

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Zdravstvene delavce naprošamo, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila. Glejte poglavje 4.8, kako poročati o neželenih učinkih.

1. IME ZDRAVILA

Deltyba 50 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 50 mg delamanida.

Pomožna snov z znanim učinkom

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 100 mg laktoze (v obliki laktoze monohidrata).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta (tableta)

Okrogle, rumene, filmsko obložene tablete, premera 11,7 mm, z vtisnjenim napisom »DLM« in »50« na eni strani.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Deltyba je indicirano kot del ustreznega kombiniranega režima zdravljenja pljučne tuberkuloze, odporne na več zdravil (MDR-TB, *multi-drug resistant tuberculosis*) pri odraslih, mladostnikih, otrocih in dojenčkih s telesno maso vsaj 10 kg, če učinkovitega režima zdravljenja sicer ni mogoče sestaviti zaradi odpornosti ali prenašanja (glejte poglavja 4.2, 4.4 in 5.1).

Upoštevati je treba uradne smernice o ustrezni uporabi protibakterijskih zdravil.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje z delamanidom mora uvesti in nadzirati zdravnik z izkušnjami pri obravnavi na več zdravil odporne *Mycobacterium tuberculosis*.

Pri zdravljenju tuberkuloze, odporne na več zdravil (MDR-TB), je treba delamanid vedno dajati kot del ustreznega kombiniranega režima (glejte poglavji 4.4 in 5.1). Po končanem 24-tedenskem obdobju zdravljenja z delamanidom zdravljenje nadaljujte s kombiniranim režimom v skladu s smernicami SZO.

Priporoča se, da se delamanid daje kot neposredno nadzorovano zdravljenje (DOT - *directly observed therapy*).

Odmerjanje

Odrasli

Priporočeni odmerek za odrasle je 100 mg dvakrat na dan v obdobju 24 tednov.

Mladostniki in otroci

Pediatrični bolniki s telesno maso

- ≥ 30 do < 50 kg: priporočeni odmerek je 50 mg dvakrat na dan 24 tednov;
- ≥ 50 kg: priporočeni odmerek je 100 mg dvakrat na dan 24 tednov.

Za bolnike s telesno maso manj kot 30 kg glejte povzetek glavnih značilnosti zdravila za zdravilo Delyba 25 mg disperzibilne tablete.

Trajanje zdravljenja

Skupno trajanje zdravljenja z delamanidom je 24 tednov. Podatki o daljšem zdravljenju so zelo omejeni. Če je za ozdravitev potrebno zdravljenje z delamanidom, ki traja več kot 24 tednov, je mogoče razmisliti o daljšem trajanju zdravljenja.

Starejši bolniki (> 65 let)

Podatkov pri starejših ni na voljo.

Okvara ledvic

Pri bolnikih z blago ali zmerno okvaro ledvic odmerka ni treba prilagajati. Podatkov o uporabi delamanida pri bolnikih s hudo okvaro ledvic ni, zato se uporaba ne priporoča (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

Okvara jeter

Pri bolnikih z blago okvaro jeter odmerka ni treba prilagajati. Delamanid se ne priporoča pri bolnikih z zmerno do hudo okvaro jeter (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost zdravila Delyba pri otrocih s telesno maso manj kot 10 kg še nista bili dokazani. Trenutno razpoložljivi podatki so opisani v poglavjih 4.8, 5.1 in 5.2, vendar priporočil o odmerjanju ni mogoče dati.

Način uporabe

peroralna uporaba

Delamanid je treba jemati s hrano.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Serumski albumin $< 2,8$ g/dl (za uporabo pri bolnikih s serumskim albuminom $\geq 2,8$ g/dl glejte poglavje 4.4).

Sočasna uporaba zdravil, ki so močni induktorji encima CYP3A4 (npr. karbamazepin).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Ni kliničnih podatkov o uporabi delamanida za zdravljenje

- zunajpljučne tuberkuloze (npr. osrednji živčni sistem, kosti);
- okužbe z vrsto mikobakterije, razen s sklopom *M. tuberculosis*;
- latentne okužbe z *M. tuberculosis*.

Ni kliničnih podatkov o uporabi delamanida v okviru kombiniranega režima za zdravljenje *M. tuberculosis*, občutljive na zdravilo.

Odpornost na delamanid

Delamanid se lahko uporablja le kot ustrezni kombinirani režim za zdravljenje MDR-TB po priporočilih SZO, da se prepreči razvoj odpornosti na delamanid.

Podaljšanje intervala QT

Pri bolnikih, zdravljenih z delamanidom, so opazili podaljšanje intervala QT. To podaljšanje se prvih 6 do 10 tednov zdravljenja sčasoma počasi povečuje, nato pa se stabilizira. Podaljšanje intervala QTc zelo tesno korelira z glavnim presnovkom delamanida DM-6705. Nastajanje DM-6705 uravnava albumin v plazmi, presnovo DM-6705 pa CYP3A4 (glejte poglavje spodaj Posebni dejavniki).

Splošna priporočila

Priporoča se, da se elektrokardiogram (EKG) opravi pred začetkom zdravljenja in nato vsak mesec v celotnem obdobju zdravljenja z delamanidom. Če se pred prvim odmerkom delamanida ali med zdravljenjem z delamanidom opazi QTcF > 500 ms, zdravljenja z delamanidom ni dovoljeno začeti ali pa ga je treba prekiniti. Če trajanje intervala QTc med zdravljenjem z delamanidom preseže 450/470 ms pri bolnikih/bolnicah, je treba te bolnike pogosteje spremljati z EKG. Priporoča se tudi, da se ob izhodišču pridobijo vrednosti elektrolitov v serumu, npr. kalija, ki jih je treba popraviti, če so nenormalne.

Posebni dejavniki

Dejavniki tveganja za srce

Zdravljenja z delamanidom se ne sme uvesti pri bolnikih z naslednjimi dejavniki tveganja, razen če se oceni, da pričakovane koristi delamanida odtehtajo potencialna tveganja. Te bolnike je treba zelo pogosto spremljati z EKG v celotnem obdobju zdravljenja z delamanidom.

- Znano prirojeno podaljšanje intervala QTc ali katero koli drugo klinično stanje, za katero je znano, da podaljšuje interval QTc ali je QTc > 500 ms.
- Simptomatske srčne aritmije ali klinično pomembna bradikardija v anamnezi.
- Vsakršna bolezen srca, ki poveča nagnjenost k aritmijam, kot je huda hipertenzija, hipertrofija levega prekata (vključno s hipertrofično kardiomiopatijo) ali kongestivno srčno popuščanje, ki ga spremlja zmanjšan iztisni delež levega prekata.
- Motnje elektrolitov, zlasti hipokaliemija, hipokalcemija ali hipomagneziemija.
- Jemanje zdravil, za katera je znano, da podaljšujejo interval QTc. Ta vključujejo (vendar niso omejena na):
 - antiaritmike (npr. amiodaron, dizopiramid, dofetilid, ibutilid, prokainamid, kinidin, hidrokinidin, sotalol);
 - nevroleptike (npr. fenotiazine, sertindol, sultoprid, klorpromazin, haloperidol, mesoridazin, pimoziid ali tioridazin), antidepresive;
 - nekatera protimikrobna zdravila, ki vključujejo:
 - makrolide (npr. eritromicin, klaritromicin),
 - moksifloksacin, sparfloksacin (glejte poglavje 4.4 glede uporabe z drugimi fluorokinoloni),
 - bedakilin,
 - triazolne antimikotike,
 - pentamidin,
 - sakvinavir;
 - nekatere nesedativne antihistaminike (npr. terfenadin, astemizol, mizolastin);
 - nekatere antimalarike, ki lahko podaljšajo interval QT (npr. halofantrin, kinin, klorokin, artezumat/amodiakin, dihidroartemizinin/piperakin);
 - cisaprid, droperidol, domperidon, bepridil, difemanil, probukol, levometadil, metadon, vinka alkaloide, arzenov trioksid.

Hipoalbuminemija

V klinični študiji je bila prisotnost hypoalbuminemije povezana s povečanim tveganjem za podaljšanje intervala QTc pri bolnikih, zdravljenih z delamanidom. Delamanid je kontraindiciran pri bolnikih z

albuminom < 2,8 g/dl (glejte poglavje 4.3). Bolnike, ki začnejo delamanid uporabljati pri serumskem albuminu < 3,4 mg/dl ali so med zdravljenjem doživeli padec serumskega albumina v ta razpon, je treba zelo pogosto spremljati z EKG ves čas zdravljenja z delamanidom.

Sočasna uporaba z močnimi zaviralci CYP3A4

Sočasna uporaba delamanida z močnimi zaviralci CYP3A4 (lopinavir/ritonavir) je bila povezana s 30 % višjo izpostavljenostjo presnovku DM-6705, kar je povezano s podaljšanjem QTc. Zato se priporoča zelo pogosto spremljanje z EKG ves čas zdravljenja z delamanidom, če je potrebna sočasna uporaba delamanida s katerim koli močnim zaviralcem CYP3A4.

Sočasna uporaba delamanida s kinoloni

Vsa podaljšanja QTcF za več kot 60 ms so bila povezana s sočasno uporabo fluorokinolonov. Če je sočasna uporaba za sestavo ustreznega režima zdravljenja za MDR-TB neizogibna, se priporoča zelo pogosto spremljanje z EKG ves čas zdravljenja z delamanidom.

Okvara jeter

Zdravilo Deltyba se ne priporoča pri bolnikih z zmerno do hudo okvaro jeter (glejte poglavji 4.2 in 5.2).

Okvara ledvic

Podatkov o uporabi delamanida pri bolnikih s hudo okvaro ledvic ni, zato se uporaba ne priporoča (glejte poglavji 4.2 in 5.2).

Paradoksalna reakcija na zdravilo

V obdobju trženja so pri zdravilu Deltyba poročali o primerih paradoksalnih reakcij na zdravilo (kliničnem ali radiološkem poslabšanju obstoječih lezij ali razvoju novih lezij pri bolniku, ki je prej pokazal izboljšanje pri ustreznem zdravljenju mikobakterijskih okužb). Paradoksalne reakcije na zdravila so pogosto prehodne in jih ne smemo napačno razlagati kot neodzivnost na zdravljenje. Pri sumu na paradoksalni odziv se priporoča nadaljevanje načrtovanega kombiniranega zdravljenja in po potrebi uvedba simptomatskega zdravljenja za zaviranje pretirane imunske reakcije (glejte poglavje 4.8).

Pomožne snovi

Zdravilo Deltyba filmsko obložene tablete vsebujejo laktozo. Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, odsotnostjo encima laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Učinki drugih zdravil na delamanid

Induktorji citokroma P450 3A4

Klinične študije medsebojnega delovanja zdravil pri zdravih osebah kažejo na zmanjšano izpostavljenost delamanidu za do 45 % po 15 dneh sočasne uporabe močnega induktorja citokroma P450 (CYP) 3A4 (rifampicin 300 mg na dan) z delamanidom (200 mg na dan). Klinično pomembnega zmanjšanja izpostavljenosti delamanidu s šibkimi induktorji efavirenza niso opazili po 10-dnevnem dajanju odmerka 600 mg na dan v kombinaciji z delamanidom 100 mg dvakrat na dan.

Zdravila za zdravljenje HIV

V kliničnih študijah medsebojnega delovanja zdravil pri zdravih osebah so 14 dni dajali samo delamanid (100 mg dvakrat na dan) in skupaj s tenofovir dizoproksilom (245 mg na dan) ali

lopinavirjem/ritonavirjem (400/100 mg na dan) in z efavirenzom 10 dni (600 mg na dan). Izpostavljenost delamanidu je v kombinaciji z zdravili za zdravljenje HIV, ki vsebujejo tenofovir dizoproksil in efavirenz, ostala nespremenjena (< 25 % razlika), nekoliko pa se je zvišala v kombinaciji z zdravili za zdravljenje HIV, ki vsebujejo lopinavir/ritonavir.

Učinki delamanida na druga zdravila

V študijah *in vitro* so opazili, da delamanid ne zavira izoenzimov CYP450.

V študijah *in vitro* so opazili, da delamanid in presnovki niso vplivali na prenašalce MDR1 (p-gp), BCRP, OATP1, OATP3, OCT1, OCT2, OATP1B1, OATP1B3 in BSEP pri koncentracijah, ki so bile približno 5- do 20-krat večje kot C_{max} v stanju dinamičnega ravnovesja. Ker pa so lahko koncentracije v črevesju veliko večje od teh večkratnikov C_{max} , lahko delamanid vpliva na te prenašalce.

Zdravila za zdravljenje tuberkuloze

V klinični študiji medsebojnega delovanja zdravil pri zdravih osebah so delamanid 15 dni dajali samega (200 mg na dan) in skupaj z rifampicinom/izoniazidom/pirazinamidom (300/720/1800 mg na dan) ali etambutolom (1100 mg na dan). To ni vplivalo na izpostavljenost sočasnim zdravilom za zdravljenje tuberkuloze (rifampicin [R]/ izoniazid [H]/ pirazinamid [Z]). Sočasno dajanje z delamanidom je pomembno povečalo plazemske koncentracije etambutola v stanju dinamičnega ravnovesja za približno 25 %, vendar klinični pomen ni znan.

Zdravila za zdravljenje HIV

V klinični študiji medsebojnega delovanja zdravil pri zdravih prostovoljcih so delamanid 14 dni dajali samega (100 mg dvakrat na dan) in skupaj s tenofovir dizoproksilom (245 mg na dan), lopinavirjem/ritonavirjem (400/100 mg na dan), 10 dni pa z efavirenzom (600 mg na dan). Delamanid v kombinaciji z zdravili za zdravljenje HIV, tj. tenofovir dizoproksilom, lopinavirom/ritonaviirom in efavirenzom, ni vplival na izpostavljenost tem zdravilom.

Zdravila, ki lahko podaljšajo QTc

Pri uporabi delamanida pri bolnikih, ki že uporabljajo zdravila, povezana s podaljšanjem intervala QT, je potrebna previdnost (glejte poglavje 4.4). Sočasne uporabe moksifloksacina in delamanida pri bolnikih z MDR-TB niso preučili. Uporaba moksifloksacina pri bolnikih, zdravljenih z delamanidom, ni priporočljiva.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Podatkov o uporabi delamanida pri nosečnicah ni oziroma so omejeni. Študije na živalih so pokazale škodljiv vpliv na razmnoževanje (glejte poglavje 5.3).

Zdravila Deltyba ni priporočljivo uporabljati med nosečnostjo in pri ženskah v rodni dobi, ki ne uporabljajo učinkovite kontracepcije.

Dojenje

Ni znano, ali se delamanid/presnovki izločajo v materino mleko. Razpoložljivi farmakokinetični/toksikološki podatki pri živalih kažejo na izločanje delamanida/presnovkov v mleko (za podrobnosti glejte poglavje 5.3). Tveganja za dojenega novorojenčka/otroka ni mogoče izključiti. Priporočljivo je, da ženske med zdravljenjem z zdravilom Deltyba ne dojijo.

Plodnost

Zdravilo Deltyba ni imelo vpliva na plodnost samcev ali samic živali (glejte poglavje 5.3). Kliničnih podatkov o vplivu delamanida na plodnost pri ljudeh ni.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Pričakuje se zmeren vpliv zdravila Delyba na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Bolnikom je treba svetovati, naj ne vozijo in ne uporabljajo strojev, če doživijo kakršen koli neželeni učinek, ki bi lahko vplival na njihovo sposobnost opravljanja teh dejavnosti (npr. glavobol je zelo pogost, tremor pa je pogost).

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Neželeni učinki, ki so jih pri bolnikih, zdravljenih z delamanidom v kombinaciji z optimiziranim osnovnim režimom zdravljenja (OBR, Optimised Background Regimen), najpogosteje opazili (tj. incidenca > 10 %), so navzea (32,9 %), bruhanje (29,9 %), glavobol (28,4 %), motnje spanja (28,2 %), omotica (22,4 %), gastritis (15,9 %) in zmanjšan apetit (13,1 %).

Tabelarni seznam neželenih učinkov

Seznam neželenih učinkov in pogostnosti zdravil temelji na rezultatih 2 dvojno slepih, s placebom nadzorovanih kliničnih preskušanj in spontanah poročilih. Neželeni učinki so navedeni po organskih sistemih in priporočenih izrazih po MedDRA. Znotraj vsakega organskega sistema so neželeni učinki navedeni po kategoriji pogostnosti kot zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); občasni ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); redki ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1000$); zelo redki $< 1/10\,000$ in neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov). Znotraj vsake skupine pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Preglednica: Neželeni učinki delamanida

Organski sistem	Pogostnost zelo pogosti	Pogostnost pogosti	Pogostnost občasni	Pogostnost neznana
Bolezni endokrinega sistema	-	hipotiroidizem ^a	-	-
Presnovne in prehranske motnje	zmanjšan apetit	-	-	-
Psihiatrične motnje	motnje spanja ^b	psihotična motnja ^c anksioznost ^d depresija ^e halucinacije ^f	-	-
Bolezni živčevja	omotica glavobol ^g	hipoastezija tremor	letargija	-
Srčne bolezni	-	atrioventrikularni blok prve stopnje ventrikularne ekstrasistole palpitacije	-	-
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	-	draženje grla	-	-

Organski sistem	Pogostnost zelo pogosti	Pogostnost pogosti	Pogostnost občasni	Pogostnost neznana
Bolezni prebavil	navzea bruhanje gastritis ^h	dispepsija	-	-
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	-	oslabelost mišic mišični krči	-	-
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	-	bolečine v prsih	-	paradoksalna reakcija na zdravilo
Preiskave	-	zvišan kortizol ⁱ podaljšan QT na elektrokardiogramu	-	-

Izrazi za dogodke, ki predstavljajo isti medicinski pojem ali stanje, so bili združeni in prijavljeni kot en sam neželeni učinek zdravila v Preglednici »Neželeni učinki delamanida«. Priporočeni izrazi, o katerih so dejansko poročali v dvojno slepih kliničnih preskušanjih in ki prispevajo k posameznemu neželenemu učinku zdravila, so navedeni v oklepajih, kot je navedeno spodaj:

- Hipotiroidizem (hipotiroidizem, primarni hipotiroidizem)
- Motnje spanja (začetna nespečnost, nespečnost, motnja spanja, nočna mora)
- Psihотиčna motnja (akutna psihoza, psihotična motnja, reaktivna psihoza, psihotična motnja zaradi uživanja snovi)
- Tesnoba (tesnoba, anksiozna motnja, generalizirana anksiozna motnja)
- Depresija (motnja prilagajanja z depresivnim razpoloženjem, depresivno razpoloženje, depresija, huda depresivna motnja, mešana anksiozno-depresivna motnja, dolgotrajna depresivna motnja, shizoafektivna motnja depresivnega tipa)
- Halucinacije (halucinacije, slušne halucinacije, vidne halucinacije, tipne halucinacije, mešane halucinacije, hipnopompne halucinacije, hipnagogne halucinacije)
- Glavobol (nelagodje v glavi, glavobol, migrena, sinusni glavobol, tenzijski glavobol, vaskularni glavobol)
- Gastritis (kronični gastritis, gastritis, erozivni gastritis)
- Zvišan kortizol (Cushingov sindrom, hiperadrenokorticism, zvišan kortizol)

Opis izbranih neželenih učinkov

Podaljšanje intervala QT pri EKG

Pri bolnikih, ki so prejeli delamanid v skupnem dnevnem odmerku 200 mg v 2. in 3. fazi preskušanja, se je povprečna, s placebom korigirana vrednost intervala QTcF glede na izhodišče zvišala v razponu od 4,7 do 7,6 ms po 1 mesecu oziroma od 5,3 ms do 12,1 ms po 2 mesecih. Incidenca intervala QTcF > 500 ms je znašala od 0,6 % (1/161) do 2,1 % (7/341) pri bolnikih, ki so prejeli 200 mg skupnega dnevnega odmerka delamanida, v primerjavi z od 0 % (0/160) do 1,2 % (2/170) pri bolnikih, ki so prejeli placebo + OBR, medtem ko se je incidenca spremembe QTcF od izhodišča > 60 ms gibala med 3,1 % (5/161) in 10,3 % (35/341) pri bolnikih, ki so prejeli 200 mg skupnega dnevnega odmerka delamanida v primerjavi z od 0 % (0/160) do 7,1 % (12/170) pri bolnikih, ki so prejeli placebo.

Palpitacije

Pri bolnikih, ki so prejeli delamanid + OBR v 2. in 3. fazi preskušanja je bila pogostnost 7,9 % (kategorija pogostnosti pogosti) v primerjavi s pogostnostjo 6,7 % pri bolnikih, ki so prejeli placebo + OBR.

Pediatrična populacija

Na podlagi študije (glejte poglavje 5.1) pri 37 pediatričnih bolnikih, starih od 0 do 17 let, so pričakovane pogostnost, vrsta in resnost neželenih učinkov enake kot pri odraslih. V obdobju trženja so poročali o primerih halucinacij zlasti pri pediatrični populaciji. Incidenca halucinacij v kliničnih preskušanjih je bila pogosta pri otrocih (5,4 %) in odraslih (1 %). V obdobju trženja so poročali o primerih nočnih mor zlasti pri pediatrični populaciji.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v Prilogi V.

4.9 Preveliko odmerjanje

V kliničnih preskušanjih niso opazili primerov prevelikega odmerjanja delamanida. Vendar pa so dodatni klinični podatki pokazali, da je bil pri bolnikih, ki so prejeli 200 mg dvakrat na dan, tj. 400 mg delamanida na dan, splošni varnostni profil primerljiv s tistim pri bolnikih, ki so prejeli priporočeni odmerek 100 mg dvakrat na dan. Kljub temu so nekatere reakcije opazili z večjo pogostnostjo, stopnja podaljšanja intervala QT pa se je povečala v odvisnosti od odmerka. Zdravljenje prevelikega odmerjanja mora vključevati takojšnje ukrepe za odstranitev delamanida iz prebavil in podporno nego, kot je potrebno. Potrebno je pogosto spremljanje z EKG.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Učinkovine za zdravljenje infekcij z mikobakterijami, zdravila z delovanjem na *Mycobacterium tuberculosis*, oznaka ATC: J04AK06.

Mehanizem delovanja

Farmakološki način delovanja delamanida vključuje zaviranje sinteze komponent celične stene mikobakterij, metoksi-mikolne in keto-mikolne kisline. Identificirani presnovki delamanida niso pokazali proti-mikobakterijskega delovanja.

Delovanje proti specifičnim povzročiteljem bolezni

Delamanid *in vitro* ne deluje proti drugim vrstam bakterij, razen proti mikobakterijam.

Odpornost

Kot mehanizem odpornosti mikobakterije na delamanid se nakazuje mutacija v enem od 5 genov koencima F420. Pri mikobakteriji so bile pogostnosti spontane odpornosti na delamanid *in vitro* podobne tistim za izoniazid ter višje od tistih za rifampicin. Med zdravljenjem so dokumentirali odpornost na delamanid (glejte poglavje 4.4). Delamanid ne kaže navzkrižne odpornosti z nobenim od zdravil proti tuberkulozi, ki se trenutno uporabljajo, razen s pretomanidom. Študije *in vitro* so pokazale navzkrižno odpornost s pretomanidom. Verjeten vzrok za to je, da se delamanid in pretomanid aktivirata preko enake poti.

Razmejitevne vrednosti za določanje občutljivosti

Kriterije za interpretacijo testiranja občutljivosti, MIK (minimalna inhibitorna koncentracija), za delamanid je določil odbor *European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing* (EUCAST) in so navedeni tukaj:

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

Podatki iz kliničnih študij

Delamanid so ovrednotili v dveh dvojno slepih, s placebom nadzorovanih preskušanjih za zdravljenje MDR-TB. Analize konverzije kulture izpljunka (SCC - sputum culture conversion) so bile izvedene na modificirani populaciji z namenom zdravljenja (*intent to treat population*), ki je vključevala bolnike, ki so imeli ob izhodišču zdravljenja pozitivne kulture, izolat pa je bil odporen na izoniazid in rifampicin, tj. imeli so MDR-TB.

V prvem preskušanju (preskušanje 204) je 64/141 (45,4 %) bolnikov, randomiziranih na prejemanje delamanida 100 mg BID + OBR, in 37/125 (29,6 %) bolnikov, randomiziranih na prejemanje placeba (PLC) + OBR, doseglo dvomesečno konverzijo kulture izpljunka (SCC) (tj. rast bakterij *Mycobacterium tuberculosis* do prenehanja rasti v prvih dveh mesecih in ohranitev še en mesec) ($p = 0,0083$). Čas do SCC v skupini, ki je bila randomizirana za prejemanje 100 mg BID, je bil prav tako krajši kot pri skupini, ki je bila randomizirana za prejemanje placeba + OBR ($p = 0,0056$).

V drugem preskušanju (preskušanje 213) so delamanid dajali peroralno, in sicer 100 mg dvakrat na dan kot dodatno zdravljenje k OBR v obdobju 2 mesecev, ki mu je sledilo 4-mesečno prejemanje odmerka 200 mg enkrat na dan. Mediani čas za SCC je bil 51 dni v skupini delamanid + OBR v primerjavi s 57 dni v skupini PLC + OBR ($p = 0,0562$ z uporabo stratificirane modificirane Peto-Peto modifikacije Gehan-Wilcoxonovega testa vsote rangov). Delež bolnikov, ki so dosegli SCC po 6 mesecih zdravljenja, je bil 87,6 % (198/226) v skupini, ki je prejela delamanid + OBR, v primerjavi s 86,1 % (87/101) v skupini, ki je prejela placebo + OBR ($p = 0,7131$). V primarni analizi se predpostavlja, da so vse manjkajoče kulture do časa izvedbe SCC pozitivne kulture. Izvedeni sta bili dve analizi občutljivosti – analiza LOCF (last-observation-carried-forward) in analiza, ki uporablja metodologijo »bookending« (po kateri sta morali biti za pripis negativnega rezultata prejšnja in naslednja kultura negativni, sicer je rezultat veljal za pozitivnega). Obe sta pokazali 13 dni krajši mediani čas do SCC v skupini delamanid + OBR ($p = 0,0281$ za LOCF in $p = 0,0052$ za »bookending«).

Odpornost na delamanid (opredeljeno kot $\text{MIK} \geq 0,2 \mu\text{g/ml}$) so opazili v izhodišču pri 2 od 316 bolnikov v preskušanju 204 in pri 2 od 511 bolnikov pri preskušanju 213 (4 od 827 bolnikov [0,48 %]). Odpornost na delamanid se je pojavila pri 4 od 341 bolnikov (1,2 %), randomiziranih za 6-mesečno prejemanje delamanida v preskušanju 213. Ti štirje bolniki so razen delamanida prejeli še dve drugi zdravili.

Pediatrična populacija

Farmakokinetika, varnost in učinkovitost delamanida skupaj z osnovno shemo zdravljenja so bile ocenjene v preskušanju 242-12 -232 (10-dnevna farmakokinetika), ki mu je sledilo preskušanje -233 (farmakokinetika, učinkovitost in varnost); obe preskušnji sta bili enoskupinski in odprti ter sta vključevali 37 bolnikov z mediano starostjo 4,55 leta (razpon od 0,78 do 17,60 leta), od katerih je bilo 25 bolnikov (67,6 %) azijske rase, 19 bolnikov (51,4 %) pa je bilo žensk.

Pediatrični bolniki so bili vključeni v štiri skupine:

Skupina 1: 12–17 let (7 bolnikov); skupina 2: 6–11 let (6 bolnikov); skupina 3: 3–5 let (12 bolnikov) in skupina 4: 0–2 leti (12 bolnikov). Skupna povprečna telesna masa udeležencev ob izhodišču je bila 19,5 kg, pri čemer je bila povprečna telesna masa 38,4 kg v skupini 1, 25,1 kg v skupini 2, 14,8 kg v skupini 3 in 10,3 kg v skupini 4.

Bolniki so imeli potrjeno ali domnevno okužbo z MDR-TB in načrtovano je bilo 26-tedensko zdravljenje z delamanidom + OBR, ki mu sledi zdravljenje samo z OBR, skladno s priporočili SZO. Bolniki v skupinah 1 in 2 so dobili filmsko obložene tablete. Odmerek delamanida je bil 100 mg dvakrat na dan v skupini 1 in 50 mg dvakrat na dan v skupini 2. Uporabljeni odmerki so bili večji od trenutno priporočenih odmerkov za pediatrično populacijo na podlagi telesne mase. Bolniki v skupinah 3 in 4 so dobili disperzibilne tablete. Ta formulacija za pediatrično uporabo ni biološko ekvivalentna filmsko obloženim tabletam. Bolniki v skupini 3 so dobili 25 mg dvakrat na dan in bolniki v skupini 4 so dobili odmerke od 10 mg dvakrat na dan do 5 mg enkrat na dan, odvisno od telesne mase. Odmerki, uporabljeni v skupini 4, so bili manjši od trenutno priporočenih odmerkov za pediatrično populacijo na podlagi telesne mase.

Z namenom določitve odmerkov pri pediatričnih bolnikih, s katerimi bi dosegli izpostavljenosti delamanidu, podobne tistim pri odraslih osebah z MDR-TB, so izvedli populacijsko farmakokinetično analizo na podatkih iz teh 2 preskušanj pri pediatrični populaciji. Podatki pri otrocih s telesno maso manj kot 10 kg so bili preveč omejeni, da bi lahko določili odmerke za to populacijo.

Zdravilo je pridobilo tako imenovano „pogojno dovoljenje za promet“. To pomeni, da se pričakujejo dodatni dokazi o zdravilu.

Evropska agencija za zdravila bo vsaj enkrat letno ponovno pregledala nove podatke o zdravilu. Če bo potrebno, bo posodobljen tudi povzetek glavnih značilnosti zdravila.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Peroralna biološka razpoložljivost delamanida se pri uporabi s standardnim obrokom izboljša za približno 2,7-krat v primerjavi z uporabo na tešče. Najvišje koncentracije v plazmi so dosežene v približno 4 urah po odmerku, ne glede na vnos hrane.

Porazdelitev

Delamanid se močno veže na vse beljakovine v plazmi s skupno vezavo na beljakovine $\geq 99,5$ %. Delamanid ima velik navidezni volumen porazdelitve (V_z/F 2.100 l).

Biotransformacija

Delamanid se primarno presnavlja v plazmi s pomočjo albumina in v manjši meri s pomočjo encima CYP3A4. Celotnega presnovnega profila delamanida še niso pojasnili, zato obstaja možnost za medsebojno delovanje z drugimi sočasno uporabljenimi zdravili, če se odkrijejo pomembni neznani presnovki. Identificirani presnovki ne kažejo dejavnosti proti mikobakterijam, vendar pa nekateri prispevajo k podaljšanju intervala QTc, pretežno DM-6705. Koncentracije identificiranih presnovkov se postopoma večajo do stanja dinamičnega ravnovesja po 6 do 10 tednih.

Izločanje

Delamanid iz plazme izgine z razpolovnim časom $t_{1/2}$ 30–38 ur. Delamanid se ne izloča v urin.

Linearnost/nelinearnost

Izpostavljenost delamanidu v plazmi se z večanjem odmerkov povečuje manj kot sorazmerno.

Posebne populacije

Pediatrična populacija

Med zdravljenjem s priporočenimi odmerki delamanida pri mladostnikih in otrocih s telesno maso vsaj 10 kg (glejte poglavje 4.2) so ugotovili podobno izpostavljenost v plazmi kot pri odraslih.

Bolniki z okvaro ledvic

Manj kot 5 % peroralnega odmerka se izloči iz urina. Kaže, da blaga okvara ledvic (50 ml/min < CrCLN < 80 ml/min) ne vpliva na izpostavljenost delamanidu. Zato pri bolnikih z blago ali zmerno okvaro ledvic odmerka ni treba prilagajati. Ni znano, ali hemodializa ali peritonealna dializa odstrani delamanid in njegove presnovke v pomembnem obsegu.

Bolniki z okvaro jeter

Pri osebah z blago okvaro jeter odmerka ni treba prilagajati. Uporaba delamanida se pri bolnikih z zmerno ali hudo okvaro jeter ne priporoča.

Starejši bolniki (≥ 65 let)

Bolniki, stari ≥ 65 let, niso bili vključeni v klinična preskušanja.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij genotoksičnosti in kancerogenega potenciala ne kažejo posebnega tveganja za človeka. Delamanid in/ali njegovi presnovki lahko vplivajo na repolarizacijo srca z blokiranjem kalijevih kanalčkov hERG. Pri psih so v limfoidnem tkivu različnih organov v študijah toksičnosti pri ponavljajočih odmerkih opazili penaste makrofage. Pokazalo se je, da je izsledok delno reverzibilen, klinični pomen tega izsledka pa ni znan. Študije toksičnosti pri ponavljajočih odmerkih pri kuncih so pokazale zaviralen učinek delamanida in/ali njegovih presnovkov na od vitamina K odvisno strjevanje krvi. V študijah vpliva na razmnoževanje pri kuncih so pri odmerkih, toksičnih za mater, opazili toksičnost za zarodek/plod. Farmakokinetični podatki pri živalih so pokazali izločanje delamanida/presnovkov v mleko samic. Pri doječih podganah je bila C_{max} delamanida v mleku 4-krat višja kot v krvi. V študijah toksičnosti pri podganjih mladičih so bile vse ugotovitve, povezane z zdravljenjem z delamanidom, skladne s tistimi, ki so bile opažene pri odraslih živalih.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro tablete

hipromelozaftalat
povidon
vseracemni-alfa-tokoferol
mikrokristalna celuloza
natrijev karboksimetilškrob (vrsta A)
kalcijev karmelozat
koloidni hidratirani silicijev dioksid
magnezijev stearat
laktoza monohidrat

Filmska obloga

hipromeloza
makrogol 8000
titanov dioksid
smukec
rumeni železov oksid (E172)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

5 let

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Pretisni omot aluminij/aluminij:
48 tablet

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/13/875/004

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 28. april 2014
Datum zadnjega podaljšanja: 26. februar 2024

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Zdravstvene delavce naprošamo, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila. Glejte poglavje 4.8, kako poročati o neželenih učinkih.

1. IME ZDRAVILA

Deltyba 25 mg disperzibilne tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena disperzibilna tableta vsebuje 25 mg delamanida.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

disperzibilna tableta

Okrogle, bele do belkaste disperzibilne tablete, premera 11 mm, z vtisnjenim napisom »DLM« in »25« na eni strani.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Deltyba je indicirano kot del ustreznega kombiniranega režima zdravljenja pljučne tuberkuloze, odporne na več zdravil (MDR-TB, *multi-drug resistant tuberculosis*) pri odraslih, mladostnikih, otrocih in dojenčkih s telesno maso vsaj 10 kg, če učinkovitega režima zdravljenja sicer ni mogoče sestaviti zaradi odpornosti ali prenašanja (glejte poglavja 4.2, 4.4 in 5.1).

Upoštevati je treba uradne smernice o ustrezni uporabi protibakterijskih zdravil.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje z delamanidom mora uvesti in nadzirati zdravnik z izkušnjami pri obravnavi na več zdravil odporne *Mycobacterium tuberculosis*.

Pri zdravljenju tuberkuloze, odporne na več zdravil (MDR-TB), je treba delamanid vedno dajati kot del ustreznega kombiniranega režima (glejte poglavji 4.4 in 5.1). Po končanem 24-tedenskem obdobju zdravljenja z delamanidom zdravljenje nadaljujte s kombiniranim režimom v skladu s smernicami SZO.

Priporoča se, da se delamanid daje kot neposredno nadzorovano zdravljenje (DOT, *directly observed therapy*).

Odmerjanje

Odrasli

Pri odraslih bolnikih se priporoča uporaba filmsko obloženih tablet; glejte povzetek glavnih značilnosti zdravila za zdravilo Deltyba 50 mg filmsko obložene tablete.

Mladostniki, otroci in dojenčki

Pediatrični bolniki s telesno maso

- ≥ 10 do < 20 kg: priporočeni odmerek je 25 mg dvakrat na dan 24 tednov;
- ≥ 20 do < 30 kg: priporočeni odmerek je 50 mg dvakrat na dan 24 tednov.

Za bolnike s telesno maso 30 kg ali več glejte povzetek glavnih značilnosti zdravila za zdravilo Delyba 50 mg filmsko obložene tablete.

Starejši bolniki (> 65 let)

Podatkov pri starejših ni na voljo. Za odrasle bolnike glejte povzetek glavnih značilnosti zdravila za zdravilo Delyba 50 mg filmsko obložene tablete.

Okvara ledvic

Pri bolnikih z blago ali zmerno okvaro ledvic odmerka ni treba prilagajati. Podatkov o uporabi delamanida pri bolnikih s hudo okvaro ledvic ni, zato se uporaba ne priporoča (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

Okvara jeter

Pri bolnikih z blago okvaro jeter odmerka ni treba prilagajati. Delamanid se ne priporoča pri bolnikih z zmerno do hudo okvaro jeter (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost zdravila Delyba pri otrocih s telesno maso manj kot 10 kg še nista bili dokazani. Trenutno razpoložljivi podatki so opisani v poglavjih 4.8, 5.1 in 5.2, vendar priporočil o odmerjanju ni mogoče dati.

Način uporabe

peroralna uporaba

Delamanid je treba jemati s hrano.

Disperzibilne tablete je treba dispergirati v vodi, pri čemer se uporabi 10 ml do 15 ml vode na 25mg disperzibilno tableto. Nastalo belkasto suspenzijo je treba takoj zaužiti. Nato je treba v kozarec ali skodelico dodati nadaljnjih 10 ml do 15 ml vode na disperzibilno tableto, da se dispergirajo morebitni ostanki suspenzije. Nastalo suspenzijo je treba prav tako zaužiti.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Serumski albumin $< 2,8$ g/dl (za uporabo pri bolnikih s serumskim albuminom $\geq 2,8$ g/dl glejte poglavje 4.4).

Sočasna uporaba zdravil, ki so močni induktorji encima CYP3A4 (npr. karbamazepin).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Podatkov o zdravljenju z delamanidom, ki traja dlje kot 24 zaporednih tednov, ni (glejte poglavje 4.2).

Ni kliničnih podatkov o uporabi delamanida za zdravljenje

- zunajpljučne tuberkuloze (npr. osrednji živčni sistem, kosti);
- okužbe z vrsto mikobakterije, razen s sklopom *M. tuberculosis*;
- latentne okužbe z *M. tuberculosis*.

Ni kliničnih podatkov o uporabi delamanida v okviru kombiniranega režima za zdravljenje *M. tuberculosis*, občutljive na zdravilo.

Odpornost na delamanid

Delamanid se lahko uporablja le kot ustrezni kombinirani režim za zdravljenje MDR-TB po priporočilih SZO, da se prepreči razvoj odpornosti na delamanid.

Podaljšanje intervala QT

Pri bolnikih, zdravljenih z delamanidom, so opazili podaljšanje intervala QT. To podaljšanje se prvih 6 do 10 tednov zdravljenja sčasoma počasi povečuje, nato pa se stabilizira. Podaljšanje intervala QTc zelo tesno korelira z glavnim presnovkom delamanida DM-6705. Nastajanje DM-6705 uravnava albumin v plazmi, presnovo DM-6705 pa CYP3A4 (glejte poglavje spodaj Posebni dejavniki).

Splošna priporočila

Priporoča se, da se elektrokardiogram (EKG) opravi pred začetkom zdravljenja in nato vsak mesec v celotnem obdobju zdravljenja z delamanidom. Če se pred prvim odmerkom delamanida ali med zdravljenjem z delamanidom opazi $QTcF > 500$ ms, zdravljenja z delamanidom ni dovoljeno začeti ali pa ga je treba prekiniti. Če trajanje intervala QTc med zdravljenjem z delamanidom preseže 450/470 ms pri bolnikih/bolnicah, je treba te bolnike pogosteje spremljati z EKG. Priporoča se tudi, da se ob izhodišču pridobijo vrednosti elektrolitov v serumu, npr. kalija, ki jih je treba popraviti, če so nenormalne.

Posebni dejavniki

Dejavniki tveganja za srce

Zdravljenja z delamanidom se ne sme uvesti pri bolnikih z naslednjimi dejavniki tveganja, razen če se oceni, da pričakovane koristi delamanida odtehtajo potencialna tveganja. Te bolnike je treba zelo pogosto spremljati z EKG v celotnem obdobju zdravljenja z delamanidom.

- Znano prirojeno podaljšanje intervala QTc ali katero koli drugo klinično stanje, za katero je znano, da podaljšuje interval QTc ali je $QTc > 500$ ms.
- Simptomatske srčne aritmije ali klinično pomembna bradikardija v anamnezi.
- Vsakršna bolezen srca, ki poveča nagnjenost k aritmijam, kot je huda hipertenzija, hipertrofija levega prekata (vključno s hipertrofično kardiomiopatijo) ali kongestivno srčno popuščanje, ki ga spremlja zmanjšan iztisni delež levega prekata.
- Motnje elektrolitov, zlasti hipokaliemija, hipokalcemija ali hipomagneziemija.
- Jemanje zdravil, za katera je znano, da podaljšujejo interval QTc. Ta vključujejo (vendar niso omejena na):
 - antiaritmike (npr. amiodaron, dizopiramid, dofetilid, ibutilid, prokainamid, kinidin, hidrokinidin, sotalol);
 - nevroleptike (npr. fenotiazine, sertindol, sultoprid, klorpromazin, haloperidol, mesoridazin, pimoqid ali tioridazin), antidepresive;
 - nekatera protimikrobna zdravila, ki vključujejo:
 - makrolide (npr. eritromicin, klaritromicin),
 - moksifloksacin, sparfloksacin (glejte poglavje 4.4 glede uporabe z drugimi fluorokinoloni),
 - bedakilin,
 - triazolne antimikotike,
 - pentamidin,
 - sakvinavir;
 - nekatere nesedativne antihistaminike (npr. terfenadin, astemizol, mizolastin);
 - nekatere antimalarike, ki lahko podaljšajo interval QT (npr. halofantrin, kinin, klorokin, artezumat/amodiakin, dihidroartemizin/piperakin);
 - cisaprid, droperidol, domperidon, bepridil, difemanil, probukol, levometadil, metadon, vinka alkaloidi, arzenov trioksid.

Hipoalbuminemija

V klinični študiji je bila prisotnost hipoalbuminemije povezana s povečanim tveganjem za podaljšanje intervala QTc pri bolnikih, zdravljenih z delamanidom. Delamanid je kontraindiciran pri bolnikih z albuminom < 2,8 g/dl (glejte poglavje 4.3). Bolnike, ki začnejo delamanid uporabljati pri serumskem albuminu < 3,4 mg/dl ali so med zdravljenjem doživeli padec serumskega albumina v ta razpon, je treba zelo pogosto spremljati z EKG ves čas zdravljenja z delamanidom.

Sočasna uporaba z močnimi zaviralci CYP3A4

Sočasna uporaba delamanida z močnimi zaviralci CYP3A4 (lopinavir/ritonavir) je bila povezana s 30 % višjo izpostavljenostjo presnovku DM-6705, kar je povezano s podaljšanjem QTc. Zato se priporoča zelo pogosto spremljanje z EKG ves čas zdravljenja z delamanidom, če je potrebna sočasna uporaba delamanida s katerim koli močnim zaviralcem CYP3A4.

Sočasna uporaba delamanida s kinoloni

Vsa podaljšanja QTcF za več kot 60 ms so bila povezana s sočasno uporabo fluorokinolonov. Če je sočasna uporaba za sestavo ustreznega režima zdravljenja za MDR-TB neizogibna, se priporoča zelo pogosto spremljanje z EKG ves čas zdravljenja z delamanidom.

Okvara jeter

Zdravilo Deltyba se ne priporoča pri bolnikih z zmerno do hudo okvaro jeter (glejte poglavji 4.2 in 5.2).

Okvara ledvic

Podatkov o uporabi delamanida pri bolnikih s hudo okvaro ledvic ni, zato se uporaba ne priporoča (glejte poglavji 4.2 in 5.2).

Paradoksalna reakcija na zdravilo

V obdobju trženja so pri zdravilu Deltyba poročali o primerih paradoksalnih reakcij na zdravilo (kliničnem ali radiološkem poslabšanju obstoječih lezij ali razvoju novih lezij pri bolniku, ki je prej pokazal izboljšanje pri ustreznem zdravljenju mikobakterijskih okužb). Paradoksalne reakcije na zdravila so pogosto prehodne in jih ne smemo napačno razlagati kot neodzivnost na zdravljenje. Pri sumu na paradoksalni odziv se priporoča nadaljevanje načrtovanega kombiniranega zdravljenja in po potrebi uvedba simptomatskega zdravljenja za zaviranje pretirane imunske reakcije (glejte poglavje 4.8).

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Učinki drugih zdravil na delamanid

Induktorji citokroma P450 3A4

Klinične študije medsebojnega delovanja zdravil pri zdravih osebah kažejo na zmanjšano izpostavljenost delamanidu za do 45 % po 15 dneh sočasne uporabe močnega induktorja citokroma P450 (CYP) 3A4 (rifampicin 300 mg na dan) z delamanidom (200 mg na dan). Klinično pomembnega zmanjšanja izpostavljenosti delamanidu s šibkimi induktorji efavirenza niso opazili po 10-dnevnem dajanju odmerka 600 mg na dan v kombinaciji z delamanidom 100 mg dvakrat na dan.

Zdravila za zdravljenje HIV

V kliničnih študijah medsebojnega delovanja zdravil pri zdravih osebah so 14 dni dajali samo delamanid (100 mg dvakrat na dan) in skupaj s tenofovir dizoproksilom (245 mg na dan) ali lopinavirjem/ritonavirjem (400/100 mg na dan) in z efavirenzom 10 dni (600 mg na dan). Izpostavljenost delamanidu je v kombinaciji z zdravili za zdravljenje HIV, ki vsebujejo tenofovir dizoproksil in efavirenz, ostala nespremenjena (< 25 % razlika), nekoliko pa se je zvišala v kombinaciji z zdravili za zdravljenje HIV, ki vsebujejo lopinavir/ritonavir.

Učinki delamanida na druga zdravila

V študijah *in vitro* so opazili, da delamanid ne zavira izoencimov CYP450.

V študijah *in vitro* so opazili, da delamanid in presnovki niso vplivali na prenašalce MDR1 (p-gp), BCRP, OATP1, OATP3, OCT1, OCT2, OATP1B1, OATP1B3 in BSEP pri koncentracijah, ki so bile približno 5- do 20-krat večje kot C_{max} v stanju dinamičnega ravnovesja. Ker pa so lahko koncentracije v črevesju veliko večje od teh večkratnikov C_{max} , lahko delamanid vpliva na te prenašalce.

Zdravila za zdravljenje tuberkuloze

V klinični študiji medsebojnega delovanja zdravil pri zdravih osebah so delamanid 15 dni dajali samega (200 mg na dan) in skupaj z rifampicinom/izoniazidom/pirazinamidom (300/720/1800 mg na dan) ali etambutolom (1100 mg na dan). To ni vplivalo na izpostavljenost sočasnim zdravilom za zdravljenje tuberkuloze (rifampicin [R]/ izoniazid [H]/ pirazinamid [Z]). Sočasno dajanje z delamanidom je pomembno povečalo plazemske koncentracije etambutola v stanju dinamičnega ravnovesja za približno 25 %, vendar klinični pomen ni znan.

Zdravila za zdravljenje HIV

V klinični študiji medsebojnega delovanja zdravil pri zdravih prostovoljcih so delamanid 14 dni dajali samega (100 mg dvakrat na dan) in skupaj s tenofovir dizoproksilom (245 mg na dan), lopinavirjem/ritonavirjem (400/100 mg na dan), 10 dni pa z efavirenzom (600 mg na dan). Delamanid v kombinaciji z zdravili za zdravljenje HIV, tj. tenofovir dizoproksilom, lopinavirom/ritonaviro in efavirenzom, ni vplival na izpostavljenost tem zdravilom.

Zdravila, ki lahko podaljšajo QTc

Pri uporabi delamanida pri bolnikih, ki že uporabljajo zdravila, povezana s podaljšanjem intervala QT, je potrebna previdnost (glejte poglavje 4.4). Sočasne uporabe moksifloksacina in delamanida pri bolnikih z MDR-TB niso preučili. Uporaba moksifloksacina pri bolnikih, zdravljenih z delamanidom, ni priporočljiva.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Podatkov o uporabi delamanida pri nosečnicah ni oziroma so omejeni. Študije na živalih so pokazale škodljiv vpliv na razmnoževanje (glejte poglavje 5.3).

Zdravila Deltyba ni priporočljivo uporabljati med nosečnostjo in pri ženskah v rodni dobi, ki ne uporabljajo učinkovite kontracepcije.

Dojenje

Ni znano, ali se delamanid/presnovki izločajo v materino mleko. Razpoložljivi farmakokinetični/toksikološki podatki pri živalih kažejo na izločanje delamanida/presnovkov v mleko (za podrobnosti glejte poglavje 5.3). Tveganja za dojenega novorojenčka/otroka ni mogoče izključiti. Priporočljivo je, da ženske med zdravljenjem z zdravilom Deltyba ne dojijo.

Plodnost

Zdravilo Deltyba ni imelo vpliva na plodnost samcev ali samic živali (glejte poglavje 5.3). Kliničnih podatkov o vplivu delamanida na plodnost pri ljudeh ni.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Pričakuje se zmeren vpliv zdravila Deltyba na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Bolnikom je treba svetovati, naj ne vozijo in ne uporabljajo strojev, če doživijo kakršen koli neželeni učinek, ki bi

lahko vplival na njihovo sposobnost opravljanja teh dejavnosti (npr. glavobol je zelo pogost, tremor pa je pogost).

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Neželeni učinki, ki so jih pri bolnikih, zdravljenih z delamanidom v kombinaciji z optimiziranim osnovnim režimom zdravljenja (OBR, Optimised Background Regimen), najpogosteje opazili (tj. incidenca > 10 %), so navzea (32,9 %), bruhanje (29,9 %), glavobol (28,4 %), motnje spanja (28,2 %), omotica (22,4 %), gastritis (15,9 %) in zmanjšan apetit (13,1 %).

Tabelarni seznam neželenih učinkov

Seznam neželenih učinkov in pogostnosti zdravil temelji na rezultatih 2 dvojno slepih, s placebom nadzorovanih kliničnih preskušanj in spontanah poročilih. Neželeni učinki so navedeni po organskih sistemih in priporočenih izrazih po MedDRA. Znotraj vsakega organskega sistema so neželeni učinki navedeni po kategoriji pogostnosti kot zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); občasni ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); redki ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1000$); zelo redki $< 1/10\,000$ in neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov). Znotraj vsake skupine pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Preglednica: Neželeni učinki delamanida

Organski sistem	Pogostnost zelo pogosti	Pogostnost pogosti	Pogostnost občasni	Pogostnost neznana
Bolezni endokrinega sistema	-	hipotiroidizem ^a	-	-
Presnovne in prehranske motnje	zmanjšan apetit	-	-	-
Psihiatrične motnje	motnje spanja ^b	psihotična motnja ^c anksioznost ^d depresija ^e halucinacije ^f	-	-
Bolezni živčevja	omotica glavobol ^g	hipoastezija tremor	letargija	-
Srčne bolezni	-	atrioventrikularni blok prve stopnje ventrikularne ekstrasistole palpitacije	-	-
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	-	draženje grla	-	-
Bolezni prebavil	navzea bruhanje gastritis ^h	dispepsija	-	-

Organski sistem	Pogostnost zelo pogosti	Pogostnost pogosti	Pogostnost občasni	Pogostnost neznana
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	-	oslabelost mišic mišični krči	-	-
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	-	bolečine v prsih	-	paradoksalna reakcija na zdravilo
Preiskave	-	zvišan kortizol ⁱ podaljšan QT na elektrokardiogramu	-	-

Izrazi za dogodke, ki predstavljajo isti medicinski pojem ali stanje, so bili združeni in prijavljeni kot en sam neželeni učinek zdravila v Preglednici »Neželeni učinki delamanida«. Priporočeni izrazi, o katerih so dejansko poročali v dvojno slepih kliničnih preskušanjih in ki prispevajo k posameznemu neželenemu učinku zdravila, so navedeni v oklepajih, kot je navedeno spodaj:

- Hipotiroidizem (hipotiroidizem, primarni hipotiroidizem)
- Motnje spanja (začetna nespečnost, nespečnost, motnja spanja, nočna mora)
- Psihотиčna motnja (akutna psihoza, psihotična motnja, reaktivna psihoza, psihotična motnja zaradi uživanja snovi)
- Tesnoba (tesnoba, anksiozna motnja, generalizirana anksiozna motnja)
- Depresija (motnja prilagajanja z depresivnim razpoloženjem, depresivno razpoloženje, depresija, huda depresivna motnja, mešana anksiozno-depresivna motnja, dolgotrajna depresivna motnja, shizoafektivna motnja depresivnega tipa)
- Halucinacije (halucinacije, slušne halucinacije, vidne halucinacije, tipne halucinacije, mešane halucinacije, hipnopompne halucinacije, hipnagogne halucinacije)
- Glavobol (nelagodje v glavi, glavobol, migrena, sinusni glavobol, tenzijski glavobol, vaskularni glavobol)
- Gastritis (kronični gastritis, gastritis, erozivni gastritis)
- Zvišan kortizol (Cushingov sindrom, hiperadrenokorticism, zvišan kortizol)

Opis izbranih neželenih učinkov

Podaljšanje intervala QT pri EKG

Pri bolnikih, ki so prejeli delamanid v skupnem dnevnem odmerku 200 mg v 2. in 3. fazi preskušanja, se je povprečna, s placebom korigirana vrednost intervala QTcF glede na izhodišče zvišala v razponu od 4,7 do 7,6 ms po 1 mesecu oziroma od 5,3 ms do 12,1 ms po 2 mesecih. Incidenca intervala QTcF > 500 ms je znašala od 0,6 % (1/161) do 2,1 % (7/341) pri bolnikih, ki so prejeli 200 mg skupnega dnevnega odmerka delamanida, v primerjavi z od 0 % (0/160) do 1,2 % (2/170) pri bolnikih, ki so prejeli placebo + OBR, medtem ko se je incidenca spremembe QTcF od izhodišča > 60 ms gibala med 3,1 % (5/161) in 10,3 % (35/341) pri bolnikih, ki so prejeli 200 mg skupnega dnevnega odmerka delamanida v primerjavi z od 0 % (0/160) do 7,1 % (12/170) pri bolnikih, ki so prejeli placebo.

Palpitacije

Pri bolnikih, ki so prejeli delamanid + OBR v 2. in 3. fazi preskušanja je bila pogostnost 7,9 % (kategorija pogostnosti pogosti) v primerjavi s pogostnostjo 6,7 % pri bolnikih, ki so prejeli placebo + OBR.

Pediatrična populacija

Na podlagi študije (glejte poglavje 5.1) pri 37 pediatričnih bolnikih, starih od 0 do 17 let, so pričakovane pogostnost, vrsta in resnost neželenih učinkov enake kot pri odraslih.

V obdobju trženja so poročali o primerih halucinacij zlasti pri pediatrični populaciji. Incidenca halucinacij v kliničnih preskušanjih je bila pogosta pri otrocih (5,4 %) in odraslih (1 %).

V obdobju trženja so poročali o primerih nočnih mor zlasti pri pediatrični populaciji.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v Prilogi V.

4.9 Preveliko odmerjanje

V kliničnih preskušanjih niso opazili primerov prevelikega odmerjanja delamanida. Vendar pa so dodatni klinični podatki pokazali, da je bil pri bolnikih, ki so prejeli 200 mg dvakrat na dan, tj. 400 mg delamanida na dan, splošni varnostni profil primerljiv s tistim pri bolnikih, ki so prejeli priporočeni odmerek 100 mg dvakrat na dan. Kljub temu so nekatere reakcije opazili z večjo pogostnostjo, stopnja podaljšanja intervala QT pa se je povečala v odvisnosti od odmerka. Zdravljenje prevelikega odmerjanja mora vključevati takojšnje ukrepe za odstranitev delamanida iz prebavil in podporno nego, kot je potrebno. Potrebno je pogosto spremljanje z EKG.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Učinkovine za zdravljenje infekcij z mikobakterijami, zdravila z delovanjem na *Mycobacterium tuberculosis*, oznaka ATC: J04AK06.

Mehanizem delovanja

Farmakološki način delovanja delamanida vključuje zaviranje sinteze komponent celične stene mikobakterij, metoksi-mikolne in keto-mikolne kisline. Identificirani presnovki delamanida niso pokazali proti-mikobakterijskega delovanja.

Delovanje proti specifičnim povzročiteljem bolezni

Delamanid *in vitro* ne deluje proti drugim vrstam bakterij, razen proti mikobakterijam.

Odpornost

Kot mehanizem odpornosti mikobakterije na delamanid se nakazuje mutacija v enem od 5 genov koencima F420. Pri mikobakteriji so bile pogostnosti spontane odpornosti na delamanid *in vitro* podobne tistim za izoniazid ter višje od tistih za pri rifampicin. Med zdravljenjem so dokumentirali odpornost na delamanid (glejte poglavje 4.4). Delamanid ne kaže navzkrižne odpornosti z nobenim od zdravil proti tuberkulozi, ki se trenutno uporabljajo, razen s pretomanidom. Študije *in vitro* so pokazale navzkrižno odpornost s pretomanidom. Verjeten vzrok za to je, da se delamanid in pretomanid aktivirata preko enake poti.

Razmejitvene vrednosti za določanje občutljivosti

Kriterije za interpretacijo testiranja občutljivosti, MIK (minimalna inhibitorna koncentracija), za delamanid je določil odbor *European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing* (EUCAST) in so navedeni tukaj:

Podatki iz kliničnih študij

Delamanid so ovrednotili v dveh dvojno slepih, s placebom nadzorovanih preskušanjih za zdravljenje MDR-TB. Analize konverzije kulture izpljunka (SCC - sputum culture conversion) so bile izvedene na modificirani populaciji z namenom zdravljenja (*intent to treat population*), ki je vključevala bolnike, ki so imeli ob izhodišču zdravljenja pozitivne kulture, izolat pa je bil odporen na izoniazid in rifampicin, tj. imeli so MDR-TB.

V prvem preskušanju (preskušanje 204) je 64/141 (45,4 %) bolnikov, randomiziranih na prejetje delamanida 100 mg BID + OBR, in 37/125 (29,6 %) bolnikov, randomiziranih na prejetje placeba (PLC) + OBR, doseglo dvomesečno konverzijo kulture izpljunka (SCC) (tj. rast bakterij *Mycobacterium tuberculosis* do prenehanja rasti v prvih dveh mesecih in ohranitev še en mesec) ($p = 0,0083$). Čas do SCC v skupini, ki je bila randomizirana za prejetje 100 mg BID, je bil prav tako krajši kot pri skupini, ki je bila randomizirana za prejetje placeba + OBR ($p = 0,0056$).

V drugem preskušanju (preskušanje 213) so delamanid dajali peroralno, in sicer 100 mg dvakrat na dan kot dodatno zdravljenje k OBR v obdobju 2 mesecev, ki mu je sledilo 4-mesečno prejetje odmerka 200 mg enkrat na dan. Mediani čas za SCC je bil 51 dni v skupini delamanid + OBR v primerjavi s 57 dni v skupini PLC + OBR ($p = 0,0562$ z uporabo stratificirane modificirane Peto-Peto modifikacije Gehan-Wilcoxonovega testa vsote rangov). Delež bolnikov, ki so dosegli SCC po 6 mesecih zdravljenja, je bil 87,6 % (198/226) v skupini, ki je prejela zdravljenje delamanid + OBR, v primerjavi s 86,1 % (87/101) v skupini, ki je prejela zdravljenje placebo + OBR ($p = 0,7131$).

V primarni analizi se predpostavlja, da so vse manjkajoče kulture do časa izvedbe SCC pozitivne kulture. Izvedeni sta bili dve analizi občutljivosti – analiza LOCF (last-observation-carried-forward) in analiza, ki uporablja metodologijo »bookending« (po kateri sta morali biti za pripis negativnega rezultata prejšnja in naslednja kultura negativni, sicer je rezultat veljal za pozitivnega). Obe sta pokazali 13 dni krajši mediani čas do SCC v skupini delamanid + OBR ($p = 0,0281$ za LOCF in $p = 0,0052$ za »bookending«).

Odpornost na delamanid (opredeljeno kot MİK $\geq 0,2$ $\mu\text{g/ml}$) so opazili v izhodišču pri 2 od 316 bolnikov v preskušanju 204 in pri 2 od 511 bolnikov pri preskušanju 213 (4 od 827 bolnikov [0,48 %]). Odpornost na delamanid se je pojavila pri 4 od 341 bolnikov (1,2 %), randomiziranih za 6-mesečno prejetje delamanida v preskušanju 213. Ti štirje bolniki so razen delamanida prejemali le še dve drugi zdravili.

Pediatrska populacija

Farmakokinetika, varnost in učinkovitost delamanida skupaj z osnovno shemo zdravljenja so bile ocenjene v preskušanju 242-12 -232 (10-dnevna farmakokinetika), ki mu je sledilo preskušanje -233 (farmakokinetika, učinkovitost in varnost); obe preskušnji sta bili enoskupinski in odprti ter sta vključevali 37 bolnikov z mediano starostjo 4,55 leta (razpon od 0,78 do 17,60 leta), od katerih je bilo 25 bolnikov (67,6 %) azijske rase, 19 bolnikov (51,4 %) pa je bilo žensk.

Pediatrski bolniki so bili vključeni v štiri skupine:

Skupina 1: 12–17 let (7 bolnikov); skupina 2: 6–11 let (6 bolnikov); skupina 3: 3–5 let (12 bolnikov) in skupina 4: 0–2 leti (12 bolnikov). Skupna povprečna telesna masa udeležencev ob izhodišču je bila 19,5 kg, pri čemer je bila povprečna telesna masa 38,4 kg v skupini 1, 25,1 kg v skupini 2, 14,8 kg v skupini 3 in 10,3 kg v skupini 4.

Bolniki so imeli potrjeno ali domnevno okužbo z MDR-TB in načrtovano je bilo 26-tedensko zdravljenje z delamanidom + OBR, ki mu sledi zdravljenje samo z OBR, skladno s priporočili SZO. Bolniki v skupinah 1 in 2 so dobili filmsko obložene tablete. Odmerek delamanida je bil 100 mg

dvakrat na dan v skupini 1 in 50 mg dvakrat na dan v skupini 2. Uporabljeni odmerki so bili večji od trenutno priporočenih odmerkov za pediatrično populacijo na podlagi telesne mase. Bolniki v skupinah 3 in 4 so dobili disperzibilne tablete. Ta formulacija za pediatrično uporabo ni biološko ekvivalentna filmsko obloženim tabletam. Bolniki v skupini 3 so dobili 25 mg dvakrat na dan in bolniki v skupini 4 so dobili odmerke od 10 mg dvakrat na dan do 5 mg enkrat na dan, odvisno od telesne mase. Odmerki, uporabljeni v skupini 4, so bili manjši od trenutno priporočenih odmerkov za pediatrično populacijo na podlagi telesne mase.

Z namenom določitve odmerkov pri pediatričnih bolnikih, s katerimi bi dosegli izpostavljenosti delamanidu, podobne tistim pri odraslih osebah z MDR-TB, so izvedli populacijsko farmakokinetično analizo na podatkih iz teh 2 preskušanj pri pediatrični populaciji. Podatki pri otrocih s telesno maso manj kot 10 kg so bili preveč omejeni, da bi lahko določili odmerke za to populacijo.

Zdravilo je pridobilo tako imenovano „pogojno dovoljenje za promet“. To pomeni, da se pričakujejo dodatni dokazi o zdravilu.

Evropska agencija za zdravila bo vsaj enkrat letno ponovno pregledala nove podatke o zdravilu. Če bo potrebno, bo posodobljen tudi povzetek glavnih značilnosti zdravila.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Peroralna biološka razpoložljivost delamanida se pri uporabi s standardnim obrokom izboljša za približno 2,7-krat v primerjavi z uporabo na tešče. Največje koncentracije v plazmi so dosežene v približno 5 urah po odmerku, ne glede na vnos hrane.

Porazdelitev

Delamanid se močno veže na vse beljakovine v plazmi s skupno vezavo na beljakovine $\geq 99,5\%$. Delamanid ima velik navidezni volumen porazdelitve (V_z/F 2.100 l).

Biotransformacija

Delamanid se primarno presnavlja v plazmi s pomočjo albumina in v manjši meri s pomočjo encima CYP3A4. Celotnega presnovnega profila delamanida še niso pojasnili, zato obstaja možnost za medsebojno delovanje z drugimi sočasno uporabljenimi zdravili, če se odkrijejo pomembni neznani presnovki. Identificirani presnovki ne kažejo dejavnosti proti mikobakterijam, vendar pa nekateri prispevajo k podaljšanju intervala QTc, pretežno DM-6705. Koncentracije identificiranih presnovkov se postopoma večajo do stanja dinamičnega ravnovesja po 6 do 10 tednih.

Izločanje

Delamanid iz plazme izgine z razpolovnim časom $t_{1/2}$ 30–38 ur. Delamanid se ne izloča v urin.

Linearnost/nelinearnost

Izpostavljenost delamanidu v plazmi se z večanjem odmerkov povečuje manj kot sorazmerno.

Posebne populacije

Pediatrična populacija

Med zdravljenjem s priporočenimi odmerki delamanida pri mladostnikih in otrocih s telesno maso vsaj 10 kg (glejte poglavje 4.2) so ugotovili podobno izpostavljenost v plazmi kot pri odraslih.

Bolniki z okvaro ledvic

Manj kot 5 % peroralnega odmerka se izloči iz urina. Kaže, da blaga okvara ledvic (50 ml/min < CrCLN < 80 ml/min) ne vpliva na izpostavljenost delamanidu. Zato pri bolnikih z blago ali zmerno okvaro ledvic odmerka ni treba prilagajati. Ni znano, ali hemodializa ali peritonealna dializa odstrani delamanid in njegove presnovke v pomembnem obsegu.

Bolniki z okvaro jeter

Pri osebah z blago okvaro jeter odmerka ni treba prilagajati. Uporaba delamanida se pri bolnikih z zmerno ali hudo okvaro jeter ne priporoča.

Starejši bolniki (≥ 65 let)

Bolniki, stari ≥ 65 let, niso bili vključeni v klinična preskušanja.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij genotoksičnosti in kancerogenega potenciala ne kažejo posebnega tveganja za človeka. Delamanid in/ali njegovi presnovki lahko vplivajo na repolarizacijo srca z blokiranjem kalijevih kanalčkov hERG. Pri psih so v limfoidnem tkivu različnih organov v študijah toksičnosti pri ponavljajočih odmerkih opazili penaste makrofage. Pokazalo se je, da je izsledok delno reverzibilen, klinični pomen tega izsledka pa ni znan. Študije toksičnosti pri ponavljajočih odmerkih pri kuncih so pokazale zaviralen učinek delamanida in/ali njegovih presnovkov na od vitamina K odvisno strjevanje krvi. V študijah vpliva na razmnoževanje pri kuncih so pri odmerkih, toksičnih za mater, opazili toksičnost za zarodek/plod. Farmakokinetični podatki pri živalih so pokazali izločanje delamanida/presnovkov v mleko samic. Pri doječih podganah je bila C_{max} delamanida v mleku 4-krat višja kot v krvi. V študijah toksičnosti pri podganjih mladičih so bile vse ugotovitve, povezane z zdravljenjem z delamanidom, skladne s tistimi, ki so bile opažene pri odraslih živalih.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

hipromelozaftalat
povidon (K-25)
vseracemni-alfa-tokoferol
manitol
krospovidon
sukraloza
koloidni hidratirani silicijev dioksid
cherry micron OT-22685
kalcijev stearat

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

5 let

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago in svetlobo.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Pretisni omot aluminij/aluminij:
48 tablet

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/13/875/005

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 28. april 2014
Datum zadnjega podaljšanja: 26. februar 2024

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.

PRILOGA II

- A. PROIZVAJALCI, ODGOVORNI ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVJE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**
- E. SPECIFIČNE ZAHTEVJE ZA IZPOLNITEV UKREPOV PO PRIDOBITVI POGOJNEGA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

A. PROIZVAJALCI, ODGOVORNI ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov proizvajalcev, odgovornih za sproščanje serij

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

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

V natisnjem navodilu za uporabo zdravila morata biti navedena ime in naslov proizvajalca, odgovornega za sprostitev zadevne serije.

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept s posebnim režimom (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v členu 9 Uredbe (ES) št. 507/2006 in v skladu s tem mora imetnik dovoljenja za promet z zdravilom PSUR predložiti vsakih 6 mesecev.

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

na zahtevo Evropske agencije za zdravila;

ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

E. SPECIFIČNE ZAHTEVE ZA IZPOLNITEV UKREPOV PO PRIDOBITVI POGOJNEGA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Ker gre za pogojno dovoljenje za promet z zdravilom in ob upoštevanju člena 14-a Uredbe (ES) št. 726/2004, mora imetnik dovoljenja za promet z zdravilom v določenem časovnem okviru izvesti naslednje ukrepe:

Opis	Do datuma
Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora za nadaljnjo raziskavo uporabe delamanida v različnih kombiniranih režimih zdravljenja v skladu z odobreno indikacijo in raziskavo varnosti predložiti javno dostopne podatke iz študije endTB (Evaluating Newly approved Drugs for multidrug-resistant TB (Ocenjevanje na novo odobrenih zdravil za multirezistentno tuberkulozo)), ki je randomizirano, kontrolirano preskušanje III. faze pri odraslih in mladostnikih z multirezistentno tuberkulozo, ki ga je izvedla organizacija Médecins Sans Frontières, vključno z analizo na podlagi dogovorjenega načrta statistične analize in javno dostopnimi rezultati študije BEAT-TB, ki jo je izvedel konzorcij Wits Health Consortium.	3. četrtoletje 2026

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLE ZA PRETISNE OMOTE****1. IME ZDRAVILA**

Deltyba 50 mg filmsko obložene tablete
delamanid

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 50 mg delamanida.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje laktozo. Glejte navodilo za uporabo za več informacij.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

48 tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
peroralna uporaba

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/13/875/004

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Deltyba 50 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

Pretisni omoti (Alu/Alu)

1. IME ZDRAVILA

Delyba 50 mg filmsko obložene tablete
delamanid

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

OTSUKA

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLE ZA PRETISNE OMOTE****1. IME ZDRAVILA**

Deltyba 25 mg disperzibilne tablete
delamanid

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena disperzibilna tableta vsebuje 25 mg delamanida.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

48 disperzibilnih tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
peroralna uporaba

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v originalni ovojni za zagotovitev zaščite pred vlago in svetlobo.

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH
ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/13/875/005

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Deltyba 25 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

Pretisni omoti (Alu/Alu)

1. IME ZDRAVILA

Deltyba 25 mg disperzibilne tablete
delamanid

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

OTSUKA

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

Deltyba 50 mg filmsko obložene tablete delamanid

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Tudi sami lahko k temu prispevate tako, da poročate o katerem koli neželenem učinku zdravila, ki bi se utegnil pojaviti pri vas. Glejte na koncu poglavja 4, kako poročati o neželenih učinkih.

Pred začetkom jemanja zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Deltyba in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Deltyba
3. Kako jemati zdravilo Deltyba
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Deltyba
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Deltyba in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo Deltyba vsebuje učinkovino delamanid, antibiotik za zdravljenje tuberkuloze pljuč, ki jo povzroča bakterija, ki je drugi antibiotiki, ki se najpogosteje uporabljajo za zdravljenje tuberkuloze, ne morejo uničiti.

Zdravilo je treba vedno jemati skupaj z drugimi zdravili za zdravljenje tuberkuloze.

Zdravilo Deltyba se uporablja pri odraslih, mladostnikih, otrocih in dojenčkih, ki tehtajo vsaj 10 kg.

2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Deltyba

Ne jemljite zdravila Deltyba

- če ste alergični na delamanid ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6),
- če imate zelo nizke ravni albumina v krvi,
- če jemljete zdravila, ki močno povečajo aktivnost določenega jetrnega encima, imenovanega »CYP450 3A4« (npr. karbamazepin [zdravilo, ki se uporablja za zdravljenje epilepsije in preprečevanje epileptičnih napadov]).

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom jemanja zdravila Deltyba se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

Preden začnete jemati zdravilo Deltyba in med zdravljenjem bo zdravnik morda preveril električno aktivnost vašega srca z napravo elektrokardiogramom (EKG) (beleženje električne aktivnosti srca).

Zdravnik bo morda opravil tudi krvne preiskave, da preveri koncentracijo nekaterih mineralov in beljakovin, ki so pomembni za delovanje srca.

Povejte zdravniku, če imate katero od spodaj navedenih stanj:

- znižane ravni albumina, kalija, magnezija ali kalcija v krvi,
- težave s srcem, npr. počasen srčni ritem (bradikardijo) ali imate srčno kap (miokardni infarkt) v anamnezi,
- stanje, imenovano sindrom prirojenega podaljšanega intervala QT ali resno bolezen srca ali težave s srčnim ritmom,
- bolezen jeter ali hudo bolezen ledvic.

Takoj obvestite zdravnika, če se med jemanjem tega zdravila:

- pri vas znova pojavijo ali poslabšajo simptomi tuberkuloze (glejte poglavje 4. Možni neželeni učinki).

Otroci in mladostniki

Zdravilo Delyba ni primerno za otroke s telesno maso manj kot 10 kg, saj za te bolnike ni na voljo dovolj podatkov, da bi bilo mogoče določiti pravilne odmerke.

Druga zdravila in zdravilo Delyba

Obvestite zdravnika:

- če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo,
- če jemljete zdravila za zdravljenje nenormalnega srčnega ritma (npr. amiodaron, dizopiramid, dofetilid, ibutilid, prokainamid, kinidin, hidrokinidin, sotalol),
- če jemljete zdravila za zdravljenje psihoz (npr. fenotiazine, sertindol, sultoprid, klorpromazin, haloperidol, mesoridazin, pimozid ali tioridazin) ali depresije,
- če jemljete nekatera protimikrobna zdravila (npr. eritromicin, klaritromicin, moksifloksacin, sparfloksacin, bedakilin ali pentamidin),
- če jemljete triazolne antimikotike (npr. flukonazol, itrakonazol, vorikonazol),
- če jemljete nekatera zdravila za zdravljenje alergijskih reakcij (npr. terfenadin, astemizol, mizolastin),
- če jemljete nekatera zdravila za zdravljenje malarije (npr. halofantrin, kinin, klorokin, artezumat/amodiakin, dihidroartemizinin/piperakin),
- če jemljete kar koli od naslednjega: cisaprid (uporablja se za zdravljenje bolezni želodca), droperidol (uporablja se proti bruhanju in migreni), domperidon (uporablja se proti slabosti in bruhanju), difemanil (uporablja se za zdravljenje bolezni želodca ali prekomernega znojenja), probukol (znižuje raven holesterola v krvnem obtoku), levometadil ali metadon (uporabljata se za zdravljenje odvisnosti od opiatov), vinka alkaloide (zdravila proti raku) ali arzenov trioksid (uporablja se za zdravljenje nekaterih vrst levkemije),
- če jemljete zdravila za zdravljenje okužbe z virusom HIV, ki vsebujejo lopinavir/ritonavir ali sakvinavir.

Morda je pri vas tveganje za nevarne spremembe srčnega ritma večje.

Nosečnost in dojenje

Zdravilo Delyba lahko škoduje nerojenemu otroku. Zdravila se običajno ne priporoča med nosečnostjo.

Pomembno je, da zdravnika obvestite, če ste noseči, menite, da bi lahko bili noseči, ali načrtujete zanositev. Zdravnik bo pretehtal koristi za vas in tveganja za otroka, povezana z jemanjem zdravila Delyba, če ste noseči.

Ni znano, ali se delamanid izloča v materino mleko. Med uporabo zdravila Delyba se dojenja ne priporoča.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Pričakuje se, da bo zdravilo Deltyba imelo zmeren vpliv na vašo sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Če se pri vas pojavijo neželeni učinki, ki bi lahko vplivali na vašo sposobnost koncentracije in reagiranja, ne vozite in ne upravljajte strojev.

Zdravilo Deltyba 50 mg filmsko obložene tablete vsebuje laktozo monohidrat

Če vam je zdravnik povedal, da ne prenašate nekaterih sladkorjev, se pred uporabo tega zdravila posvetujte z zdravnikom.

3. Kako jemati zdravilo Deltyba

Pri jemanju tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Priporočeni odmerki, ki vam ga je svetoval zdravnik, je:

odrasli, mladostniki in otroci s telesno maso 50 kg ali več: dve 50 mg filmsko obloženi tableti, dvakrat na dan (zjutraj in zvečer), 24 tednov;

otroci s telesno maso 30 kg ali več in manj kot 50 kg: ena 50 mg filmsko obložena tableta, dvakrat na dan, 24 tednov.

Pri otrocih s telesno maso manj kot 30 kg glejte navodilo za uporabo zdravila Deltyba 25 mg disperzibilne tablete.

Zdravnik se lahko odloči, da vam bo 50 mg filmsko obložene tablete predpisal za več kot 24 tednov.

Filmsko obložene tablete je treba vzeti med obrokom ali takoj zatem. Tablete pogoltnite z vodo.

Če ste vzeli večji odmerek zdravila Deltyba, kot bi smeli

Če ste vzeli več tablet, kot je predpisani odmerek, se posvetujte z zdravnikom ali pojdite v najbližjo zdravstveno ustanovo.

Ne pozabite vzeti s seboj škatle zdravila, da bo jasno, kaj ste vzeli.

Če ste pozabili vzeti zdravilo Deltyba

Če ste pozabili vzeti odmerek, ga vzemite takoj, ko se spomnite. Če je že skoraj čas za naslednji odmerek, preskočite odmerek, ki ste ga pozabili vzeti.

Ne vzemite dvojnega odmerka, če ste pozabili vzeti prejšnjo tableto.

Če ste prenehali jemati zdravilo Deltyba

NE prenehajte jemati tablet, razen če vam zdravnik tako naroči. Predčasno prenehanje jemanja bi bakteriji omogočilo, da okreva, in postane odporna na delamanid.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Neželeni učinki, o katerih so zelo pogosto (pojavijo se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov) poročali v kliničnih študijah z zdravilom Deltyba, so bili:

- zmanjšan apetit,
- motnje spanja, vključno z nočnimi morami*,
- omotica,

- siljenje na bruhanje (navzea),
- glavobol,
- draženje želodca (gastritis),
- bruhanje.

*O primerih so poročali večinoma pri otrocih.

Neželeni učinki, o katerih so pogosto (pojavi se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov) poročali v kliničnih študijah z zdravilom Deltyba, so bili:

- bolečina v prsih,
- zmanjšana aktivnost ščitnice (hipotiroidizem),
- motnje srčnega ritma, ki povzročajo omedlevico, omotico in palpitacije (podaljšan interval QT na elektrokardiogramu),
- depresija,
- občutek tesnobe (tesnoba),
- halucinacije (videnje, občutenje ali slišanje stvari, ki jih ni)*,
- motnje srčnega ritma (atrioventrikularni blok prve stopnje),
- prebavne motnje (dispepsija),
- nereden srčni utrip (ventrikularne ekstrasistole),
- mišična šibkost,
- mišični krči,
- odrevenelost, zmanjšan občutek v rokah in/ali nogah (hipestezija),
- razbijanje srca (palpitacije),
- zvišanje ravni kortizola v krvi,
- tresenje (pogosto v rokah) (tremor),
- znaki psihoze: izguba stika z realnostjo, npr. slišanje glasov ali videenje stvari, ki jih ni,
- draženje grla.

* O primerih so poročali večinoma pri otrocih.

Neželeni učinki, o katerih so občasno (pojavi se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov) poročali v kliničnih študijah z zdravilom Deltyba, so bili:

- pomanjkanje energije (letargija).

Drugi neželeni učinki, o katerih so poročali pri uporabi zdravila Deltyba: pogostnosti ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov

- paradoksalne reakcije na zdravilo (po začetnem izboljšanju se lahko med zdravljenjem ponovijo ali na novo pojavijo simptomi tuberkuloze).

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na **nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V**. S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Deltyba

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli ali pretisnem omotu poleg oznake »EXP:«. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Delyba 50 mg filmsko obložene tablete

- Ena filmsko obložena tableta vsebuje 50 mg učinkovine delamanid.
- Druge sestavine zdravila so hipromelozaftalat, povidon, vseracemni-alfa-tokoferol, mikrokristalna celuloza, natrijev karboksimetilškrob, kalcijev karmelozat, koloidni hidratirani silicijev dioksid, magnezijev stearat, laktoza monohidrat, hipromeloza, makrogol 8000, titanov dioksid, smukec, železov oksid (E172).

Izgled zdravila Delyba 50 mg filmsko obložene tablete in vsebina pakiranja

Zdravilo Delyba 50 mg filmsko obložene tablete so okrogle in rumene.

Zdravilo Delyba je na voljo v pakiranjih po 48 filmsko obloženih tablet v pretisnih omotih aluminij/aluminij.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom in proizvajalec

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

Otsuka Novel Products GmbH

Erika-Mann-Straße 21

80636 München

Nemčija

Tel: +49 (0)89 206020 500

Proizvajalec

R-Pharm Germany GmbH

Heinrich-Mack-Straße 35

89257 Illertissen

Nemčija

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

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

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

DK

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

DE

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

EE

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

EL

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

ES

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

FR

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

HR

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

IE

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

IS

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

IT

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

CY

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

LV

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

MT

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

NL

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

NO

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

AT

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

PL

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

PT

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

RO

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

SI

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

SK

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

FI

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

SE

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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne

Zdravilo je pridobilo tako imenovano „pogojno dovoljenje za promet“. To pomeni, da se pričakujejo dodatni dokazi o zdravilu.

Evropska agencija za zdravila bo vsaj enkrat letno ponovno pregledala nove podatke o tem zdravilu. Če bo potrebno, bo posodobljeno tudi navodilo za uporabo.

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila <http://www.ema.europa.eu>, kjer so na voljo tudi povezave do drugih spletnih strani o redkih boleznih in zdravljenju.

Navodilo za uporabo

Deltyba 25 mg disperzibilne tablete delamanid

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Tudi sami lahko k temu prispevate tako, da poročate o katerem koli neželenem učinku zdravila, ki bi se utegnil pojaviti pri vas. Glejte na koncu poglavja 4, kako poročati o neželenih učinkih.

Pred začetkom jemanja zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Deltyba in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Deltyba
3. Kako jemati zdravilo Deltyba
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Deltyba
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Deltyba in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo Deltyba vsebuje učinkovino delamanid, antibiotik za zdravljenje tuberkuloze pljuč, ki jo povzroča bakterija, ki je drugi antibiotiki, ki se najpogosteje uporabljajo za zdravljenje tuberkuloze, ne morejo uničiti.

Zdravilo je treba vedno jemati skupaj z drugimi zdravili za zdravljenje tuberkuloze.

Zdravilo Deltyba se uporablja pri odraslih, mladostnikih, otrocih in dojenčkih, ki tehtajo vsaj 10 kg.

2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Deltyba

Ne jemljite zdravila Deltyba

- če ste alergični na delamanid ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6),
- če imate zelo nizke ravni albumina v krvi,
- če jemljete zdravila, ki močno povečajo aktivnost določenega jetrnega encima, imenovanega »CYP450 3A4« (npr. karbamazepin [zdravilo, ki se uporablja za zdravljenje epilepsije in preprečevanje epileptičnih napadov]).

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom jemanja zdravila Deltyba se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

Preden začnete jemati zdravilo Deltyba in med zdravljenjem bo zdravnik morda preveril električno aktivnost vašega srca z napravo elektrokardiogramom (EKG) (beleženje električne aktivnosti srca).

Zdravnik bo morda opravil tudi krvne preiskave, da preveri koncentracijo nekaterih mineralov in beljakovin, ki so pomembni za delovanje srca.

Povejte zdravniku, če imate katero od spodaj navedenih stanj:

- znižane ravni albumina, kalija, magnezija ali kalcija v krvi,
- težave s srcem, npr. počasen srčni ritem (bradikardijo) ali imate srčno kap (miokardni infarkt) v anamnezi,
- stanje, imenovano sindrom prirojenega podaljšanega intervala QT ali resno bolezen srca ali težave s srčnim ritmom,
- bolezen jeter ali hudo bolezen ledvic.

Takoj obvestite zdravnika, če se med jemanjem tega zdravila:

- pri vas znova pojavijo ali poslabšajo simptomi tuberkuloze (glejte poglavje 4. Možni neželeni učinki).

Otroci in mladostniki

Zdravilo Delyba ni primerno za otroke s telesno maso manj kot 10 kg, saj za te bolnike ni na voljo dovolj podatkov, da bi bilo mogoče določiti pravilne odmerke.

Druga zdravila in zdravilo Delyba

Obvestite zdravnika:

- če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo,
- če jemljete zdravila za zdravljenje nenormalnega srčnega ritma (npr. amiodaron, dizopiramid, dofetilid, ibutilid, prokainamid, kinidin, hidrokinidin, sotalol),
- če jemljete zdravila za zdravljenje psihoz (npr. fenotiazine, sertindol, sultoprid, klorpromazin, haloperidol, mesoridazin, pimozid ali tioridazin) ali depresije,
- če jemljete nekatera protimikrobna zdravila (npr. eritromicin, klaritromicin, moksifloksacin, sparfloksacin, bedakilin ali pentamidin),
- če jemljete triazolne antimikotike (npr. flukonazol, itrakonazol, vorikonazol),
- če jemljete nekatera zdravila za zdravljenje alergijskih reakcij (npr. terfenadin, astemizol, mizolastin),
- če jemljete nekatera zdravila za zdravljenje malarije (npr. halofantrin, kinin, klorokin, artezumat/amodiakin, dihidroartemizinin/piperakin),
- če jemljete kar koli od naslednjega: cisaprid (uporablja se za zdravljenje bolezni želodca), droperidol (uporablja se proti bruhanju in migreni), domperidon (uporablja se proti slabosti in bruhanju), difemanil (uporablja se za zdravljenje bolezni želodca ali prekomernega znojenja), probukol (znižuje raven holesterola v krvnem obtoku), levometadil ali metadon (uporablja se za zdravljenje odvisnosti od opiatov), vinka alkaloida (zdravila proti raku) ali arzenov trioksid (uporabljata se za zdravljenje nekaterih vrst levkemije),
- če jemljete zdravila za zdravljenje okužbe z virusom HIV, ki vsebujejo lopinavir/ritonavir ali sakvinavir.

Morda je pri vas tveganje za nevarne spremembe srčnega ritma večje.

Nosečnost in dojenje

Zdravilo Delyba lahko škoduje nerojenemu otroku. Zdravila se običajno ne priporoča med nosečnostjo.

Pomembno je, da zdravnika obvestite, če ste noseči, menite, da bi lahko bili noseči, ali načrtujete zanositev. Zdravnik bo pretehtal koristi za vas in tveganja za otroka, povezana z jemanjem zdravila Delyba, če ste noseči.

Ni znano, ali se delamanid izloča v materino mleko. Med uporabo zdravila Delyba se dojenja ne priporoča.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Pričakuje se, da bo zdravilo Deltyba imelo zmeren vpliv na vašo sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Če se pri vas pojavijo neželeni učinki, ki bi lahko vplivali na vašo sposobnost koncentracije in reagiranja, ne vozite in ne upravljajte strojev.

3. Kako jemati zdravilo Deltyba

Pri jemanju tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Priporočeni odmerek, ki vam ga je svetoval zdravnik, je:

otroci s telesno maso 20 kg ali več in manj kot 30 kg: dve 25 mg disperzibilni tableti zjutraj in ena 25 mg disperzibilna tableta zvečer, 24 tednov;

otroci s telesno maso 10 kg ali več in manj kot 20 kg: ena 25 mg disperzibilna tableta zjutraj in ena 25 mg disperzibilna tableta zvečer, 24 tednov.

Pri otrocih s telesno maso 30 kg ali več glejte navodilo za uporabo zdravila Deltyba 50 mg filmsko obložene tablete.

Disperzibilne tablete je treba vzeti med obrokom ali takoj zatem.

25 mg disperzibilno tableto/disperzibilni tableti dajte v kozarec ali skodelico. V kozarec ali skodelico nalijte 10 ml do 15 ml vode (približno 1 jedilno žlico) vode za vsako 25 mg disperzibilno tableto.

Počakajte, da se disperzibilna tableta/disperzibilni tableti popolnoma raztopi(ta) (približno 30 sekund), in nežno pomešajte, da nastane enakomerna suspenzija. Nastalo belkasto suspenzijo je treba takoj zaužiti. Nato pa je treba v kozarec ali skodelico natočiti še 10 ml do 15 ml vode (približno 1 jedilno žlico) za vsako 25 mg disperzibilno tableto ter nežno pomešati, da se dispergirajo morebitni ostanki suspenzije, in takoj zaužiti nastalo suspenzijo.

Če ste vzeli večji odmerek zdravila Deltyba, kot bi smeli

Če ste vzeli več tablet, kot je predpisani odmerek, se posvetujte z zdravnikom ali pojdite v najbližjo zdravstveno ustanovo.

Ne pozabite vzeti s seboj škatle zdravila, da bo jasno, kaj ste vzeli.

Če ste pozabili vzeti zdravilo Deltyba

Če ste pozabili vzeti odmerek, ga vzemite takoj, ko se spomnite. Če je že skoraj čas za naslednji odmerek, preskočite odmerek, ki ste ga pozabili vzeti.

Ne vzemite dvojnega odmerka, če ste pozabili vzeti prejšnjo tableto.

Če ste prenehali jemati zdravilo Deltyba

NE prenehajte jemati tablet, razen če vam zdravnik tako naroči. Predčasno prenehanje jemanja bi bakteriji omogočilo, da okreva, in postane odporna na delamanid.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Neželeni učinki, o katerih so zelo pogosto (pojavijo se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov) poročali v kliničnih študijah z zdravilom Deltyba, so bili:

- zmanjšan apetit,
- motnje spanja, vključno z nočnimi morami*,

- omotica,
- siljenje na bruhanje (navzea),
- glavobol,
- draženje želodca (gastritis),
- bruhanje.

* O primerih so poročali večinoma pri otrocih.

Neželeni učinki, o katerih so pogosto (pojavi se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov) poročali v kliničnih študijah z zdravilom Deltyba, so bili:

- bolečina v prsih,
- zmanjšana aktivnost ščitnice (hipotiroidizem),
- motnje srčnega ritma, ki povzročajo omedlevico, omotico in palpitacije (podaljšan interval QT na elektrokardiogramu),
- depresija,
- občutek tesnobe (tesnoba),
- halucinacije (videnje, občutenje ali slišanje stvari, ki jih ni)*,
- motnje srčnega ritma (atrioventrikularni blok prve stopnje),
- prebavne motnje (dispepsija),
- nereden srčni utrip (ventrikularne ekstrasistole),
- mišična šibkost,
- mišični krči,
- odrevenelost, zmanjšan občutek v rokah in/ali nogah (hipestezija),
- razbijanje srca (palpitacije),
- zvišanje ravni kortizola v krvi,
- tresenje (pogosto v rokah) (tremor),
- znaki psihoze: izguba stika z realnostjo, npr. slišanje glasov ali videenje stvari, ki jih ni,
- draženje grla.

* O primerih so poročali večinoma pri otrocih.

Neželeni učinki, o katerih so občasno (pojavi se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov) poročali v kliničnih študijah z zdravilom Deltyba, so bili:

- pomanjkanje energije (letargija).

Drugi neželeni učinki, o katerih so poročali pri uporabi zdravila Deltyba: pogostnosti ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov

- paradoksalne reakcije na zdravilo (po začetnem izboljšanju se lahko med zdravljenjem ponovijo ali na novo pojavijo simptomi tuberkuloze).

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na **nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V**. S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Deltyba

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli ali pretisnem omotu poleg oznake »EXP:«. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago in svetlobo.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Delyba 25 mg disperzibilne tablete

- Ena disperzibilna tableta vsebuje 25 mg učinkovine delamanid.
- Druge sestavine zdravila so hipromelozaftalat, povidon (K-25), vseracemni-alfa-tokoferol, manitol, krospovidon, sukraloza, koloidni hidratirani silicijev dioksid, cherry micron OT-22685, kalcijev stearat.

Izgled zdravila Delyba 25 mg disperzibilne tablete in vsebina pakiranja

Zdravilo Delyba 25 mg disperzibilne tablete so okrogle in bele do belkaste.

Zdravilo Delyba je na voljo v pakiranjih po 48 disperzibilnih tablet v pretisnih omotih aluminij/aluminij.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom in proizvajalec

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

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

Proizvajalec

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

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

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

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

DK

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

DE

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

EE

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

EL

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

ES

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

FR

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

HR

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

IE

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

IS

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

IT

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

CY

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

LV

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

MT

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

NL

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

NO

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

AT

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

PL

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

PT

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

RO

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

SI

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

SK

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

FI

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

SE

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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne

Zdravilo je pridobilo tako imenovano „pogojno dovoljenje za promet“. To pomeni, da se pričakujejo dodatni dokazi o zdravilu.

Evropska agencija za zdravila bo vsaj enkrat letno ponovno pregledala nove podatke o tem zdravilu. Če bo potrebno, bo posodobljeno tudi navodilo za uporabo.

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila <http://www.ema.europa.eu>, kjer so na voljo tudi povezave do drugih spletnih strani o redkih boleznih in zdravljenju.