett, az adott gyógyszer mellékhatásként kategorizált preferált kifejezések zárójelben szerepelnek az alábbiakban:

- a. Hypothyreosis (hypothyreosis, primaer hypothyreosis)
- b. Alvásbetegségek és -zavarok (elalvási insomnia, insomnia, alvászavar, rémálom)
- c. Psychoticus zavar (akut psychosis, psychoticus zavar, reaktív psychosis, hatóanyag által kiváltott psychoticus zavar)
- d. Szorongás (szorongás, szorongásos zavar, generalizált szorongás zavar)
- e. Depressio (alkalmazkodási zavar depressió hangulattal, depressió hangulat, depressio, major depressio, kevert szorongásos és depressió betegség, perzisztáló depressió betegség, depressió típusú schizoaffectiv betegség)
- f. Hallucinatio (hallucinatio, auditoros hallucinatio, vizuális hallucinatio, taktilis hallucinatio, kevert típusú hallucinatio, hypnopomp hallucinatio, hypnagog hallucinatio)
- g. Fejfájás (fej discomfort érzés, fejfájás, migrén, sinus fejfájás, tensió fejfájás, vascularis fejfájás)
- h. Gastritis (krónikus gastritis, gastritis, erosiv gastritis)
- i. Emelkedett kortizolszint (Cushing-syndroma, hyperadrenocorticismus, emelkedett kortizolszint)

#### A kiválasztott mellékhatások leírása

##### *QT-szakasz-megnyúlás az elektrokardiogramon*

A II. és III. fázisú vizsgálatokban a delamanidot 200 mg teljes napi dózisban kapó betegeknél a QTcF-szakasz átlagos, placeboval korrigált növekedése a kiinduláshoz képest 4,7 ms és 7,6 ms között volt 1 hónap elteltével, illetve 5,3 ms és 12,1 ms között 2 hónap elteltével. Az 500 ms feletti QTcF-szakasz gyakorisága 0,6% (1/161) és 2,1% (7/341) között volt azoknál a betegeknél, aki 200 mg teljes napi



dózisban kaptak delamanidot, illetve 0% (0/160) és 1,2% (2/170) között azoknál a betegeknél, akik placebo és OBR kombinációját kapták, míg a QTcF-szakaszban a kiinduláshoz képest 60 ms-ot meghaladó változás gyakorisága 3,1% (5/161) és 10,3% (35/341) között volt a delamanidot 200 mg teljes napi dózisban kapó betegeknél, illetve 0% (0/160 és 7,1% (12/170) között a placebót kapó betegeknél.

#### *Palpitatio*

A II. és III. fázisú vizsgálatokban delamanidot és optimalizált háttérkezelést kapó betegeknél a gyakoriság 7,9% volt (a gyakorisági kategória gyakori), míg a placebót és optimalizált háttérkezelést kapó betegeknél a gyakoriság 6,7% volt.

#### Gyermekek és serdülők

Harminchét, 0 és 17 év közötti gyermek és serdülő részvételével végzett klinikai vizsgálat (lásd 5.1 pont) alapján a mellékhatások gyakorisága, típusa és súlyossága várhatóan ugyanolyan lesz, mint felnőtteknél.

A forgalomba hozatal után hallucinatio eseteiről számoltak be, túlnyomórészt gyermekeknél és serdülőknél. Klinikai vizsgálatokban a hallucinatio előfordulása gyakori volt gyermekeknél (5,4%) és felnőtteknél (1%).

A forgalomba hozatal után rémálmom eseteiről számoltak be, túlnyomórészt gyermekeknél és serdülőknél.

#### Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található országos bejelentési rendszeren keresztül.

### **4.9 Túlادagolás**

A klinikai vizsgálatokban nem figyeltek meg delamanid-túlادagolást. A további klinikai adatok azonban azt mutatták, hogy a naponta kétszer 200 mg (azaz összesen naponta 400 mg) delamanidot kapó betegeknél a biztonságossági profil hasonló volt a javasolt, naponta kétszer 100 mg adagot kapó betegekéhez, viszont bizonyos reakciókat nagyobb gyakorisággal figyeltek meg, és a QT-megnyúlás aránya dózisfüggően nőtt. A túlادagolás kezelése során azonnali lépéseket kell tenni a delamanid emésztőrendszerből történő eltávolítására, és szükség szerint szupportív kezelést kell alkalmazni. Gyakori EKG-ellenőrzést kell végezni.

## **5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK**

### **5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok**

Farmakoterápiás csoport: *Mycobacterium elleni szerek, a tuberkulózis kezelésére használt szerek*, ATC kód: J04AK06.

#### Hatásmechanizmus

A delamanid farmakológiai hatásmechanizmusa a mikobakteriális sejtfal komponenseinek – metoxi-mikolsav és a keto-mikolsav – szintézisének gátlása. A delamanid azonosított metabolitjai nem mutatnak *Mycobacterium elleni* aktivitást.

#### Konkrét kórokozókkal szembeni aktivitás

A delamanidnak a *Mycobacterium*okon kívül más baktériumfajok ellen nincs *in vitro* aktivitása.

## Rezisztencia

A *Mycobacterium*-fajok delamaniddal szembeni rezisztenciájának mechanizmusa feltételezhetően az F420 koenzim 5 génje közül az egyik mutációja. A *Mycobacterium*-fajok delamaniddal szembeni spontán rezisztenciájának *in vitro* gyakorisága hasonló volt az izoniazidéhoz, és nagyobb fokú volt a rifampicinénél. A kezelés alatt dokumentáltan előfordult a delamaniddal szembeni rezisztencia (lásd 4.4 pont). A delamanid nem mutat keresztrezisztenciát a jelenleg alkalmazott tuberkulózis elleni gyógyszerek egyikével sem, kivéve a pretomanidot. *In vitro* vizsgálatokban a delamanid keresztrezisztenciát mutatott a pretomannal. Ennek oka valószínűleg az, hogy a delamanid és a pretomanid ugyanazon az útvonalon keresztül aktiválódik.

## Érzékenységi vizsgálatok értelmezési kritériumai

Az epidemiológiai határértékre (*epidemiological cut-off*, ECOFF) és az érzékenységi vizsgálatok értelmezési kritériumaira vonatkozó ajánlások a delamanid 7H11 agar táptalajon végzett gyógyszerérzékenységi vizsgálatokor:

ECOFF: 0,016 mg/l  
Klinikai határérték:  $E \leq 0,016$  mg/l;  $R > 0,016$  mg/l  
É = érzékeny; R = rezisztens

## Klinikai vizsgálatokból származó adatok

A delamanidot két kettős vak, placebokontrollos vizsgálatban értékelték az MDR-tbc kezelése szempontjából. A köpetkonverzió (SCC) elemzéseit a módosított kezelésbe bevont (*modified intent to treat*) populáción végezték, amelybe olyan betegek tartoztak, akiknél a tenyészet eredménye pozitív volt a kiinduláskor, és az izolátum rezisztens volt az izoniaziddal és a rifampicinnel szemben egyaránt, azaz a betegek MDR-tbc-ek voltak.

Az első vizsgálatban (204-es vizsgálat) a naponta kétszer 100 mg delamanid + OBR kezelésre randomizált betegek 45,4%-ánál (64/141), valamint a placebo (PLC) + OBR kezelésre randomizált betegek 29,6%-ánál (37/125) alakult ki két hónapos SCC (azaz *Mycobacterium tuberculosis*-növekedést mutató eredményről növekedést nem mutató eredményre történő változás az első 2 hónapban, ami további 1 hónapig fennállt) ( $p = 0,0083$ ). A naponta kétszer 100 mg delamanid-kezelésre randomizált csoportban az SCC eléréséig eltelt idő a megfigyelés szerint rövidebb volt, mint a placebo + OBR kezelésre randomizált csoportban ( $p = 0,0056$ ).

A második vizsgálatban (213-as vizsgálat) a delamanidot szájon át adták naponta kétszer 100 mg dózisban OBR kezelés kiegészítő terápiájaként 2 hónapig, majd naponta egyszer 200 mg dózisban 4 hónapig. Az SCC eléréséig eltelt medián idő 51 nap volt a delamanid + OBR csoportban, illetve 57 nap a PLC + OBR csoportban ( $p = 0,0562$  a Gehan-féle Wilcoxon rangösszeg-próba Peto-Peto-féle rétegzett módosított változatának alkalmazásával). A delamanid + OBR kezelési csoportban 87,6% (198/226), a placebo + OBR kezelési csoportban pedig 86,1% (87/101) volt azoknak a betegeknek az aránya, akiknél a 6 hónapos kezelési időszak után kialakult az SCC ( $p = 0,7131$ ).

Az SCC időpontjáig az összes hiányzó tenyészetet pozitív tenyészetként vették figyelembe az elsődleges elemzés során. Két érzékenységi elemzést végeztek: egy, a kezelés alatti utolsó megfigyelés alapján végzett elemzést (*last-observation-carried-forward*, LOCF), valamint egy „bookending” módszertant alkalmazó elemzést (amihez az kellett, hogy az előző és a későbbi tenyészetek egyaránt negatívak legyenek negatív eredmény beszámításához, ellenkező esetben pozitív eredményt számítottak be). Mindkettő szerint az SCC kialakulásáig eltelt medián idő 13 nappal rövidebb volt a delamanid + OBR csoportban ( $p = 0,0281$  az LOCF elemzés, illetve  $p = 0,0052$  a „bookending” elemzés esetében).

Delamaniddal szembeni rezisztenciát (a meghatározás szerint:  $MIC \geq 0,2$   $\mu\text{g/ml}$ ) a kiinduláskor 316 beteg közül 2-nél figyeltek meg a 204-es vizsgálatban, illetve 511 beteg közül 2-nél a 213-as vizsgálatban (827 beteg közül 4-nél [0,48%]). A 213-as vizsgálatban 6 hónapos delamanid-kezelésre randomizált 341 beteg közül 4-nél (1,2%) delamaniddal szembeni rezisztencia alakult ki. Ez a négy beteg csak két másik gyógyszert kapott a delamanid mellett.

## Gyermekek és serdülők

A háttérkezeléssel (background regimen; BR) kombinációban alkalmazott delamanid farmakokinetikáját, biztonságosságát és hatásosságát az egyformán egykaros, nyílt elrendezésű 242-12-232 (10 nap farmakokinetika) vizsgálatban, majd -233 (farmakokinetika, hatásosság és biztonságosság) vizsgálatban értékelték, amelyekben harminchét olyan beteg vett részt, akinek a medián életkora 4,55 év volt (tartomány: 0,78–17,60 év). 25-en (67,6%) voltak ázsiaiak, 19-en (51,4%) lányok.

A gyermekeket és serdülőket négy csoportba vonták be:

1. csoport: 12–17 évesek (7 beteg), 2. csoport: 6–11 évesek (6 beteg), 3. csoport: 3–5 évesek (12 beteg) és 4. csoport: 0–2 évesek (12 beteg). A kiinduláskor a vizsgálati alanyok összesített átlagos testtömege 19,5 kg volt, az átlagos testtömeg az 1. csoportban 38,4 kg, a 2. csoportban 25,1 kg, a 3. csoportban 14,8 kg és a 4. csoportban 10,3 kg volt.

A betegeknek igazolt vagy valószínűsített MDR-tbc-fertőzés állt fenn, és 26 hétig kellett delamanid + OBR, majd csak OBR kezelést kapniuk a WHO javaslatának megfelelően. Az 1. és a 2. csoportban lévő betegek filmtablettát kaptak. Az 1. csoportban a delamanid dózisa naponta kétszer 100 mg, a 2. csoportban naponta kétszer 50 mg volt. Az alkalmazott dózisok nagyobbak voltak, mint a jelenleg a gyermekek és serdülők számára javasolt testtömegalapú dózis. A 3. és a 4. csoportban lévő betegek diszpergálódó tablettát kaptak. Ez a gyermekeknek és serdülőknél alkalmazott gyógyszerforma nem bioekvivalens a filmtablettával. A 3. csoport betegek naponta kétszer 25 mg-ot, a 4. csoport betegek naponta kétszer 10 mg és naponta egyszer 5 mg közötti dózist kaptak a testtömegük alapján. A 4. csoportban alkalmazott dózisok kisebbek voltak, mint a jelenleg a gyermekek és serdülők számára javasolt testtömegalapú dózis.

A 2 gyermekgyógyászati vizsgálatban kapott adatokon populációs farmakokinetikai elemzést végeztek annak megállapítása érdekében, hogy gyermekeknek és serdülőknél melyek azok a dózisok, amelyek hasonló delamanid-expozíciót eredményeznének, mint az MDR-tbc-s felnőtt vizsgálati alanyoknál megfigyelt expozíció. A 10 kg-nál kisebb testtömegű gyermekeknek túl kevés adatot kaptak ahhoz, hogy meg lehessen határozni a dózisokat abban a betegcsoportban.

Ezt a gyógyszert „feltételes jóváhagyással” engedélyezték, ami azt jelenti, hogy a gyógyszerre vonatkozóan további adatokat kell benyújtani.

Az Európai Gyógyszerügynökség legalább évente felülvizsgálja az erre a gyógyszerre vonatkozó új információkat, és szükség esetén ez az alkalmazási előírás is módosul.

## **5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok**

### Felszívódás

A delamanid *per os* biohasznosulása az éhgyomrihoz képest körülbelül 2,7-szeresével javul, ha étkezés közben veszik be. A plazma-csúskoncentráció az adagolás után körülbelül 4 órával alakul ki, függetlenül a táplálékbeviteltől.

### Eloszlás

A delamanid nagymértékben kötődik minden plazmafehérjéhez; a teljes fehérjekötődés  $\geq 99,5\%$ . A delamanid nagy látszólagos eloszlási térfogattal rendelkezik ( $V_d/F = 2100$  l).

### Biotranszformáció

A delamanid elsődlegesen a plazmában metabolizálódik az albumin útján, illetve kisebb mértékben a CYP3A4 enzim által. A delamanid teljes metabolikus profilját még nem tárták fel, és lehetséges az együtt adott gyógyszerekkel történő kölcsönhatás, ha jelentős, eddig még nem ismert metabolitokat fedeznek fel. Az azonosított metabolitok nem rendelkeznek *Mycobacterium* elleni aktivitással, de némelyik, főként a DM-6705, hozzájárul a QTc-megnyúláshoz. Az azonosított metabolitok

koncentrációja a dinamikus egyensúlyi állapot eléréséig progresszíven emelkedik, ami 6–10 hét után alakul ki.

### Elimináció

A delamanid 30–38 órás felezési idővel ürül ki a plazmából. A delamanid nem a vizelettel választódik ki.

### Linearitás/nonlinearitás

A delamanid plazmaexpozíciója a dózis növelésével az arányosnál kisebb mértékben nő.

### Különleges betegcsoportok

#### *Gyermekek és serdülők*

A delamanid serdülőknek és legalább 10 kg testtömegű gyermekeknek javasolt dózisaival (lásd 4.2 pont) végzett kezelés során ugyanolyan plazmaexpozíciót mértek, mint felnőtteknél.

#### *Vesekárosodásban szenvedő betegek*

A szájon át alkalmazott delamanid-dózisnak kevesebb mint 5%-a nyerhető vissza a vizeletből. Az enyhe vesekárosodás (50 ml/perc < CrCLN < 80 ml/perc) úgy tűnik, nem befolyásolja a delamanid-expozíciót. Ezért enyhe vagy közepesen súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknél nincs szükség dózismódosításra. Nem ismert, hogy a delamanid és metabolitjai jelentős mértékben eltávolíthatók-e haemodialysis vagy peritonealis dialysis segítségével.

#### *Májkárosodásban szenvedő betegek*

Enyhe májkárosodásban szenvedő betegeknél a dózis módosítása nem szükséges. A delamanid alkalmazása nem ajánlott közepesen súlyos vagy súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél.

#### *Idősek (65 év felett)*

A klinikai vizsgálatokban 65 éves vagy annál idősebb betegek nem vettek részt.

## **5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei**

A hagyományos – genotoxicitási és karcinogenitási – vizsgálatokból származó nem klinikai jellegű adatok azt igazolták, hogy a készítmény alkalmazásakor humán vonatkozásban különleges kockázat nem várható. A delamanid és/vagy metabolitjai befolyásolhatják a repolarizációt a szívben, a hERG káliumcsatornák gátlása útján. Kutyákon végzett ismételt adagolású dózistoxicitási vizsgálatokban habos makrofágokat figyeltek meg különböző szervek nyirokszövetében. Az eredmény részben reverzibilisnek mutatkozott. Ennek az eredménynek a klinikai relevanciája nem ismert. Nyulakon elvégzett ismételt adagolású dózistoxicitási vizsgálatokban azt figyelték meg, hogy a delamanid és/vagy metabolitjai gátló hatást fejtenek ki a K-vitamin-függő véralvadásra. Nyulakkal végzett reprodukciós vizsgálatokban az anyára mérgező adagok mellett embryo-foetalis toxicitást figyeltek meg. Állatkísérletek során nyert farmakokinetikai adatok a delamanid és/vagy metabolitjainak kiválasztódását igazolták az anyatejbe. Szoptató patkányoknál a delamanid  $C_{max}$ -értéke az anyatejben 4-szer magasabb volt, mint a vérben. Fiatal patkányokon végzett toxicitási vizsgálatokban a delamanid-kezeléssel kapcsolatos összes eredmény összhangban volt a felnőtt állatoknál kapott eredményekkel.

## **6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK**

### **6.1 Segédanyagok felsorolása**

Tablettamag  
hipromellóz-ftalát  
povidon

all-*rac*- $\alpha$ -tokoferol  
mikrokristályos cellulóz  
A típusú karboxi-metil-keményítő-nátrium  
karmellóz-kalcium  
víztartalmú, kolloid szilícium-dioxid  
magnézium-sztearát  
laktóz-monohidrát

#### Filmbevonat

hipromellóz  
makrogol 8000  
titán-dioxid  
talkum  
sárga vas-oxid (E172)

### **6.2 Inkompatibilitások**

Nem értelmezhető.

### **6.3 Felhasználhatósági időtartam**

5 év

### **6.4 Különleges tárolási előírások**

A nedvességtől való védelem érdekében ez eredeti csomagolásban tárolandó.

### **6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése**

Alumínium/Alumínium buborékcsomagolás:  
48 db tableta.

### **6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések**

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

## **7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA**

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

## **8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

EU/1/13/875/004

## **9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2014. április 28.

A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2023. március 24.

## 10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

<{ÉÉÉÉ. hónap}>

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu/>) található.

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Az egészségügyi szakembereket arra kérjük, hogy jelentsenek bármilyen feltételezett mellékhatást. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4.8 pontban kaphatnak további tájékoztatást.

## 1. A GYÓGYSZER NEVE

Deltyba 25 mg diszpergálódó tabletta

## 2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

25 mg delamanidot tartalmaz diszpergálódó tablettánként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

## 3. GYÓGYSZERFORMA

Diszpergálódó tabletta

11 mm átmérőjű kerek, fehér vagy törtfehér színű diszpergálódó tabletta, egyik oldalán „DLM” és „25” mélynyomású jelöléssel.

## 4. KLINIKAI JELLEMZŐK

### 4.1 Terápiás javallatok

A Deltyba alkalmazása a multidrogrezisztens tüdőtuberkulózis (MDR-tbc) megfelelő kombinációs kezelésének részeként javallott felnőtteknél, serdülőknél, valamint legalább 10 kg testtömegű gyermekeknél és csecsemőknél, ha hatásos kezelési sémát másként nem lehet összeállítani rezisztencia vagy tolerálhatósági problémák miatt (lásd 4.2, 4.4 és 5.1 pont).

Figyelembe kell venni az antibakteriális szerek megfelelő alkalmazására vonatkozó hivatalos útmutatást.

### 4.2 Adagolás és alkalmazás

A delamanid-kezelést a multidrogrezisztens *Mycobacterium tuberculosis* kezelésében jártas orvosnak kell elkezdenie és ellenőriznie.

A delamanidot minden esetben a multidrogrezisztens tüdőtuberkulózis (MDR-tbc) kezelésére szolgáló megfelelő kombinációs terápia részeként kell alkalmazni (lásd 4.4 és 5.1 pont). A megfelelő kombinációs kezelést a 24 hetes delamanid-kezelési szakasz után is folytatni kell, a WHO irányelveinek megfelelően.

A delamanid alkalmazása ellenőrzött gyógyszerbevételi program (*directly observed therapy*, DOT) keretében javasolt.

#### Adagolás

##### *Felnőttek*

Felnőtt betegek számára a filmtabletta alkalmazása javasolt, lásd a Deltyba 50 mg filmtabletta alkalmazási előírását.

### *Serdülők, gyermekek és csecsemők*

Gyermekek és serdülők, akiknek a testtömege

- 10 kg vagy ennél nagyobb, de 20 kg-nál kisebb: a javasolt dózis naponta kétszer 25 mg, 24 héten át;
- 20 kg vagy ennél nagyobb, de 30 kg-nál kisebb: a javasolt dózis 50 mg minden reggel és 25 mg minden este, 24 héten át.

A 30 kg vagy ennél nagyobb testtömegű betegeket illetően lásd a Deltyba 50 mg filmtabletta alkalmazási előírását.

### *Idősek (65 év felett)*

Idősekre vonatkozóan nincsenek rendelkezésre álló adatok. Felnőtt betegekre vonatkozóan lásd a Deltyba 50 mg filmtabletta alkalmazási előírását.

### *Vesekárosodás*

Enyhe és közepesen súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknél dózismódosítás nem szükséges. A delamanid súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknél történő alkalmazásáról nincsenek adatok, és alkalmazása nem javasolt (lásd 4.4 és 5.2 pont).

### *Májkárosodás*

Enyhe májkárosodásban szenvedő betegeknél dózismódosítás nem szükséges. A delamanid közepesen súlyos vagy súlyos májkárosodásban szenvedő betegek számára nem javasolt (lásd 4.4 és 5.2 pont).

### *Gyermekek és serdülők*

A Deltyba biztonságosságát és hatásosságát 10 kg-nál kisebb testtömegű gyermekek esetében még nem igazolták. A jelenleg rendelkezésre álló adatok leírása a 4.8, 5.1 és 5.2 pontban található, de az adagolásra vonatkozóan nem adható ajánlás.

### Az alkalmazás módja

*Per os* alkalmazás.

A delamanidot étkezés közben kell bevenni.

A 25 mg diszpergálódó tablettákat tablettánként 10–15 ml vízben diszpergálni kell, és a keletkező fehéres színű szuszpenziót azonnal be kell venni. Ezt követően diszpergálódó tablettánként újabb 10–15 ml vizet a pohárba vagy csészébe adagolva az esetlegesen benne maradt szuszpenziót diszpergálni kell, majd a keletkező szuszpenziót szintén be kell venni.

### **4.3 Ellenjavallatok**

- A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.
- 2,8 g/dl-nél alacsonyabb szérumalbuminszint (a 2,8 g/dl vagy ennél magasabb szérumalbuminszintű betegeknél való alkalmazást lásd a 4.4 pontban).
- Olyan gyógyszerek együttes alkalmazása, amelyek a CYP3A4 erős induktorai (pl. karbamazepin).

### **4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések**

A delamanid 24 egymást követő hétnél hosszabb ideig tartó alkalmazásáról nincsenek adatok (lásd 4.2 pont).

Nincsenek klinikai adatok a delamanidnak az alábbi betegségek kezelésére történő alkalmazásáról:

- extrapulmonális tuberkulózis (pl. központi idegrendszeri, csont)
- az *M. tuberculosis* komplextól eltérő *Mycobacterium*-fajok által kiváltott fertőzések
- látens *M. tuberculosis* fertőzés



Nincsenek klinikai adatok a delamanidnak a gyógyszerérzékeny *M. tuberculosis* kezelésére használt kombinációs sémák részeként történő alkalmazásáról.

### A delamaniddal szembeni rezisztencia

A delamaniddal szembeni rezisztencia kialakulásának megelőzése érdekében a delamanid kizárólag a WHO által javasolt, az MDR-tbc kezelésére szolgáló megfelelő kombinációs terápia részeként alkalmazható.

### QT-megnyúlás

A delamaniddal kezelt betegeknél a QT-szakasz megnyúlását figyelték meg. Ez a megnyúlás lassan nő a kezelés első 6–10 hetében, majd stabilizálódik. A QTc megnyúlása nagyon szorosan összefügg a delamanid fő metabolitjával, a DM-6705-tel. A DM-6705 képződését a plazmában található albumin, metabolizmusát a CYP3A4 szabályozza (lásd alább: Különleges szempontok).

### *Általános javaslatok*

A kezelés megkezdése előtt és a delamanid-kezelés ideje alatt havonta javasolt elektrokardiográfiás (EKG) vizsgálat végzése. Ha az első adag delamanid alkalmazása előtt vagy a delamanid-kezelés ideje alatt > 500 ms QTcF-értéket figyelnek meg, a delamanid-kezelést nem szabad megkezdni vagy meg kell szakítani. Ha a delamanid-kezelés alatt a QTc-szakasz időtartama meghaladja a 450 ms-t férfiaknál, illetve 470 ms-t nőknél, akkor ezeknél a betegeknél gyakrabban kell EKG-vizsgálatot végezni. A kezelés megkezdésekor a szérum elektrolitok, pl. a kálium szintjének mérése is javasolt, és a kóros szintet korrigálni kell.

### Különleges szempontok

#### *Kardiális rizikófaktorok*

A delamanid-kezelést nem szabad elkezdni azoknál a betegeknél, akiknél az alábbi rizikófaktorok állnak fenn, kivéve abban az esetben, ha a delamanid alkalmazásának lehetséges előnye meghaladja a lehetséges kockázatokat. Ezeknél a betegeknél nagyon gyakori EKG-monitorozást kell végezni a delamanid-kezelés teljes időtartama alatt.

- A QTc-szakasz ismert veleszületett megnyúlása vagy bármely olyan klinikai állapot, amelyről ismert, hogy megnyújtja a QTc-szakaszt, vagy 500 ms feletti QTc-szakasz.
- Tüneteket okozó szívritmuszavarok az anamnézisben vagy klinikailag jelentős bradycardia.
- Arrhythmia-ra hajlamosító bármilyen szívbetegség, például súlyos hypertonia, balkamrai hypertrophia (beleértve a hypertrophiás cardiomyopathiát is) vagy csökkent balkamrai ejekciós frakcióval járó pangásos szívelégtelenség.
- Az elektrolit-háztartás zavarai, főként hypokalaemia, hypocalcaemia vagy hypomagnesaemia.
- Olyan gyógyszerek szedése, amelyekről ismert, hogy megnyújtják a QTc-szakaszt. Ezek közé (nem kizárólagosan) a következő gyógyszerek tartoznak:
  - antiarrhythmiaszerek (pl. amiodaron, dizopramid, dofetilid, ibutilid, prokainamid, kinidin, hidrokinidin, szotalol).
  - neuroleptikumok (pl. fenotiazinok, szertindol, szultoprid, klórpromazin, haloperidol, mezoridazin, pimozyd vagy tioridazin), antidepresszánsok.
  - bizonyos antimikrobiális szerek, köztük a következők:
    - makrolidok (pl. eritromicin, klaritromicin)
    - moxifloxacin, sparfloxacin (az egyéb fluorokinolonok alkalmazásával kapcsolatban lásd a 4.4 pontot)
    - bedakvilin
    - triazol típusú gombaellenes szerek
    - pentamidin
    - szakvinavir
  - bizonyos nem szedatív antihisztaminok (pl. terfenadin, asztemizol, mizolasztin).
  - bizonyos antimaláriás szerek, amelyek potenciálisan a QT-szakasz megnyúlását okozhatják (pl. halofantrin, kinin, klorokin, artesunát/amodiakin, dihidroartemizinin/piperakin).

- ciszaprid, droperidol, domperidon, bepridil, difemanil, probukol, levometadil, metadon, vinka alkaloidok, arzén-trioxid.

#### *Hypalbuminaemia*

Egy klinikai vizsgálatban a hypalbuminaemia jelenléte a QTc-szakasz megnyúlás kockázatának növekedésével járt a delamaniddal kezelt betegeknél. A delamanid ellenjavallt azoknál a betegeknél, akiknek az albuminszintje 2,8 g/dl alatt van (lásd 4.3 pont). Azoknál a betegeknél, akik 3,4 g/dl alatti szérumalbuminszinttel kezdik meg a delamanid-kezelést, vagy a kezelés során a szérumalbuminszintjük ebbe a tartományba csökken, a delamanid-kezelés teljes időtartama alatt nagyon gyakran kell ellenőrizni az EKG-t.

#### *Egyidejű alkalmazás erős CYP3A4-inhibitorokkal*

A delamanid és egy erős CYP3A4-inhibitor (lopinavir/ritonavir) egyidejű alkalmazása 30%-kal magasabb DM-6705 expozíciót eredményezett; ezen metabolitot QTc-megnyúlással hozták összefüggésbe. Ezért ha a delamanid és bármely erős CYP3A4-inhibitor egyidejű alkalmazását tartják szükségesnek, akkor a delamanid-kezelés teljes időtartama alatt az EKG nagyon gyakori ellenőrzése javasolt.

#### *A delamanid egyidejű alkalmazása kinolonokkal*

A QTcF 60 ms-ot meghaladó megnyúlását kivétel nélkül fluorokinolonok egyidejű alkalmazásával hozták összefüggésbe. Ezért, ha a megfelelő MDR-tbc kezelés kialakítása érdekében az együttes alkalmazást elkerülhetetlennek tartják, a delamanid-kezelés teljes időtartama alatt az EKG nagyon gyakori ellenőrzése javasolt.

#### Májkárosodás

A Delyba nem javasolt közepesen súlyos vagy súlyos májkárosodásban szenvedő betegek számára (lásd 4.2 és 5.2 pont).

#### Vesekárosodás

A delamanid súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknél történő alkalmazásáról nincsenek adatok, és alkalmazása nem javasolt (lásd 4.2 és 5.2 pont).

#### Paradox gyógyszerreakció

A forgalomba hozatal után paradox gyógyszerreakciók (meglévő laesiók klinikai vagy radiológiai súlyosbodása vagy új laesiók kialakulása olyan betegnél, akinél korábban javulás mutatkozott megfelelő antimikobakteriális kezelés mellett) eseteiről számoltak be a Delyba alkalmazásával összefüggésben. A paradox gyógyszerreakciók gyakran átmenetiek, és nem szabad azokat tévesen a terápiás válasz elmaradásaként értelmezni. Paradox válaszreakció gyanúja esetén a tervezett kombinációs terápia folytatása javasolt, valamint szükség esetén tüneti kezelés indítandó a túlzott immunválasz szuppressziója érdekében (lásd 4.8 pont).

### **4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók**

#### Egyéb gyógyszerek hatása a delamanidra

##### *Citokróm P450 3A4 induktorok*

Egészséges egyénekekkel végzett klinikai gyógyszerkölsönhatás-vizsgálatok szerint a delamanid (napi 200 mg) és a citokróm P450 (CYP) 3A4 erős induktora (napi 300 mg rifampicin) 15 napig tartó egyidejű alkalmazása után akár 45%-kal is csökkent a delamanid-expozíció. Nem figyelték meg a delamanid-expozíció klinikailag releváns csökkenését a gyenge induktor efavirenzzel, amikor azt napi 600 mg dózisban 10 napig együtt adták naponta kétszer 100 mg delamaniddal.

### *HIV elleni gyógyszerek*

Egészséges egyénnel végzett klinikai gyógyszerkölcsonhatás-vizsgálatokban a delamanidot önmagában (100 mg naponta kétszer), valamint tenofovir-dizoproxillal (245 mg naponta) vagy lopinavir/ritonavir kombinációval (400/100 mg naponta) együtt adták 14 napig, illetve efavirenzzel 10 napig (600 mg naponta). A delamanid-expozíció a HIV elleni tenofovir-dizoproxil és efavirenz gyógyszerekkel együtt alkalmazva változatlan maradt (25% alatti különbség), de kismértékben nőtt a lopinavir/ritonavir tartalmú, HIV elleni gyógyszerekkel kombinálva.

### A delamanid hatása más gyógyszerekre

*In vitro* vizsgálatok szerint a delamanid nem gátolta a CYP450 izoenzimeket.

*In vitro* vizsgálatok szerint a delamanid és metabolitjai nem fejtettek ki semmilyen hatást az MDR1(p-gp), BCRP, OATP1, OATP3, OCT1, OCT2, OATP1B1, OATP1B3 és BSEP transzporterekre a dinamikus egyensúlyi állapotú  $C_{max}$ -nál körülbelül 5–20-szor nagyobb koncentrációban. Mivel azonban a bélrendszerben a koncentráció sokkal nagyobb lehet, mint a  $C_{max}$  ezen többszöröse, fennáll a lehetőség, hogy a delamanid befolyásolja ezeket a transzportereket.

### *Tuberkulózis elleni gyógyszerek*

Egészséges egyénnel végzett klinikai gyógyszerkölcsonhatás-vizsgálatban a delamanidot önmagában (200 mg naponta), illetve rifampicinnel/izoniaziddal/pirazinamiddal (300/720/1800 mg naponta) vagy etambutamollal (1100 mg naponta) együtt adták 15 napon keresztül. Az egyidejűleg alkalmazott tbc elleni gyógyszerek (rifampicin [R]/izoniazid [H]/pirazinamid [Z]) expozíciója nem változott. A delamanid egyidejű alkalmazása jelentősen, körülbelül 25%-kal megnövelte az etambutol dinamikus egyensúlyi állapotú plazmakoncentrációját. Ennek klinikai relevanciája nem ismert.

### *HIV elleni gyógyszerek*

Egészséges egyénnel végzett klinikai gyógyszerkölcsonhatás-vizsgálatban a delamanidot önmagában (100 mg naponta kétszer), valamint tenofovir-dizoproxillal (245 mg naponta) vagy lopinavir/ritonavir kombinációval (400/100 mg naponta) együtt adták 14 napig, illetve efavirenzzel 10 napig (600 mg naponta). A HIV elleni tenofovir-dizoproxil, lopinavir/ritonavir és efavirenz gyógyszerekkel egyidejűleg alkalmazott delamanid nem befolyásolta ezeknek a gyógyszereknek az expozícióját.

### *Potenciálisan QTc-megnyúlást okozó gyógyszerek*

Kellő körültekintés szükséges, ha a delamanidot olyan betegeknél alkalmazzák, akiket már QT-megnyúlást okozó gyógyszerekkel kezelnek (lásd 4.4 pont). A moxifloxacin és a delamanid egyidejű alkalmazását MDR-tbc-s betegeknél nem vizsgálták. A moxifloxacin alkalmazása nem javasolt delamaniddal kezelt betegeknél.

## **4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás**

### Terhesség

A delamanid terhes nőknél történő alkalmazása tekintetében nem áll rendelkezésre információ, vagy korlátozott mennyiségű információ áll rendelkezésre. Állatkísérletek során reprodukív toxicitást igazoltak (lásd 5.3 pont).

A Deltyba alkalmazása nem javasolt terhesség alatt és olyan fogamzóképes korú nők esetében, akik nem alkalmaznak fogamzásgátlást.

### Szoptatás

Nem ismert, hogy a delamanid / a delamanid metabolitjai kiválasztódik / kiválasztódnak-e a humán anyatejbe. A rendelkezésre álló, állatkísérletek során nyert farmakokinetikai/toxicológiai adatok a delamanid és/vagy metabolitjainak kiválasztódását igazolták az anyatejbe (részletesen lásd 5.3 pont). Az anyatejjel táplált újszülöttre/csecsemőre nézve a kockázatot nem lehet kizárni. A Deltyba-kezelés ideje alatt a szoptatás nem javasolt.

## Termékenység

A Delyba állatoknál nem volt hatással a hím vagy nőtény egyedek termékenységére (lásd 5.3 pont). Humán vonatkozásban a delamanid termékenységre gyakorolt hatásával kapcsolatban nem állnak rendelkezésre klinikai adatok.

### **4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre**

A Delyba várhatóan mérsékelten befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. A betegek figyelmét fel kell hívni arra, hogy ne vezessenek, illetve ne kezeljenek gépet, ha bármely olyan mellékhatást észlelnek, ami hatással lehet ezekre a képességekre (pl. fejfájás, amely nagyon gyakori, és reszketés, amely gyakori).

### **4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások**

#### A biztonságossági profil összefoglalása

A delamanid és optimalizált háttérkezelés (Optimised Background Regimen; OBR) kombinációjával kezelt betegeknél megfigyelt leggyakoribb mellékhatások (azaz 10% feletti incidencia) a következők: hányinger (32,9%), hányás (29,9%), fejfájás (28,4%), alvászavarok és -zavarok (28,2%), szédülés (22,4%), gastritis (15,9%) és csökkent étvágy (13,1%).

#### A mellékhatások táblázatos felsorolása

A felsorolt mellékhatások és gyakoriságok 2 kettős vak, placebokontrollos klinikai vizsgálat eredményein és spontán jelentéseken alapulnak. A gyógyszer mellékhatások MedDRA szervrendszer és preferált kifejezés szerint vannak felsorolva. Az egyes szervrendszereken belül a mellékhatások a következő gyakorisági kategóriák szerint vannak megadva: nagyon gyakori ( $\geq 1/10$ ), gyakori ( $\geq 1/100 - < 1/10$ ), nem gyakori ( $\geq 1/1000 - < 1/100$ ), ritka ( $\geq 1/10\,000 - < 1/1000$ ), nagyon ritka ( $< 1/10\,000$ ), nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg). Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra.

#### **Táblázat: A delamanid mellékhatásai**

Szervrendszer	Gyakoriság nagyon gyakori	Gyakoriság gyakori	Gyakoriság nem gyakori	Gyakoriság nem ismert
Endokrin betegségek és tünetek	-	Hypothyreosis <sup>a</sup>	-	-
Anyagsere- és táplálkozási betegségek és tünetek	Csökkent étvágy	-	-	-
Pszichiátriai kórkepek	Alvászavarok és -zavarok <sup>b</sup>	Psychoticus zavar <sup>c</sup> Szorongás <sup>d</sup> Depressio <sup>e</sup> Hallucinatio <sup>f</sup>	-	-
Idegrendszeri betegségek és tünetek	Szédülés Fejfájás <sup>g</sup>	Hypaesthesia Tremor	Lethargia	-

Szervrendszer	Gyakoriság nagyon gyakori	Gyakoriság gyakori	Gyakoriság nem gyakori	Gyakoriság nem ismert
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek	-	Első fokú atrioventricularis block Ventricularis extrasystolék Palpitatio	-	-
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek	-	Torok irritatio	-	-
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	Hányinger Hányás Gastritis <sup>h</sup>	Dyspepsia	-	-
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei	-	Izomgyengeség Izomgörcsök	-	-
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	-	Mellkasi fájdalom	-	Paradox gyógyszerreakció
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei	-	Emelkedett kortizolszint <sup>i</sup> QT-megnyúlás az EKG-n	-	-

Azok az eseményt leíró kifejezések, melyek ugyanazon orvosi fogalmat vagy állapotot fejezik ki, csoportosításra kerültek, és egyetlen gyógyszer mellékhatásként vannak feltüntetve „A delamanid mellékhatásai” című táblázatban. A kettős vak klinikai vizsgálatokban ténylegesen jelentett, az adott gyógyszer mellékhatásként kategorizált preferált kifejezések zárójelben szerepelnek az alábbiakban:

- a. Hypothyreosis (hypothyreosis, primaer hypothyreosis)
- b. Alvásbetegségek és -zavarok (elalvási insomnia, insomnia, alvászavar, rémálom)
- c. Psychoticus zavar (akut psychosis, psychoticus zavar, reaktív psychosis, hatóanyag által kiváltott psychoticus zavar)
- d. Szorongás (szorongás, szorongásos zavar, generalizált szorongás zavar)
- e. Depressio (alkalmazkodási zavar depressió hangulattal, depressió hangulat, depressio, major depressio, kevert szorongásos és depressió betegség, perzisztáló depressió betegség, depressió típusú schizoaffectiv betegség)
- f. Hallucinatio (hallucinatio, auditoros hallucinatio, vizuális hallucinatio, taktilis hallucinatio, kevert típusú hallucinatio, hypnopomp hallucinatio, hypnagog hallucinatio)
- g. Fejfájás (fej discomfort érzés, fejfájás, migrén, sinus fejfájás, tensió fejfájás, vascularis fejfájás)
- h. Gastritis (krónikus gastritis, gastritis, erosiv gastritis)
- i. Emelkedett kortizolszint (Cushing-syndroma, hyperadrenocorticismus, emelkedett kortizolszint)

#### A kiválasztott mellékhatások leírása

##### *QT-szakasz-megnyúlás az elektrokardiogramon*

A II. és III. fázisú vizsgálatokban a delamanidot 200 mg teljes napi dózisban kapó betegeknél a QTcF-szakasz átlagos, placeboval korrigált növekedése a kiinduláshoz képest 4,7 ms és 7,6 ms között volt 1 hónap elteltével, illetve 5,3 ms és 12,1 ms között 2 hónap elteltével. Az 500 ms feletti QTcF-szakasz gyakorisága 0,6% (1/161) és 2,1% (7/341) között volt azoknál a betegeknél, aki 200 mg teljes napi

dózisban kaptak delamanidot, illetve 0% (0/160) és 1,2% (2/170) között azoknál a betegeknél, akik placebo és OBR kombinációját kapták, míg a QTcF-szakaszban a kiinduláshoz képest 60 ms-ot meghaladó változás gyakorisága 3,1% (5/161) és 10,3% (35/341) között volt a delamanidot 200 mg teljes napi dózisban kapó betegeknél, illetve 0% (0/160) és 7,1% (12/170) között a placebót kapó betegeknél.

#### *Palpitatio*

A II. és III. fázisú vizsgálatokban delamanidot és optimalizált háttérkezelést kapó betegeknél a gyakoriság 7,9% volt (a gyakorisági kategória gyakori), míg a placebót és optimalizált háttérkezelést kapó betegeknél a gyakoriság 6,7% volt.

#### Gyermekek és serdülők

Harminchét, 0 és 17 év közötti gyermek és serdülő részvételével végzett klinikai vizsgálat (lásd 5.1 pont) alapján a mellékhatások gyakorisága, típusa és súlyossága várhatóan ugyanolyan lesz, mint felnőtteknél.

A forgalomba hozatal után hallucinatio eseteiről számoltak be, túlnyomórészt gyermekeknél és serdülőknél. Klinikai vizsgálatokban a hallucinatio előfordulása gyakori volt gyermekeknél (5,4%) és felnőtteknél (1%).

A forgalomba hozatal után rémálom eseteiről számoltak be, túlnyomórészt gyermekeknél és serdülőknél.

#### Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található országos bejelentési rendszeren keresztül.

### **4.9 Túlادagolás**

A klinikai vizsgálatokban nem figyeltek meg delamanid-túlادagolást. A további klinikai adatok azonban azt mutatták, hogy a naponta kétszer 200 mg (azaz összesen naponta 400 mg) delamanidot kapó betegeknél a biztonságossági profil hasonló volt a javasolt, naponta kétszer 100 mg adagot kapó betegekéhez, viszont bizonyos reakciókat nagyobb gyakorisággal figyeltek meg, és a QT-megnyúlás aránya dózisfüggően nőtt. A túlادagolás kezelése során azonnali lépéseket kell tenni a delamanid emésztőrendszerből történő eltávolítására, és szükség szerint szupportív kezelést kell alkalmazni. Gyakori EKG-ellenőrzést kell végezni.

## **5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK**

### **5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok**

Farmakoterápiás csoport: *Mycobacterium* elleni szerek, a tuberkulózis kezelésére használt szerek, ATC kód: J04AK06.

#### Hatásmechanizmus

A delamanid farmakológiai hatásmechanizmusa a mikobakteriális sejtfal komponenseinek – metoxi-mikolsav és a keto-mikolsav – szintézisének gátlása. A delamanid azonosított metabolitjai nem mutatnak *Mycobacterium* elleni aktivitást.

#### Konkrét kórokozókkal szembeni aktivitás

A delamanidnak a *Mycobacterium*okon kívül más baktériumfajok ellen nincs *in vitro* aktivitása.

## Rezisztencia

A *Mycobacterium*-fajok delamaniddal szembeni rezisztenciájának mechanizmusa feltételezhetően az F420 koenzim 5 génje közül az egyik mutációja. A *Mycobacterium*-fajok delamaniddal szembeni spontán rezisztenciájának *in vitro* gyakorisága hasonló volt az izoniazidéhoz, és nagyobb fokú volt a rifampicinénél. A kezelés alatt dokumentáltan előfordult a delamaniddal szembeni rezisztencia (lásd 4.4 pont). A delamanid nem mutat keresztrezisztenciát a jelenleg alkalmazott tuberkulózis elleni gyógyszerek egyikével sem, kivéve a pretomanidot. *In vitro* vizsgálatokban a delamanid keresztrezisztenciát mutatott a pretomannal. Ennek oka valószínűleg az, hogy a delamanid és a pretomanid ugyanazon az útvonalon keresztül aktiválódik.

## Érzékenységi vizsgálatok értelmezési kritériumai

Az epidemiológiai határértékre (*epidemiological cut-off*, ECOFF) és az érzékenységi vizsgálatok értelmezési kritériumaira vonatkozó ajánlások a delamanid 7H11 agar táptalajon végzett gyógyszerérzékenységi vizsgálatokor:

ECOFF: 0,016 mg/l

Klinikai határérték:  $E \leq 0,016$  mg/l;  $R > 0,016$  mg/l

E = érzékeny; R = rezisztens

## Klinikai vizsgálatokból származó adatok

A delamanidot két kettős vak, placebokontrollos vizsgálatban értékelték az MDR-tbc kezelése szempontjából. A köpetkonverzió (SCC) elemzéseit a módosított kezelésbe bevont (*modified intent to treat*) populáción végezték, amelybe olyan betegek tartoztak, akiknél a tenyészet eredménye pozitív volt a kiinduláskor, és az izolátum rezisztens volt az izoniaziddal és a rifampicinnel szemben egyaránt, azaz a betegek MDR-tbc-sek voltak.

Az első vizsgálatban (204-es vizsgálat) a naponta kétszer 100 mg delamanid + OBR kezelésre randomizált betegek 45,4%-ánál (64/141), valamint a placebo (PLC) + OBR kezelésre randomizált betegek 29,6%-ánál (37/125) alakult ki két hónapos SCC (azaz *Mycobacterium tuberculosis*-növekedést mutató eredményről növekedést nem mutató eredményre történő változás az első 2 hónapban, ami további 1 hónapig fennállt) ( $p = 0,0083$ ). A naponta kétszer 100 mg delamanid-kezelésre randomizált csoportban az SCC eléréséig eltelt idő a megfigyelés szerint rövidebb volt, mint a placebo + OBR kezelésre randomizált csoportban ( $p = 0,0056$ ).

A második vizsgálatban (213-as vizsgálat) a delamanidot szájon át adták naponta kétszer 100 mg dózisban OBR kezelés kiegészítő terápiájaként 2 hónapig, majd naponta egyszer 200 mg dózisban 4 hónapig. Az SCC eléréséig eltelt medián idő 51 nap volt a delamanid + OBR csoportban, illetve 57 nap a PLC + OBR csoportban ( $p = 0,0562$  a Gehan-féle Wilcoxon rangösszeg-próba Peto-Peto-féle rétegzett módosított változatának alkalmazásával). A delamanid + OBR kezelési csoportban 87,6% (198/226), a placebo + OBR kezelési csoportban pedig 86,1% (87/101) volt azoknak a betegeknek az aránya, akiknél a 6 hónapos kezelési időszak után kialakult az SCC ( $p = 0,7131$ ).

Az SCC időpontjáig az összes hiányzó tenyészetet pozitív tenyészetként vették figyelembe az elsődleges elemzés során. Két érzékenységi elemzést végeztek: egy, a kezelés alatti utolsó megfigyelés alapján végzett elemzést (*last-observation-carried-forward*, LOCF), valamint egy „bookending” módszertant alkalmazó elemzést (amihez az kellett, hogy az előző és a későbbi tenyészetek egyaránt negatívak legyenek negatív eredmény beszámításához, ellenkező esetben pozitív eredmény számítottak be). Mindkettő szerint az SCC kialakulásáig eltelt medián idő 13 nappal rövidebb volt a delamanid + OBR csoportban ( $p = 0,0281$  az LOCF elemzés, illetve  $p = 0,0052$  a „bookending” elemzés esetében).

Delamaniddal szembeni rezisztenciát (a meghatározás szerint:  $MIC \geq 0,2$   $\mu\text{g/ml}$ ) a kiinduláskor 316 beteg közül 2-nél figyeltek meg a 204-es vizsgálatban, illetve 511 beteg közül 2-nél a 213-as vizsgálatban (827 beteg közül 4-nél [0,48%]). A 213-as vizsgálatban 6 hónapos delamanid-kezelésre randomizált 341 beteg közül 4-nél (1,2%) delamaniddal szembeni rezisztencia alakult ki. Ez a négy beteg csak két másik gyógyszert kapott a delamanid mellett.

## Gyermekek és serdülők

A háttérkezeléssel (background regimen; BR) kombinációban alkalmazott delamanid farmakokinetikáját, biztonságosságát és hatásosságát az egyformán egykaros, nyílt elrendezésű 242-12-232 (10 nap farmakokinetika) vizsgálatban, majd -233 (farmakokinetika, hatásosság és biztonságosság) vizsgálatban értékelték, amelyekben harminchét olyan beteg vett részt, akinek a medián életkora 4,55 év volt (tartomány: 0,78–17,60 év). 25-en (67,6%) voltak ázsiaiak, 19-en (51,4%) lányok.

A gyermekeket és serdülőket négy csoportba vonták be:

1. csoport: 12–17 évesek (7 beteg), 2. csoport: 6–11 évesek (6 beteg), 3. csoport: 3–5 évesek (12 beteg) és 4. csoport: 0–2 évesek (12 beteg). A kiinduláskor a vizsgálati alanyok összesített átlagos testtömege 19,5 kg volt, az átlagos testtömeg az 1. csoportban 38,4 kg, a 2. csoportban 25,1 kg, a 3. csoportban 14,8 kg és a 4. csoportban 10,3 kg volt.

A betegeknek igazolt vagy valószínűsített MDR-tbc-fertőzés állt fenn, és 26 hétig kellett delamanid + OBR, majd csak OBR kezelést kapniuk a WHO javaslatának megfelelően. Az 1. és a 2. csoportban lévő betegek filmtablettát kaptak. Az 1. csoportban a delamanid dózisa naponta kétszer 100 mg, a 2. csoportban naponta kétszer 50 mg volt. Az alkalmazott dózisok nagyobbak voltak, mint a jelenleg a gyermekek és serdülők számára javasolt testtömegalapú dózis. A 3. és a 4. csoportban lévő betegek diszpergálódó tablettát kaptak. Ez a gyermekeknél és serdülőknél alkalmazott gyógyszerforma nem bioekvivalens a filmtablettával. A 3. csoport betegek naponta kétszer 25 mg-ot, a 4. csoport betegek naponta kétszer 10 mg és naponta egyszer 5 mg közötti dózist kaptak a testtömegük alapján. A 4. csoportban alkalmazott dózisok kisebbek voltak, mint a jelenleg a gyermekek és serdülők számára javasolt testtömegalapú dózis.

A 2 gyermekgyógyászati vizsgálatban kapott adatokon populációs farmakokinetikai elemzést végeztek annak megállapítása érdekében, hogy gyermekeknél és serdülőknél melyek azok a dózisok, amelyek hasonló delamanid-expozíciót eredményeznének, mint az MDR-tbc-s felnőtt vizsgálati alanyoknál megfigyelt expozíció. A 10 kg-nál kisebb testtömegű gyermekeknél túl kevés adatot kaptak ahhoz, hogy meg lehessen határozni a dózisokat abban a betegcsoportban.

Ezt a gyógyszert „feltételes jóváhagyással” engedélyezték, ami azt jelenti, hogy a gyógyszerre vonatkozóan további adatokat kell benyújtani.

Az Európai Gyógyszerügynökség legalább évente felülvizsgálja az erre a gyógyszerre vonatkozó új információkat, és szükség esetén ez az alkalmazási előírás is módosul.

## **5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok**

### Felszívódás

A delamanid *per os* biohasznosulása az éhgyomrihoz képest körülbelül 2,7-szeresével javul, ha étkezés közben veszik be. A plazma-csúskoncentráció az adagolás után körülbelül 5 órával alakul ki, függetlenül a táplálékbeviteltől.

### Eloszlás

A delamanid nagymértékben kötődik minden plazmafehérjéhez; a teljes fehérjekötődés  $\geq 99,5\%$ . A delamanid nagy látszólagos eloszlási térfogattal rendelkezik ( $V_d/F = 2100$  l).

### Biotranszformáció

A delamanid elsődlegesen a plazmában metabolizálódik az albumin útján, illetve kisebb mértékben a CYP3A4 enzim által. A delamanid teljes metabolikus profilját még nem tárták fel, és lehetséges az együtt adott gyógyszerekkel történő kölcsönhatás, ha jelentős, eddig még nem ismert metabolitokat fedeznek fel. Az azonosított metabolitok nem rendelkeznek *Mycobacterium* elleni aktivitással, de némelyik, főként a DM-6705, hozzájárul a QTc-megnyúláshoz. Az azonosított metabolitok



koncentrációja a dinamikus egyensúlyi állapot eléréséig progresszíven emelkedik, ami 6–10 hét után alakul ki.

### Elimináció

A delamanid 30–38 órás felezési idővel ürül ki a plazmából. A delamanid nem a vizelettel választódik ki.

### Linearitás/nonlinearitás

A delamanid plazmaexpozíciója a dózis növelésével az arányosnál kisebb mértékben nő.

### Különleges betegcsoportok

#### *Gyermekek és serdülők*

A delamanid serdülőknek és legalább 10 kg testtömegű gyermekeknek javasolt dózisaival (lásd 4.2 pont) végzett kezelés során ugyanolyan plazmaexpozíciót mértek, mint felnőtteknél.

#### *Vesekárosodásban szenvedő betegek*

A szájon át alkalmazott delamanid-dózisonak kevesebb mint 5%-a nyerhető vissza a vizeletből. Az enyhe vesekárosodás (50 ml/perc < CrCLN < 80 ml/perc) úgy tűnik, nem befolyásolja a delamanid-expozíciót. Ezért enyhe vagy közepesen súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknél nincs szükség dózismódosításra. Nem ismert, hogy a delamanid és metabolitjai jelentős mértékben eltávolíthatók-e haemodialysis vagy peritonealis dialysis segítségével.

#### *Májkárosodásban szenvedő betegek*

Enyhe májkárosodásban szenvedő betegeknél a dózis módosítása nem szükséges. A delamanid alkalmazása nem ajánlott közepesen súlyos vagy súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél.

#### *Idősek (65 év felett)*

A klinikai vizsgálatokban 65 éves vagy annál idősebb betegek nem vettek részt.

## **5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei**

A hagyományos – genotoxicitási és karcinogenitási – vizsgálatokból származó nem klinikai jellegű adatok azt igazolták, hogy a készítmény alkalmazásakor humán vonatkozásban különleges kockázat nem várható. A delamanid és/vagy metabolitjai befolyásolhatják a repolarizációt a szívben, a hERG káliumcsatornák gátlása útján. Kutyakon végzett ismételt adagolású dózistoxicitási vizsgálatokban habos makrofágokat figyeltek meg különböző szervek nyirokszövetében. Az eredmény részben reverzibilisnek mutatkozott. Ennek az eredménynek a klinikai relevanciája nem ismert. Nyulakon elvégzett ismételt adagolású dózistoxicitási vizsgálatokban azt figyelték meg, hogy a delamanid és/vagy metabolitjai gátló hatást fejtenek ki a K-vitamin-függő véralvadásra. Nyulakkal végzett reprodukciós vizsgálatokban az anyára mérgező adagok mellett embryo-foetalis toxicitást figyeltek meg. Állatkísérletek során nyert farmakokinetikai adatok a delamanid és/vagy metabolitjainak kiválasztódását igazolták az anyatejbe. Szoptató patkányoknál a delamanid  $C_{max}$ -értéke az anyatejben 4-szer magasabb volt, mint a vérben. Fiatal patkányokon végzett toxicitási vizsgálatokban a delamanid-kezeléssel kapcsolatos összes eredmény összhangban volt a felnőtt állatoknál kapott eredményekkel.

## **6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK**

### **6.1 Segédanyagok felsorolása**

hipromellóz-ftalát  
povidon (K-25)  
all-*rac*- $\alpha$ -tokoferol

mannit  
kroszpovidon  
szukralóz  
vítartalmú, kolloid szilícium-dioxid  
cseresznye mikron OT-22685  
kalcium-sztearát

## **6.2 Inkompatibilitások**

Nem értelmezhető.

## **6.3 Felhasználhatósági időtartam**

5 év

## **6.4 Különleges tárolási előírások**

A nedvességtől és fénytől való védelem érdekében ez eredeti csomagolásban tárolandó.

## **6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése**

Alumínium/Alumínium buborékcsoomagolás:  
48 db tableta.

## **6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések**

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

## **7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA**

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

## **8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

EU/1/13/875/005

## **9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2014. április 28.

A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2023. március 24.

## **10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA**

<{ÉÉÉÉ. hónap}>

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu/>) található.

## **II. MELLÉKLET**

- A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓK**
- B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT EGYÉB FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK**
- D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK**
- E. KÜLÖNLEGES KÖTELEZETTSÉGVÁLLALÁS FORGALOMBA HOZATALT KÖVETŐ INTÉZKEDÉSEK TELJESÍTÉSÉRE**

## **A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓK**

### A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártók neve és címe

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

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

Az érintett gyártási tétel végfelszabadításáért felelős gyártó nevét és címét a gyógyszer betegtájékoztatójának tartalmaznia kell.

## **B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK**

Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (lásd I. Melléklet: Alkalmazási előírás, 4.2 pont).

## **C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT EGYÉB FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK**

- **Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések (Periodic safety update report, PSUR)**

Erre a készítményre a PSUR-ok benyújtására vonatkozó követelményeket az 507/2006/EK rendelet 9. cikke határozza meg, és ennek megfelelően a forgalomba hozatali engedély jogosultjának hathavonta kell benyújtania a PSUR-okat.

Erre a készítményre a PSUR-okat a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia időpontok listája (EURD lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

## **D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK**

- **Kockázatkezelési terv**

A forgalomba hozatali engedély jogosultja kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciái tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázatminimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

## E. KÜLÖNLEGES KÖTELEZETTSÉGVÁLLALÁS FORGALOMBA HOZATALT KÖVETŐ INTÉZKEDÉSEK TELJESÍTÉSÉRE

Miután a forgalomba hozatali engedély feltételes, a 726/2004/EK rendelet 14-a. cikke szerint a forgalomba hozatali engedély jogosultjának a megadott határidőn belül végre kell hajtania az alábbi intézkedéseket:

Leírás	Lejárat napja
A delamanid különböző kombinált adagolási rendekben történő alkalmazásának, valamint biztonságosságának további vizsgálata érdekében a forgalomba hozatali engedély jogosultjának be kell nyújtania az „endTB (Evaluating Newly approved Drugs for multidrug-resistant TB – A multidrogrezisztens tbc kezelésére újonnan engedélyezett gyógyszerek értékelése)” vizsgálat, a Médecins Sans Frontières által multidrog-rezisztens tuberkulózisban szenvedő felnőttekkel és serdülőkkel lefolytatott randomizált, kontrollós III. fázisú vizsgálat eredményeit, beleértve egy további adatelemzést, amely a delamanid értékelésére összpontosít egy kölcsönösen elfogadott statisztikai elemzési terv alapján.	2025. II. negyedév

**III. MELLÉKLET**  
**CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ**

## **A. CÍMKESZÖVEG**

**A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK****BUBORÉKCSOMAGOLÁS DOBOZA****1. A GYÓGYSZER NEVE**

Delyba 50 mg filmtabletta  
delamanid

**2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE**

50 mg delamanidot tartalmaz filmtablettánként.

**3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA**

Laktózt tartalmaz. További információkért lásd a mellékelt betegájékoztatót.

**4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM**

48 db tabletta

**5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)**

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegájékoztatót!  
Szájon át történő alkalmazás

**6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI**

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

**7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES****8. LEJÁRATI IDŐ**

EXP

**9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK**

A nedvességtől való védelem érdekében ez eredeti csomagolásban tárolandó.

**10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**



**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

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

**12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

EU/1/13/875/004

**13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Lot

**14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL**

**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**

**16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Delyba 50 mg

**17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD**

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

**18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA**

PC  
SN  
NN

**A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

**Buborécsomagolás (Alu/Alu)**

**1. A GYÓGYSZER NEVE**

Deltyba 50 mg filmtabletta  
delamanid

**2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE**

OTSUKA

**3. LEJÁRATI IDŐ**

EXP

**4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Lot

**5. EGYÉB INFORMÁCIÓK**

**A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK****BUBORÉKCSOMAGOLÁS DOBOZA****1. A GYÓGYSZER NEVE**

Delytba 25 mg diszpergálódó tabletta  
delamanid

**2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE**

25 mg delamanidot tartalmaz diszpergálódó tablettánként.

**3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA****4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM**

48 db diszpergálódó tabletta

**5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)**

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!  
Szájon át történő alkalmazás

**6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI**

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

**7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES****8. LEJÁRATI IDŐ**

EXP

**9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK**

A nedvességtől és fénytől való védelem érdekében ez eredeti csomagolásban tárolandó.

**10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**

**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

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

**12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

EU/1/13/875/005

**13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Lot

**14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG  
SZEMPONTJÁBÓL**

**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**

**16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Delyba 25 mg

**17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD**

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

**18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA**

PC  
SN  
NN

**A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

**Buboréksomagolás (Alu/Alu)**

**1. A GYÓGYSZER NEVE**

Delyba 25 mg diszpergálódó tableta  
delamanid

**2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE**

OTSUKA

**3. LEJÁRATI IDŐ**

EXP

**4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Lot

**5. EGYÉB INFORMÁCIÓK**

## **B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ**

## Betegtájékoztató: Információk a beteg számára

### Deltyba 50 mg filmtabletta delamanid

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Ehhez Ön is hozzájárulhat a tudomására jutó bármilyen mellékhatás bejelentésével. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4. pont végén (Mellékhatások bejelentése) talál további tájékoztatást.

**Mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.**

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához, gyógyszerészéhez vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önénél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

#### A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a Deltyba és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Deltyba szedése előtt
3. Hogyan kell szedni a Deltyba-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Deltyba-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

#### 1. Milyen típusú gyógyszer a Deltyba és milyen betegségek esetén alkalmazható?

A Deltyba delamanid hatóanyagot tartalmaz, amely a tüdőtuberkulózist okozó és a tuberkulózis kezelésére leggyakrabban használt antibiotikumokkal nem elpusztítható baktériumok kezelésére szolgáló antibiotikum.

A Deltyba-t mindig a tuberkulózis kezelésére alkalmazott egyéb gyógyszerekkel együtt kell szedni. A Deltyba felnőtteknél, serdülőknél, valamint legalább 10 kg testtömegű gyermekeknél és csecsemőknél alkalmazható.

#### 2. Tudnivalók a Deltyba szedése előtt

##### Ne szedje a Deltyba-t:

- ha allergiás a delamanidra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.
- ha nagyon alacsony a vérében az albumin szintje.
- ha olyan gyógyszereket szed, amelyek erősen növelik bizonyos májenzimek, az úgynevezett „CYP450 3A4” izoenzimek (például karbamazepin [epilepszia kezelésére és görcsrohamok megelőzésére alkalmazott gyógyszer]) aktivitását.

##### Figyelmeztetések és óvintézkedések

A Deltyba szedése előtt beszéljen kezelőorvosával, gyógyszerészével vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel.

A Deltyba szedésének megkezdése előtt és a kezelés alatt kezelőorvosa ellenőrizheti szíve elektromos aktivitást egy EKG (elektrokardiográfiás) készülékkel (a szíve elektromos aktivitásának mérése).

Kezelőorvosa vérvizsgálatot is végezhet, hogy ellenőrizze a szív működéséhez fontos ásványi anyagok és fehérjék koncentrációját.

Tájékoztassa kezelőorvosát, ha az alábbi állapotok valamelyike fennáll az Ön esetében:

- csökkent az albumin, kálium, magnézium vagy kalcium szintje a vérben.
- arról tájékoztatták, hogy szívproblémája van, például lassú a szívverése (bradikardia) vagy a kórtörténetében szívroham (szívizominfarktus) szerepel.
- ha úgynevezett örökletes hosszú QT szindrómában vagy súlyos szívbetegségben szenved, vagy ha szívritmuszavara van.
- májbetegsége vagy súlyos vesebetegsége van.

Azonnal tájékoztassa kezelőorvosát a gyógyszer szedésének ideje alatt:

- ha a tuberkulózis tüneteinek kiújulását vagy súlyosbodását tapasztalja (lásd 4. pont: Lehetséges mellékhatások).

### **Gyermekek és serdülők**

A Delyba nem alkalmazható 10 kg-nál kisebb testtömegű gyermekeknél, mivel ezeknél a betegeknél nem áll rendelkezésre elegendő adat a helyes adagok meghatározásához.

### **Egyéb gyógyszerek és a Delyba**

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát:

- a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről.
- ha gyógyszereket szed a szívritmuszavar kezelésére (például amiodaron, dizopiramid, dofetilid, ibutilid, prokainamid, kinidin, hidrokinidin, szotalol).
- ha gyógyszereket szed pszichózis kezelésére (például fenotiazinok, szertindol, szultoprid, klórpromazin, haloperidol, mezoridazin, pimozid vagy tioridazin) vagy depresszió kezelésére.
- ha bizonyos antimikrobiális gyógyszereket szed (például eritromicin, klaritromicin, moxifloxacin, sparfloxacín, bedakvilin vagy pentamidin).
- ha triazol típusú gombaellenes szereket szed (például flukonazol, itrakonazol, vorikonazol).
- ha bizonyos gyógyszereket szed allergiás reakciók kezelésére (például terfenadin, asztemizol, mizolasztin).
- ha bizonyos gyógyszereket szed malária kezelésére (például halofantrin, kinin, klorokin, artesunát/amodiakin, dihidro-artemizinin/piperakin).
- ha a következő gyógyszerek bármelyikét szedi: ciszaprid (gyomorpanaszok kezelésére), droperidol (hányás és migrén kezelésére), domperidon (hányinger és hányás kezelésére), difemanil (gyomorpanaszok és fokozott izzadás kezelésére), probukol (a vér koleszterinszintjét csökkenti), levometadil vagy metadon (az opiátfüggőség kezelésére), vinka alkaloidok (daganatellenes gyógyszerek) vagy arzén-trioxid (bizonyos típusú leukémiák kezelésére).
- ha lopinavirt/ritonavirt vagy szakvinavirt tartalmazó, HIV elleni gyógyszereket szed.

Nagyobb lehet a szívritmus veszélyes változásainak kockázata.

### **Terhesség és szoptatás**

A Delyba károsíthatja a születendő gyermeket. Alkalmazása általában nem javasolt terhesség idején. Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát, ha terhes, azt gyanítja, hogy teherbe esett, vagy szeretne teherbe esni. Kezelőorvosa mérlegelni fogja a terhesség alatt alkalmazott Delyba-kezelés előnyeit a magzattal kapcsolatos kockázatokkal szemben.

Nem ismert, hogy a delamanid bekerül-e az emberi anyatejbe. A Delyba-kezelés ideje alatt a szoptatás nem ajánlott.

### **A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre**

A Delyba várhatóan mérsékelten befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. Ha olyan mellékhatásokat észlel, amelyek befolyásolhatják koncentrációs képességét és a reakciókészségét, akkor ne vezessen, illetve ne kezeljen gépeket.

### **A Delyba 50 mg filmtabletta laktóz-monohidrátot tartalmaz.**

Amennyiben kezelőorvosa korábban már figyelmeztette Önt, hogy bizonyos cukrokra érzékeny, keresse fel orvosát, mielőtt elkezd szedni ezt a gyógyszert.



### 3. Hogyan kell szedni a Delyba-t?

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa által elmondottaknak megfelelően szedje. Amennyiben nem biztos abban, hogyan alkalmazza a gyógyszert, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

A készítmény ajánlott adagja az orvos utasítása szerint:

Felnőttek, serdülők és 50 kg vagy annál nagyobb testtömegű gyermekek: naponta kétszer két 50 mg-os filmtabletta (reggel és este), 24 héten át.

30 kg vagy ennél nagyobb, de 50 kg-nál kisebb testtömegű gyermekek: naponta kétszer egy 50 mg-os filmtabletta, 24 héten át.

A 30 kg-nál kisebb testtömegű gyermekeket illetően lásd a Delyba 25 mg diszpergálódó tablettá betegtájékoztatóját.

Kezelőorvosa dönthet úgy, hogy az 50 mg-os filmtablettát 24 hétnél hosszabb időre írja fel.

A filmtablettákat étkezés közben vagy közvetlenül étkezés után vegye be. A tablettákat vízzel nyelje le.

#### **Ha az előírtnál több Delyba-t vett be**

Ha az előírt adagnál több tablettát vett be, lépjen kapcsolatba kezelőorvosával vagy a helyi kórházzal. Ne felejtse el magával vinni a gyógyszer dobozát, hogy egyértelmű legyen, milyen gyógyszert vett be.

#### **Ha elfelejtette bevenni a Delyba-t**

Ha elfelejtett bevenni egy adagot, pótolja, amint eszébe jut. Ha azonban már nagyon közel van a következő adag bevitelének ideje, akkor hagyja ki az elfelejtett adagot.

Ne vegyen be kétszeres adagot a kihagyott tablettá pótlására.

#### **Ha idő előtt abbahagyja a Delyba szedését**

A tabletták szedését **NE** hagyja abba, csak kezelőorvosa utasítására. Ha túl korán abbahagyja a tablettá szedését, a baktériumok újra elterjedhetnek és ellenállóvá válhatnak a delamaniddal szemben.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

### 4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

A Delyba klinikai vizsgálataiban **nagyon gyakran jelentett mellékhatások (10-ből több mint 1 beteget érinthetnek)** a következők voltak:

- Csökkent étvágy
- Alvászavar, beleértve a rémálmokat\*
- Szédülés
- Hányinger
- Fejfájás
- Gyomorirritáció (gyomorhurut)
- Hányás

\*Ezen mellékhatás eseteiről főként gyermekeknél és serdülőknél számoltak be.

A Delyba klinikai vizsgálataiban **gyakran jelentett mellékhatások (10-ből legfeljebb 1 beteget érinthetnek)** a következők voltak:

- Mellkasi fájdalom
- A pajzsmirigyműködés csökkenése (pajzsmirigy-alulműködés, hipotireózis)
- Szívritmuszavar, amely miatt ájulás, szédülés és heves szívdobogásérzés jelentkezhethet (QT-szakasz-megnyúlás az elektrokardiogramon)
- Depresszió
- Szorongás
- Hallucináció (jelen nem lévő dolgok látása, hallása vagy érzése)\*
- Szívritmuszavar (első fokú atrioventrikuláris blokk)
- Emésztési zavar (diszpepszia)
- Szabálytalan szívverés (kamrai extraszisztolék)
- Izomgyengeség
- Izomgörcsök
- Zsibbadás, csökkent érzékelés a kézfejen és/vagy lábfejen (hipesztézia)
- Heves szívdobogásérzés (palpitáció)
- A kortizol szintjének emelkedése a vérben
- Remegés (gyakran a kézfejen) (tremor)
- Pszichózis jelei: a valósággal való kapcsolat elvesztése, például jelen nem lévő hangok vagy dolgok hallása, illetve látása
- Torokirritáció

\*Ezen mellékhatás eseteiről főként gyermekeknél és serdülőknél számoltak be.

**Nem gyakran jelentett mellékhatások (100-ból legfeljebb 1 beteget érinthetnek)** a Delyba-val végzett klinikai vizsgálatokban:

- Levertség (letargia)

**Egyéb mellékhatások, amelyeket a Delyba alkalmazásával összefüggésben jelentettek:** a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg:

- Paradox gyógyszerreakciók (a tuberkulózis tünetei kiújulhatnak, vagy új tünetei jelenhetnek meg a kezelés mellett tapasztalt kezdeti javulás után)

### **Mellékhatások bejelentése**

Ha Önél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

## **5. Hogyan kell a Delyba-t tárolni?**

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A dobozon vagy a buborékcsoomagoláson feltüntetett lejárati idő „EXP:” után ne szedje ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

A nedvességtől való védelem érdekében ez eredeti csomagolásban tárolandó.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

## 6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

### Mit tartalmaz a Delyba 50 mg filmtabletta?

- Egy filmtabletta 50 mg delamanid hatóanyagot tartalmaz.
- Egyéb összetevők: hipromellóz-ftalát, povidon, all-rac- $\alpha$ -tokoferol, mikrokristályos cellulóz, karboxi-metil-keményítő-nátrium, karmellóz-kalcium, víztartalmú kolloid szilícium-dioxid, magnézium-sztearát, laktóz-monohidrát, hipromellóz, makrogol 8000, titán-dioxid, talkum, vas-oxid (E172).

### Milyen a Delyba 50 mg filmtabletta külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

A Delyba 50 mg filmtabletta kerek és sárga színű.

A Delyba 48 db filmtablettát tartalmazó alumínium/alumínium buboréksomagolásban kapható.

### A forgalomba hozatali engedély jogosultja és a gyártó

A forgalomba hozatali engedély jogosultja:

Otsuka Novel Products GmbH

Erika-Mann-Straße 21

80636 München

Németország

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

Gyártó:

R-Pharm Germany GmbH

Heinrich-Mack-Straße 35

89257 Illertissen

Németország

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

#### **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

#### **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

**EL**

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

**ES**

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

**FR**

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

**HR**

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

**IE**

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

**IS**

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

**IT**

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

**CY**

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

**LV**

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

**AT**

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

**PL**

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

**PT**

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

**RO**

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

**SI**

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

**SK**

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

**FI**

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

**SE**

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

**UK (XI)**

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

**A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma: {ÉÉÉÉ. hónap}.**

Ezt a gyógyszert „feltételesen” engedélyezték, ami azt jelenti, hogy a gyógyszerre vonatkozóan további adatokat kell benyújtani.

Az Európai Gyógyszerügynökség legalább évente felülvizsgálja a gyógyszerre vonatkozó új információkat, és szükség esetén ez a betegtájékoztató is módosul.

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu/>) található. Ugyanitt más, a ritka betegségekre és kezelésükre vonatkozó információt tartalmazó honlapok címei is megtalálhatók.

## Betegtájékoztató: Információk a beteg számára

### Deltyba 25 mg diszpergálódó tabletta delamanid

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Ehhez Ön is hozzájárulhat a tudomására jutó bármilyen mellékhatás bejelentésével. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4. pont végén (Mellékhatások bejelentése) talál további tájékoztatást.

**Mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.**

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához, gyógyszerészéhez vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önénél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

#### A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a Deltyba és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Deltyba szedése előtt
3. Hogyan kell szedni a Deltyba-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Deltyba-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

#### 1. Milyen típusú gyógyszer a Deltyba és milyen betegségek esetén alkalmazható?

A Deltyba delamanid hatóanyagot tartalmaz, amely a tüdőtuberkulózist okozó és a tuberkulózis kezelésére leggyakrabban használt antibiotikumokkal nem elpusztítható baktériumok kezelésére szolgáló antibiotikum.

A Deltyba-t mindig a tuberkulózis kezelésére alkalmazott egyéb gyógyszerekkel együtt kell szedni. A Deltyba felnőtteknél, serdülőknél, valamint legalább 10 kg testtömegű gyermekeknél és csecsemőknél alkalmazható.

#### 2. Tudnivalók a Deltyba szedése előtt

##### Ne szedje a Deltyba-t:

- ha allergiás a delamanidra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.
- ha nagyon alacsony a vérében az albumin szintje.
- ha olyan gyógyszereket szed, amelyek erősen növelik bizonyos májenzimek, az úgynevezett „CYP450 3A4” izoenzimek (például karbamazepin [epilepszia kezelésére és görcsrohamok megelőzésére alkalmazott gyógyszer]) aktivitását.

##### Figyelmeztetések és óvintézkedések

A Deltyba szedése előtt beszéljen kezelőorvosával, gyógyszerészével vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel.

A Deltyba szedésének megkezdése előtt és a kezelés alatt kezelőorvosa ellenőrizheti szíve elektromos aktivitást egy EKG (elektrokardiográfiás) készülékkel (a szíve elektromos aktivitásának mérése).

Kezelőorvosa vérvizsgálatot is végezhet, hogy ellenőrizze a szív működéséhez fontos ásványi anyagok és fehérjék koncentrációját.

Tájékoztassa kezelőorvosát, ha az alábbi állapotok valamelyike fennáll az Ön esetében:

- csökkent az albumin, kálium, magnézium vagy kalcium szintje a vérben.
- arról tájékoztatták, hogy szívproblémája van, például lassú a szívverése (bradikardia) vagy a kórtörténetében szívroham (szívizominfarktus) szerepel.
- ha úgynevezett örökletes hosszú QT szindrómában vagy súlyos szívbetegségben szenved, vagy ha szívritmuszavara van.
- májbetegsége vagy súlyos vesebetegsége van.

Azonnal tájékoztassa kezelőorvosát a gyógyszer szedésének ideje alatt:

- ha a tuberkulózis tüneteinek kiújulását vagy súlyosbodását tapasztalja (lásd 4. pont: Lehetséges mellékhatások).

### **Gyermekek és serdülők**

A Delyba nem alkalmazható 10 kg-nál kisebb testtömegű gyermekeknél, mivel ezeknél a betegeknél nem áll rendelkezésre elegendő adat a helyes adagok meghatározásához.

### **Egyéb gyógyszerek és a Delyba**

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát:

- a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről.
- ha gyógyszereket szed a szívritmuszavar kezelésére (például amiodaron, dizopiramid, dofetilid, ibutilid, prokainamid, kinidin, hidrokinidin, szotalol).
- ha gyógyszereket szed pszichózis kezelésére (például fenotiazinok, szertindol, szultoprid, klórpromazin, haloperidol, mezoridazin, pimozid vagy tioridazin) vagy depresszió kezelésére.
- ha bizonyos antimikrobiális gyógyszereket szed (például eritromicin, klaritromicin, moxifloxacin, sparfloxacín, bedakvilin vagy pentamidin).
- ha triazol típusú gombaellenes szereket szed (például flukonazol, itrakonazol, vorikonazol).
- ha bizonyos gyógyszereket szed allergiás reakciók kezelésére (például terfenadin, asztemizol, mizolasztin).
- ha bizonyos gyógyszereket szed malária kezelésére (például halofantrin, kinin, klorokin, artesunát/amodiakin, dihidro-artemizinin/piperakin).
- ha a következő gyógyszerek bármelyikét szedi: ciszaprid (gyomorpanaszok kezelésére), droperidol (hányás és migrén kezelésére), domperidon (hányinger és hányás kezelésére), difemanil (gyomorpanaszok és fokozott izzadás kezelésére), probukol (a vér koleszterinszintjét csökkenti), levometadil vagy metadon (az opiátfüggőség kezelésére), vinka alkaloidok (daganatellenes gyógyszerek) vagy arzén-trioxid (bizonyos típusú leukémiák kezelésére).
- ha lopinavirt/ritonavirt vagy szakvinavirt tartalmazó, HIV elleni gyógyszereket szed.

Nagyobb lehet a szívritmus veszélyes változásainak kockázata.

### **Terhesség és szoptatás**

A Delyba károsíthatja a születendő gyermeket. Alkalmazása általában nem javasolt terhesség idején. Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát, ha terhes, azt gyanítja, hogy teherbe esett, vagy szeretne teherbe esni. Kezelőorvosa mérlegelni fogja a terhesség alatt alkalmazott Delyba-kezelés előnyeit a magzattal kapcsolatos kockázatokkal szemben.

Nem ismert, hogy a delamanid bekerül-e az emberi anyatejbe. A Delyba-kezelés ideje alatt a szoptatás nem ajánlott.

### **A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre**

A Delyba várhatóan mérsékelten befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. Ha olyan mellékhatásokat észlel, amelyek befolyásolhatják koncentrációs képességét és a reakciókészségét, akkor ne vezessen, illetve ne kezeljen gépeket.

### 3. Hogyan kell szedni a Deltyba-t?

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa által elmondottaknak megfelelően szedje. Amennyiben nem biztos abban, hogyan alkalmazza a gyógyszert, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

A készítmény ajánlott adagja az orvos utasítása szerint:

20 kg vagy ennél nagyobb, de 30 kg-nál kisebb testtömegű gyermekek: két 25 mg-os diszpergálódó tablettát reggel és egy 25 mg-os diszpergálódó tablettát este, 24 héten át.

10 kg vagy ennél nagyobb, de 20 kg-nál kisebb testtömegű gyermekek: egy 25 mg-os diszpergálódó tablettát reggel és egy 25 mg-os diszpergálódó tablettát este, 24 héten át.

A 30 kg vagy ennél nagyobb testtömegű gyermekeket illetően lásd a Deltyba 50 mg filmtabletta betegtájékoztatóját.

A diszpergálódó tablettákat étkezés közben vagy közvetlenül étkezés után vegye be.

A 25 mg-os diszpergálódó tablettá(ka)t tegye egy pohárba vagy csészébe. Öntsön 25 mg-os diszpergálódó tablettánként 10–15 ml (kb. 1 evőkanálnyi) vizet a csészébe vagy pohárba. Várjon, amíg a diszpergálódó tabletták teljesen fel nem oldódik/oldódnak (kb. 30 másodperc), majd óvatosan keverje meg, hogy homogén szuszpenzió képződjön. A keletkező fehéres színű szuszpenziót azonnal be kell venni. Ezt követően 25 mg-os diszpergálódó tablettánként újabb 10–15 ml (kb. 1 evőkanálnyi) vizet a pohárba vagy csészébe adagolva és óvatosan megkeverve az esetlegesen benne maradt szuszpenziót diszpergálni kell, majd a keletkező szuszpenziót szintén azonnal be kell venni.

#### **Ha az előírtnál több Deltyba-t vett be**

Ha az előírt adagnál több tablettát vett be, lépjen kapcsolatba kezelőorvosával vagy a helyi kórházzal. Ne felejtse el magával vinni a gyógyszer dobozát, hogy egyértelmű legyen, milyen gyógyszert vett be.

#### **Ha elfelejtette bevenni a Deltyba-t**

Ha elfelejtett bevenni egy adagot, pótolja, amint eszébe jut. Ha azonban már nagyon közel van a következő adag bevitelének ideje, akkor hagyja ki az elfelejtett adagot.

Ne vegyen be kétszeres adagot a kihagyott tabletták pótlására.

#### **Ha idő előtt abbahagyja a Deltyba szedését**

A tabletták szedését **NE** hagyja abba, csak kezelőorvosa utasítására. Ha túl korán abbahagyja a tabletták szedését, a baktériumok újra elterjedhetnek és ellenállóvá válhatnak a delamaniddal szemben.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

### 4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

A Deltyba klinikai vizsgálatában **nagyon gyakran jelentett mellékhatások (10-ből több mint 1 beteget érinthetnek)** a következők voltak:

- Csökkent étvágy
- Alvászavar, beleértve a rémálmokat\*
- Szédülés
- Hányinger
- Fejfájás
- Gyomorirritáció (gyomorhurut)
- Hányás

\*Ezen mellékhatás eseteiről főként gyermekeknél és serdülőknél számoltak be.

A Delyba klinikai vizsgálataiban **gyakran jelentett mellékhatások (10-ből legfeljebb 1 beteget érinthetnek)** a következők voltak:

- Mellkasi fájdalom
- A pajzsmirigyműködés csökkenése (pajzsmirigy-alulműködés, hipotireózis)
- Szívritmuszavar, amely miatt ájulás, szédülés és heves szívdobogásérzés jelentkezhet (QT-szakasz-megnyúlás az elektrokardiogramon)
- Depresszió
- Szorongás
- Hallucináció (jelen nem lévő dolgok látása, hallása vagy érzése)\*
- Szívritmuszavar (első fokú atrioventrikuláris blokk)
- Emésztési zavar (diszpepszia)
- Szabálytalan szívverés (kamrai extraszisztolék)
- Izomgyengeség
- Izomgörcsök
- Zsibbadás, csökkent érzékelés a kézfejen és/vagy lábfejen (hipesztézia)
- Heves szívdobogásérzés (palpitáció)
- A kortizol szintjének emelkedése a vérben
- Remegés (gyakran a kézfejen) (tremor)
- Pszichózis jelei: a valósággal való kapcsolat elvesztése, például jelen nem lévő hangok vagy dolgok hallása, illetve látása
- Torokirritáció

\*Ezen mellékhatás eseteiről főként gyermekeknél és serdülőknél számoltak be.

**Nem gyakran jelentett mellékhatások (100-ból legfeljebb 1 beteget érinthetnek)** a Delyba-val végzett klinikai vizsgálatokban:

- Levertség (letargia)

**Egyéb mellékhatások, amelyeket a Delyba alkalmazásával összefüggésben jelentettek:** a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg:

- Paradox gyógyszerreakciók (a tuberkulózis tünetei kiújulhatnak, vagy új tünetei jelenhetnek meg a kezelés mellett tapasztalt kezdeti javulás után)

### **Mellékhatások bejelentése**

Ha Önél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

## **5. Hogyan kell a Delyba-t tárolni?**

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A dobozon vagy a buboréksomagoláson feltüntetett lejárati idő „EXP:” után ne szedje ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

A nedvességtől és fénytől való védelem érdekében ez eredeti csomagolásban tárolandó.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.



## 6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

### Mit tartalmaz a Delyba 25 mg diszpergálódó tabletta?

- Egy diszpergálódó tabletta 25 mg delamanid hatóanyagot tartalmaz.
- Egyéb összetevők: hipromellóz-ftalát, povidon (K-25), all-rac- $\alpha$ -tokoferol, mannit, kroszpovidon, szukralóz, víztartalmú kolloid szilícium-dioxid, cseresznye mikron OT-22685, kalcium-sztearát.

### Milyen a Delyba 25 mg diszpergálódó tabletta külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

A Delyba 25 mg diszpergálódó tabletta kerek és fehér vagy törtfehér színű.

A Delyba 48 db diszpergálódó tablettát tartalmazó alumínium/alumínium buborékcsomagolásban kapható.

### A forgalomba hozatali engedély jogosultja és a gyártó

A forgalomba hozatali engedély jogosultja:

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

Gyártó:

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

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

#### **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

#### **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

**EL**

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

**ES**

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

**FR**

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

**HR**

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

**IE**

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

**IS**

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

**IT**

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

**CY**

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

**LV**

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

**AT**

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

**PL**

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

**PT**

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

**RO**

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

**SI**

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

**SK**

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

**FI**

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

**SE**

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

**UK (XI)**

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

**A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma: {ÉÉÉÉ. hónap}.**

Ezt a gyógyszert „feltételesen” engedélyezték, ami azt jelenti, hogy a gyógyszerre vonatkozóan további adatokat kell benyújtani.

Az Európai Gyógyszerügynökség legalább évente felülvizsgálja a gyógyszerre vonatkozó új információkat, és szükség esetén ez a betegtájékoztató is módosul.

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu/>) található. Ugyanitt más, a ritka betegségekre és kezelésükre vonatkozó információt tartalmazó honlapok címei is megtalálhatók.