

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane - patrz punkt 4.8.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Deltyba 50 mg tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki powlekana zawiera 50 mg delamanidu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Każda tabletki powlekana zawiera 100 mg laktozy (w postaci laktozy jednowodnej).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekana (tabletki)

Okrągła, żółta tabletki powlekana o średnicy 11,7 mm, z wytłoczonym napisem „DLM” i „50” po jednej stronie.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt Deltyba jest wskazany do stosowania w ramach leczenia skojarzonego wielolekoopornej gruźlicy płuc (ang. *multi-drug resistant tuberculosis*; MDR-TB) u dorosłych pacjentów, młodzieży, dzieci i niemowląt o masie ciała co najmniej 10 kg, gdy ze względu na brak tolerancji lub oporność nie da się zastosować innego schematu leczenia (patrz punkty 4.2, 4.4 i 5.1).

Należy wziąć pod uwagę oficjalne wytyczne dotyczące właściwego stosowania leków przeciwbakteryjnych.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie delamanidem powinno być rozpoczynane i monitorowane wyłącznie przez lekarza doświadczonego w leczeniu zakażeń, spowodowanych przez szczepy *Mycobacterium tuberculosis* odporne na wiele leków.

Delamanid musi być zawsze podawany w ramach leczenia skojarzonego wielolekoopornej gruźlicy (MDR-TB) (patrz punkty 4.4 i 5.1). Leczenie skojarzone należy kontynuować po zakończeniu 24-tygodniowego okresu leczenia delamanidem, zgodnie z wytycznymi WHO.

Zaleca się podawanie delamanidu w ramach bezpośrednio nadzorowanej terapii (ang. *directly observed therapy*; DOT).

Dawkowanie

Dorośli

Zalecana dawka dla dorosłych to 100 mg dwa razy na dobę, przez 24 tygodnie.

Dzieci i młodzież

Młodzież i dzieci o masie ciała

- od ≥ 30 kg do < 50 kg: zalecana dawka wynosi 50 mg dwa razy na dobę przez 24 tygodnie
- > 50 kg: zalecana dawka wynosi 100 mg dwa razy na dobę przez 24 tygodnie

W przypadku masy ciała poniżej 30 kg patrz ChPL Deltyba 25 mg tabletki do sporządzania zawiesiny doustnej.

Okres trwania leczenia

Łączny czas trwania leczenia delamanidem wynosi 24 tygodnie. Dane dotyczące dłuższego czasu trwania leczenia są bardzo ograniczone. Jeśli leczenie delamanidem zostanie uznane za konieczne po upływie 24 tygodni w celu uzyskania wyleczenia, można rozważyć dłuższy czas leczenia.

Pacjenci w podeszłym wieku (w wieku ponad 65 lat)

Nie ma dostępnych danych na temat stosowania u pacjentów w podeszłym wieku.

Zaburzenia czynności nerek

Nie ma konieczności dostosowania dawki u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek. Nie ma danych dotyczących stosowania delamanidu u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek i nie zaleca się jego stosowania u takich pacjentów (patrz punkty 4.4 i 5.2).

Zaburzenia czynności wątroby

Nie ma konieczności dostosowania dawki u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby. Nie zaleca się stosowania delamanidu u pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkty 4.4 i 5.2).

Dzieci i młodzież

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Deltyba u dzieci o masie ciała poniżej 10 kg. Aktualne dane przedstawiono w punkcie 4.8, 5.1 i 5.2, ale brak zaleceń dotyczących dawkowania.

Sposób podawania

Podanie doustne.

Delamanid należy przyjmować razem z posiłkiem.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Stężenie albumin w surowicy $< 2,8$ g/dL (stosowanie u pacjentów ze stężeniem albumin w surowicy $\geq 2,8$ g/dL, patrz punkt 4.4).
- Jednoczesne stosowanie produktów leczniczych o silnym działaniu indukującym CYP3A4 (np. karbamazepina).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Nie ma danych klinicznych dotyczących stosowania delamanidu w leczeniu:

- gruźlicy pozapłucnej (np. ośrodkowego układu nerwowego, kości),
- zakażeń mykobakteriami innymi niż mykobakterie należące do grupy *M. tuberculosis complex*,

- utajonego zakażenia *M. tuberculosis*.

Nie ma danych klinicznych dotyczących stosowania delamanidu w ramach skojarzonego leczenia zakażeń szczepami *M. tuberculosis* wrażliwymi na leki.

Oporność na delamanid

Aby zapobiec wystąpieniu oporności na delamanid, delamanid musi być stosowany w skojarzonym leczeniu MDR-TB, zgodnym z wytycznymi WHO.

Wydłużenie odstępu QT

U pacjentów leczonych delamanidem obserwowano wydłużenie odstępu QT. Wydłużenie to zwiększa się powoli w czasie od 6 do 10 pierwszych tygodni leczenia, a następnie nie zmienia się. Wydłużenie odstępu QT jest bardzo mocno skorelowane z głównym metabolitem delamanidu DM-6705.

Albuminy osoczowe oraz CYP3A4 regulują, odpowiednio, wytwarzanie i metabolizm DM-6705 (patrz poniżej „Zalecenia szczególne”).

Zalecenia ogólne

Zaleca się wykonanie elektrokardiogramu (EKG) przed rozpoczęciem leczenia, a następnie co miesiąc przez cały cykl leczenia delamanidem. W razie zaobserwowania QTcF > 500 ms przed podaniem pierwszej dawki delamanidu lub podczas leczenia delamanidem, nie należy rozpoczynać leczenia lub należy przerwać leczenie delamanidem. Jeżeli podczas leczenia delamanidem odstęp QTc przekroczy wartości 450 ms u mężczyzn i 470 ms u kobiet, u takich pacjentów należy częściej monitorować EKG. Zaleca się także oznaczenie stężenia elektrolitów (np. potasu) w surowicy przed rozpoczęciem leczenia i skorygowanie ewentualnych nieprawidłowości.

Zalecenia szczególne

Czynniki ryzyka chorób serca

Nie należy rozpoczynać leczenia delamanidem u pacjentów z poniższymi czynnikami ryzyka, chyba że możliwe korzyści z leczenia delamanidem przeważają nad potencjalnymi zagrożeniami. U takich pacjentów należy przez cały okres leczenia delamanidem bardzo często monitorować EKG.

- Rozpoznane wrodzone wydłużenie odstępu QTc lub jakiegokolwiek stan kliniczny o którym wiadomo, że powoduje wydłużenie odstępu QTc lub QTc > 500 ms.
- Objawowe zaburzenia rytmu serca w wywiadzie lub znacząca klinicznie bradykardia.
- Każda choroba predysponująca do zaburzeń rytmu serca, jak ciężkie nadciśnienie tętnicze, przerost lewej komory (w tym kardiomiopatia przerostowa) lub zastoinowa niewydolność serca z towarzyszącym zmniejszeniem lewokomorowej frakcji wyrzutowej.
- Zaburzenia elektrolitowe, zwłaszcza hipokaliemia, hipokalcemia lub hipomagnezemia.
- Przyjmowanie produktów leczniczych, o których wiadomo, że wydłużają odstęp QTc. Obejmują one między innymi poniższe:
 - leki przeciwartmyczne (np. amiodaron, dyzopiramid, dofetylid, ibutyliid, prokainamid, chinidyna, hydrochinidyna, sotalol);
 - neuroleptyki (np. pochodne fenotiazyny, sertyndol, sultopryd, chloropromazyna, haloperydol, mezorydazyna, pimozyd lub tiorydazyna), leki przeciwdepresyjne;
 - niektóre leki przeciwdrobnoustrojowe, w tym:
 - antybiotyki makrolidowe (np. erytromycyna, klarytromycyna),
 - moksyflokscyna, sparflokscyna (stosowanie z innymi fluorochinolonami, patrz punkt 4.4),
 - bedakilina,
 - triazolowe leki przeciwgrzybicze,
 - pentamidyna,
 - sakwinawir;

- określone leki przeciwhistaminowe bez działania uspokajającego (np. terfenadyna, astemizol, mizolastyna);
- określone leki przeciwmalaryczne, które mogą wydłużać odstęp QT (np. halofantryna, chinina, chlorochina, arteszunat/amodiachina, dihydroartemizyna/piperachina);
- cyzapryd, droperydol, domperidon, beprydyl, difemanyl, probukol, lewometadyl, metadon, alkaloidy barwinka, trójtlenek arsenu.

Hipoalbuminemia

W badaniu klinicznym występowanie hipoalbuminemii zwiększało ryzyko wydłużenia odstępu QTc u pacjentów leczonych delamanidem. Delamanid jest przeciwwskazany u pacjentów ze stężeniem albumin < 2,8 g/dL (patrz punkt 4.3). U pacjentów rozpoczynających leczenie delamanidem przy stężeniu albumin w surowicy < 3,4 g/dL, lub u których podczas leczenia nastąpiło zmniejszenie stężenia albumin w surowicy do wartości z tego zakresu, należy przez cały czas leczenia delamanidem bardzo często monitorować EKG.

Jednoczesne stosowanie z silnymi inhibitorami CYP3A4

Jednoczesne stosowanie delamanidu z silnym inhibitorem CYP3A4 (lopinawir/rytonawir) było związane z większą o 30% ekspozycją na metabolit DM-6705 wydłużający odstęp QTc. W związku z tym, jeżeli jednoczesne stosowanie delamanidu z jakimkolwiek silnym inhibitorem CYP3A4 zostanie uznane za niezbędne, zaleca się przez cały czas leczenia delamanidem bardzo częste monitorowanie EKG.

Jednoczesne stosowanie delamanidu z chinolonami

Wszystkie przypadki wydłużenia QTcF ponad 60 ms były związane z jednoczesnym stosowaniem fluorochinolonów. W związku z tym, jeżeli w celu uzyskania odpowiedniego schematu leczenia MDR-TB jednoczesne ich stosowanie jest uważane za niezbędne, zaleca się przez cały czas leczenia delamanidem bardzo częste monitorowanie EKG.

Zaburzenia czynności wątroby

Nie zaleca się stosowania produktu Deltyba u pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkty 4.2 i 5.2).

Zaburzenia czynności nerek

Nie ma danych dotyczących stosowania delamanidu u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek i nie zaleca się jego stosowania u takich pacjentów (patrz punkty 4.2 i 5.2).

Paradoksalna reakcja na lek

Po wprowadzeniu produktu leczniczego Deltyba do obrotu zgłaszano przypadki paradoksalnej reakcji na lek (kliniczne lub radiologiczne pogorszenie istniejących zmian chorobowych lub rozwinięcie się nowych zmian chorobowych u pacjenta, u którego wcześniej wykazano poprawę dzięki odpowiedniemu leczeniu przeciwmikobakteryjnemu). Paradoksalne reakcje na lek są często przemijające i nie powinny być błędnie interpretowane jako brak reakcji na leczenie. W przypadku podejrzenia odpowiedzi paradoksalnej zaleca się kontynuowanie planowanego leczenia skojarzonego i w razie potrzeby należy rozpocząć leczenie objawowe w celu stłumienia nadmiernej reakcji immunologicznej (patrz punkt 4.8).

Substancje pomocnicze

Tabletki powlekane Deltyba zawierają laktozę. Lek nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Wpływ innych produktów leczniczych na delamanid

Leki indukujące cytochrom P450 3A4

Badania kliniczne interakcji z innymi lekami obejmujące zdrowych ochotników, wykazały zmniejszenie ekspozycji na delamanid maksymalnie o 45% po 15 dniach jednoczesnego podawania leku silnie indukującego cytochrom P450 (CYP) 3A4 (300 mg ryfampicyny na dobę) i delamanidu (200 mg na dobę). Nie zaobserwowano klinicznie znaczącego zmniejszenia ekspozycji na delamanid podczas stosowania leku słabo indukującego - efawirenzu, w dawce 600 mg na dobę przez 10 dni, w skojarzeniu z delamanidem w dawce 100 mg dwa razy na dobę.

Produkty lecznicze przeciwko HIV

W badaniach klinicznych interakcji delamanidu z innymi lekami, obejmujących zdrowych ochotników podawano delamanid (100 mg dwa razy na dobę) sam oraz z dysoproksylu tenofowirem (245 mg na dobę), lub lopinawirem/rytonawirem (400/100 mg na dobę) przez 14 dni, i z efawirenzem (600 mg na dobę) przez 10 dni. Ekspozycja na delamanid nie zmieniła się (różnica < 25%) podczas podawania delamanidu z takimi produktami leczniczymi przeciwko HIV, jak dysoproksylu tenofowir i efawirenz, lecz była nieznacznie zwiększona podczas podawania delamanidu w skojarzeniu z produktami leczniczymi przeciwko HIV zawierającymi lopinawir/rytonawir.

Wpływ delamanidu na inne produkty lecznicze

Badania *in-vitro* wykazały, że delamanid nie hamuje izoenzymów CYP450.

Badania *in-vitro* wykazały, że delamanid i jego metabolity nie mają żadnego wpływu na transportery MDRL(p-gp), BCRP, OATP1, OATP3, OCT1, OCT2, OATP1B1, OATP1B3 i BSEP w stężeniach od około 5 do 20 krotnie większych od C_{max} w stanie stacjonarnym. Jednakże, ponieważ ich stężenia w jelitach teoretycznie mogą być znacznie większe niż te wielokrotności C_{max} , możliwe jest, że delamanid będzie wywierać wpływ na te transportery.

Produkty lecznicze przeciwgruźlicze

W badaniu klinicznym interakcji z innymi lekami, obejmującym zdrowych ochotników podawano delamanid (200 mg na dobę) sam oraz z ryfampicyną/izoniazydem/pirazynamidem (300 mg/720 mg/1 800 mg na dobę) lub etambutolem (1 100 mg na dobę) przez 15 dni. Nie miało to wpływu na ekspozycję na jednocześnie podawane leki przeciwgruźlicze (ryfampicynę [R]/ izoniazyd [H]/ pirazynamid [Z]). Jednoczesne podawanie etambutolu z delamanidem, znacząco zwiększyło (o około 25%) stężenie etambutolu w osoczu w stanie stacjonarnym; kliniczne znaczenie tej obserwacji jest nieznane.

Produkty lecznicze przeciwko HIV

W badaniu klinicznym interakcji z innymi lekami obejmującym zdrowych ochotników podawano delamanid (100 mg dwa razy na dobę) sam oraz z dysoproksylu tenofowirem (245 mg na dobę) lub lopinawirem/rytonawirem (400/100 mg na dobę) przez 14 dni, oraz z efawirenzem (600 mg na dobę) przez 10 dni. Delamanid podawany w skojarzeniu z lekami przeciwko HIV (dysoproksylu tenofowirem, lopinawirem/rytonawirem i efawirenzem) nie miał wpływu na ekspozycję na te produkty lecznicze.

Produkty lecznicze o potencjalnym działaniu wydłużającym odstęp QTc

Należy zachować ostrożność podczas stosowania delamanidu u pacjentów już otrzymujących produkty lecznicze wydłużające odstęp QT (patrz punkt 4.4). Nie badano jednoczesnego podawania moksyflokscyny i delamanidu u pacjentów z MDR-TB. Nie zaleca się stosowania moksyflokscyny u pacjentów leczonych delamanidem.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak danych lub istnieją tylko ograniczone dane dotyczące stosowania delamanidu u kobiet w okresie ciąży.

Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3).

Produkt Deltyba nie jest zalecany do stosowania w okresie ciąży oraz u kobiet w wieku rozrodczym niestosujących skutecznej metody antykoncepcji.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy delamanid lub jego metabolity przenikają do mleka ludzkiego. Na podstawie dostępnych danych farmakokinetycznych/toksykologicznych dotyczących zwierząt stwierdzono przenikanie delamanidu i (lub) jego metabolitów do mleka (szczegóły patrz punkt 5.3). Nie można wykluczyć zagrożenia dla noworodków/dzieci. Zaleca się, aby kobiety nie karmiły piersią podczas leczenia produktem Deltyba.

Płodność

Produkt Deltyba nie miał żadnego wpływu na płodność samic i samców zwierząt (patrz punkt 5.3). Brak danych klinicznych dotyczących wpływu delamanidu na płodność u ludzi.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Oczekuje się, że produkt leczniczy Deltyba będzie miał umiarkowany wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Należy odradzić pacjentom prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn w razie wystąpienia jakichkolwiek działań niepożądanych, które mogą zaburzać zdolność wykonywania tych czynności (np. bardzo często występuje ból głowy i często drżenie mięśni).

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Działania niepożądane obserwowane najczęściej (tj. częstość występowania > 10%) u pacjentów leczonych delamanidem w skojarzeniu z optymalnym schematem leczenia podstawowego (ang. *Optimised Background Regimen*, OBR) to nudności (32,9%), wymioty (29,9%), bóle głowy (28,4%), zaburzenia i zakłócenia snu (28,2%), zawroty głowy (22,4%), zapalenie żołądka (15,9%) i zmniejszenie łaknienia (13,1%).

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Wykaz działań niepożądanych i częstości ich występowania oparto na wynikach 2 badań klinicznych prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby z grupą kontrolną otrzymującą placebo i zgłoszeniach spontanicznych. Działania niepożądane wymienione są według klasyfikacji układów i narządów MedDRA oraz preferowanego terminu. Działania niepożądane w obrębie każdej grupy układów i narządów wymieniono zgodnie z częstością występowania: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$) oraz nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającą się ciężkością.

Tabela: Działania niepożądane delamanidu

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość występowania: bardzo często	Częstość występowania: często	Częstość występowania: niezbyt często	Częstość nieznana
Zaburzenia endokrynologiczne	-	Niedoczynność tarczycy ^a	-	-
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Zmniejszenie łaknienia	-	-	-
Zaburzenia psychiczne	Zaburzenia i zakłócenia snu ^b	Zaburzenie psychiatryczne ^c Lęk ^d Depresja ^e Omamy ^f	-	-
Zaburzenia układu nerwowego	Zawroty głowy Ból głowy ^g	Niedoczulica Drżenie mięśni	Letarg	-
Zaburzenia serca	-	Blok przedsionkowo-komorowy I stopnia Skurcze dodatkowe komorowe Kołatanie serca	-	-
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	-	Podrażnienie gardła	-	-
Zaburzenia żołądka i jelit	Nudności Wymioty Zapalenie żołądka ^h	Niestrawność	-	-
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	-	Oslabienie mięśni Skurcze mięśni	-	-
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	-	Ból w klatce piersiowej	-	Paradoksalna reakcja na lek
Badania diagnostyczne	-	Zwiększenie stężenia kortyzolu we krwi ⁱ Wydłużenie odstępu QT w EKG	-	-

Terminy dotyczące zdarzeń oznaczających to samo pojęcie lub stan medyczny zostały zebrane łącznie i zgłoszone jako pojedyncze działanie niepożądane w tabeli „Działania niepożądane delamanidu”.

Preferowane terminy faktycznie zgłaszane w badaniach klinicznych z podwójnie ślepą próbą i przyczyniające się do wystąpienia odpowiednich działań niepożądanych leku są podane w nawiasach, jak wymieniono poniżej:

a. Niedoczynność tarczycy (niedoczynność tarczycy, pierwotna niedoczynność tarczycy)

b. Zaburzenia i zakłócenia snu (bezsenność początkowa, bezsenność, zaburzenia snu, koszmary)

- c. Zaburzenie psychotyczne (ostra psychoza, zaburzenie psychotyczne, psychoza reaktywna, zaburzenie psychotyczne wywołane substancjami)
- d. Lęk (lęk, zaburzenie lękowe, zaburzenie lękowe uogólnione)
- e. Depresja (zaburzenie przystosowawcze z obniżonym nastrojem, obniżony nastrój, depresja, duża depresja, mieszane zaburzenia lękowe i depresyjne, uporczywe zaburzenie depresyjne, zaburzenie schizoafektywne typu depresyjnego)
- f. Omamy (omamy; omamy słuchowe; omamy wzrokowe; omamy dotykowe; omamy mieszane; omamy hipnopompiczne; omamy hipnagogiczne)
- g. Ból głowy (dyskomfort głowy, ból głowy, migrena, ból zatokowy, napięciowy ból głowy, naczyniowy ból głowy)
- h. Zapalenie żołądka (przewlekłe zapalenie żołądka, zapalenie żołądka, nadżerkowe zapalenie żołądka)
- i. Zwiększenie stężenia kortyzolu we krwi (zespół Cushinga, nadczynność kory nadnerczy, zwiększenie stężenia kortyzolu we krwi)

Opis wybranych działań niepożądanych

Wydłużenie odstępu QT w EKG

U pacjentów otrzymujących całkowitą dawkę dobową delamanidu wynoszącą 200 mg podczas badań II i III fazy, średnie skorygowane wobec placebo zwiększenie QTcF od pomiaru początkowego wynosiło odpowiednio 4,7 - 7,6 ms po jednym miesiącu i 5,3 ms - 12,1 ms po dwóch miesiącach. Częstość występowania odstępu QTcF > 500 ms wynosiła 0,6% (1/161) - 2,1% (7/341) u pacjentów otrzymujących całkowitą dawkę dobową delamanidu wynoszącą 200 mg, w porównaniu do 0% (0/160) - 1,2% (2/170) u pacjentów w grupie otrzymującej placebo w skojarzeniu z OBR. Natomiast częstość występowania zmiany odstępu QTcF od pomiaru początkowego wynoszącej > 60 ms wynosiła 3,1% (5/161) - 10,3% (35/341) u pacjentów otrzymujących łączną dawkę dobową delamanidu wynoszącą 200 mg w porównaniu do 0% (0/160) - 7,1% (12/170) u pacjentów otrzymujących placebo.

Kołatanie serca

U pacjentów otrzymujących delamanid w skojarzeniu z OBR w fazie II i III badań częstość występowania wynosiła 7,9% (kategoria częstości: często) w porównaniu do 6,7% u pacjentów otrzymujących placebo w skojarzeniu z OBR.

Dzieci i młodzież

Na podstawie badania (patrz punkt 5.1) u 37 pacjentów należących do populacji dzieci i młodzieży w wieku od 0 do 17 lat, częstość, typ i nasilenie działań niepożądanych u dzieci będą podobne, jak u dorosłych.

Przypadki omamów zgłaszano głównie w populacji dzieci i młodzieży po wprowadzeniu leku do obrotu. W badaniach klinicznych omamy występowały często u dzieci (5,4%) i dorosłych (1%). Przypadki koszmarów zgłaszano głównie w populacji dzieci i młodzieży po wprowadzeniu leku do obrotu.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

4.9 Przedawkowanie

W badaniach klinicznych nie zaobserwowano żadnego przypadku przedawkowania delamanidu. Dodatkowe dane kliniczne wykazały jednak, że u pacjentów otrzymujących 200 mg dwa razy na dobę, czyli łącznie 400 mg delamanidu na dobę, ogólny profil bezpieczeństwa jest porównywalny do profilu bezpieczeństwa obserwowanego u pacjentów przyjmujących zalecaną dawkę 100 mg dwa razy na dobę. Z drugiej strony niektóre reakcje obserwowano częściej, a tempo wydłużania odstępu QT wzrastało w sposób zależny od dawki. Leczenie przedawkowania powinno obejmować natychmiastowe wdrożenie działań powodujących usunięcie delamanidu z przewodu pokarmowego i odpowiednie postępowanie podtrzymujące w razie potrzeby. Należy często monitorować EKG.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwmykobakteryjne, leki stosowane w leczeniu gruźlicy; kod ATC: J04AK06.

Mechanizm działania

Farmakologiczny mechanizm działania delamanidu polega na hamowaniu syntezy elementów ściany komórkowej bakterii, kwasu metoksymikolowego i ketomikolowego. Zidentyfikowane metabolity delamanidu nie wykazują działania przeciwmykobakteryjnego.

Aktywność wobec konkretnych patogenów

Delamanid w warunkach *in vitro* nie wykazuje żadnej aktywności wobec gatunków bakterii innych niż mykobakterie.

Oporność

Sugeruje się, że mutacja jednego z 5 genów kodujących koenzym F420 odpowiada za powstawanie mechanizmu oporności mykobakterii na delamanid. Częstość występowania spontanicznej oporności mykobakterii na delamanid w warunkach *in vitro* jest podobna do spontanicznej oporności obserwowanej dla izoniazydu i większa niż dla ryfampicyny. Udokumentowano rozwijanie się oporności na delamanid podczas leczenia (patrz punkt 4.4). Delamanid nie wykazuje oporności krzyżowej z żadnym z obecnie stosowanych przeciwgruźliczych produktów leczniczych z wyjątkiem pretomanidu. Badania *in vitro* wykazały oporność krzyżową z pretomanidem. Prawdopodobnie jest to spowodowane tym, że aktywacja delamanidu i pretomanidu odbywa się za pośrednictwem tego samego szlaku.

Wartości graniczne badania wrażliwości

Kryteria interpretacyjne MIC (minimalnego stężenia hamującego) dla badania wrażliwości zostały ustanowione przez *European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing* (EUCAST) dla delamanidu. Są one wymienione tutaj:

https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints_en.xlsx

Dane z badań klinicznych

Delamanid oceniano podczas dwóch badań prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby, z grupą kontrolną otrzymującą placebo, obejmujących leczenie MDR-TB. Analizy konwersji posiewu płwociny (ang. *Sputum culture conversion*, SCC) przeprowadzono w zmodyfikowanej populacji zgodnej z zaplanowanym leczeniem, u której występował dodatni wynik posiewu na początku badania, a izolat wykazywał oporność na izoniazyd i ryfampicynę, tj. populacji z MDR-TB.

Podczas pierwszego badania (badanie 204), 64/141 (45,4%) pacjentów zrandomizowanych do grupy otrzymującej delamanid w dawce 100 mg dwa razy na dobę w skojarzeniu z OBR i 37/125 (29,6%) pacjentów zrandomizowanych do grupy otrzymującej placebo (PLC) w skojarzeniu z OBR, osiągnęło wartość dwumiesięcznego wskaźnika konwersji (SCC), tj. od wzrostu *Mycobacterium tuberculosis* w posiewie płwociny do braku wzrostu przez pierwsze dwa miesiące i taki wynik utrzymywał się przez jeden dodatkowy miesiąc ($p = 0,0083$). Czas do osiągnięcia SCC w przypadku pacjentów zrandomizowanych do grupy otrzymującej dawkę 100 mg dwa razy na dobę również okazał się krótszy niż w przypadku pacjentów zrandomizowanych do grupy otrzymującej placebo w skojarzeniu z OBR ($p = 0,0056$).

Podczas drugiego badania (badanie 213), delamanid podawano doustnie w dawce 100 mg dwa razy na dobę jako leczenie dodatkowe oprócz OBR przez dwa miesiące, a następnie w dawce 200 mg raz na dobę przez cztery miesiące. Mediana czasu do osiągnięcia SCC wynosiła 51 dni w grupie pacjentów otrzymujących delamanid w skojarzeniu z OBR w porównaniu do 57 dni w grupie pacjentów otrzymujących PLC w skojarzeniu z OBR ($p = 0,0562$ przy użyciu zmodyfikowanej modyfikacji Gehana Peto-Peto ze stratyfikacją testu sumy rang Wilcozona). Odsetek pacjentów, którzy osiągnęli SCC (konwersja posiewu płwociny) po 6-miesięcznym okresie leczenia wynosiła 87,6% (198/226) w grupie otrzymującej delamanid w skojarzeniu z OBR w porównaniu do 86,1% (87/101) w grupie placebo w skojarzeniu z OBR ($p = 0,7131$).

W analizie głównej wszystkie brakujące wyniki posiewów do czasu uzyskania SCC uznano za dodatnie. Przeprowadzono dwie analizy wrażliwości - analizę metodą ostatniej obserwacji przeniesionej dalej (ang. last-observation-carried-forward, LOCF) oraz analizę metodą „bookending” (wymagającą, aby w poprzednim i kolejnym posiewie obserwowano ujemny wynik, aby można było przypisać wynik ujemny, w przeciwnym razie przypisywano wynik dodatni). Obie analizy wykazały 13-dniowe skrócenie czasu do uzyskania SCC w grupie otrzymującej delamanid w skojarzeniu z OBR ($p = 0,0281$ w przypadku LOCF i $p = 0,0052$ w przypadku „bookending”).

Oporność na delamanid (określoną jako $MIC \geq 0,2 \mu\text{g/mL}$) obserwowano w początkowym pomiarze u 2 spośród 316 pacjentów w badaniu 204 oraz u 2 spośród 511 pacjentów w badaniu 213 [4 spośród 827 pacjentów (0,48%)]. Oporność na delamanid pojawiła się u 4 spośród 341 pacjentów (1,2%) zrandomizowanych do grupy otrzymującej delamanid przez 6 miesięcy w badaniu 213. Ci czterej pacjenci otrzymywali dwa inne produkty lecznicze oprócz delamanidu.

Dzieci i młodzież

Farmakokinetykę, bezpieczeństwo stosowania i skuteczność delamanidu w połączeniu ze schematem podstawowym (BR) oceniano w badaniu 242-12 -232 (10-dniowa farmakokinetyka), a następnie w badaniu -233 (farmakokinetyka, skuteczność i bezpieczeństwo stosowania), obydwa badania były badaniami otwartymi z jedną grupą pacjentów, w których uczestniczyło 37 pacjentów, u których średnia wieku wynosiła 4,55 roku (zakres od 0,78 do 17,60 roku), 25 (67,6%) było rasy azjatyckiej, a 19 (51,4%) było płci żeńskiej.

Pacjenci należący do populacji dzieci i młodzieży zostali włączeni do czterech grup:

Grupa I: od 12 do 17 lat (7 pacjentów), grupa II: od 6 do 11 lat (6 pacjentów), grupa III: od 3 do 5 lat (12 pacjentów) i grupa IV: od 0 do 2 lat (12 pacjentów). Całkowita średnia początkowa masa ciała u uczestników badania wynosiła 19,5 kg, a w grupach I, II, III i IV średnia masa ciała wynosiła odpowiednio 38,4, 25,1, 14,8 i 10,3 kg.

U pacjentów potwierdzono zakażenie lub istniało prawdopodobieństwo zakażenia MDR-TB i mieli oni ukończyć 26-tygodniowe leczenie delamanidem + OBR, a następnie OBR w monoterapii zgodnie z zaleceniem WHO. Pacjenci w grupach I i II otrzymali tabletki do sporządzania zawiesiny doustnej. Dawka delamanidu w grupie I wynosiła 100 mg dwa razy na dobę, a w grupie II wynosiła 50 mg dwa razy na dobę. Podawane dawki były większe niż obecnie zalecana dawka u dzieci i młodzieży wyznaczana na podstawie masy ciała. Pacjenci w grupach III i IV otrzymali tabletki do sporządzania

zawiesiny doustnej. Ta postać produktu leczniczego dla dzieci nie jest biorównoważna z tabletkami powlekаныmi. Pacjenci z grupy III otrzymywali dawkę 25 mg dwa razy na dobę, a pacjenci z grupy IV otrzymywali dawkę od 10 mg dwa razy na dobę do 5 mg raz na dobę zależnie od masy ciała. Dawki podawane w grupie IV były mniejsze niż obecnie zalecane dawki dla dzieci i młodzieży wyznaczane na podstawie masy ciała.

Przeprowadzono analizę farmakokinetyczną populacji na podstawie danych z 2 badań klinicznych z udziałem dzieci w celu określenia dawek u dzieci, które zapewniłyby ekspozycję na delamanid podobną do ekspozycji obserwowanych u dorosłych pacjentów z MDR-TB. Dane dotyczące dzieci o masie ciała poniżej 10 kg były zbyt ograniczone, aby umożliwić określenie dawki dla tej populacji pacjentów.

Ten produkt leczniczy został dopuszczony do obrotu zgodnie z procedurą dopuszczenia warunkowego. Oznacza to, że oczekiwane są dalsze dowody świadczące o korzyści ze stosowania produktu leczniczego.

Europejska Agencja Leków dokona, co najmniej raz do roku, przeglądu nowych informacji o tym produkcie leczniczym i, w razie konieczności, ChPL zostanie zaktualizowana.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Biodostępność doustnie podanego delamanidu poprawia się po podaniu ze standardowym posiłkiem około 2,7-krotnie, w porównaniu do jego biodostępności po podaniu na czczo. Maksymalne stężenia produktu leczniczego w osoczu są osiągane w ciągu około 4 godzin po podaniu, niezależnie od przyjmowanych posiłków.

Dystrybucja

Delamanid wiąże się w znacznym stopniu ze wszystkimi białkami osocza, osiągając wiązanie z białkiem całkowitym $\geq 99,5\%$. Delamanid ma dużą pozorną objętość dystrybucji (V_z/F 2 100 L).

Metabolizm

Delamanid jest metabolizowany głównie w osoczu przez albuminy oraz - w mniejszym stopniu - przez CYP3A4. Nie określono jeszcze dokładnie pełnego profilu metabolizmu delamanidu. Istnieje możliwość wystąpienia interakcji z innymi jednocześnie podawanymi produktami leczniczymi w razie wykrycia aktualnie nieznanymi, istotnymi metabolitów. Zidentyfikowane metabolity nie wykazują żadnej aktywności przeciwmikobakteryjnej, ale niektóre z nich - głównie DM-6705 - przyczyniają się do wydłużenia odstępu QTc. Stężenie zidentyfikowanych metabolitów zwiększa się progresywnie, aż do osiągnięcia stanu stacjonarnego po upływie od 6 do 10 tygodni.

Eliminacja

Delamanid jest usuwany z osocza przy $t_{1/2}$ wynoszącym od 30 do 38 godzin. Delamanid nie jest wydalany z moczem.

Liniowość lub nieliniowość

Ekspozycja na delamanid w osoczu zwiększa się w mniejszym stopniu niż proporcjonalnie do zwiększenia dawki.

Specjalne populacje

Dzieci i młodzież

Podczas leczenia zalecanymi dawkami delamanidu u młodzieży i dzieci o masie ciała co najmniej 10 kg (patrz punkt 4.2), uzyskano podobne narażenie w osoczu jak u dorosłych.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

Mniej niż 5% podanej doustnej dawki delamanidu jest odzyskiwane z moczem. Wydaje się, że łagodne zaburzenia czynności nerek ($50 \text{ mL/min} < \text{klirens kreatyniny (CrCLN)} < 80 \text{ mL/min}$) nie wpływają na ekspozycję na delamanid. W związku z tym nie ma konieczności dostosowania dawki u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek. Nie wiadomo, czy delamanid i jego metabolity można w znaczącym stopniu usunąć z organizmu drogą hemodializy lub dializy otrzewnowej.

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

Nie ma konieczności dostosowania dawki u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby. Nie zaleca się stosowania delamanidu u pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby.

Pacjenci w podeszłym wieku ($\geq 65 \text{ lat}$)

Do badań klinicznych nie włączono żadnego pacjenta w wieku $\geq 65 \text{ lat}$.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne, wynikające z konwencjonalnych badań genotoksyczności oraz potencjalnego działania rakotwórczego, nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla człowieka. Delamanid i (lub) jego metabolity mogą wpływać na repolaryzację serca przez blokadę kanałów potasowych hERG. W badaniach toksyczności po podaniu wielokrotnym u psów, zaobserwowano piankowate makrofagi w tkance chłonnej w różnych narządach. Wykazano, że obserwacja ta była częściowo odwracalna; jej znaczenie kliniczne jest nieznane. W badaniach toksyczności po podaniu wielokrotnym u królików wykazano hamujące działanie delamanidu i (lub) jego metabolitów na zależne od witaminy K krzepnięcie krwi. W badaniach reprodukcji u królików, wykazano działanie toksyczne na zarodki i płody, w dawkach toksycznych dla matki. Dane farmakokinetyczne dotyczące zwierząt, wskazują na przenikanie delamanidu i (lub) jego metabolitów do mleka. U karmiących samic szczura wartość C_{max} delamanidu w mleku była 4-krotnie większa od wartości C_{max} delamanidu we krwi. W badaniach toksyczności u młodych szczurów wszystkie działania związane z leczeniem delamanidem były zgodne z wynikami obserwowanymi u dorosłych zwierząt.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki

Ftalan hypromelozy

Powidon

all-*rac*- α -Tokoferol

Celuloza mikrokrystaliczna

Karboksymetyloskrobia sodowa (typ A)

Karmeloza wapniowa

Krzemionka koloidalna uwodniona

Magnezu stearynian

Laktoza jednowodna

Otoczka tabletki

Hypromeloza

Makrogol 8000

Tytanu dwutlenek

Talk
Żelaza tlenek żółty (E172)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

5 lat

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blister aluminium/aluminium:
48 tabletek.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/13/875/004

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 28 kwietnia 2014
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 26 lutego 2024 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane - patrz punkt 4.8.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Deltyba 25 mg tabletki do sporządzania zawiesiny doustnej

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletka do sporządzania zawiesiny doustnej zawiera 25 mg delamanidu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka do sporządzania zawiesiny doustnej

Okrągła, biała lub biaława tabletka do sporządzania zawiesiny doustnej o średnicy 11 mm, z wytłoczonym napisem „DLM” i „25” po jednej stronie.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt Deltyba jest wskazany do stosowania w ramach leczenia skojarzonego wielolekoopornej gruźlicy płuc (ang. *multi-drug resistant tuberculosis*; MDR-TB) u dorosłych pacjentów, młodzieży, dzieci i niemowląt o masie ciała co najmniej 10 kg, gdy ze względu na brak tolerancji lub oporność nie da się zastosować innego schematu leczenia (patrz punkty 4.2, 4.4 i 5.1).

Należy wziąć pod uwagę oficjalne wytyczne dotyczące właściwego stosowania leków przeciwbakteryjnych.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie delamanidem powinno być rozpoczynane i monitorowane wyłącznie przez lekarza doświadczonego w leczeniu zakażeń, spowodowanych przez szczepy *Mycobacterium tuberculosis* oporne na wiele leków.

Delamanid musi być zawsze podawany w ramach leczenia skojarzonego wielolekoopornej gruźlicy (MDR-TB) (patrz punkty 4.4 i 5.1). Leczenie skojarzone należy kontynuować po zakończeniu 24-tygodniowego okresu leczenia delamanidem, zgodnie z wytycznymi WHO.

Zaleca się podawanie delamanidu w ramach bezpośrednio nadzorowanej terapii (ang. *directly observed therapy*; DOT).

Dawkowanie

Dorośli

W przypadku dorosłych zaleca się stosowanie tabletek powlekanych. Patrz ChPL Deltyba 50 mg tabletki powlekane.

Dzieci, niemowlęta i młodzież

Młodzież i dzieci o masie ciała

- od ≥ 10 kg do < 20 kg: zalecana dawka wynosi 25 mg dwa razy na dobę przez 24 tygodnie
- od ≥ 20 kg do < 30 kg: zalecana dawka wynosi 50 mg rano i 25 mg wieczorem przez 24 tygodnie

W przypadku masy ciała wynoszącej 30 kg lub więcej patrz ChPL Deltyba 50 mg tabletki powlekane.

Pacjenci w podeszłym wieku (w wieku ponad 65 lat)

Nie ma dostępnych danych na temat stosowania u pacjentów w podeszłym wieku. W przypadku dorosłych patrz ChPL Deltyba 50 mg tabletki powlekane.

Zaburzenia czynności nerek

Nie ma konieczności dostosowania dawki u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek. Nie ma danych dotyczących stosowania delamanidu u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek i nie zaleca się jego stosowania u takich pacjentów (patrz punkty 4.4 i 5.2).

Zaburzenia czynności wątroby

Nie ma konieczności dostosowania dawki u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby. Nie zaleca się stosowania delamanidu u pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkty 4.4 i 5.2).

Dzieci i młodzież

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Deltyba u dzieci o masie ciała poniżej 10 kg. Aktualne dane przedstawiono w punkcie 4.8, 5.1 i 5.2, ale brak zaleceń dotyczących dawkowania.

Sposób podawania

Podanie doustne.

Delamanid należy przyjmować razem z posiłkiem.

Tabletki do sporządzania zawiesiny doustnej muszą być rozpuszczone w wodzie przy użyciu od 10 do 15 mL wody na tabletkę do sporządzania zawiesiny doustnej 25 mg, a przygotowana w ten sposób biaława zawiesina musi zostać niezwłocznie wypita. Następnie należy dodać do szklanki lub kubka od 10 do 15 mL wody na jedną tabletkę do sporządzania zawiesiny doustnej, aby zapewnić, że potencjalna pozostała zawiesina została rozpuszczona i powstała zawiesina również musi zostać wypita.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Stężenie albumin w surowicy $< 2,8$ g/dL (stosowanie u pacjentów ze stężeniem albumin w surowicy $\geq 2,8$ g/dL, patrz punkt 4.4).
- Jednoczesne stosowanie produktów leczniczych o silnym działaniu indukującym CYP3A4 (np. karbamazepina).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Nie ma danych dotyczących stosowania delamanidu dłużej niż przez kolejne 24 tygodnie, (patrz

punkt 4.2).

Nie ma danych klinicznych dotyczących stosowania delamanidu w leczeniu:

- gruźlicy pozapłucnej (np. ośrodkowego układu nerwowego, kości),
- zakażeń mykobakteriami innymi niż mykobakterie należące do grupy *M. tuberculosis complex*,
- utajonego zakażenia *M. tuberculosis*.

Nie ma danych klinicznych dotyczących stosowania delamanidu w ramach skojarzonego leczenia zakażeń szczepami *M. tuberculosis* wrażliwymi na leki.

Oporność na delamanid

Aby zapobiec wystąpieniu oporności na delamanid, delamanid musi być stosowany w skojarzonym leczeniu MDR-TB, zgodnym z wytycznymi WHO.

Wydłużenie odstępu QT

U pacjentów leczonych delamanidem obserwowano wydłużenie odstępu QT. Wydłużenie to zwiększa się powoli w czasie od 6 do 10 pierwszych tygodni leczenia, a następnie nie zmienia się. Wydłużenie odstępu QT jest bardzo mocno skorelowane z głównym metabolitem delamanidu DM-6705.

Albuminy osoczowe oraz CYP3A4 regulują, odpowiednio, wytwarzanie i metabolizm DM-6705 (patrz poniżej „Zalecenia szczególne”).

Zalecenia ogólne

Zaleca się wykonanie elektrokardiogramu (EKG) przed rozpoczęciem leczenia, a następnie co miesiąc przez cały cykl leczenia delamanidem. W razie zaobserwowania QTcF > 500 ms przed podaniem pierwszej dawki delamanidu lub podczas leczenia delamanidem, nie należy rozpoczynać leczenia lub należy przerwać leczenie delamanidem. Jeżeli podczas leczenia delamanidem odstęp QTc przekroczy wartości 450 ms u mężczyzn i 470 ms u kobiet, u takich pacjentów należy częściej monitorować EKG. Zaleca się także oznaczenie stężenia elektrolitów (np. potasu) w surowicy przed rozpoczęciem leczenia i skorygowanie ewentualnych nieprawidłowości.

Zalecenia szczególne

Czynniki ryzyka chorób serca

Nie należy rozpoczynać leczenia delamanidem u pacjentów z poniższymi czynnikami ryzyka, chyba że możliwe korzyści z leczenia delamanidem przeważają nad potencjalnymi zagrożeniami. U takich pacjentów należy przez cały okres leczenia delamanidem bardzo często monitorować EKG.

- Rozpoznane wrodzone wydłużenie odstępu QTc lub jakiegokolwiek stan kliniczny o którym wiadomo, że powoduje wydłużenie odstępu QTc lub QTc > 500 ms.
- Objawowe zaburzenia rytmu serca w wywiadzie lub znacząca klinicznie bradykardia.
- Każda choroba predysponująca do zaburzeń rytmu serca, jak ciężkie nadciśnienie tętnicze, przerost lewej komory (w tym kardiomiopatia przerostowa) lub zastoinowa niewydolność serca z towarzyszącym zmniejszeniem lewokomorowej frakcji wyrzutowej.
- Zaburzenia elektrolitowe, zwłaszcza hipokaliemia, hipokalcemia lub hipomagnezemia.
- Przyjmowanie produktów leczniczych, o których wiadomo, że wydłużają odstęp QTc.

Obejmują one między innymi poniższe:

- leki przeciwarytmiczne (np. amiodaron, dyzopiramid, dofetylid, ibutyliid, prokainamid, chinidyna, hydrochinidyna, sotalol);
- neuroleptyki (np. pochodne fenotiazyny, sertyndol, sultopryd, chloropromazyna, haloperydol, mezorydazyna, pimozyd lub tiorydazyna), leki przeciwdepresyjne;
- niektóre leki przeciwdrobnoustrojowe, w tym:
 - antybiotyki makrolidowe (np. erytromycyna, klarytromycyna),
 - moksyflokscyna, sparflokscyna (stosowanie z innymi fluorochinolonami, patrz punkt 4.4),

- bedakilina,
- triazolowe leki przeciwgrzybicze,
- pentamidyna,
- sakwinawir;
- określone leki przeciwhistaminowe bez działania uspokajającego (np. terfenadyna, astemizol, mizolastyna);
- określone leki przeciwmalaryczne, które mogą wydłużać odstęp QT (np. halofantryna, chinina, chlorochina, artemizyna/amodiachina, dihydroartemizyna/piperachina);
- cyzapryd, droperydol, domperidon, beprydyl, difemanyl, probukol, lewometadyl, metadon, alkaloidy barwinka, trójtlenek arsenu.

Hipoalbuminemia

W badaniu klinicznym występowanie hipoalbuminemii zwiększało ryzyko wydłużenia odstępu QTc u pacjentów leczonych delamanidem. Delamanid jest przeciwwskazany u pacjentów ze stężeniem albumin < 2,8 g/dL (patrz punkt 4.3). U pacjentów rozpoczynających leczenie delamanidem przy stężeniu albumin w surowicy < 3,4 g/dL, lub u których podczas leczenia nastąpiło zmniejszenie stężenia albumin w surowicy do wartości z tego zakresu, należy przez cały czas leczenia delamanidem bardzo często monitorować EKG.

Jednoczesne stosowanie z silnymi inhibitorami CYP3A4

Jednoczesne stosowanie delamanidu z silnym inhibitorem CYP3A4 (lopinawir/rytonawir) było związane z większą o 30% ekspozycją na metabolit DM-6705 wydłużający odstęp QTc. W związku z tym, jeżeli jednoczesne stosowanie delamanidu z jakimkolwiek silnym inhibitorem CYP3A4 zostanie uznane za niezbędne, zaleca się przez cały czas leczenia delamanidem bardzo częste monitorowanie EKG.

Jednoczesne stosowanie delamanidu z chinolonami

Wszystkie przypadki wydłużenia QTcF ponad 60 ms były związane z jednoczesnym stosowaniem fluorochinolonów. W związku z tym, jeżeli w celu uzyskania odpowiedniego schematu leczenia MDR-TB jednoczesne ich stosowanie jest uważane za niezbędne, zaleca się przez cały czas leczenia delamanidem bardzo częste monitorowanie EKG.

Zaburzenia czynności wątroby

Nie zaleca się stosowania produktu Deltyba u pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkty 4.2 i 5.2).

Zaburzenia czynności nerek

Nie ma danych dotyczących stosowania delamanidu u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek i nie zaleca się jego stosowania u takich pacjentów (patrz punkty 4.2 i 5.2).

Paradoksalna reakcja na lek

Po wprowadzeniu produktu leczniczego Deltyba do obrotu zgłaszano przypadki paradoksalnej reakcji na lek (kliniczne lub radiologiczne pogorszenie istniejących zmian chorobowych lub rozwinięcie się nowych zmian chorobowych u pacjenta, u którego wcześniej wykazano poprawę dzięki odpowiedniemu leczeniu przeciwmikobakteryjnemu). Paradoksalne reakcje na lek są często przemijające i nie powinny być błędnie interpretowane jako brak reakcji na leczenie. W przypadku podejrzenia odpowiedzi paradoksalnej zaleca się kontynuowanie planowanego leczenia skojarzonego i w razie potrzeby należy rozpocząć leczenie objawowe w celu stłumienia nadmiernej reakcji immunologicznej (patrz punkt 4.8).

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Wpływ innych produktów leczniczych na delamanid

Leki indukujące cytochrom P450 3A4

Badania kliniczne interakcji z innymi lekami obejmujące zdrowych ochotników, wykazały zmniejszenie ekspozycji na delamanid maksymalnie o 45% po 15 dniach jednoczesnego podawania leku silnie indukującego cytochrom P450 (CYP) 3A4 (300 mg ryfampicyny na dobę) i delamanidu (200 mg na dobę). Nie zaobserwowano klinicznie znaczącego zmniejszenia ekspozycji na delamanid podczas stosowania leku słabo indukującego - efawirenzu, w dawce 600 mg na dobę przez 10 dni, w skojarzeniu z delamanidem w dawce 100 mg dwa razy na dobę.

Produkty lecznicze przeciwko HIV

W badaniach klinicznych interakcji delamanidu z innymi lekami obejmujących zdrowych ochotników podawano delamanid (100 mg dwa razy na dobę) sam oraz z dysoprosyłu tenofowirem (245 mg na dobę), lub lopinawirem/rytonawirem (400/100 mg na dobę) przez 14 dni, i z efawirenzem (600 mg na dobę) przez 10 dni. Ekspozycja na delamanid nie zmieniła się (różnica < 25%) podczas podawania delamanidu z takimi produktami leczniczymi przeciwko HIV, jak dysoprosyłu tenofowir i efawirenz, lecz była nieznacznie zwiększona podczas podawania delamanidu w skojarzeniu z produktami leczniczymi przeciwko HIV zawierającymi lopinawir/rytonawir.

Wpływ delamanidu na inne produkty lecznicze

Badania *in-vitro* wykazały, że delamanid nie hamuje izoenzymów CYP450.

Badania *in-vitro* wykazały, że delamanid i jego metabolity nie mają żadnego wpływu na transportery MDRL(p-gp), BCRP, OATP1, OATP3, OCT1, OCT2, OATP1B1, OATP1B3 i BSEP w stężeniach od około 5 do 20 krotnie większych od C_{max} w stanie stacjonarnym. Jednakże, ponieważ ich stężenia w jelitach teoretycznie mogą być znacznie większe niż te wielokrotności C_{max} , możliwe jest, że delamanid będzie wywierać wpływ na te transportery.

Produkty lecznicze przeciwgruźlicze

W badaniu klinicznym interakcji z innymi lekami, obejmującym zdrowych ochotników podawano delamanid (200 mg na dobę) sam oraz z ryfampicyną/izoniazydem/pirazynamidem (300 mg/720 mg/1 800 mg na dobę) lub etambutolem (1 100 mg na dobę) przez 15 dni. Nie miało to wpływu na ekspozycję na jednocześnie podawane leki przeciwgruźlicze (ryfampicynę [R]/ izoniazyd [H]/ pirazynamid [Z]). Jednoczesne podawanie etambutolu z delamanidem, znacząco zwiększyło (o około 25%) stężenie etambutolu w osoczu w stanie stacjonarnym; kliniczne znaczenie tej obserwacji jest nieznane.

Produkty lecznicze przeciwko HIV

W badaniu klinicznym interakcji z innymi lekami obejmującym zdrowych ochotników podawano delamanid (100 mg dwa razy na dobę) sam oraz z dysoprosyłu tenofowirem (245 mg na dobę) lub lopinawirem/rytonawirem (400/100 mg na dobę) przez 14 dni, oraz z efawirenzem (600 mg na dobę) przez 10 dni. Delamanid podawany w skojarzeniu z lekami przeciwko HIV (dysoprosyłu tenofowirem, lopinawirem/rytonawirem i efawirenzem) nie miał wpływu na ekspozycję na te produkty lecznicze.

Produkty lecznicze o potencjalnym działaniu wydłużającym odstęp QTc

Należy zachować ostrożność podczas stosowania delamanidu u pacjentów już otrzymujących produkty lecznicze wydłużające odstęp QT (patrz punkt 4.4). Nie badano jednoczesnego podawania moksyflokscyny i delamanidu u pacjentów z MDR-TB. Nie zaleca się stosowania moksyflokscyny u pacjentów leczonych delamanidem.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak danych lub istnieją tylko ograniczone dane dotyczące stosowania delamanidu u kobiet w okresie ciąży.

Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3).

Produkt Deltyba nie jest zalecany do stosowania w okresie ciąży oraz u kobiet w wieku rozrodczym niestosujących skutecznej metody antykoncepcji.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy delamanid lub jego metabolity przenikają do mleka ludzkiego. Na podstawie dostępnych danych farmakokinetycznych/toksykologicznych dotyczących zwierząt stwierdzono przenikanie delamanidu i (lub) jego metabolitów do mleka (szczegóły patrz punkt 5.3). Nie można wykluczyć zagrożenia dla noworodków/dzieci. Zaleca się, aby kobiety nie karmiły piersią podczas leczenia produktem Deltyba.

Płodność

Produkt Deltyba nie miał żadnego wpływu na płodność samic i samców zwierząt (patrz punkt 5.3). Brak danych klinicznych dotyczących wpływu delamanidu na płodność u ludzi.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Oczekuje się, że produkt leczniczy Deltyba będzie miał umiarkowany wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Należy odradzić pacjentom prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn w razie wystąpienia jakichkolwiek działań niepożądanych, które mogą zaburzać zdolność wykonywania tych czynności (np. bardzo często występuje ból głowy i często drżenie mięśni).

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Działania niepożądane obserwowane najczęściej (tj. częstość występowania > 10%) u pacjentów leczonych delamanidem w skojarzeniu z optymalnym schematem leczenia podstawowego (ang. *Optimised Background Regimen*, OBR) to nudności (32,9%), wymioty (29,9%), bóle głowy (28,4%), zaburzenia i zakłócenia snu (28,2%), zawroty głowy (22,4%), zapalenie żołądka (15,9%) i zmniejszenie łaknienia (13,1%).

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Wykaz działań niepożądanych i częstości ich występowania oparto na wynikach 2 badań klinicznych prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby z grupą kontrolną otrzymującą placebo i zgłoszeniach spontanicznych. Działania niepożądane wymienione są według klasyfikacji układów i narządów MedDRA oraz preferowanego terminu. Działania niepożądane w obrębie każdej grupy układów i narządów wymieniono zgodnie z częstością występowania: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$) oraz nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającą się ciężkością.

Tabela: Działania niepożądane delamanidu

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość występowania: bardzo często	Częstość występowania: często	Częstość występowania: niezbyt często	Częstość nieznana
Zaburzenia endokrynologiczne	-	Niedoczynność tarczycy ^a	-	-
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Zmniejszenie łaknienia	-	-	-
Zaburzenia psychiczne	Zaburzenia i zakłócenia snu ^b	Zaburzenie psychiatryczne ^c Lęk ^d Depresja ^e Omamy ^f	-	-
Zaburzenia układu nerwowego	Zawroty głowy Ból głowy ^g	Niedoczulica Drżenie mięśni	Letarg	-
Zaburzenia serca	-	Blok przedsionkowo-komorowy I stopnia Skurcze dodatkowe komorowe Kołatanie serca	-	-
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	-	Podrażnienie gardła	-	-
Zaburzenia żołądka i jelit	Nudności Wymioty Zapalenie żołądka ^h	Niestrawność	-	-
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	-	Oslabienie mięśni Skurcze mięśni	-	-
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	-	Ból w klatce piersiowej	-	Paradoksalna reakcja na lek
Badania diagnostyczne	-	Zwiększenie stężenia kortyzolu we krwi ⁱ Wydłużenie odstępu QT w EKG	-	-

Terminy dotyczące zdarzeń oznaczających to samo pojęcie lub stan medyczny zostały zebrane łącznie i zgłoszone jako pojedyncze działania niepożądane w tabeli „Działania niepożądane delamanidu”. Preferowane terminy faktycznie zgłaszane w badaniach klinicznych z podwójnie ślepą próbą i przyczyniające się do wystąpienia odpowiednich działań niepożądanych leku są podane w nawiasach, jak wymieniono poniżej:

a. Niedoczynność tarczycy (niedoczynność tarczycy, pierwotna niedoczynność tarczycy)

b. Zaburzenia i zakłócenia snu (bezsenność początkowa, bezsenność, zaburzenia snu, koszmary)

- c. Zaburzenie psychotyczne (ostra psychoza, zaburzenie psychotyczne, psychoza reaktywna, zaburzenie psychotyczne wywołane substancjami)
- d. Lęk (lęk, zaburzenie lękowe, zaburzenie lękowe uogólnione)
- e. Depresja (zaburzenie przystosowawcze z obniżonym nastrojem, obniżony nastrój, depresja, duża depresja, mieszane zaburzenia lękowe i depresyjne, uporczywe zaburzenie depresyjne, zaburzenie schizoafektywne typu depresyjnego)
- f. Omamy (omamy; omamy słuchowe; omamy wzrokowe; omamy dotykowe; omamy mieszane; omamy hipnopompiczne; omamy hipnagogiczne)
- g. Ból głowy (dyskomfort głowy, ból głowy, migrena, ból zatokowy, napięciowy ból głowy, naczyniowy ból głowy)
- h. Zapalenie żołądka (przewlekłe zapalenie żołądka, zapalenie żołądka, nadżerkowe zapalenie żołądka)
- i. Zwiększenie stężenia kortyzolu we krwi (zespół Cushinga, nadczynność kory nadnerczy, zwiększenie stężenia kortyzolu we krwi)

Opis wybranych działań niepożądanych

Wydłużenie odstępu QT w EKG

U pacjentów otrzymujących całkowitą dawkę dobową delamanidu wynoszącą 200 mg podczas badań II i III fazy, średnie skorygowane wobec placebo zwiększenie QTcF od pomiaru początkowego wynosiło odpowiednio 4,7 - 7,6 ms po jednym miesiącu i 5,3 ms - 12,1 ms po dwóch miesiącach. Częstość występowania odstępu QTcF > 500 ms wynosiła 0,6% (1/161) - 2,1% (7/341) u pacjentów otrzymujących całkowitą dawkę dobową delamanidu wynoszącą 200 mg, w porównaniu do 0% (0/160) - 1,2% (2/170) u pacjentów w grupie otrzymującej placebo w skojarzeniu z OBR. Natomiast częstość występowania zmiany odstępu QTcF od pomiaru początkowego wynoszącej > 60 ms wynosiła 3,1% (5/161) - 10,3% (35/341) u pacjentów otrzymujących łączną dawkę dobową delamanidu wynoszącą 200 mg w porównaniu do 0% (0/160) - 7,1% (12/170) u pacjentów otrzymujących placebo.

Kołatanie serca

U pacjentów otrzymujących delamanid w skojarzeniu z OBR w fazie II i III badań częstość występowania wynosiła 7,9% (kategoria częstości: często) w porównaniu do 6,7% u pacjentów otrzymujących placebo w skojarzeniu z OBR.

Dzieci i młodzież

Na podstawie badania (patrz punkt 5.1) u 37 pacjentów należących do populacji dzieci i młodzieży w wieku od 0 do 17 lat, częstość, typ i nasilenie działań niepożądanych u dzieci będą podobne, jak u dorosłych.

Przypadki omamów zgłaszano głównie w populacji dzieci i młodzieży po wprowadzeniu leku do obrotu. W badaniach klinicznych omamy występowały często u dzieci (5,4%) i dorosłych (1%). Przypadki koszmarów zgłaszano głównie w populacji dzieci i młodzieży po wprowadzeniu leku do obrotu.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

4.9 Przedawkowanie

W badaniach klinicznych nie zaobserwowano żadnego przypadku przedawkowania delamanidu. Dodatkowe dane kliniczne wykazały jednak, że u pacjentów otrzymujących 200 mg dwa razy na dobę, czyli łącznie 400 mg delamanidu na dobę, ogólny profil bezpieczeństwa jest porównywalny do profilu bezpieczeństwa obserwowanego u pacjentów przyjmujących zalecaną dawkę 100 mg dwa razy na dobę. Z drugiej strony niektóre reakcje obserwowano częściej, a tempo wydłużania odstępu QT wzrastało w sposób zależny od dawki. Leczenie przedawkowania powinno obejmować natychmiastowe wdrożenie działań powodujących usunięcie delamanidu z przewodu pokarmowego i odpowiednie postępowanie podtrzymujące w razie potrzeby. Należy często monitorować EKG.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwmykobakteryjne, leki stosowane w leczeniu gruźlicy; kod ATC: J04AK06.

Mechanizm działania

Farmakologiczny mechanizm działania delamanidu polega na hamowaniu syntezy elementów ściany komórkowej bakterii, kwasu metoksymikolowego i ketomikolowego. Zidentyfikowane metabolity delamanidu nie wykazują działania przeciwmykobakteryjnego.

Aktywność wobec konkretnych patogenów

Delamanid w warunkach *in vitro* nie wykazuje żadnej aktywności wobec gatunków bakterii innych niż mykobakterie.

Oporność

Sugeruje się, że mutacja jednego z 5 genów kodujących koenzym F420 odpowiada za powstawanie mechanizmu oporności mykobakterii na delamanid. Częstość występowania spontanicznej oporności mykobakterii na delamanid w warunkach *in vitro* jest podobna do spontanicznej oporności obserwowanej dla izoniazydu i większa niż dla ryfampicyny. Udokumentowano rozwijanie się oporności na delamanid podczas leczenia (patrz punkt 4.4). Delamanid nie wykazuje oporności krzyżowej z żadnym z obecnie stosowanych przeciwgruźliczych produktów leczniczych z wyjątkiem pretomanidu. Badania *in vitro* wykazały oporność krzyżową z pretomanidem. Prawdopodobnie jest to spowodowane tym, że aktywacja delamanidu i pretomanidu odbywa się za pośrednictwem tego samego szlaku.

Wartości graniczne badania wrażliwości

Kryteria interpretacyjne MIC (minimalnego stężenia hamującego) dla badania wrażliwości zostały ustanowione przez *European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing* (EUCAST) dla delamanidu. Są one wymienione tutaj:

https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints_en.xlsx

Dane z badań klinicznych

Delamanid oceniano podczas dwóch badań prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby, z grupą kontrolną otrzymującą placebo, obejmujących leczenie MDR-TB. Analizy konwersji posiewu płwociny (ang. *Sputum culture conversion*, SCC) przeprowadzono w zmodyfikowanej populacji zgodnej z zaplanowanym leczeniem, u której występował dodatni wynik posiewu na początku badania, a izolat wykazywał oporność na izoniazyd i ryfampicynę, tj. populacji z MDR-TB.

Podczas pierwszego badania (badanie 204), 64/141 (45,4%) pacjentów zrandomizowanych do grupy otrzymującej delamanid w dawce 100 mg dwa razy na dobę w skojarzeniu z OBR i 37/125 (29,6%) pacjentów zrandomizowanych do grupy otrzymującej placebo (PLC) w skojarzeniu z OBR, osiągnęło wartość dwumiesięcznego wskaźnika konwersji (SCC), tj. od wzrostu *Mycobacterium tuberculosis* w posiewie płwociny do braku wzrostu przez pierwsze dwa miesiące i taki wynik utrzymywał się przez jeden dodatkowy miesiąc ($p = 0,0083$). Czas do osiągnięcia SCC w przypadku pacjentów zrandomizowanych do grupy otrzymującej dawkę 100 mg dwa razy na dobę również okazał się krótszy niż w przypadku pacjentów zrandomizowanych do grupy otrzymującej placebo w skojarzeniu z OBR ($p = 0,0056$).

Podczas drugiego badania (badanie 213), delamanid podawano doustnie w dawce 100 mg dwa razy na dobę jako leczenie dodatkowe oprócz OBR przez dwa miesiące, a następnie w dawce 200 mg raz na dobę przez cztery miesiące. Mediana czasu do osiągnięcia SCC wynosiła 51 dni w grupie pacjentów otrzymujących delamanid w skojarzeniu z OBR w porównaniu do 57 dni w grupie pacjentów otrzymujących PLC w skojarzeniu z OBR ($p = 0,0562$ przy użyciu zmodyfikowanej modyfikacji Gehana Peto-Peto ze stratyfikacją testu sumy rang Wilcozona). Odsetek pacjentów, którzy osiągnęli SCC (konwersja posiewu płwociny) po 6-miesięcznym okresie leczenia wynosiła 87,6% (198/226) w grupie otrzymującej delamanid w skojarzeniu z OBR w porównaniu do 86,1% (87/101) w grupie placebo w skojarzeniu z OBR ($p = 0,7131$).

W analizie głównej wszystkie brakujące wyniki posiewów do czasu uzyskania SCC uznano za dodatnie. Przeprowadzono dwie analizy wrażliwości - analizę metodą ostatniej obserwacji przeniesionej dalej (ang. last-observation-carried-forward, LOCF) oraz analizę metodą „bookending” (wymagającą, aby w poprzednim i kolejnym posiewie obserwowano ujemny wynik, aby można było przypisać wynik ujemny, w przeciwnym razie przypisywano wynik dodatni). Obie analizy wykazały 13-dniowe skrócenie czasu do uzyskania SCC w grupie otrzymującej delamanid w skojarzeniu z OBR ($p = 0,0281$ w przypadku LOCF i $p = 0,0052$ w przypadku „bookending”).

Oporność na delamanid (określoną jako $MIC \geq 0,2 \mu\text{g/mL}$) obserwowano w początkowym pomiarze u 2 spośród 316 pacjentów w badaniu 204 oraz u 2 spośród 511 pacjentów w badaniu 213 [4 spośród 827 pacjentów (0,48%)]. Oporność na delamanid pojawiła się u 4 spośród 341 pacjentów (1,2%) zrandomizowanych do grupy otrzymującej delamanid przez 6 miesięcy w badaniu 213. Ci czterej pacjenci otrzymywali dwa inne produkty lecznicze oprócz delamanidu.

Dzieci i młodzież

Farmakokinetykę, bezpieczeństwo stosowania i skuteczność delamanidu w połączeniu ze schematem podstawowym (BR) oceniano w badaniu 242-12 -232 (10-dniowa farmakokinetyka), a następnie w badaniu -233 (farmakokinetyka, skuteczność i bezpieczeństwo stosowania), obydwa badania były badaniami otwartymi z jedną grupą pacjentów, w których uczestniczyło 37 pacjentów, u których średnia wieku wynosiła 4,55 roku (zakres od 0,78 do 17,60 roku), 25 (67,6%) było rasy azjatyckiej, a 19 (51,4%) było płci żeńskiej.

Pacjenci należący do populacji dzieci i młodzieży zostali włączeni do czterech grup:

Grupa I: od 12 do 17 lat (7 pacjentów), grupa II: od 6 do 11 lat (6 pacjentów), grupa III: od 3 do 5 lat (12 pacjentów) i grupa IV: od 0 do 2 lat (12 pacjentów). Całkowita średnia początkowa masa ciała u uczestników badania wynosiła 19,5 kg, a w grupach I, II, III i IV średnia masa ciała wynosiła odpowiednio 38,4, 25,1, 14,8 i 10,3 kg.

U pacjentów potwierdzono zakażenie lub istniało prawdopodobieństwo zakażenia MDR-TB i mieli oni ukończyć 26-tygodniowe leczenie delamanidem + OBR, a następnie OBR w monoterapii zgodnie z zaleceniem WHO. Pacjenci w grupach I i II otrzymali tabletki do sporządzania zawiesiny doustnej. Dawka delamanidu w grupie I wynosiła 100 mg dwa razy na dobę, a w grupie II wynosiła 50 mg dwa razy na dobę. Podawane dawki były większe niż obecnie zalecana dawka u dzieci i młodzieży wyznaczana na podstawie masy ciała. Pacjenci w grupach III i IV otrzymali tabletki do sporządzania

zawiesiny doustnej. Ta postać produktu leczniczego dla dzieci nie jest biorównoważna z tabletkami powlekаныmi. Pacjenci z grupy III otrzymywali dawkę 25 mg dwa razy na dobę, a pacjenci z grupy IV otrzymywali dawkę od 10 mg dwa razy na dobę do 5 mg raz na dobę zależnie od masy ciała. Dawki podawane w grupie IV były mniejsze niż obecnie zalecane dawki dla dzieci i młodzieży wyznaczane na podstawie masy ciała.

Przeprowadzono analizę farmakokinetyczną populacji na podstawie danych z 2 badań klinicznych z udziałem dzieci w celu określenia dawek u dzieci, które zapewniłyby ekspozycję na delamanid podobną do ekspozycji obserwowanych u dorosłych pacjentów z MDR-TB. Dane dotyczące dzieci o masie ciała poniżej 10 kg były zbyt ograniczone, aby umożliwić określenie dawki dla tej populacji pacjentów.

Ten produkt leczniczy został dopuszczony do obrotu zgodnie z procedurą dopuszczenia warunkowego. Oznacza to, że oczekiwane są dalsze dowody świadczące o korzyści ze stosowania produktu leczniczego.

Europejska Agencja Leków dokona, co najmniej raz do roku, przeglądu nowych informacji o tym produkcie leczniczym i, w razie konieczności, ChPL zostanie zaktualizowana.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wełłanianie

Biodostępność doustnie podanego delamanidu poprawia się po podaniu ze standardowym posiłkiem około 2,7-krotnie, w porównaniu do jego biodostępności po podaniu na czczo. Maksymalne stężenia produktu leczniczego w osoczu są osiągnane w ciągu około 5 godzin po podaniu, niezależnie od przyjmowanych posiłków.

Dystrybucja

Delamanid wiąże się w znacznym stopniu ze wszystkimi białkami osocza, osiągając wiązanie z białkiem całkowitym $\geq 99,5\%$. Delamanid ma dużą pozorną objętość dystrybucji (V_z/F 2 100 L).

Metabolizm

Delamanid jest metabolizowany głównie w osoczu przez albuminy oraz - w mniejszym stopniu - przez CYP3A4. Nie określono jeszcze dokładnie pełnego profilu metabolizmu delamanidu. Istnieje możliwość wystąpienia interakcji z innymi jednocześnie podawanymi produktami leczniczymi w razie wykrycia aktualnie nieznanymi, istotnymi metabolitów. Zidentyfikowane metabolity nie wykazują żadnej aktywności przeciwmikobakteryjnej, ale niektóre z nich - głównie DM-6705 - przyczyniają się do wydłużenia odstępu QTc. Stężenie zidentyfikowanych metabolitów zwiększa się progresywnie, aż do osiągnięcia stanu stacjonarnego po upływie od 6 do 10 tygodni.

Eliminacja

Delamanid jest usuwany z osocza przy $t_{1/2}$ wynoszącym od 30 do 38 godzin. Delamanid nie jest wydalany z moczem.

Liniowość lub nieliniowość

Ekspozycja na delamanid w osoczu zwiększa się w mniejszym stopniu niż proporcjonalnie do zwiększenia dawki.

Specjalne populacje

Dzieci i młodzież

Podczas leczenia zalecanymi dawkami delamanidu u młodzieży i dzieci o masie ciała co najmniej 10 kg (patrz punkt 4.2), uzyskano podobne narażenie w osoczu jak u dorosłych.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

Mniej niż 5% podanej doustnej dawki delamanidu jest odzyskiwane z moczem. Wydaje się, że łagodne zaburzenia czynności nerek ($50 \text{ mL/min} < \text{klirens kreatyniny (CrCLN)} < 80 \text{ mL/min}$) nie wpływają na ekspozycję na delamanid. W związku z tym nie ma konieczności dostosowania dawki u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek. Nie wiadomo, czy delamanid i jego metabolity można w znaczącym stopniu usunąć z organizmu drogą hemodializy lub dializy otrzewnowej.

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

Nie ma konieczności dostosowania dawki u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby. Nie zaleca się stosowania delamanidu u pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby.

Pacjenci w podeszłym wieku (≥ 65 lat)

Do badań klinicznych nie włączono żadnego pacjenta w wieku ≥ 65 lat.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne, wynikające z konwencjonalnych badań genotoksyczności oraz potencjalnego działania rakotwórczego, nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla człowieka. Delamanid i (lub) jego metabolity mogą wpływać na repolaryzację serca przez blokadę kanałów potasowych hERG. W badaniach toksyczności po podaniu wielokrotnym u psów, zaobserwowano piankowate makrofagi w tkance chłonnej w różnych narządach. Wykazano, że obserwacja ta była częściowo odwracalna; jej znaczenie kliniczne jest nieznane. W badaniach toksyczności po podaniu wielokrotnym u królików wykazano hamujące działanie delamanidu i (lub) jego metabolitów na zależne od witaminy K krzepnięcie krwi. W badaniach reprodukcji u królików, wykazano działanie toksyczne na zarodki i płody, w dawkach toksycznych dla matki. Dane farmakokinetyczne dotyczące zwierząt, wskazują na przenikanie delamanidu i (lub) jego metabolitów do mleka. U karmiących samic szczura wartość C_{max} delamanidu w mleku była 4-krotnie większa od wartości C_{max} delamanidu we krwi. W badaniach toksyczności u młodych szczurów wszystkie działania związane z leczeniem delamanidem były zgodne z wynikami obserwowanymi u dorosłych zwierząt.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Ftalan hypromelozy
Powidon (K-25)
all-*rac*- α -Tokoferol
Mannitol
Krospowidon
Sukraloza
Krzemionka koloidalna uwodniona
Cherry micron OT-22685
Wapnia stearynian

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

5 lat

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią i światłem.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blister aluminium/aluminium:
48 tabletek.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/13/875/005

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 28 kwietnia 2014
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 26 lutego 2024 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

ANEKS II

- A. WYTWÓRCY ODPOWIEDZIALNI ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**
- E. SZCZEGÓLNE ZOBOWIĄZANIA DO WYKONANIA PO WPROWADZENIU DO OBROTU W SYTUACJI, GDY POZWOLENIE NA WPROWADZENIE DO OBROTU JEST UDZIELONE W PROCEDURZE DOPUSZCZENIA WARUNKOWEGO**

A. WYTWÓRCY ODPOWIEDZIALNI ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórców odpowiedzialnych za zwolnienie serii

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

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

Wydrukowana ulotka dla pacjenta musi zawierać nazwę i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie danej serii produktu leczniczego.

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania (patrz aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- **Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w art. 9 Rozporządzenia (WE) Nr 507/2006, zgodnie z którym, podmiot odpowiedzialny powinien przedkładać okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (PSURs) tego produktu co 6 miesięcy.

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (*wykaz EURD*), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego

lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

E. SZCZEGÓLNE ZOBOWIĄZANIA DO WYKONANIA PO WPROWADZENIU DO OBROTU, GDY POZWOLENIE NA WPROWADZENIE DO OBROTU JEST UDZIELONE W PROCEDURZE DOPUSZCZENIA WARUNKOWEGO

To pozwolenie na dopuszczenie do obrotu zostało udzielone w procedurze dopuszczenia warunkowego i zgodnie z art. 14-a rozporządzenia (WE) nr 726/2004, podmiot odpowiedzialny wykona następujące czynności, zgodnie z określonym harmonogramem:

Opis	Termin
W celu dalszego zbadania stosowania delamanidu w różnych schematach leczenia skojarzonego zgodnie z zatwierdzonym wskazaniem oraz bezpieczeństwa stosowania, podmiot odpowiedzialny powinien przedstawić dostępne publicznie dane dotyczące badania endTB (Evaluating Newly approved Drugs for multidrug-resistant TB), randomizowanego badania III fazy, z grupą kontrolną prowadzonego u dorosłych i młodzień z wielolekooporną gruźlicą płuc prowadzonego przez Médecins Sans Frontières z analizą w oparciu o uzgodniony plan analizy statystycznej i publicznie dostępne wyniki badania BEAT-TB przeprowadzonego przez Wits Health Consortium.	III kw. 2026 r.

ANEKS III
OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA INFORMACYJNA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

Pudelko tekturowe na blistry

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Deltyba 50 mg tabletki powlekane
delamanid

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda tabletka powlekana zawiera 50 mg delamanidu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Produkt zawiera laktozę. Więcej informacji znajduje się w ulotce dla pacjenta.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

48 tabletek

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/13/875/004

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A

Deltyba 50 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

Blistry (aluminiowe/aluminiowe)

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Deltyba 50 mg tabletki powlekane
delamanid

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

OTSUKA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

Pudelko tekturowe na blistry

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Deltyba 25 mg tabletki do sporządzania zawiesiny doustnej
delamanid

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda tabletka do sporządzania zawiesiny doustnej zawiera 25 mg delamanidu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

48 tabletek do sporządzania zawiesiny doustnej

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią i światłem.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/13/875/005

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Deltyba 25 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

Blistry (aluminiowe/aluminiowe)

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Deltyba 25 mg tabletki do sporządzania zawiesiny doustnej
delamanid

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

OTSUKA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

Deltyba 50 mg tabletki powlekane delamanid

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Użytkownik leku też może w tym pomóc, zgłaszając wszelkie działania niepożądane, które wystąpiły po zastosowaniu leku. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane – patrz punkt 4.

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Deltyba i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Deltyba
3. Jak przyjmować lek Deltyba
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Deltyba
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Deltyba i w jakim celu się go stosuje

Lek Deltyba zawiera substancję czynną delamanid, antybiotyk stosowany w leczeniu gruźlicy płuc spowodowanej przez bakterie, których nie zabija większość antybiotyków stosowanych zwykle w leczeniu gruźlicy.

Należy go zawsze przyjmować wraz z innymi lekami w celu leczenia gruźlicy.

Lek Deltyba jest stosowany u osób dorosłych, młodzieży, dzieci i niemowląt o masie ciała wynoszącej co najmniej 10 kg.

2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Deltyba

Kiedy nie przyjmować leku Deltyba

- jeśli pacjent ma uczulenie na delamanid lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6),
- jeśli pacjent ma bardzo niskie stężenie albumin we krwi,
- jeśli pacjent przyjmuje leki o silnym działaniu zwiększającym aktywność określonego enzymu wątrobowego nazywanego „CYP450 3A4” (np. karbamazepina [lek stosowany w leczeniu padaczki i zapobieganiu napadom padaczki]).

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem przyjmowania leku Deltyba należy omówić to z lekarzem, farmaceutą lub pielęgniarką.

Przed rozpoczęciem leczenia lekiem Deltyba oraz w trakcie leczenia lekarz może kontrolować aktywność elektryczną serca pacjenta za pomocą aparatu EKG (elektrokardiografu). Lekarz może także zlecić testy krwi, aby sprawdzić zawartość we krwi pewnych substancji mineralnych i białek, które są ważne dla czynności serca.

Należy powiedzieć lekarzowi, jeżeli u pacjenta występuje którykolwiek z następujących stanów:

- zmniejszona zawartość albumin, potasu, magnezu lub wapnia we krwi,
- u pacjenta stwierdzono choroby serca, na przykład wolną czynność serca (bradykardia) lub pacjent miał w przeszłości atak serca (zawał mięśnia sercowego),
- jeśli pacjent ma wrodzony zespół długiego odstępu QT lub ciężką chorobę serca, lub zaburzenia rytmu serca,
- jeśli pacjent ma chorobę wątroby lub ciężką chorobę nerek.

Należy niezwłocznie powiedzieć lekarzowi, jeśli pacjent stosuje ten lek:

- w przypadku ponownego pojawienia się lub nasilenia objawów gruźlicy (patrz punkt 4. Możliwe działania niepożądane).

Dzieci i młodzież

Lek Deltyba nie jest odpowiedni do stosowania u dzieci o masie ciała poniżej 10 kg, ponieważ dla tych pacjentów nie ma wystarczającej ilości danych, aby określić prawidłowe dawki.

Lek Deltyba a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi:

- o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio,
 - jeśli pacjent przyjmuje leki przeciwko zaburzeniom rytmu serca (np. amiodaron, dyzopiramid, dofetylid, ibutyliid, prokainamid, chinidyna, hydrochinidyna, sotalol),
 - jeśli pacjent przyjmuje leki stosowane w leczeniu psychoz (np. pochodne fenotiazyny, sertyndol, sultopryd, chloropromazyna, haloperydol, mezorydazyna, pimozyd lub tiorydazyna) lub depresji,
 - jeśli pacjent przyjmuje określone leki przeciwdrobnoustrojowe (np. erytromycyna, klarytromycyna, moksyflokscyna, sparflokscyna, bedakilina lub pentamidyna),
 - jeśli pacjent przyjmuje triazolowe leki przeciwgrzybicze (np. flukonazol, itrakonazol, worykonazol),
 - jeśli pacjent przyjmuje pewne leki stosowane w leczeniu reakcji alergicznych (np. terfenadyna, astemizol, mizolastyna),
 - jeśli pacjent przyjmuje określone leki stosowane w leczeniu malarii (np. halofantryna, chinina, chlorochina, artezunat/amodiachina, dihydroartemizyna/piperachina),
 - jeśli pacjent przyjmuje którykolwiek z następujących leków: cyzapryd (stosowany w leczeniu zaburzeń żołądka), droperydol (stosowany w leczeniu wymiotów i migreny), domperydon (stosowany w leczeniu nudności i wymiotów), difemanył (stosowany w leczeniu zaburzeń żołądka i nadmiernej potliwości), probukol (zmniejszający stężenie cholesterolu we krwi), lewometadyl lub metadon (stosowany w leczeniu uzależnienia od opioidów), alkaloidy barwinka (leki przeciwnowotworowe) lub trójtlenek arsenu (stosowany w leczeniu pewnych typów białaczki),
 - jeśli pacjent przyjmuje leki przeciwko HIV, zawierające lopinawir/rytonawir lub sakwinawir.
- U pacjenta może wystąpić zwiększone ryzyko groźnych zaburzeń rytmu serca.

Ciąża i karmienie piersią

Lek Deltyba może zaszkodzić nienarodzonemu dziecku. Zwykle nie zaleca się stosowania tego leku w okresie ciąży.

Ważne jest, aby pacjentka, jeśli jest w ciąży, przypuszcza, że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, poinformowała o tym lekarza. Lekarz rozważy korzyści z leczenia lekiem Deltyba dla matki w odniesieniu do zagrożeń, jakie lek ten może stanowić dla nienarodzonego dziecka.

Nie wiadomo, czy delamanid przenika do mleka ludzkiego. Nie zaleca się karmienia piersią podczas leczenia lekiem Deltyba.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Oczekuje się, że lek Deltyba będzie wywierać umiarkowany wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Jeżeli u pacjenta wystąpią działania niepożądane, które mogą zaburzać koncentrację i szybkość reakcji, nie należy prowadzić pojazdów ani obsługiwać maszyn.

Lek Deltyba 50 mg tabletki powlekane zawiera laktozę jednowodną.

Jeżeli stwierdzono wcześniej u pacjenta nietolerancję niektórych cukrów, pacjent powinien skontaktować się z lekarzem przed przyjęciem leku.

3. Jak przyjmować lek Deltyba

Ten lek należy zawsze przyjmować zgodnie z zaleceniami lekarza. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Zalecana dawka zgodnie z zaleceniami lekarza wynosi:

Dorośli, młodzież i dzieci o masie ciała 50 kg lub więcej: dwie tabletki powlekane 50 mg przyjmowane dwa razy na dobę (rano i wieczorem) przez 24 tygodnie.

Dzieci o masie ciała 30 kg lub więcej i mniejszej niż 50 kg: jedna tabletka powlekana 50 mg przyjmowana dwa razy na dobę przez 24 tygodnie.

W przypadku dzieci o masie ciała mniejszej niż 30 kg należy zapoznać się z ulotką dla pacjenta dotyczącą leku Deltyba 25 mg tabletki do sporządzania zawiesiny doustnej.

Lekarz może zdecydować o przepisaniu pacjentowi tabletek powlekanych 50 mg na okres dłuższy niż 24 tygodnie.

Tabletki powlekane należy przyjmować podczas posiłku lub bezpośrednio po posiłku. Tabletki należy połykać, popijając wodą.

Przyjęcie większej niż zalecana dawki leku Deltyba

W przypadku przyjęcia większej dawki (liczby tabletek) niż zalecił lekarz, należy skontaktować się z lekarzem lub lokalnym szpitalem.

Należy pamiętać o zabraniu ze sobą opakowania, aby było jasne jaki lek został zażyty.

Pominięcie przyjęcia leku Deltyba

W razie pominięcia przyjęcia dawki leku, należy ją przyjąć jak najszybciej po przypomnieniu sobie o tym. Jeśli jednak nadeszła już prawie pora przyjęcia następnej dawki leku, nie należy przyjmować pominiętej dawki.

Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej tabletki.

Przerwanie stosowania leku Deltyba

NIE PRZERYWAĆ przyjmowania leku, dopóki nie zaleci tego lekarz. Zbyt wczesne przerwanie leczenia, może umożliwić bakteriom przeżycie i rozwinięcie oporności na delamanid.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku, należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Działania niepożądane bardzo często obserwowane (mogą wystąpić częściej niż u 1 na 10 leczonych pacjentów) podczas badań klinicznych leku Deltyba:

- zmniejszony apetyt
- zaburzenia snu, w tym koszmary*
- zawroty głowy
- nudności
- ból głowy
- podrażnienie żołądka (zapalenie żołądka)
- wymioty

*Przypadki obserwowano głównie u dzieci.

Działania niepożądane często obserwowane (mogą wystąpić nie częściej niż u 1 na 10 leczonych pacjentów) w badaniach klinicznych leku Deltyba:

- ból w klatce piersiowej
- spadek aktywności tarczycy (niedoczynność tarczycy)
- wada rytmu serca predysponująca do omdleń, zawrotów głowy i kołatania serca (wydłużenie odstępu QT w EKG)
- depresja
- lęk
- omamy (widzenie, słyszenie lub odczuwanie rzeczy, których nie ma)*
- zaburzenia rytmu serca (blok przedsionkowo-komorowy I stopnia)
- niestrawność (dyspepsja)
- nieregularne bicie serca (skurcze dodatkowe komorowe)
- osłabienie mięśni
- skurcze mięśni
- drętwienie, zmniejszenie czucia w dłoniach i (lub) stopach (niedoczulica)
- kołatanie serca (palpitacje)
- zwiększenie stężenia kortyzolu we krwi
- drżenie (często w rękach) (drżenie mięśni)
- oznaki psychozy: utrata kontaktu z rzeczywistością, np. słyszenie głosów lub widzenie rzeczy, których nie ma
- podrażnienie gardła

*Przypadki obserwowano głównie u dzieci.

Działania niepożądane niezbyt często obserwowane (mogą wystąpić nie częściej niż u 1 na 100 leczonych pacjentów) w badaniach klinicznych leku Deltyba:

- brak energii (ospałość)

Inne działania niepożądane zgłaszane podczas stosowania leku Deltyba: częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych

- reakcje paradoksalne na lek (objawy gruźlicy mogą się powtarzać lub mogą pojawić się nowe objawy po początkowej poprawie w trakcie leczenia)

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie możliwe objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce.

Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V. Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Deltyba

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na opakowaniu i blistrze po „Termin ważności”. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Deltyba 50 mg tabletki powlekane

- Jedna tabletka powlekana zawiera 50 mg substancji czynnej – delamanidu.
- Pozostałe składniki to ftalan hypromelozy, powidon, all-*rac*- α -tokoferol, celuloza mikrokryształiczna, karboksymetyloskrobia sodowa, karmeloza wapniowa, krzemionka koloidalna uwodniona, magnezu stearynian, laktoza jednowodna, hypromeloza, makrogol 8000, tytanu dwutlenek, talk, żelaza tlenek (E172).

Jak wygląda lek Deltyba 50 mg tabletki powlekane i co zawiera opakowanie

Deltyba 50 mg tabletki powlekane są okrągłe i żółte.

Lek Deltyba jest dostępny w opakowaniach zawierających 48 tabletek powlekanych w blistrach aluminium/aluminium.

Podmiot odpowiedzialny i wytwórca

Podmiot odpowiedzialny:

Otsuka Novel Products GmbH

Erika-Mann-Straße 21

80636 München

Niemcy

Tel: +49 (0)89 206020 500

Wytwórca

R-Pharm Germany GmbH

Heinrich-Mack-Straße 35

89257 Illertissen

Niemcy

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji dotyczących tego leku należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

BE

Otsuka Novel Products GmbH

Tél/Tel: +49 (0)89 206020 500

LT

Otsuka Novel Products GmbH

Tel: +49 (0)89 206020 500

BG

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

CZ

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

DK

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

DE

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

EE

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

EL

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

ES

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

FR

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

HR

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

IE

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

IS

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

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

LU

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

HU

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

MT

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

NL

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

NO

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

AT

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

PL

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

PT

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

RO

Swixx Biopharma S.R.L.
Tel. +40 37 1530 850

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

Data ostatniej aktualizacji ulotki:

Ten lek został warunkowo dopuszczony do obrotu. Oznacza to, że oczekuje się na więcej danych dotyczących leku.

Europejska Agencja Leków dokona co najmniej raz w roku przeglądu nowych informacji o leku i w razie konieczności treść tej ulotki zostanie zaktualizowana.

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków: <http://www.ema.europa.eu>. Znajdują się tam również linki do stron internetowych o rzadkich chorobach i sposobach leczenia.

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

Deltyba 25 mg tabletki do sporządzania zawiesiny doustnej delamanid

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Użytkownik leku też może w tym pomóc, zgłaszając wszelkie działania niepożądane, które wystąpiły po zastosowaniu leku. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane – patrz punkt 4.

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Deltyba i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Deltyba
3. Jak przyjmować lek Deltyba
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Deltyba
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Deltyba i w jakim celu się go stosuje

Lek Deltyba zawiera substancję czynną delamanid, antybiotyk stosowany w leczeniu gruźlicy płuc spowodowanej przez bakterie, których nie zabija większość antybiotyków stosowanych zwykle w leczeniu gruźlicy.

Należy go zawsze przyjmować wraz z innymi lekami w celu leczenia gruźlicy.

Lek Deltyba jest stosowany u osób dorosłych, młodzieży, dzieci i niemowląt o masie ciała wynoszącej co najmniej 10 kg.

2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Deltyba

Kiedy nie przyjmować leku Deltyba

- jeśli pacjent ma uczulenie na delamanid lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6),
- jeśli pacjent ma bardzo niskie stężenie albumin we krwi,
- jeśli pacjent przyjmuje leki o silnym działaniu zwiększającym aktywność określonego enzymu wątrobowego nazywanego „CYP450 3A4” (np. karbamazepina [lek stosowany w leczeniu padaczki i zapobieganiu napadom padaczki]).

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem przyjmowania leku Deltyba należy omówić to z lekarzem, farmaceutą lub pielęgniarką.

Przed rozpoczęciem leczenia lekiem Deltyba oraz w trakcie leczenia lekarz może kontrolować aktywność elektryczną serca pacjenta za pomocą aparatu EKG (elektrokardiografu). Lekarz może także zlecić testy krwi, aby sprawdzić zawartość we krwi pewnych substancji mineralnych i białek, które są ważne dla czynności serca.

Należy powiedzieć lekarzowi, jeżeli u pacjenta występuje którykolwiek z następujących stanów:

- zmniejszona zawartość albumin, potasu, magnezu lub wapnia we krwi,
- u pacjenta stwierdzono choroby serca, na przykład wolną czynność serca (bradykardia) lub pacjent miał w przeszłości atak serca (zawał mięśnia sercowego),
- jeśli pacjent ma wrodzony zespół długiego odstępu QT lub ciężką chorobę serca, lub zaburzenia rytmu serca,
- jeśli pacjent ma chorobę wątroby lub ciężką chorobę nerek.

Należy niezwłocznie powiedzieć lekarzowi, jeśli pacjent stosuje ten lek:

- w przypadku ponownego pojawienia się lub nasilenia objawów gruźlicy (patrz punkt 4. Możliwe działania niepożądane).

Dzieci i młodzież

Lek Deltyba nie jest odpowiedni do stosowania u dzieci o masie ciała poniżej 10 kg, ponieważ dla tych pacjentów nie ma wystarczającej ilości danych, aby określić prawidłowe dawki.

Lek Deltyba a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi:

- o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio,
 - jeśli pacjent przyjmuje leki przeciwko zaburzeniom rytmu serca (np. amiodaron, dyzopiramid, dofetylid, ibutyliid, prokainamid, chinidyna, hydrochinidyna, sotalol),
 - jeśli pacjent przyjmuje leki stosowane w leczeniu psychoz (np. pochodne fenotiazyny, sertyndol, sultopryd, chloropromazyna, haloperydol, mezorydazyna, pimozyd lub tiorydazyna) lub depresji,
 - jeśli pacjent przyjmuje określone leki przeciwdrobnoustrojowe (np. erytromycyna, klarytromycyna, moksyflokscyna, sparflokscyna, bedakilina lub pentamidyna),
 - jeśli pacjent przyjmuje triazolowe leki przeciwgrzybicze (np. flukonazol, itrakonazol, worykonazol),
 - jeśli pacjent przyjmuje pewne leki stosowane w leczeniu reakcji alergicznych (np. terfenadyna, astemizol, mizolastyna),
 - jeśli pacjent przyjmuje określone leki stosowane w leczeniu malarii (np. halofantryna, chinina, chlorochina, artezunat/amodiachina, dihydroartemizyna/piperachina),
 - jeśli pacjent przyjmuje którykolwiek z następujących leków: cyzapryd (stosowany w leczeniu zaburzeń żołądka), droperydol (stosowany w leczeniu wymiotów i migreny), domperydon (stosowany w leczeniu nudności i wymiotów), difemanył (stosowany w leczeniu zaburzeń żołądka i nadmiernej potliwości), probukol (zmniejszający stężenie cholesterolu we krwi), lewometadyl lub metadon (stosowany w leczeniu uzależnienia od opioidów), alkaloidy barwinka (leki przeciwnowotworowe) lub trójtlenek arsenu (stosowany w leczeniu pewnych typów białaczki),
 - jeśli pacjent przyjmuje leki przeciwko HIV, zawierające lopinawir/rytonawir lub sakwinawir.
- U pacjenta może wystąpić zwiększone ryzyko groźnych zaburzeń rytmu serca.

Ciąża i karmienie piersią

Lek Deltyba może zaszkodzić nienarodzonemu dziecku. Zwykle nie zaleca się stosowania tego leku w okresie ciąży.

Ważne jest, aby pacjentka, jeśli jest w ciąży, przypuszcza, że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, poinformowała o tym lekarza. Lekarz rozważy korzyści z leczenia lekiem Deltyba dla matki w odniesieniu do zagrożeń, jakie lek ten może stanowić dla nienarodzonego dziecka.

Nie wiadomo, czy delamanid przenika do mleka ludzkiego. Nie zaleca się karmienia piersią podczas leczenia lekiem Deltyba.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Oczekuje się, że lek Deltyba będzie wywierać umiarkowany wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Jeżeli u pacjenta wystąpią działania niepożądane, które mogą zaburzać koncentrację i szybkość reakcji, nie należy prowadzić pojazdów ani obsługiwać maszyn.

3. Jak przyjmować lek Deltyba

Ten lek należy zawsze przyjmować zgodnie z zaleceniami lekarza. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Zalecana dawka zgodnie z zaleceniami lekarza wynosi:

Dzieci o masie ciała 20 kg lub większej i mniejszej niż 30 kg: dwie tabletki do sporządzania zawiesiny doustnej 25 mg rano i jedna tabletka do sporządzania zawiesiny doustnej 25 mg wieczorem przez 24 tygodnie.

Dzieci o masie ciała 10 kg lub większej i mniejszej niż 20 kg: jedna tabletka do sporządzania zawiesiny doustnej 25 mg rano i jedna tabletka do sporządzania zawiesiny doustnej 25 mg wieczorem przez 24 tygodnie.

W przypadku dzieci o masie ciała 30 kg lub większej należy zapoznać się z ulotką dla pacjenta dotyczącą leku Deltyba 50 mg tabletki powlekane.

Tabletki do sporządzania zawiesiny doustnej należy przyjmować podczas posiłku lub bezpośrednio po posiłku.

Umieścić tabletkę(-i) do sporządzania zawiesiny doustnej 25 mg w szklance lub kubku. Wlać do szklanki lub kubka około 10 lub 15 mL wody (około 1 łyżki) na tabletkę do sporządzania zawiesiny doustnej 25 mg. Poczekać, aż tabletkę(-i) do sporządzania zawiesiny doustnej całkowicie się rozpuści(-szczę) (około 30 sekund) i delikatnie wirować naczyniem do uzyskania jednorodnej zawiesiny. Powstała biaława zawiesina musi zostać niezwłocznie wypita. Następnie należy dodać do szklanki lub kubka od 10 do 15 mL wody (około 1 łyżki) na jedną tabletkę do sporządzania zawiesiny doustnej 25 mg, lekko wirować naczyniem zapewniając, że potencjalna pozostała zawiesina została rozpuszczona i powstała zawiesina również musi zostać niezwłocznie wypita.

Przyjęcie większej niż zalecana dawki leku Deltyba

W przypadku przyjęcia większej dawki (liczby tabletek) niż zalecił lekarz, należy skontaktować się z lekarzem lub lokalnym szpitalem.

Należy pamiętać o zabraniu ze sobą opakowania, aby było jasne jaki lek został zażyty.

Pominięcie przyjęcia leku Deltyba

W razie pominięcia przyjęcia dawki leku, należy ją przyjąć jak najszybciej po przypomnieniu sobie o tym. Jeśli jednak nadeszła już prawie pora przyjęcia następnej dawki leku, nie należy przyjmować pominiętej dawki.

Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej tabletki.

Przerwanie stosowania leku Deltyba

NIE PRZERYWAĆ przyjmowania leku, dopóki nie zaleci tego lekarz. Zbyt wczesne przerwanie leczenia, może umożliwić bakteriom przeżycie i rozwinięcie oporności na delamanid.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku, należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Działania niepożądane bardzo często obserwowane (mogą wystąpić częściej niż u 1 na 10 leczonych pacjentów) podczas badań klinicznych leku Deltyba:

- zmniejszony apetyt
- zaburzenia snu, w tym koszmary*
- zawroty głowy
- nudności
- ból głowy
- podrażnienie żołądka (zapalenie żołądka)
- wymioty

*Przypadki obserwowano głównie u dzieci.

Działania niepożądane często obserwowane (mogą wystąpić nie częściej niż u 1 na 10 leczonych pacjentów) w badaniach klinicznych leku Deltyba:

- ból w klatce piersiowej
- spadek aktywności tarczycy (niedoczynność tarczycy)
- wada rytmu serca predysponująca do omdleń, zawrotów głowy i kołatania serca (wydłużenie odstępu QT w EKG)
- depresja
- lęk
- omamy (widzenie, słyszenie lub odczuwanie rzeczy, których nie ma)*
- zaburzenia rytmu serca (blok przedsionkowo-komorowy I stopnia)
- niestrawność (dyspepsja)
- nieregularne bicie serca (skurcze dodatkowe komorowe)
- osłabienie mięśni
- skurcze mięśni
- drętwienie, zmniejszenie czucia w dłoniach i (lub) stopach (niedoczulica)
- kołatanie serca (palpitacje)
- zwiększenie stężenia kortyzolu we krwi
- drżenie (często w rękach) (drżenie mięśni)
- oznaki psychozy: utrata kontaktu z rzeczywistością, np. słyszenie głosów lub widzenie rzeczy, których nie ma
- podrażnienie gardła

*Przypadki obserwowano głównie u dzieci.

Działania niepożądane niezbyt często obserwowane (mogą wystąpić nie częściej niż u 1 na 100 leczonych pacjentów) w badaniach klinicznych leku Deltyba:

- brak energii (ospałość)

Inne działania niepożądane zgłaszane podczas stosowania leku Deltyba: częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych

- reakcje paradoksalne na lek (objawy gruźlicy mogą się powtarzać lub mogą pojawić się nowe objawy po początkowej poprawie w trakcie leczenia)

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie możliwe objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V. Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Deltyba

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na opakowaniu i blistrze po „Termin ważności”. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią i światłem.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Deltyba 25 mg tabletki do sporządzania zawiesiny doustnej

- Jedna tabletka do sporządzania zawiesiny doustnej zawiera 25 mg substancji czynnej - delamanidu.
- Pozostałe składniki to ftalan hypromelozy, powidon (K-25), all-*rac*- α - tokoferol, mannitol, krospowidon, sukraloza, krzemionka koloidalna uwodniona, cherry micron OT-22685, wapnia stearynian.

Jak wygląda lek Deltyba 25 mg tabletki do sporządzania zawiesiny doustnej i co zawiera opakowanie

Deltyba 25 mg tabletki do sporządzania zawiesiny doustnej są okrągłe i białe lub białawe.

Lek Deltyba jest dostępny w opakowaniach zawierających 48 tabletek do sporządzania zawiesiny doustnej w blistrach aluminium/aluminium.

Podmiot odpowiedzialny i wytwórca

Podmiot odpowiedzialny:

Otsuka Novel Products GmbH

Erika-Mann-Straße 21

80636 München

Niemcy

Tel: +49 (0)89 206020 500

Wytwórca

R-Pharm Germany GmbH

Heinrich-Mack-Straße 35

89257 Illertissen

Niemcy

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji dotyczących tego leku należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

BE

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

BG

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

CZ

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

DK

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

DE

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

EE

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

EL

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

ES

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

FR

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

HR

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

IE

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

IS

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

IT

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

CY

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

LT

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

LU

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

HU

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

MT

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

NL

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

NO

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

AT

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

PL

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

PT

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

RO

Swixx Biopharma S.R.L.
Tel. +40 37 1530 850

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

LV

Otsuka Novel Products GmbH

Tel: +49 (0)89 206020 500

Data ostatniej aktualizacji ulotki:

Ten lek został warunkowo dopuszczony do obrotu. Oznacza to, że oczekuje się na więcej danych dotyczących leku.

Europejska Agencja Leków dokona co najmniej raz w roku przeglądu nowych informacji o leku i w razie konieczności treść tej ulotki zostanie zaktualizowana.

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków: <http://www.ema.europa.eu>. Znajdują się tam również linki do stron internetowych o rzadkich chorobach i sposobach leczenia.