

PRÍLOHA I
SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

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

1. NÁZOV LIEKU

Deltyba 50 mg filmom obalené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá filmom obalená tableta obsahuje 50 mg delamanidu.

Pomocná látka so známym účinkom

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

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta (tableta)

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

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

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

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

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

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

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

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

Dávkovanie

Dospelí

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

Dospievajúci a deti

Pediatrický pacienti s telesnou hmotnosťou

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

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

Trvanie liečby

Celkové trvanie liečby delamanidom je 24 týždňov. Údaje o dlhšom trvaní liečby sú veľmi obmedzené. Ak sa liečba delamanidom považuje za potrebnú dlhšie ako 24 týždňov na dosiahnutie kuratívnej liečby, môže sa zväžiť dlhšie trvanie liečby.

Starší pacienti (> 65 rokov)

K dispozícii nie sú žiadne údaje u starších pacientov.

Porucha funkcie obličiek

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

Porucha funkcie pečene

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

Pediatrická populácia

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

Spôsob podávania

Na vnútorné použitie.

Delamanid sa má užívať s jedlom.

4.3 Kontraindikácie

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

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Neexistujú žiadne klinické údaje týkajúce sa použitia delamanidu na liečbu

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

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

Rezistencia voči delamanidu

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

Predĺženie intervalu QT

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

Všeobecné odporúčania

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

Osobitné upozornenia

Rizikové kardiologické faktory

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

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

Hypoalbuminémia

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

Súbežné podávanie so silnými inhibítormi CYP3A4

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

Súbežné podávanie delamanidu s chinolónmi

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

Porucha funkcie pečene

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

Porucha funkcie obličiek

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

Paradoxná reakcia na liek

Po uvedení lieku na trh boli pri lieku Deltyba hlásené prípady paradoxných reakcií na liek (klinické alebo rádiologické zhoršenie existujúcich lézií alebo rozvoj nových lézií u pacienta, u ktorého sa predtým preukázalo zlepšenie vhodnou antimykobakteriálnou liečbou). Paradoxné reakcie na liek sú často prechodné a nemali by sa nesprávne interpretovať ako zlyhanie odpovede na liečbu. Ak existuje podozrenie na paradoxnú odpoveď, odporúča sa pokračovať v plánovanej kombinovanej liečbe a v prípade potreby sa má začať symptomatická liečba na potlačenie prehnanej imunitnej reakcie (pozri časť 4.8).

Pomocné látky

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

4.5 Liekové a iné interakcie

Účinky iných liekov na delamanid

Induktory cytochrómu P450 3A4

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

Lieky proti HIV

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

Účinky delamanidu na iné lieky

In vitro skúšania preukázali, že delamanid neinhibuje izoenzýmy CYP450.

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

Lieky proti tuberkulóze

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

Lieky proti HIV

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

Lieky s potenciálom predlžovania QTc

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

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

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

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

Dojčenie

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

Fertilita

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

4.7 Ovpłyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

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

4.8 Nežiaduce účinky

Zhrnutie bezpečnostného profilu

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

Tabuľkový zoznam nežiaducich účinkov

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

Tabuľka: Nežiaduce účinky delamanidu

Trieda orgánových systémov	Frekvencia veľmi časté	Frekvencia časté	Frekvencia menej časté	Frekvencia neznáma
Poruchy endokrinného systému	-	Hypotyreóza ^a	-	-
Poruchy metabolizmu a výživy	Znížená chuť do jedla	-	-	-
Psychické poruchy	Poruchy spánku ^b	Psychotická porucha ^c Úzkosť ^d Depresia ^e Halucinácia ^f	-	-
Poruchy nervového systému	Závraty Bolesť hlavy ^g	Hypoestézia Tremor	Letargia	-

Trieda orgánových systémov	Frekvencia veľmi časté	Frekvencia časté	Frekvencia menej časté	Frekvencia neznáma
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	-	Atrioventrikulárna a blokáda prvého stupňa Ventrikulárna extrasystola Palpitácie	-	-
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	-	Podráždené hrdlo	-	-
Poruchy gastrointestinálne ho traktu	Nauzea Vracanie Gastritída ^h	Dyspepsia	-	-
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	-	Svalová slabosť Svalové spazmy	-	-
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	-	Bolesť na prsiach		Paradoxná reakcia na liek
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	-	Zvýšený kortizol v krvi ⁱ Predĺženie QT na elektrokardiogra me	-	-

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

- Hypotyreóza (hypotyreóza, primárna hypotyreóza)
- Poruchy spánku (počiatočná nespavosť, nespavosť, porucha spánku, nočná mora)
- Psychotická porucha (akútna psychóza, psychotická porucha, reaktívna psychóza, psychotická porucha vyvolaná látkou)
- Úzkosť (úzkosť, úzkostná porucha, generalizovaná úzkostná porucha)
- Depresia (porucha prispôsobenia s depresívnou náladou, depresívna nálada, depresia, veľká depresia, zmiešaná úzkostná a depresívna porucha, pretrvávajúca depresívna porucha, schizoafektívna porucha depresívneho typu)
- Halucinácia (halucinácie, sluchové halucinácie, zrakové halucinácie, hmatové halucinácie, zmiešané halucinácie, hypnopompická halucinácia, hypnagogická halucinácia)
- Bolesť hlavy (hlavový diskomfort, bolesť hlavy, migréna, sínusová bolesť hlavy, tenzná bolesť hlavy, vaskulárna bolesť hlavy)
- Gastritída (chronická gastritída, gastritída, erozívna gastritída)
- Zvýšený kortizol v krvi (Cushingov syndróm, hyperadrenokorticismus, zvýšený kortizol v krvi)

Popis vybraných nežiaducich reakcií

Predĺženie intervalu QT EKG

U pacientov, ktorí dostávali 200 mg delamanidu v celkovej dennej dávke počas skúšaní fázy 2 a 3, bol priemerný nárast QTcF v porovnaní s placebom, oproti východiskovej hodnote v rozmedzí od 4,7 do 7,6 ms počas 1 mesiaca a v rozmedzí od 5,3 ms do 12,1 ms počas 2 mesiacov. Výskyt intervalu

QTcF > 500 ms bol v rozmedzí od 0,6 % (1/161) do 2,1 % (7/341) u pacientov, ktorí dostávali delamanid 200 mg v celkovej dennej dávke, v porovnaní s rozmedzím od 0 % (0/160) do 1,2 % (2/170) u pacientov, ktorí dostávali placebo + OBR, pričom výskyt zmeny QTcF od východiskovej hodnoty > 60 ms bol v rozmedzí od 3,1 % (5/161) do 10,3 % (35/341) u pacientov, ktorí dostávali delamanid 200 mg v celkovej dennej dávke v porovnaní s rozmedzím od 0 % (0/160) do 7,1 % (12/170) u pacientov, ktorí dostávali placebo.

Palpitácie

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

Pediatrická populácia

Na základe skúšania (pozri časť 5.1) u 37 pediatrických pacientov vo veku 0 až 17 rokov sa očakáva, že frekvencia, typ a závažnosť nežiaducich reakcií u detí je rovnaká ako u dospelých. Po uvedení na trh boli hlásené prípady halucinácie, predovšetkým u pediatrickej populácie. Incidencia halucinácií v klinických skúšaníach bola častá u detí (5,4 %) i dospelých (1 %). Po uvedení na trh boli hlásené prípady nočnej mory, predovšetkým u pediatrickej populácie.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

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

4.9 Predávkovanie

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

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

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

Mechanizmus účinku

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

Aktivita proti určitým patogénom

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

Rezistencia

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

Hraničné hodnoty testovania citlivosti

Interpretačné kritériá MIC (minimálnej inhibičnej koncentrácie) pre testovanie citlivosti stanovil *European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing* (EUCAST) pre delamanid a sú uvedené tu: https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints_en.xlsx

Údaje z klinických skúšaní

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

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

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

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

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

Pediatrická populácia

Farmakokinetika, bezpečnosť a účinnosť delamanidu v kombinácii so základným režimom (ZR) sa hodnotili v skúšaní 242-12 -232 (10-dňová farmakokinetika), po ktorom nasledovalo skúšanie -233 (farmakokinetika, účinnosť a bezpečnosť), obidve boli otvorené skúšania s jedným ramenom, ktoré

zahŕňali 37 pacientov s priemerným vekom 4,55 rokov (rozsah 0,78 až 17,60 rokov), 25 (67,6 %) boli aziati a 19 (51,4 %) boli ženského pohlavia.

Pediatrickí pacienti boli zaradení do štyroch skupín:

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

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

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

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

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

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

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

Distribúcia

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

Biotransformácia

Delamanid sa metabolizuje v plazme predovšetkým pomocou albumínu a v menšom rozsahu pomocou CYP3A4. Kompletný metabolický profil delamanidu zatiaľ nebol objasnený a existuje potenciál liekových interakcií s inými spoločne podávanými liekmi, ak budú objavené významné neznáme metabolity. Zistené metabolity nevykazujú antimykobakteriálnu aktivitu, ale niektoré prispievajú k predĺžovaniu QTc, hlavne DM-6705. Koncentrácie zistených metabolitov sa postupne zvyšujú na rovnovážny stav po 6 až 10 týždňoch.

Eliminácia

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

Linearita/nelinearita

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

Osobitné skupiny pacientov

Pediatrická populácia

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

Pacienti s poruchou funkcie obličiek

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

Pacienti s poruchou funkcie pečene

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

Starší pacienti (≥ 65 rokov)

Klinických skúšok sa nezúčastnili žiadni pacienti vo veku ≥ 65 rokov.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Predklinické údaje získané na základe obvyklých skúšaní genotoxicity a karcinogénneho potenciálu neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí. Delamanid a/alebo jeho metabolity majú potenciál ovplyvniť srdcovú repolarizáciu zablokovaním draslíkových kanálov hERG. U psov boli počas skúšaní toxicity s opakovanou dávkou pozorované penové makrofágy v lymfatickom tkanive rôznych orgánov. Tento nález sa ukázal ako čiastočne reverzibilný; klinická relevancia tohto nálezu nie je známa. Skúšania toxicity s opakovanou dávkou na králikoch odhalili inhibičný účinok delamanidu a/alebo jeho metabolitov na zrážanlivosť krvi závislú od vitamínu K. V reprodukčných skúšaniach na králikoch bola pozorovaná embryo-fetálna toxicita pri matersky toxických dávkach.

Farmakokinetické údaje u zvierat preukázali vylučovanie delamanidu/metabolitov do materského mlieka. U dojčiacich potkanov bol C_{max} pre delamanid v materskom mlieku 4-násobne vyšší než v krvi. V skúšaniach juvenilnej toxicity u potkanov boli všetky zistenia súvisiace s delamanidom konzistentné so zisteniami u dospelých zvierat.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Jadro tablety

hypromelóza ftalát

povidón

all-*rac*- α -Tokoferol

celulóza, mikrokryštalická

karboxymetylškrob A, sodná soľ

karmelóza, vápenatá soľ

oxid kremičitý, koloidný, hydratovaný

stearát horečnatý

laktóza, monohydrát

Obalový film

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

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

5 rokov

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávať v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Dvojité hliníkový blister:
48 tabliet.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

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

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/13/875/004

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 28. apríla 2014
Dátum posledného predĺženia registrácie: 26. február 2024

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

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

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

1. NÁZOV LIEKU

Deltyba 25 mg dispergovateľné tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá dispergovateľná tableta obsahuje 25 mg delamanidu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Dispergovateľná tableta

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

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

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

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

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

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

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

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

Dávkovanie

Dospelí

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

Dospievajúci, deti a dojčatá

Pediatrický pacienti s telesnou hmotnosťou

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

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

Starší pacienti (> 65 rokov)

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

Porucha funkcie obličiek

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

Porucha funkcie pečene

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

Pediatrická populácia

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

Spôsob podávania

Na vnútorné použitie.

Delamanid sa má užívať s jedlom.

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

4.3 Kontraindikácie

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

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

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

Neexistujú žiadne klinické údaje týkajúce sa použitia delamanidu na liečbu

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

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

Rezistencia voči delamanidu

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

Predĺženie intervalu QT

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

Všeobecné odporúčania

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

Osobitné upozornenia

Rizikové kardiologické faktory

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

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

- Cisaprid, droperidol, domperidón, bepridil, difemanil, probukol, levometadyl, metadón, vinkové alkaloidy, oxid arzenitý.

Hypoalbuminémia

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

Súbežné podávanie so silnými inhibítormi CYP3A4

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

Súbežné podávanie delamanidu s chinolónmi

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

Porucha funkcie pečene

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

Porucha funkcie obličiek

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

Paradoxná reakcia na liek

Po uvedení lieku na trh boli pri lieku Deltyba hlásené prípady paradoxných reakcií na liek (klinické alebo rádiologické zhoršenie existujúcich lézií alebo rozvoj nových lézií u pacienta, u ktorého sa predtým preukázalo zlepšenie vhodnou antimykobakteriálnou liečbou). Paradoxné reakcie na liek sú často prechodné a nemali by sa nesprávne interpretovať ako zlyhanie odpovede na liečbu. Ak existuje podozrenie na paradoxnú odpoveď, odporúča sa pokračovať v plánovanej kombinovanej liečbe a v prípade potreby sa má začať symptomatická liečba na potlačenie prehnanej imunitnej reakcie (pozri časť 4.8).

4.5 Liekové a iné interakcie

Účinky iných liekov na delamanid

Induktory cytochrómu P450 3A4

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

Lieky proti HIV

Počas klinických skúšaní liekových interakcií u zdravých dobrovoľníkov bol delamanid podávaný samostatne (100 mg dvakrát denne) a v kombinácii s tenofovir dizoproxilom (245 mg denne) alebo

lopinavirom/ritonavirom (400/100 mg denne) po dobu 14 dní a s efavirenzom po dobu 10 dní (600 mg denne). Expozícia delamanidu zostala nezmenená (rozdiel < 25 %) pri liekoch proti HIV tenofovir dizoproxil a efavirenze, no mierne sa zvýšila pri kombinácii liekov proti HIV obsahujúcich lopinavir/ritonavir.

Účinky delamanidu na iné lieky

In vitro skúšania preukázali, že delamanid neinhibuje izoenzýmy CYP450. Počas in vitro skúšaní bolo preukázané, že delamanid a metabolity nemali žiadny účinok na transportéry MDR1 (p-gp), BCRP, OATP1, OATP3, OCT1, OCT2, OATP1B1, OATP1B3 a BSEP v koncentráciách približne 5 až 20-násobne väčších než C_{max} v rovnovážnom stave. Keďže koncentrácie v črevách však môžu byť potenciálne oveľa väčšie než tieto násobky C_{max} , existuje potenciál, že delamanid bude na tieto transportéry mať vplyv.

Lieky proti tuberkulóze

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

Lieky proti HIV

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

Lieky s potenciálom predlžovania QTc

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

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

O používaní delamanidu u gravidných žien neexistujú žiadne alebo existuje iba obmedzené množstvo údajov. Skúšania na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3). Deltyba sa neodporúča užívať počas gravidity a u žien vo fertilnom veku nepoužívajúcich antikoncepciu.

Dojčenie

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

Fertilita

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

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

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

4.8 Nežiaduce účinky

Zhrnutie bezpečnostného profilu

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

Tabuľkový zoznam nežiaducich účinkov

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

Tabuľka: Nežiaduce účinky delamanidu

Trieda orgánových systémov	Frekvencia veľmi časté	Frekvencia časté	Frekvencia menej časté	Frekvencia neznáma
Poruchy endokrinného systému	-	Hypotyreóza ^a	-	-
Poruchy metabolizmu a výživy	Znížená chuť do jedla	-	-	-
Psychické poruchy	Poruchy spánku ^b	Psychotická porucha ^c Úzkosť ^d Depresia ^e Halucinácia ^f	-	-
Poruchy nervového systému	Závraty Bolesť hlavy ^g	Hypoestézia Tremor	Letargia	-
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	-	Atrioventrikulárna a blokáda prvého stupňa Ventrikulárna extrasystola Palpitácie	-	-

Trieda orgánových systémov	Frekvencia veľmi časté	Frekvencia časté	Frekvencia menej časté	Frekvencia neznáma
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	-	Podráždené hrdlo	-	-
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Nauzea Vracanie Gastritída ^h	Dyspepsia	-	-
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	-	Svalová slabosť Svalové spazmy	-	-
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	-	Bolesť na prsiach		Paradoxná reakcia na liek
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	-	Zvýšený kortizol v krvi ⁱ Predĺženie QT na elektrokardiograme	-	-

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

- Hypotyreóza (hypotyreóza, primárna hypotyreóza)
- Poruchy spánku (počiatočná nespavosť, nespavosť, porucha spánku, nočná mora)
- Psychotická porucha (akútna psychóza, psychotická porucha, reaktívna psychóza, psychotická porucha vyvolaná látkou)
- Úzkosť (úzkosť, úzkostná porucha, generalizovaná úzkostná porucha)
- Depresia (porucha prispôsobenia s depresívnou náladou, depresívna nálada, depresia, veľká depresia, zmiešaná úzkostná a depresívna porucha, pretrvávajúca depresívna porucha, schizoafektívna porucha depresívneho typu)
- Halucinácia (halucinácie, sluchové halucinácie, zrakové halucinácie, hmatové halucinácie, zmiešané halucinácie, hypnopompická halucinácia, hypnagogická halucinácia)
- Bolesť hlavy (hlavový diskomfort, bolesť hlavy, migréna, sínusová bolesť hlavy, tenzná bolesť hlavy, vaskulárna bolesť hlavy)
- Gastritída (chronická gastritída, gastritída, erozívna gastritída)
- Zvýšený kortizol v krvi (Cushingov syndróm, hyperadrenokorticismus, zvýšený kortizol v krvi)

Popis vybraných nežiaducich reakcií

Predĺženie intervalu QT EKG

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

Palpitácie

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

Pediatrická populácia

Na základe skúšania (pozri časť 5.1) u 37 pediatrických pacientov vo veku 0 až 17 rokov sa očakáva, že frekvencia, typ a závažnosť nežiaducich reakcií u detí je rovnaká ako u dospelých. Po uvedení na trh boli hlásené prípady halucinácie, predovšetkým u pediatrickej populácie. Incidencia halucinácií v klinických skúšaniach bola častá u detí (5,4 %) i dospelých (1 %). Po uvedení na trh boli hlásené prípady nočnej mory, predovšetkým u pediatrickej populácie.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

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

4.9 Predávkovanie

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

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

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

Mechanizmus účinku

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

Aktivita proti určitým patogénom

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

Rezistencia

Ako na mechanizmus na rezistenciu voči delamanidu u mykobaktérií sa poukazuje na mutáciu jedného z 5 génov koenzýmu F420. Frekvencie spontánnej rezistencie na delamanid *in vitro* boli u mykobaktérií podobné ako v prípade izoniazidu a boli vyššie než v prípade rifampicínu. Počas liečby bol zaznamenaný výskyt rezistencie voči delamanidu (pozri časť 4.4). Delamanid nevykazuje skríženú rezistenciu so žiadnym zo súčasne používaných antituberkulotík okrem pretomanidu. *In vitro*

skúšania preukázali skríženú rezistenciu s pretomanidom. Je to pravdepodobne spôsobené tým, že delamanid a pretomanid sú aktivované rovnakou cestou.

Hraničné hodnoty testovania citlivosti

Interpretačné kritériá MIC (minimálnej inhibičnej koncentrácie) pre testovanie citlivosti stanovil *European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing* (EUCAST) pre delamanid a sú uvedené tu: https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints_en.xlsx

Údaje z klinických skúšaní

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

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

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

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

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

Pediatrická populácia

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

Pediatrický pacienti boli zaradení do štyroch skupín:

Skupina 1: 12 až 17 rokov (7 pacientov), skupina 2: 6 až 11 rokov (6 pacientov), skupina 3: 3 až 5 rokov (12 pacientov) a skupina 4: 0 až 2 roky (12 pacientov). Celková priemerná telesná hmotnosť

účastníkov na začiatku skúšania bola 19,5 kg a v skupinách bola priemerná telesná hmotnosť nasledovná: skupina 1: 38,4 kg, skupina 2: 25,1 kg, skupina 3: 14,8 kg a skupina 4: 10,3 kg.

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

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

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

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

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

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

Distribúcia

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

Biotransformácia

Delamanid sa metabolizuje v plazme predovšetkým pomocou albumínu a v menšom rozsahu pomocou CYP3A4. Kompletný metabolický profil delamanidu zatiaľ nebol objasnený a existuje potenciál liekových interakcií s inými spoločne podávanými liekmi, ak budú objavené významné neznáme metabolity. Zistené metabolity nevykazujú antimykobakteriálnu aktivitu, ale niektoré prispievajú k predĺžovaniu QTc, hlavne DM-6705. Koncentrácie zistených metabolitov sa postupne zvyšujú na rovnovážny stav po 6 až 10 týždňoch.

Eliminácia

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

Linearita/nelinearita

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

Osobitné skupiny pacientov

Pediatrická populácia

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

Pacienti s poruchou funkcie obličiek

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

Pacienti s poruchou funkcie pečene

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

Starší pacienti (≥ 65 rokov)

Klinických skúšok sa nezúčastnili žiadni pacienti vo veku ≥ 65 rokov.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

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

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

hypromelóza ftalát
povidón (K-25)
all-*rac*- α -Tokoferol
manitol
krospovidón
sukralóza
oxid kremičitý, koloidný, hydratovaný
čerešňový mikrón OT-22685
stearát vápenatý

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

5 rokov

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou a svetlom.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Dvojité hliníkový blister:
48 tabliet.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

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

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/13/875/005

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 28. apríla 2014
Dátum posledného predĺženia registrácie: 26. február 2024

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

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

PRÍLOHA II

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

A. VÝROBCOVIA ZODPOVEDNÍ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcov zodpovedných za uvoľnenie šarže

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

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

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

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

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

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

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

Požiadavky na predloženie PSUR tohto lieku sú stanovené v článku 9 nariadenia (ES) č. 507/2006 a v súlade s týmito požiadavkami má držiteľ rozhodnutia o registrácii predložiť PSUR každých 6 mesiacov.

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

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

• Plán riadenia rizík (Risk management plan, RMP)

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

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

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

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

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

Popis	Termín vykonania
S cieľom ďalej preskúmať používanie delamanidu v rôznych režimoch kombinovanej liečby podľa schválenej indikácie a tiež jeho bezpečnosť, má držiteľ rozhodnutia o registrácii predložiť verejne dostupné údaje zo skúšania „endTB – hodnotenie nových schválených liekov na multirezistentnú tuberkulózu (<i>Evaluating Newly approved Drugs for multidrug-resistant TB</i>)”, randomizovaného, kontrolovaného skúšania III. fázy u dospelých a dospievajúcich s multirezistentnou tuberkulózou, ktoré vykonala organizácia Lekári bez hraníc (<i>Médecins Sans Frontières</i>), spolu s analýzou založenou na schválenom pláne štatistickej analýzy a verejne dostupných výsledkoch zo skúšania BEAT-TB vykonávanom organizáciou Wits Health Consortium.	3. štvrtrok 2026

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

ŠKATUĽKY NA BLISTRE

1. NÁZOV LIEKU

Deltyba 50 mg filmom obalené tablety
delamanid

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá filmom obalená tableta obsahuje 50 mg delamanidu

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

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

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

48 tabliet

5. SPÔSOB A CESTA(CESTY) PODÁVANIA

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

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

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

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

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.

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

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/13/875/004

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Deltyba 50 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

Blister (hliník/hliník)

1. NÁZOV LIEKU

Deltyba 50 mg filmom obalené tablety
delamanid

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

OTSUKA

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. INÉ

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

ŠKATUĽKY NA BLISTRE

1. NÁZOV LIEKU

Deltyba 25 mg dispergovateľné tablety
delamanid

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá dispergovateľná tableta obsahuje 25 mg delamanidu

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

48 dispergovateľných tabliet

5. SPÔSOB A CESTA(CESTY) PODÁVANIA

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

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

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

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

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou a svetlom.

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

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/13/875/005

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Deltyba 25 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ LUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

Blister (hliník/hliník)

1. NÁZOV LIEKU

Deltyba 25 mg dispergovateľné tablety
delamanid

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

OTSUKA

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. INÉ

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa

Deltyba 50 mg filmom obalené tablety delamanid

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

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

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

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

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

1. Čo je Deltyba a na čo sa používa

Deltyba obsahuje liečivo delamanid, antibiotikum na liečbu tuberkulózy v pľúcach spôsobenú baktériami, ktoré nemožno zlikvidovať najčastejšie používanými antibiotikami na liečbu tuberkulózy. Musí sa vždy užívať spolu s inými liekmi na liečbu tuberkulózy. Deltyba sa používa u dospelých, dospievajúcich, detí a dojčiat s hmotnosťou najmenej 10 kg.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Deltybu

Neužívajte Deltybu:

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

Upozornenia a opatrenia

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

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

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

Okamžite informujte svojho lekára, ak sa počas užívania tohto lieku u vás:

- znovu objavia príznaky tuberkulózy alebo ak sa zhoršia (pozri časť 4, Možné vedľajšie účinky).

Deti a dospievajúci

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

Iné lieky a Deltyba

Informujte svojho lekára:

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

Môže byť u vás zvýšené riziko nebezpečných zmien srdcového rytmu.

Tehotenstvo a dojčenie

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

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

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

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

Deltyba 50 mg filmom obalené tablety obsahujú laktózu monohydrát.

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

3. Ako užívať Deltybu

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

Odporúčaná dávka je podľa pokynov vášho lekára:

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

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

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

Váš lekár sa môže rozhodnúť, že vám predpíše 50 mg filmom obalené tablety na dlhšie obdobie ako 24 týždňov.

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

Ak užijete viac Deltyby, ako máte

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

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

Ak zabudnete užiť Deltybu

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

Neužívajte dvojnásobnú dávku, aby ste nahradili vynechanú tabletu.

Ak prestanete užívať Deltybu

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

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

4. Možné vedľajšie účinky

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

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

- Znížená chuť do jedla
- Poruchy spánku, vrátane nočných môr*
- Pocit závratu
- Pocit nevoľnosti (nauzea)
- Bolesť hlavy

- Podráždenie žalúdka (gastritída)
- Vracanie

*Prípady boli hlásené najmä u detí.

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

- Bolesť v hrudi
- Zníženie aktivity štítnej žľazy (hypotyreóza)
- Porucha srdcového rytmu, ktorá spôsobuje náchylnosť k mdlobám, závratom a palpitáciám (predĺženie QT intervalu na elektrokardiograme)
- Depresia
- Pocit úzkosti (úzkosť)
- Halucinácie (videnie, pociťovanie alebo cítenie vecí, ktoré neexistujú)*
- Poruchy srdcového rytmu (atrioventrikulárna blokáda prvého stupňa)
- Poruchy trávenia (dyspepsia)
- Nepravidelný srdcový tep (ventrikulárne extrasystoly)
- Svalová slabosť
- Svalové kŕče
- Necitlivosť, znížená citlivosť rúk a/alebo nôh (hypoestézia)
- Búšenie srdca (palpitácie)
- Zvýšenie hladiny kortizolu v krvi
- Tras (často v rukách) (tremor)
- Príznaky psychózy: strata kontaktu s realitou, ako je pociťovanie hlasov alebo videnie vecí, ktoré neexistujú
- Podráždenie hrdla

*Prípady boli hlásené najmä u detí.

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

- Nedostatok energie (letargia)

Ďalšie vedľajšie účinky, ktoré boli hlásené pri používaní lieku Deltyba: frekvenciu nie je možné stanoviť s dostupných údajov

- Paradoxné reakcie na liek (po počiatočnom zlepšení sa počas liečby môžu opakovať príznaky tuberkulózy alebo sa môžu objaviť nové príznaky)

Hlásenie vedľajších účinkov

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

5. Ako uchovávať Deltybu

Tento liek uchovávať mimo dohľadu a dosahu detí.

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

Uchovávať v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.

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

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo obsahuje Delyba 50 mg filmom obalené tablety

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

Ako vyzerá Delyba 50 mg filmom obalené tablety a obsah balenia

Delyba 50 mg filmom obalené tablety sú okrúhle a žlté.

Delyba sa dodáva v baleniach po 48 filmom obalených tabletách v dvojitéch hliníkových blistroch.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii a výrobca

Držiteľ rozhodnutia o registrácii:

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

Tel: +49 (0)89 206020 500

Výrobca:

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

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

BE

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

BG

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

CZ

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

DK

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

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

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

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

Táto písomná informácia pre používateľa bola naposledy aktualizovaná v

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

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

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

Písomná informácia pre používateľa

Deltyba 25 mg dispergovateľné tablety delamanid

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

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

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

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

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

1. Čo je Deltyba a na čo sa používa

Deltyba obsahuje liečivo delamanid, antibiotikum na liečbu tuberkulózy v pľúcach spôsobenú baktériami, ktoré nemožno zlikvidovať najčastejšie používanými antibiotikami na liečbu tuberkulózy. Musí sa vždy užívať spolu s inými liekmi na liečbu tuberkulózy. Deltyba sa používa u dospelých, dospievajúcich, detí a dojčiat s hmotnosťou najmenej 10 kg.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Deltybu

Neužívajte Deltybu:

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

Upozornenia a opatrenia

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

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

- ak máte zníženú hladinu albumínu, draslíka, horčíka alebo vápnika v krvi,
- ak ste sa dozvedeli, že máte srdcový problém, napríklad pomalý srdcový rytmus (bradykardiu) alebo ste prekonalí srdcový infarkt (infarkt myokardu),
- ak trpíte syndrómom vrodeného predĺženia intervalu QT alebo máte vážne ochorenie srdca či problémy so srdcovým rytmom,
- ak trpíte ochorením pečene alebo závažným ochorením obličiek.

Okamžite informujte svojho lekára, ak sa počas užívania tohto lieku u vás:

- znovu objavia príznaky tuberkulózy alebo ak sa zhoršia (pozri časť 4, Možné vedľajšie účinky).

Deti a dospelí

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

Iné lieky a Deltyba

Informujte svojho lekára:

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

Môže byť u vás zvýšené riziko nebezpečných zmien srdcového rytmu.

Tehotenstvo a dojčenie

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

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

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

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

3. Ako užívať Deltybu

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

Odporúčaná dávka je podľa pokynov vášho lekára:

Deti s telesnou hmotnosťou 20 kg a viac a menej ako 30 kg: dve 25 mg dispergovateľné tablety ráno a jedna 25 mg dispergovateľná tableta večer počas 24 týždňov.

Deti s telesnou hmotnosťou 10 kg a viac a menej ako 20 kg: jedna 25 mg dispergovateľná tableta ráno a jedna 25 mg dispergovateľná tableta večer počas 24 týždňov.

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

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

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

Ak užijete viac Deltyby, ako máte

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

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

Ak zabudnete užiť Deltybu

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

Neužívajte dvojnásobnú dávku, aby ste nahradili vynechanú tabletu.

Ak prestanete užívať Deltybu

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

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

4. Možné vedľajšie účinky

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

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

- Znížená chuť do jedla
- Poruchy spánku, vrátane nočných môr*
- Pocit závratu
- Pocit nevoľnosti (nauzea)
- Bolesť hlavy
- Podráždenie žalúdka (gastritída)

- Vracanie

*Prípady boli hlásené najmä u detí.

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

- Bolesť v hrudi
- Zníženie aktivity štítnej žľazy (hypotyreóza)
- Porucha srdcového rytmu, ktorá spôsobuje náchylnosť k mdlobám, závratom a palpitáciám (predĺženie QT intervalu na elektrokardiograme)
- Depresia
- Pocit úzkosti (úzkosť)
- Halucinácie (videnie, počutie alebo cítenie vecí, ktoré neexistujú)*
- Poruchy srdcového rytmu (atrioventrikulárna blokáda prvého stupňa)
- Poruchy trávenia (dyspepsia)
- Nepravidelný srdcový tep (ventrikulárne extrasystoly)
- Svalová slabosť
- Svalové kŕče
- Necitlivosť, znížená citlivosť rúk a/alebo nôh (hypoestézia)
- Búšenie srdca (palpitácie)
- Zvýšenie hladiny kortizolu v krvi
- Tras (často v rukách) (tremor)
- Príznaky psychózy: strata kontaktu s realitou, ako je počutie hlasov alebo videnie vecí, ktoré neexistujú
- Podráždenie hrdla

*Prípady boli hlásené najmä u detí.

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

- Nedostatok energie (letargia)

Ďalšie vedľajšie účinky, ktoré boli hlásené pri používaní lieku Deltyba: frekvenciu nie je možné stanoviť s dostupných údajov

- Paradoxné reakcie na liek (po počiatočnom zlepšení sa počas liečby môžu opakovať príznaky tuberkulózy alebo sa môžu objaviť nové príznaky)

Hlásenie vedľajších účinkov

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

5. Ako uchovávať Deltybu

Tento liek uchováajte mimo dohľadu a dosahu detí.

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

Uchováajte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou a svetlom.

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

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo obsahuje Deltyba 25 mg dispergovateľné tablety

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

Ako vyzerá Deltyba 25 mg dispergovateľné tablety a obsah balenia

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

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

Držiteľ rozhodnutia o registrácii a výrobca

Držiteľ rozhodnutia o registrácii:

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

Nemecko

Tel: +49 (0)89 206020 500

Výrobca:

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

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

BE

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

BG

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

CZ

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

DK

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

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

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

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

Táto písomná informácia pre používateľa bola naposledy aktualizovaná v

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

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

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