

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

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

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Deltyba 50 mg tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki powlekana zawiera 50 mg delamanidu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: Każda tabletki powlekana zawiera 100 mg laktozy (w postaci laktozy jednowodnej).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekana (tabletki).

Okrągła, żółta tabletki powlekana.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

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

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

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

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

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

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

Dawkowanie

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

Pacjenci w podeszłym wieku (w wieku ponad 65 lat)

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

Zaburzenia czynności nerek

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

Zaburzenia czynności wątroby

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

Dzieci i młodzież

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa i skuteczności stosowania delamanidu u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat.

Nie ma dostępnych danych.

Sposób podawania

Do stosowania doustnego.

Delamanid należy przyjmować razem z posiłkiem.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Stężenie albumin w surowicy < 2,8 g/dL (stosowanie u pacjentów ze stężeniem albumin w surowicy $\geq 2,8$ g/dl, patrz punkt 4.4).
- Przyjmowanie produktów leczniczych o silnym działaniu indukującym CYP3A (np. karbamazepina).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Nie ma danych dotyczących stosowania delamanidu dłużej niż przez kolejne 24 tygodnie.

Nie ma danych klinicznych dotyczących stosowania delamanidu w leczeniu:

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

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

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

Obserwowano rozwinięcie się oporności na delamanid podczas leczenia. Wydaje się, że ryzyko selekcji szczepów opornych na delamanid jest zwiększone podczas stosowaniu delamanidu z małą liczbą leków o przewidywanej aktywności wobec *M. tuberculosis* i (lub), gdy te dodatkowe leki nie są uważane za najskuteczniej działające na *M. tuberculosis*. Ponadto ograniczone dane kliniczne wskazują na to, że włączenie delamanidu do schematów leczenia MDR-TB opornej na ryfampicynę i izoniazyd, ale poza tym wrażliwej na leczenie zapewnia maksymalną skuteczność, natomiast stosowanie delamanidu w ramach optymalnych możliwych do zastosowania schematów leczenia XDR-TB wiązało się z najmniejszą skutecznością.

Wydłużenie odstępu QT

U pacjentów leczonych delamanidem obserwowano wydłużenie odstępu QT. Wydłużenie to zwiększa się powoli w czasie pierwszych 6 -10 tygodni leczenia, a następnie nie zmienia się. Wydłużenie odstępu QT jest bardzo mocno skorelowane z głównym metabolitem delamanidu DM-6705. Albuminy osoczone oraz CYP3A regulują, odpowiednio, wytwarzanie i metabolizm DM-6705 (patrz poniżej „Zalecenia szczególne”).

Nasilenie działania wydłużającego odstęp QT

W badaniu kontrolowanym placebo u pacjentów z MDR-TB, otrzymujących 100 mg delamanidu dwa razy na dobę średnie, skorygowane wobec placebo wydłużenie odstępu QTcF w stosunku do wartości wyjściowej wynosiło 7,6 ms po 1 miesiącu i 12,1 ms po 2 miesiącach. U 3% pacjentów doszło do wydłużenia QTcF co najmniej o 60 ms w pewnym momencie badania, a u jednego pacjenta wykazano odstęp QTcF > 500 ms (patrz punkt 4.8). Nie wystąpiły epizody Torsades de pointes ani zdarzenia związane czasowo, które sugerowałyby proarytmię.

Ogólne zalecenia

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

Zalecenia szczególne

Czynniki ryzyka chorób serca

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

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

Hipoalbuminemia

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

Jednoczesne stosowanie z silnymi inhibitorami CYP3A

Jednoczesne stosowanie delamanidu z silnym inhibitorem CYP3A (lopinawir/rytonawir) było związane z większą o 30% ekspozycją na metabolit DM-6705 wydłużający odstęp QTc. W związku z tym, jeżeli jednoczesne stosowanie delamanidu z jakimkolwiek silnym inhibitorem CYP3A zostanie uznane za niezbędne, zaleca się przez cały czas leczenia delamanidem bardzo częste monitorowanie zapisu EKG.

Jednoczesne stosowanie delamanidu z chinolonami

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

Zaburzenia czynności wątroby

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

Pacjenci z zakażeniem HIV

Nie ma doświadczenia w stosowaniu delamanidu u pacjentów otrzymujących jednocześnie leczenie przeciwko HIV (patrz punkt 4.5).

Ograniczone dane dotyczące skuteczności delamanidu

Aktualnie dostępne dane pochodzą z jednego dwumiesięcznego badania randomizowanego z grupą kontrolną i sześciomiesięcznego rozszerzenia badania prowadzonego metodą otwartą, jak również z długotrwałej obserwacji prowadzonej po zakończeniu leczenia MDR-TB (patrz punkt 5.1).

Metabolizm i eliminacja

Nie wyjaśniono jeszcze dokładnie pełnego profilu metabolizmu delamanidu u człowieka (patrz punkty 4.5 i 5.2). W związku z tym nie można z wystarczającą pewnością przewidzieć możliwości występowania klinicznie istotnych interakcji z innymi lekami i ich możliwych następstw, w tym sumarycznego wpływu na odstęp QTc.

Substancje pomocnicze

Tabletki powlekane Deltyba zawierają laktozę. Pacjenci z rzadkimi dziedzicznymi zespołami nietolerancji galaktozy, niedoborem laktazy typu Lapp czy zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy, nie powinni przyjmować tego produktu leczniczego.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie wyjaśniono jeszcze dokładnie pełnego profilu metabolizmu i sposobu eliminacji delamanidu u człowieka (patrz punkty 4.4 i 5.2).

Wpływ innych produktów leczniczych na produkt Deltyba

Induktory cytochromu P450 3A4

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

Leki przeciwko HIV

W badaniach klinicznych interakcji delamanidu z innymi lekami, obejmujących zdrowych ochotników podawano delamanid (100 mg dwa razy na dobę) sam oraz z tenofowirem (300 mg na dobę), lub lopinawirem/rytonawirem (400/100 mg na dobę) przez 14 dni, i z efawirenzem (600 mg na dobę) przez 10 dni. Ekspozycja na delamanid nie zmieniła się (różnica < 25%) podczas podawania delamanidu z takimi lekami przeciwko HIV, jak tenofowir i efawirenz, lecz była nieznacznie zwiększona podczas podawania delamanidu w skojarzeniu z produktami przeciwko HIV zawierającymi lopinawir/rytonawir.

Wpływ produktu Deltyba na inne produkty lecznicze

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

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

Leki przeciwgruźlicze

W badaniu klinicznym interakcji z innymi lekami, obejmującym zdrowych ochotników podawano delamanid (200 mg dwa razy na dobę) sam oraz z ryfampicyną/izoniazydem/pirazynamidem (300 mg/720 mg/1800 mg na dobę) lub etambutolem (1100 mg na dobę) przez 15 dni. Nie miało to wpływu na ekspozycję na jednocześnie podawane leki przeciwgruźlicze (ryfampicynę [R]/ izoniazyd [H]/ pirazynamid [Z]). Jednoczesne podawanie etambutolu z delamanidem, znacząco zwiększyło (o około 25%) stężenie etambutolu w osoczu w stanie stacjonarnym; kliniczne znaczenie tej obserwacji jest nieznane.

Leki przeciwko HIV

W badaniu klinicznym interakcji z innymi lekami, obejmującym zdrowych ochotników podawano delamanid (100 mg dwa razy na dobę) sam oraz z tenofowirem (300 mg), lub lopinawirem/rytonawirem (400/100 mg) przez 14 dni, oraz z efawirenzem (600 mg na dobę) przez 10 dni. Delamanid podawany w skojarzeniu z lekami przeciwko HIV tenofowirem, lopinawirem/rytonawirem i efawirenzem, nie miał wpływu na ekspozycję na te produkty lecznicze.

Produkty lecznicze o potencjalnym działaniu wydłużającym odstęp QTc

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

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Dostępne są tylko bardzo ograniczone dane dotyczące stosowania delamanidu u kobiet w ciąży.

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

Nie zaleca się stosowania produktu Deltyba u kobiet w ciąży oraz u kobiet w wieku rozrodczym chyba, że stosują skuteczną metodę antykoncepcji.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy ten produkt leczniczy lub jego metabolity przenikają do mleka matki. Dostępne dane farmakokinetyczne dotyczące zwierząt wskazują na to, że delamanid i (lub) jego metabolity przenikają do mleka. Ze względu na to, że nie można wykluczyć potencjalnego zagrożenia dla dziecka karmionego piersią, zaleca się, aby kobiety nie karmiły piersią podczas leczenia produktem Deltyba.

Płodność

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

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie przeprowadzono badań nad wpływem tego produktu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Należy jednak odradzić pacjentom prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn w razie wystąpienia jakichkolwiek działań niepożądanych, które mogą upośledzać zdolność wykonywania tych czynności (np. bardzo często występuje ból głowy i drżenie mięśni).

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Częstość występowania opisanych poniżej działań niepożądanych leku jest oparta na danych pochodzących z jednego podwójnie zaślepionego badania z grupą kontrolną, obejmującego 481 pacjentów z MDR-TB, w którym 321 pacjentów otrzymywało delamanid w skojarzeniu z optymalnym schematem leczenia podstawowego (ang. *Optimised Background Regimen*, OBR). Z uwagi na ograniczoną wielkość zbioru danych, aktualnie nie można wyraźnie rozróżnić leczenia OBR od leczenia delamanidem, jako przyczyny wymienionych poniżej działań niepożądanych.

Najważniejszą zidentyfikowaną kwestią dotyczącą bezpieczeństwa związaną z leczeniem delamanidem jest wydłużenie odstępu QTc w EKG (patrz także punkt 4.4). Najważniejszy czynnik przyczyniający się do wydłużenia odstępu QTc to hipoalbuminemia (zwłaszcza poniżej 2,8 g/dl). Inne istotne działania niepożądane leku to lęk, parestezje i drżenie mięśni.

Działania niepożądane leku najczęściej obserwowane u pacjentów leczonych delamanidem (częstość występowania > 10%) to nudności (38,3%), wymioty (33%) i zawroty głowy (30,2%).

Działania niepożądane w tabeli

Działania niepożądane wymienione w poniższej tabeli zaobserwowano co najmniej u jednego z 321 pacjentów przyjmujących delamanid we wspomnianym powyżej badaniu klinicznym, podwójnie zaślepionym, kontrolowanym placebo. Działania niepożądane wymienione są według klasyfikacji układów i narządów MedDRA oraz preferowanego terminu. Działania niepożądane w obrębie każdej grupy układów i narządów wymieniono zgodnie z częstością występowania: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$) oraz nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającą się poważnością.

Tabela: Działania niepożądane delamanidu

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość występowania: niezbyt często	Częstość występowania: często	Częstość występowania: bardzo często
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze:	Półpasiec Kandydoza jamy ustnej i gardła Łupież pstry*		
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Leukopenia Małopłytkowość	Niedokrwistość* Eozynofilia*	Retykulocytoza
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Odwodnienie Hipokalcemia Hipercholesterolemia	Hipertriglicerydemia	Hipokaliemia Zmniejszone łaknienie Hiperurykemia*
Zaburzenia psychiczne	Agresja Zaburzenia urojeniowe typu prześladowczego Zaburzenia paniczne Zaburzenia adaptacyjne z nastrojem depresyjnym Neuroza Dysforia Zaburzenia psychiczne Zaburzenia snu Zwiększone libido*	Zaburzenie psychiatryczne Pobudzenie Lęk i zaburzenia lękowe Depresja i nastrój depresyjny Niepokój psychoruchowy	Bezsenność
Zaburzenia układu nerwowego	Letarg Zaburzenia równowagi Ból korzeniowy	Neuropatia obwodowa Senność* Niedoczulica	Zawroty głowy* Ból głowy Parestezje

	Zła jakość snu		Drżenie mięśni
Zaburzenia oka	Alergiczne zapalenie spojówek*	Suchość oczu* Światłowstręt	
Zaburzenia ucha i błędnika		Ból ucha	Dzwonienie w uszach
Zaburzenia serca	Blok przedsionkowo-komorowy I stopnia Skurcze dodatkowe komorowe* Skurcze dodatkowe nadkomorowe		Kołatanie serca
Zaburzenia naczyń		Nadciśnienie tętnicze Niedociśnienie Krwiak* Uderzenia gorąca*	
Zaburzenia oddechowe, klatki piersiowej i śródpiersia		Duszność Kaszel Ból jamy ustnej i gardła Podrażnienie gardła Suchość gardła* Wysięk z nosa*	Krwioplucie
Zaburzenia żołądka i jelit	Dysfagia Parestezja w jamie ustnej Tkliwość brzucha*	Zapalenie żołądka* Zaparcie* Ból jamy brzusznej Ból w dolnej części jamy brzusznej Niestrawność Uczucie dyskomfortu w jamie brzusznej	Wymioty Biegunka* Nudności Ból w górnej części jamy brzusznej
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Zaburzenia czynności wątroby		
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Łysienie* Eozynofilowe krostkowe zapalenie mieszków włosowych* Uogólniony śwід* Wysypka rumieniowata	Zapalenie skóry Pokrzywka Swędząca wysypka* Śwід* Wysypka plamisto-grudkowa* Wysypka* Trądzik Nadmierna potliwość	
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej		Osteochondroza Osłabienie mięśni Ból mięśni i kości* Ból boków tułowia Ból kończyn	Ból stawów* Ból mięśni*
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Zatrzymanie moczu Dyzuria* Nykturia	Krwimocz*	
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Uczucie gorąca	Gorączka* Ból w klatce piersiowej Złe samopoczucie Uczucie dyskomfortu w klatce piersiowej* Obrzęk obwodowy*	Astenia
Badania diagnostyczne	Obniżenie odcinka ST w EKG Zwiększenie aktywności aminotransferaz* Wydłużenie czasu kaolinowo-	Zwiększenie stężenia kortyzolu we krwi	Wydłużenie odstępu QT w EKG

	kefalinowego (aPTT)* Zwiększenie aktywności gamma-glutamylotranspeptydazy* Zmniejszenie stężenia kortyzolu we krwi Podwyższenie ciśnienia tętniczego krwi		
--	--	--	--

* Częstość występowania tych zdarzeń była mniejsza w grupie otrzymującej delamanid plus OBR niż w grupie otrzymującej placebo plus OBR.

Opis wybranych działań niepożądanych

Wydłużenie odstępu QT w EKG

Wydłużenie QT w elektrokardiogramie zaobserwowano u 9,9% pacjentów otrzymujących delamanid w dawce 100 mg dwa razy na dobę (częstość występowania: często) w porównaniu do 3,8% pacjentów otrzymujących placebo plus OBR. Temu działaniu niepożądanemu nie towarzyszyły żadne objawy kliniczne. Odstęp QTcF > 500 ms występował niezbyt często - zdarzenie to wystąpiło u jednego z 321 pacjentów. Nie towarzyszyły temu żadne objawy kliniczne i stan ten ustąpił. W sumie u 12/321 pacjentów z całej grupy otrzymującej delamanid dwa razy na dobę plus OBR, wystąpiła zmiana QTcF > 60 ms w porównaniu do 0% w grupie otrzymującej placebo plus OBR. Występowanie hipoalbuminemii związane było ze zwiększonym ryzykiem wydłużenia odstępu QTc (patrz punkt 4.4). Najważniejszą zidentyfikowaną kwestią, dotyczącą bezpieczeństwa leczenia delamanidem jest wydłużenie odstępu QTc. Wynikają z tego przeciwwskazania opisane w punkcie 4.3 i ostrzeżenia podane w punkcie 4.4. Najważniejsze czynniki sprzyjające wydłużeniu odstępu QTc to hipoalbuminemia (zwłaszcza poniżej 2,8 g/dl) i hipokaliemia. W związku z tym, zaleca się bardzo częste kontrolowanie stężenia albumin, elektrolitów w surowicy oraz wykonywanie badań EKG.

Kołatanie serca

U pacjentów otrzymujących 100 mg delamanidu plus OBR dwa razy na dobę, częstość występowania wynosiła 8,1% (kategoria częstości: często) w porównaniu do 6,3% u pacjentów otrzymujących placebo plus OBR dwa razy na dobę.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

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

4.9 Przedawkowanie

W badaniach klinicznych nie zaobserwowano żadnego przypadku przedawkowania delamanidu. Dodatkowe dane kliniczne wykazały jednak, że u pacjentów otrzymujących 200 mg dwa razy na dobę, czyli łącznie 400 mg delamanidu na dobę, ogólny profil bezpieczeństwa jest porównywalny do profilu bezpieczeństwa obserwowanego u pacjentów przyjmujących zalecaną dawkę 100 mg dwa razy na dobę. Z drugiej strony niektóre reakcje obserwowano częściej, a tempo wydłużania odstępu QT wzrastało w sposób zależny od dawki.

Leczenie przedawkowania powinno obejmować natychmiastowe wdrożenie działań powodujących usunięcie delamanidu z przewodu pokarmowego i odpowiednie postępowania podtrzymującego w razie potrzeby. Należy często monitorować EKG.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciw mykobakteriom, antybiotyki; kod ATC: J04AK06.

Mechanizm działania

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

Aktywność wobec konkretnych patogenów

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

Oporność

Sugeruje się, że mutacja jednego z 5 genów kodujących koenzym F420 odpowiada za powstawanie mechanizmu oporności mykobakterii na delamanid. Częstość występowania spontanicznej oporności mykobakterii na delamanid w warunkach *in vitro* jest podobna do spontanicznej oporności obserwowanej dla izoniazydu i większa niż dla ryfampicyny. Udokumentowano rozwijanie się oporności na delamanid podczas leczenia (patrz punkt 4.4). Delamanid nie wykazuje oporności krzyżowej z żadnym z obecnie stosowanych leków przeciwgruźliczych.

Wartości graniczne w testach wrażliwości

Nie określono dotychczas klinicznych wartości granicznych dla delamanidu. W badaniach klinicznych oporność na delamanid była zdefiniowana jako jakikolwiek wzrost w obecności delamanidu w stężeniu 0,2 µg/ml większy niż 1% wzrostu obserwowanego w hodowlach kontrolnych (bez leku) na pożywce Middlebrook 7H11.

Dane z badań klinicznych

W pojedynczym badaniu podwójnie zaślepionym, kontrolowanym placebo, 161 pacjentów z MDR-TB otrzymywało przez 8 tygodni 100 mg delamanidu dwa razy na dobę, w skojarzeniu z zalecanym przez WHO dobranym indywidualnie OBR. Wartości dwumiesięcznego wskaźnika konwersji ze wzrostu *Mycobacterium tuberculosis* w posiewie płwociny na brak wzrostu (SCC) w ciągu pierwszych 2 miesięcy, obserwowane wśród pacjentów z dodatnim wynikiem wyjściowego posiewu płwociny, przedstawiono w poniższej tabeli z podziałem na grupy pacjentów przyjmujących delamanid plus OBR oraz placebo plus OBR:

	Pacjenci zrandomizowani do 100 mg 2 razy na dobę + OBR	Pacjenci zrandomizowani do placebo + OBR
SCC w MGIT® n/N (%)	64/141 (45,4%)	37/125 (29,6%)
SCC na podłożach stałych n/N (%)	64/119 (53,8%)	38/113 (33,6%)

MGIT® (ang. Mycobacterium growth indicator tube) - próbówki z płynnym podłożem do oznaczania wzrostu *Mycobacterium*

n = liczba pacjentów z SCC po 2 miesiącach

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków (EMA) wstrzymuje obowiązek dołączania wyników badań produktu Deltyba w jednej lub kilku podgrupach populacji dzieci i młodzieży {w leczeniu gruźlicy wielolekoopornej} (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

Ten produkt leczniczy został dopuszczony do obrotu zgodnie z procedurą dopuszczenia warunkowego. Oznacza to, że oczekiwane są dalsze dowody świadczące o korzyści ze stosowania produktu leczniczego. Europejska Agencja Leków dokona, co najmniej raz do roku, przeglądu nowych informacji o tym produkcie leczniczym i, w razie konieczności, ChPL zostanie zaktualizowana.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Biodostępność doustnie podanego delamanidu poprawia się po podaniu ze standardowym posiłkiem około 2,7-krotnie, w porównaniu do jego biodostępności po podaniu na czczo. Ekspozycja na delamanid w osoczu zwiększa się w mniejszym stopniu niż proporcjonalnie do zwiększenia dawki.

Dystrybucja

Delamanid wiąże się w znacznym stopniu ze wszystkimi białkami osocza, osiągając wiązanie z białkiem całkowitym $\geq 99,5\%$. Delamanid ma dużą pozorną objętość dystrybucji (V_z/F 2100 l).

Metabolizm

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

Eliminacja

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

Specjalne populacje

Dzieci i młodzież

Nie przeprowadzano odpowiednich badań w populacji dzieci i młodzieży.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

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

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

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

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

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

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

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

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki

Ftalan hypromelozy

Powidon

all-*rac*- α -Tokoferol

Celuloza mikrokrystaliczna

Karboksymetyloskrobia sodowa (Typ A)

Karmeloza wapniowa

Krzemionka koloidalna uwodniona

Magnezu stearynian

Laktoza jednowodna

Otoczka tabletki

Hypromeloza

Makrogol 8000

Tytanu dwutlenek

Talk

Żelaza tlenek żółty (E172)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blister aluminium/aluminium.

Opakowanie zawiera 40 tabletek (5 blisterów zawierających po 8 tabletek).

Butelki ze szkła oranżowego (typu III), z polipropylenowym zamknięciem zabezpieczającym przed otwarciem przez dzieci, poliestrową wkładką i pojemnikiem lub pojemnikami ze środkiem pochłaniającym wilgoć, zawierające 50 tabletek lub 300 tabletek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Otsuka Novel Products GmbH

Erika-Mann-Straße 21

80636 München

Niemcy

8. <NUMER POZWOLENIA><NUMERY POZWOLEŃ>NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/13/875/001-003

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

Data wydania pierwszego pozwolenia: {DD miesiąc RRRR}

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI
PRODUKTU LECZNICZEGO**

<{MM/RRRR}>

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

ANEKS II

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

A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

Brecon Pharmaceuticals Ltd.
Units 2-7
Wye Valley Business Park
Brecon Road
Hay-on-Wye
Hereford
HR3 5PG
Wielka Brytania

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

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

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

• Okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania

Podmiot odpowiedzialny przedłoży pierwszy okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania w ciągu 6 miesięcy po dopuszczeniu do obrotu. Następnie podmiot odpowiedzialny będzie przedkładać okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania produktu zgodnie z wymogami określonymi w wykazie unijnych dat referencyjnych (*ang. EURD list*), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i który jest ogłaszany na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

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

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

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

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

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

Jeśli daty przedłożenia PSUR i aktualizacji RMP są zbliżone, raporty należy złożyć w tym samym czasie.

• Dodatkowe działania w celu minimalizacji ryzyka

Podmiot odpowiedzialny powinien uzgodnić materiały edukacyjne z właściwymi organami w państwach członkowskich przed wprowadzeniem produktu do obrotu.

W każdym państwie członkowskim podmiot odpowiedzialny jest zobowiązany uzgodnić treść i format materiałów edukacyjnych z właściwymi władzami krajowymi i wdrożyć je przed wprowadzeniem produktu do obrotu.

Podmiot odpowiedzialny zapewni dostarczenie materiałów edukacyjnych wszystkim pracownikom fachowego personelu medycznego przepisującym, wydającym produkt Deltyba oraz zajmującym się produktem Deltyba lub jego podawaniem.

1. Materiały edukacyjne dla lekarzy mają obejmować następujące kluczowe elementy i kwestie:

- ChPL
- Oporność na lek
- Ryzyko wydłużenia odstępu QT
- Stosowanie leku w okresie ciąży
- Stosowanie leku w okresie karmienia piersią

2. Materiały edukacyjne dla pacjentów przekazywane za pośrednictwem lekarzy, mają podkreślić i uzupełnić informacje podane w ulotce dla pacjenta. Mają one obejmować następujące kluczowe kwestie:

- Stosowanie leku w okresie ciąży
- Stosowanie leku w okresie karmienia piersią

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

To pozwolenie na dopuszczenie do obrotu zostało udzielone w procedurze dopuszczenia warunkowego i zgodnie z art. 14(7) rozporządzenia (WE) nr 726/2004, podmiot odpowiedzialny wykona następujące działania, zgodnie z określonym harmonogramem:

Opis	Termin
Zakończenie badania potwierdzającego, oceniającego delamanid dodany do optymalnego schematu leczenia podstawowego (OBR) w zatwierdzonym wskazaniu: badanie Fazy III, porównujące podawanie delamanidu w dawce 100 mg 2 razy na dobę przez 2 miesiące a następnie 200 mg raz na dobę przez 4 miesiące plus OBR przez 18 do 24 miesięcy z podawaniem OBR przez 18 do 24 miesięcy z placebo przez pierwsze 6 miesięcy.	Przedłożenie raportu końcowego: do 2. kwartału 2017 r.
Wyjaśnienie wątpliwości dotyczących ekspozycji i aktywności przeciwko mykobakteriom przez przeprowadzenie kolejnego badania oceniającego związek pomiędzy różnymi dawkami, w odniesieniu do wskaźnika konwersji ze wzrostu w posiewie plwociny (SCC) na brak wzrostu po 2 miesiącach i wyników leczenia po dłuższym okresie: przeprowadzenie kontrolowanego badania oceniającego skuteczność, bezpieczeństwo stosowania i farmakokinetykę delamanidu podawanego w dawce 100 mg dwa razy na dobę przez 2 miesiące, a następnie w dawce 200 mg raz na dobę przez 4 miesiące lub delamanidu w dawce 400 mg raz na dobę przez 6 miesięcy u dorosłych pacjentów z wielolekooporną gruźlicą płuc, na podstawie protokołu uzgodnionego z CHMP.	Przedłożenie raportu końcowego: Do 4. kwartału 2018 r.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA INFORMACYJNA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

KARTONIKI Z BLISTRAMI

1. NAZWA WŁASNA PRODUKTU LECZNICZEGO

Deltyba 50 mg tabletki powlekane
Delamanid

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda tabletki powlekana zawiera 50 mg delamanidu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

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

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

40 tabletek

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

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

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

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

Nie dotyczy.

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

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

Brak

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/13/875/001 40 tabletki powlekane

13. NUMER SERII<, KODY DONACJI I PRODUKTU>

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A

Deltyba 50 mg

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH ORAZ
OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH**

ZEWNĘTRZNY KARTON NA BUTELKI ORAZ ETYKIETA BUTELKI

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Deltyba 50 mg tabletki powlekane
Delamanid

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda tabletki powlekana zawiera 50 mg delamanidu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

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

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

50 tabletek
300 tabletek

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

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

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

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

Nie dotyczy.

8. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

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

Brak

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/13/875/002 50 tabletki powlekane
EU/1/13/875/003 300 tabletki powlekane

13. NUMER SERII<, KODY DONACJI I PRODUKTU>

Lot

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

Blistry z 2 warstw folii aluminiowej

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Deltyba 50 mg tabletki powlekane
Delamanid

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Nazwa skrócona: OTSUKA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII<, KODY DONACJI I PRODUKTU>

LOT

5. INNE

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

Deltyba 50 mg tabletki powlekane

Delamanid

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

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

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

Spis treści ulotki

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

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

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

2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Deltyba

Kiedy nie przyjmować leku Deltyba

- jeśli pacjent ma uczulenie na delamanid lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6),
- jeśli pacjent ma bardzo małe stężenie albumin we krwi,
- jeśli pacjent przyjmuje leki o silnym działaniu indukującym pewien enzym wątrobowy nazywany „CYP450 3A4” (np. karbamazepina).

Ostrzeżenia i środki ostrożności

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

Należy poinformować lekarza, jeżeli u pacjenta występuje jeden z następujących stanów:

- zmniejszona zawartość albumin, potasu, magnezu lub wapnia we krwi,
- u pacjenta stwierdzono choroby serca, na przykład wolną czynność serca (bradykardia) lub pacjent miał w przeszłości atak serca (zawał mięśnia sercowego),

- jeśli pacjent ma wrodzony zespół długiego odstępu QT lub ciężką chorobę serca, lub zaburzenia rytmu serca,
- jeśli pacjent ma chorobę wątroby lub nerek,
- jeśli pacjent jest zakażony HIV.

Dzieci i młodzież

Lek Deltyba nie jest odpowiedni do stosowania u dzieci w wieku poniżej 18 lat.

Lek Deltyba a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi...

- o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować, w tym o lekach dostępnych bez recepty i preparatach ziołowych,
- jeśli pacjent przyjmuje leki przeciwko zaburzeniom rytmu serca (np. amiodaron, dyzopiramid, dofetylid, ibutyliid, prokainamid, chinidyna, hydrochinidyna, sotalol),
- jeśli pacjent przyjmuje leki stosowane w leczeniu psychoz (np. pochodne fenotiazyny, sertyndol, sultopryd, chloropromazyna, haloperydol, mezorydazyna, pimozyd lub tiorydazyna) lub depresji,
- jeśli pacjent przyjmuje pewnie leki przeciwdrobnoustrojowe (np. erytromycyna, klarytromycyna, moksyflokscyna, sparflokscyna, pentamidyna lub sakwinawir),
- jeśli pacjent przyjmuje triazolowe leki przeciwgrzybicze (np. flukonazol, itrakonazol, worykonazol),
- jeśli pacjent przyjmuje pewne leki stosowane w leczeniu reakcji alergicznych (np. terfenadyna, astemizol, mizolastyna),
- jeśli pacjent przyjmuje którykolwiek z następujących leków: cyzapryd (stosowany w leczeniu zaburzeń żołądka), droperydol (stosowany w leczeniu wymiotów i migreny), domperidon (stosowany w leczeniu nudności i wymiotów), difemanil (stosowany w leczeniu zaburzeń żołądka i nadmiernej potliwości), probukol (zmniejszający stężenie cholesterolu we krwi), lewometadyl lub metadon (stosowany w leczeniu uzależnienia od opioidów), alkaloidy barwinka (leki przeciwnowotworowe) lub trójtlenek arsenu (stosowany w leczeniu pewnych typów białaczki),
- jeśli pacjent przyjmuje leki przeciwko HIV, zawierające lopinawir i (lub) rytonawir.

U pacjenta może wystąpić zwiększone ryzyko groźnych zaburzeń rytmu serca.

Ciąża i karmienie piersią

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

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

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

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie oczekuje się, aby lek Deltyba wywierał wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Jeżeli u pacjenta wystąpią działania niepożądane, które mogą zaburzać koncentrację i szybkość reakcji, nie należy prowadzić pojazdów ani obsługiwać maszyn.

Lek Deltyba zawiera laktozę jednowodną.

Jeżeli u pacjenta stwierdzono nietolerancję niektórych cukrów, pacjent powinien skontaktować się z lekarzem prowadzącym przed zastosowaniem tego leku.

3. Jak przyjmować lek Deltyba

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

Zalecana dawka to dwie tabletki 50 mg przyjmowane dwa razy na dobę (rano i wieczorem) zgodnie z zaleceniami lekarza. Tabletki należy przyjmować podczas posiłku lub bezpośrednio po posiłku. Tabletki należy popić wodą.

Przyjęcie większej niż zalecana dawki leku Deltyba

W przypadku zażycia większej dawki (liczby tabletek) niż zalecił lekarz, należy skontaktować się z lekarzem lub lokalnym szpitalem. Należy pamiętać o zabraniu ze sobą opakowania, aby było jasne jaki lek został zażyty.

Pominięcie przyjęcia leku Deltyba

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

Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

Przerwanie stosowania leku Deltyba

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

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

4. Możliwe działania niepożądane

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

Częstość występowania działań niepożądanych wymienionych poniżej, określono stosując następujące definicje:

Bardzo często: mogą wystąpić u więcej niż 1 na 10 pacjentów.

Często: mogą występować u 1 na 10 pacjentów.

Niezbyt często: mogą występować u 1 na 100 pacjentów.

Działania niepożądane bardzo często obserwowane podczas badań klinicznych leku Deltyba:

- odczucie nieregularnej i (lub) silnej pracy serca,
- wymioty,
- nudności,
- biegunka,
- ból brzucha,
- ból głowy,
- uczucie mrowienia, pieczenia lub drętwienia skóry (parestezje),
- drżenie mięśni,
- zmniejszony apetyt,
- zawroty głowy,
- słyszenie ciągłego, nieistniejącego dźwięku w uszach (dzwonienie w uszach),
- znaczny brak energii,
- ból stawów lub mięśni,
- trudności z zasypianiem lub snem,
- zwiększenie liczby niedojrzałych krwinek czerwonych,
- małe stężenie potasu we krwi,
- zwiększenie stężenia kwasu moczowego we krwi,
- odkrzuszanie krwi,
- zmiany w wynikach badań serca (elektrokardiogram, EKG).

Działania niepożądane często obserwowane w badaniach klinicznych leku Deltyba:

- niedokrwistość,
- zwiększenie liczby pewnego typu białych krwinek (eozynofilia),
- zwiększenie stężenia trójglicerydów we krwi,
- zaburzenie psychotyczne,
- pobudzenie,
- lęk,
- depresja
- niepokój psychoruchowy,
- uszkodzenie nerwów powodujące drętwienie, ból (pieczenie) lub mrowienie w rękach lub stopach,
- senność,
- osłabienie czucia,
- suchość oczu,
- nadwrażliwość oczu na światło,
- ból ucha,
- wzrost ciśnienia krwi (nadciśnienie),
- spadek ciśnienia krwi (niedociśnienie),
- powstawanie siniaków,
- uderzenia gorąca,
- duszność,
- kaszel,
- ból jamy ustnej lub gardła,
- podrażnienie gardła,
- suchość gardła,
- katar,
- ból w klatce piersiowej,
- zapalenie żołądka,
- zaparcie,
- niestrawność,
- zapalenie skóry,
- pokrzywka,
- swędzenie,
- guzki (niewielkie zgrubienia skóry),
- wysypka,
- trądzik,
- zwiększona potliwość,
- choroba kości nazywana osteochondrozą,
- osłabienie mięśni,
- ból kości,
- ból boków tułowia,
- ból rąk lub nóg,
- obecność krwi w moczu,
- gorączka,
- ból w klatce piersiowej,
- złe samopoczucie,
- uczucie dyskomfortu w klatce piersiowej,
- obrzęk stóp, kostek lub nóg,
- zwiększona zawartość hormonu kortyzolu we krwi.

Działania niepożądane niezbyt często obserwowane w badaniach klinicznych leku Deltyba:

- półpasiec,
- pleśniawki w jamie ustnej (afte),
- zakażenie drożdżakowe skóry (łupież pstry),
- mała liczba krwinek białych (leukopenia),
- mała liczba płytek krwi (małopłytkowość),

- odwodnienie,
- małe stężenie wapnia we krwi,
- duże stężenie cholesterolu we krwi,
- agresja,
- paranoja,
- napady paniki,
- zaburzenia adaptacyjne z nastrojem depresyjnym,
- nerwica,
- uczucie dyskomfortu emocjonalnego i psychicznego,
- zaburzenia psychiczne,
- problemy ze snem,
- zwiększenie popędu płciowego,
- silne zmęczenie i ospałość,
- zaburzenia równowagi,
- zlokalizowany ból,
- alergiczne zapalenie spojówek,
- zaburzenia rytmu serca,
- problemy z przełykaniem,
- nietypowe odczucia w ustach,
- tkliwość brzucha,
- utrata włosów,
- swędząca lub zaczerwieniona skóra wokół nasady włosów,
- zatrzymanie moczu,
- bolesne oddawanie moczu,
- nasiloną potrzebą oddawania moczu w nocy,
- uczucie gorąca,
- nieprawidłowe wyniki badań krwi związanych z krzepliwością (wydłużenie aPTT),
- nieprawidłowe wyniki badań krwi związanych z czynnością wątroby, dróg żółciowych lub trzustki,
- zmniejszona zawartość hormonu kortyzolu we krwi,
- zwiększone ciśnienie krwi.

Zgłaszanie działań niepożądanych

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

5. Jak przechowywać lek Delyba

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

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

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

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

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Delyba

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

Jak wygląda lek Deltyba i co zawiera opakowanie

Deltyba 50 mg tabletki powlekane są okrągłe i żółte.

Lek Deltyba jest dostępny w opakowaniach zawierających 40 tabletek powlekanych w blistrach aluminium/aluminium lub w butelkach ze szkła oranżowego, zawierających 50 lub 300 tabletek. Butelki zawierają pojemniki ze środkiem pochłaniającym wilgoć, utrzymującym tabletki w suchym środowisku. Należy pozostawić te pojemniki w butelce.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Podmiot odpowiedzialny i wytwórca

Podmiot odpowiedzialny

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

Wytwórca

Brecon Pharmaceuticals Ltd.
Wye Valley Business Park
Brecon Road
Hay-on-Wye
Hereford HR3 5PG
Wielka Brytania

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

Data ostatniej aktualizacji ulotki: <{MM/RRRR}>.

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

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

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków:
<http://www.ema.europa.eu>.

ANEKS IV

**WNIOSKI DOTYCZĄCE PRZYZNANIA POZWOLENIA W TRYBIE WARUNKOWEGO
DOPUSZCZENIA DO OBROTU PRZEDSTAWIONE PRZEZ EUROPEJSKĄ AGENCJĘ
LEKÓW**

Wnioski przedstawione przez Europejską Agencję Leków dotyczące:

- **Pozwolenie w trybie warunkowego dopuszczenia do obrotu**

Po rozpatrzeniu wniosku CHMP uznaje, że bilans korzyści do ryzyka jest korzystny i zaleca przyznanie pozwolenia w trybie warunkowego dopuszczenia do obrotu, co zostało szerzej omówione w Europejskim Publicznym Sprawozdaniu Oceniającym.