

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте точка 4.8.

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Deltyba 50 mg филмирани таблетки

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка филмирана таблетка съдържа 50 mg деламанид (*delamanid*).

Помощно вещество с известно действие: всяка филмирана таблетка съдържа 100 mg лактоза (като монохидрат).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка (таблетка).

Кръгла, жълта, филмирана таблетка.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Deltyba е показан за употреба като част от подходяща комбинирана схема на лечение за белодробна туберкулоза с множествена лекарствена резистентност (MDR-TB) при възрастни пациенти, тогава когато не може да се създаде ефективна схема на лечение поради причини, свързани с резистентност или поносимост (вж. точки 4.2, 4.4 и 5.1).

Трябва да се вземат предвид официалните насоки относно подходящата употреба на антибактериални средства.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението с деламанид трябва да се започва и проследява от лекар с опит в лечението на *Mycobacterium tuberculosis* с множествена лекарствена резистентност.

Деламанид винаги трябва да се прилага като част от подходяща комбинирана схема на лечение на туберкулоза с множествена лекарствена резистентност (MDR-TB) (вж. точки 4.4 и 5.1). Лечението с подходящата комбинирана схема на лечение трябва да продължи след завършване на 24-седмичния период на лечение с деламанид съгласно насоките на СЗО.

Препоръчва се деламанид да се прилага чрез директно наблюдавана терапия (directly observed therapy - DOT).

Дозировка

Препоръчителната доза за възрастни е 100 mg два пъти дневно в продължение на 24 седмици.

Пациенти в старческа възраст (> 65 години)

Липсват данни при пациенти в старческа възраст.

Бъбречно увреждане

Не е необходимо коригиране на дозата при пациенти с бъбречно увреждане в лека или умерена степен. Няма данни за употребата на деламанид при пациенти с бъбречно увреждане в тежка степен и приложението му не се препоръчва (вж. точки 4.4 и 5.2).

Чернодробно увреждане

Не е необходимо коригиране на дозата при пациенти с чернодробно увреждане в лека степен. Деламанид не се препоръчва при пациенти с чернодробно увреждане в умерена до тежка степен (вж. точки 4.4 и 5.2).

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на деламанид при деца и юноши под 18 години не са установени. Липсват данни.

Начин на приложение

За перорално приложение.

Деламанид трябва да се приема с храна.

4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.
- Серумен албумин < 2,8 g/dl (вж. точка 4.4 за употребата при пациенти със серумен албумин $\geq 2,8$ g/dl)
- Прием на лекарствени продукти, които са силни индуктори на CYP3A4 (напр. карбамазепин).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Липсват данни за лечение с деламанид за повече от 24 последователни седмици.

Липсват клинични данни за употребата на деламанид за лечение на

- извънбелодробна туберкулоза (напр. на централната нервна система, кости)
- инфекции, предизвикани от микобактериални щамове, различни от тези на *M. tuberculosis* комплекса
- латентни инфекции с *M. tuberculosis*

Липсват клинични данни за употребата на деламанид като част от комбинираните схеми на лечение, използвани за лечение на чувствителен на лекарства *M. tuberculosis*.

Деламанид трябва да се използва само в подходяща комбинирана схема на лечение на MDR-TB съгласно препоръките на СЗО с цел предотвратяване на развитието на резистентност към деламанид.

По време на лечение се наблюдава резистентност към деламанид. Рискът при подбор по отношение на резистентност към деламанид се увеличава, когато той се използва с няколко средства, за които се очаква да действат и/или когато тези допълнителни средства не са сред считаните като ефикасни срещу *M. tuberculosis*. Освен това, ограничени клинични данни показват, че добавянето на деламанид към схемите за лечение на MDR-TB, които са с резистентност към рифампицин и изониазид, но с изключение на това чувствителни, дава най-висока ефикасност, докато употребата на деламанид като част от най-добрите налични схеми, които биха могли да се съставят за лечение на свръхрезистентна туберкулоза (XDR-TB), е свързано с най-ниска ефикасност.

Удължаване на QT - интервала

При пациенти, лекувани с деламанид, се наблюдава удължаване на QT - интервала. Това удължение се увеличава бавно с течение на времето през първите 6-10 седмици от лечението и остава стабилно

след това. Удължаването на QTc - интервала е много тясно свързано с основния метаболит на деламаид DM-6705. Плазменият албумин и CYP3A4 регулират съответно образуването и метаболизма на DM-6705 (вж. „Специални съображения” по-долу).

Степен на ефекта на удължаване на QT - интервала

В плацебо-контролирано изпитване при пациенти с MDR-TB, получаващи 100 mg деламаид два пъти дневно, средните плацебо-коригирани увеличения на QTcF от изходното ниво са 7,6 ms на 1 месец и 12,1 ms на 2 месеца. При 3% от пациентите се наблюдава увеличение от 60 ms или повече на някакъв етап по време на изпитването и при 1 пациент се наблюдава QTcF интервал > 500 ms (вж. точка 4.8). Не са наблюдавани случаи на Torsades de Pointes или времево-свързани събития, предполагащи поява на проаритмии.

Общи препоръки

Препоръчва се извършването на електрокардиограми (ЕКГ) преди започване на лечението и след това месечно по време на пълния курс на лечение с деламаид. Ако се наблюдава QTcF >500 ms преди първата доза на деламаид или по време на лечението с деламаид, терапията или не трябва да се започва, или трябва да се спре. Ако продължителността на QTc - интервала надвишава 450/470 ms за пациенти от мъжки/женски пол по време на лечение с деламаид, при тези пациенти трябва да се извършва по-често ЕКГ проследяване. Също така се препоръчва изследване на серумните електролити, напр. калий, преди започване на лечението и тяхното коригиране, ако са абнормни.

Специални съображения

Кардиологични рискови фактори

Лечението с деламаид не трябва да се започва при пациенти със следните рискови фактори, освен ако не се счита, че възможната ползва от деламаид превишава потенциалните рискове. При тези пациенти трябва да се извършва много често проследяване на ЕКГ по време на целия период на лечение с деламаид.

- Известно вродено удължаване на QTc - интервала или каквото и да е клинично състояние, за което е известно, че удължава QTc - интервала или QTc > 500 ms.
- Анамнеза за симптоматични кардиологични аритмии или с клинично значима брадикардия.
- Предразполагащи сърдечни заболявания за аритмия, като тежка хипертония, хипертрофия на лявата камера (включително хипертрофична кардиомиопатия) или застойна сърдечна недостатъчност, придружена от намаляване на фракцията на изтласкване на лявата камера.
- Нарушения на електролитния баланс, особено хипокалиемия, хипокалциемия или хипомагнезиемия.
- Прием на лекарствени средства, за които е известно, че удължават QTc - интервала. Те включват (но не се ограничават до):
 - Антиаритмични средства (напр. амиодарон, дизопирамид, дофетилид, ибутилид, прокаинамид, хинидин, хидрохинидин, соталол).
 - Невролептици (напр. фенотиазини, сертиндол, султоприд, хлорпромазин, халоперидол, мезоридазин, пимозид или тиоридазин), антидепресанти.
 - Определени антимикробни средства, включително:
 - макролиди (напр. еритромицин, кларитромицин)
 - моксифлоксацин, спарфлоксацин (вж. точка 4.4 относно употребата с други флуорохинолони)
 - противогъбични средства на основата на тиазол
 - пентамидин
 - саквинавир
 - Определени неседативни антихистаминови средства (напр. терфенадин, астемизол, мизоластин).
- Цизаприд, дроперидол, домперидон, бепридил, дифеманил, пробукол, левометадил, метадон, винка алкалоиди, арсениев триоксид.

Хипоалбуминемия

В клинично проучване наличието на хипоалбуминемия се свързва с увеличен риск от удължаване на QTc - интервала при пациенти, лекувани с деламаид. Деламаид е противопоказан при пациенти с албумин <2,8 mg/dl (вж. точка 4.3). При пациентите, които започват лечение с деламаид със серумен албумин <3,4 g/dl или се наблюдава намаление на серумен албумин в този диапазон по време на лечението, трябва да се извършва много често проследяване на ЕКГ през целия период на лечението с деламаид.

Едновременно приложение със силни инхибитори на CYP3A4

Едновременното приложение на деламаид със силен инхибитор на CYP3A4 (лопинавир/ритонавир) се свързва с 30% по-висока експозиция на метаболита DM-6705, което от своя страна се асоциира с удължаване на QTc - интервала.

Поради това, ако едновременното приложение на деламаид със силен инхибитор на CYP3A4 се счита за необходимо, се препоръчва много често проследяване на ЕКГ през целия период на лечението с деламаид, особено през първите 8-12 седмици от лечението.

Едновременно приложение на деламаид с хинолони

Всички удължавания на QTcF над 60 ms са свързани с едновременна употреба на флуорохинолон. Поради това, ако едновременната употреба се счита за неизбежна с цел изграждане на адекватна схема на лечение за MDR-TB, се препоръчва много често проследяване на ЕКГ по време на целия период на лечение с деламаид.

Чернодробно увреждане

Detyba не се препоръчва при пациенти с чернодробно увреждане в умерена до тежка степен (вж. точки 4.2 и 5.2).

Пациенти, инфектирани с HIV

Няма опит от използването на деламаид при пациенти, получаващи съпътстващо лечение срещу HIV (вж. точка 4.5).

Ограничение на базата данни за ефикасността на деламаид

Актуални данни са получени от едно рандомизирано контролирано проучване с продължителност 2 месеца и открито разширено изпитване с продължителност 6 месеца в допълнение към данните за дългосрочни изходи, събрани след края на лечение на MDR-TB (вж. точка 5.1).

Биотрансформация и елиминиране

Пълният метаболитен профил на деламаид при хора все още не е напълно изяснен (вж. точки 4.5 и 5.2). Поради това потенциалът за поява на взаимодействия от типа „лекарство-лекарство“ с клинична значимост с деламаид и възможните последици, включително общ ефект върху QTc - интервала, не могат да се предвидят категорично.

Помощни вещества

Detyba филмираните таблетки съдържат лактоза. Пациентите с редки наследствени проблеми на галактозна непоносимост, Lapp лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат лекарствения продукт.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Пълният метаболитен профил и начин на елиминиране на деламаид все още не са напълно изяснени (вж. точки 4.4 и 5.2).

Ефекти на други лекарствени продукти върху Detyba

Индуктори на цитохром P450 3A4

Клиничните проучвания за взаимодействия от типа „лекарство-лекарство“ при здрави доброволци показват намалена експозицията на деламаид с до 45% след 15-дневно едновременно приложение на

силен индуктор на цитохром P450 (CYP) 3A4 (рифампицин 300 mg дневно) с деламаид (200 mg дневно). Не се наблюдава клинично значимо намаляване на експозицията на деламаид при слабия индуктор ефавиренц при приложение в доза от 600 mg дневно за 10 дни в комбинация с деламаид 100 mg два пъти дневно.

Анти-HIV лекарства

В клинични проучвания за взаимодействия лекарство-лекарство при здрави доброволци деламаид се прилага самостоятелно (100 mg два пъти дневно) и с тенофовир (300 mg дневно) или лопинавир/ритонавир (400/100 mg дневно) за 14 дни и с ефавиренц за 10 дни (600 mg дневно). Експозицията на деламаид остава непроменена (разлика <25%) с анти-HIV лекарствата тенофовир и ефавиренц, но е леко повишена при комбинацията с анти-HIV-лекарство, съдържащо лопинавир/ритонавир.

Ефекти на Delyba върху други лекарствени продукти

Проучванията in-vitro показват, че деламаид не инхибира CYP450 изоензимите. Проучванията in-vitro показват, че деламаид и метаболитите нямат ефект върху транспортерите MDR1(p-gp), BCRP, OATP1, OATP3, OCT1, OCT2, OATP1B1, OATP1B3 и BSEP в концентрации приблизително 5 до 20 пъти по-големи от C_{max} в стационарно състояние. Независимо от това, тъй като концентрациите в червата може да са потенциално много по-високи от тези кратни стойности на C_{max} , съществува потенциал деламаид да има ефект върху тези транспортери.

Противотуберкулозни лекарства

В клинично проучване за взаимодействия от типа „лекарство-лекарство“ при здрави доброволци деламаид е прилаган самостоятелно (200 mg дневно) и с рифампицин/изониазид/пиразинамид (300/720/1800 mg дневно) или етамбутол (1100 mg дневно) за 15 дни. Експозицията на едновременно прилагани противотуберкулозни лекарства (рифампицин [R]/изониазид [H]/пиразинамид [Z]) не се повлиява. Едновременното прилагане с деламаид значително увеличава плазмените концентрации на етамбутол в стационарно състояние с около 25%; клиничното значение е неизвестно.

Анти-HIV лекарства

В клинично проучване за взаимодействия от типа „лекарство-лекарство“ деламаид е прилаган самостоятелно (100 mg два пъти дневно) и с тенофовир (300 mg), лопинавир/ритонавир (400/100 mg) за 14 дни и с ефавиренц за 10 дни (600 mg дневно). Деламаид, прилаган в комбинация с анти-HIV-лекарства, тенофовир, лопинавир/ритонавир и ефавиренц, не повлиява експозицията на тези лекарствени продукти.

Лекарствени продукти с потенциал за удължаване на QT - интервала

Трябва да се обръща особено внимание при използване на деламаид при пациенти, които вече получават лекарства, свързани с удължаване на QT - интервала (вж. точка 4.4). Едновременното приложение на моксифлоксацин и деламаид при пациенти с MDR-TB не е проучено. Моксифлоксацин не се препоръчва за употреба при пациенти, лекувани с деламаид.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Данните от употребата на деламаид при бременни жени са много ограничени. Проучванията при животни показват репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3). Delyba не се препоръчва при бременни жени или такива с детероден потенциал, освен ако те не използват надеждни методи на контрацепция.

Кърмене

Не е известно дали лекарственият продукт или неговите метаболити се екскретират в кърмата. Наличните фармакокинетични данни при животни показват екскретиране на деламаид и/или неговите метаболити в кърмата. Тъй като не може да се изключи потенциалният риск за кърмачето, се препоръчва жените да не кърмят по време на лечение с Delyba.

Фертилитет

Deltyba не оказва влияние върху фертилитета при мъжки и женски животни (вж. точка 5.3). Няма клинични данни за ефектите на деламаид върху фертилитета при хора.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Не са провеждани проучвания за ефектите върху способността за шофиране и работа с машини. Пациентите трябва да се посъветват да не шофират или работят с машини, ако получат някаква нежелана реакция с потенциален ефект върху способността за извършване на тези дейности (напр. главоболие и тремор са много чести такива реакции).

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Резюме на профила за безопасност

Честотата на нежеланите лекарствени реакции, описани по-долу, е базирана на данни от едно двойно-сляпо контролирано клинично проучване с 481 пациенти с MDR-TB, при което 321 пациенти, получават деламаид в комбинация с оптимизирана основна схема (ООС). Поради ограничения размер на набора данни, понастоящем не е възможно ясно да се разграничат терапията с ООС и деламаид като причина за нежеланите лекарствени реакции, споменати по-долу.

Удължаване на QTc - интервала в електрокардиограмите е открито като най-съществен проблем за безопасността на лечението с деламаид (вж. също точка 4.4). Основният фактор, допринасящ за удължаването на QTc - интервала, е хипоалбуминемия (особено под 2,8 g/dl). Други важни нежелани лекарствени реакции са безпокойство, парестезии и тремор.

Най-често наблюдаваните нежелани лекарствени реакции при пациентите, лекувани с деламаид (т.е. с честота > 10%), са гадене (38,3%), повръщане (33%) и замаяност (30,2%).

Табличен списък на нежеланите реакции

Нежеланите лекарствени реакции, изброени в таблицата по-долу, са съобщени при най-малко един от 321 пациенти, получаващи деламаид в двойносляпото, плацебо-контролирано клинично проучване, споменато по-горе. Нежеланите лекарствени реакции са изброени по системо-органен клас и предпочитан термин на MedDRA. В рамките на всеки системо-органен клас, нежеланите реакции са изброени по следните категории по честота: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$), много редки ($< 1/10\,000$) и с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка). При всяко групиране в зависимост от честотата, нежеланите лекарствени реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Таблица: Нежелани лекарствени реакции към деламаид

Системо-органен клас	Честота нечести	Честота чести	Честота много чести
Инфекции и инфестации	Херпес зостер Орофарингеална кандидоза Тинеа верзиколор*		
Нарушения на кръвта и лимфната система	Левкопения Тромбоцитопения	Анемия* Еозинофилия*	Ретикулоцитоза
Нарушения на метаболизма и храненето	Дехидратация Хипокалциемия Хиперхолестеролемия	Хипертриглицеридемия	Хипокалиемия Намален апетит Хиперурикемия*
Психични нарушения	Агресивност Налудно разстройство от персекуторен тип	Психотично разстройство Възбуда	Безсъние

	Паническо разстройство Адаптивно разстройство с депресивно настроение Невроза Дисфория Психично разстройство Разстройство на съня Повишено либидо*	Тревожност и тревожно разстройство Депресия и депресивно настроение Неспокойствие	
Нарушения на нервната система	Летаргия Нарушение на равновесието Радикуларна болка Лошо качество на съня	Периферна невропатия Сомнолентност* Хипестезия	Замаяност* Главоболие Парестезии Тремор
Нарушения на очите	Алергичен конюнктивит*	Сухота в очите* Фотофобия	
Нарушения на ухото и лабиринта		Болка в ухото	Тинитус
Сърдечни нарушения	Атриовентрикуларен блок първа степен Вентрикуларни екстрасистоли* Суправентрикуларни екстрасистоли		Палпитации
Съдови нарушения		Хипертония Хипотония Хематом* Горещи вълни*	
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения		Диспнея Кашлица Орофарингеална болка Дразнене в гърло Сухота в гърлото* Ринорея*	Хемоптиза
Стомашно-чревни нарушения	Дисфагия Орални парестезии Болзненост в корема*	Гастрит* Констипация* Болка в корема Болка в долната част на корема Диспепсия Коремни дискомфорт	Повръщане Диария* Гадене Болка в горната част на корема
Хепатобилиарни нарушения	Нарушения в чернодробните функции		
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Алопеция* Еозинофилни пустулозни фоликулити* Генерализиран пруритус* Еритематозен обрив	Дерматит Уртикария Сърбящ обрив* Пруритус* Макулопапулозен обрив* Обрив* Акне Хиперхидроза	
Нарушения на мускулно-скелетната		Остеохондроза Мускулна слабост Мускулно-скелетна	Артралгия* Миалгия*

система и съединителната тъкан		болка* Болка в слабините Болка в крайник	
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	Ретенция на урина Дизурия* Никтурия	Хематурия*	
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Усещане за горещина	Пирексия* Болка в гърдите Общо неразположение Дискомфорт в гърдите* Периферен едем*	Астения
Изследвания	Депресия на ST сегмента в електрокардиограмата Повишени трансаминази* Удължено активирано парциално тромбoplastиново време* Повишена гама-глутамилтрансфераза* Понижен кортизол в кръвта Повишено кръвно налягане	Повишен кортизол в кръвта	Удължен QT - интервал в електрокардиограмата

* Честотата за тези реакции е по-ниска за групата на комбинирана терапия с деляманид плюс ООС в сравнение с групата с плацебо плюс ООС.

Описание на избрани нежелани реакции

Удължаване на QT - интервала на ЕКГ

Удължаването на QT – интервала на електрокардиограма се съобщава при 9,9 % от пациентите, получаващи деляманид 100 mg два пъти дневно (категория на честота – чести) в сравнение с 3,8 % от пациентите, получаващи плацебо + ООС. Тази нежелана лекарствена реакция не се придружава от клинични симптоми. Честотата на QTcF интервал >500 msec е нечеста и се наблюдава при един пациент (1/321). Не се наблюдават придружаващи клинични симптоми и реакцията е отзвучала. При общо 12/321 пациенти в общата група на деляманид два пъти дневно + ООС се наблюдава промяна в QTcF от > 60 ms спрямо 0 % при плацебо + ООС. Наличието на хипоалбуминемия се свързва с повишен риск от удължаване на QTc - интервала (вж. точка 4.4). Удължаване на QTc - интервала в електрокардиограмите е открито като най-съществен проблем за безопасността при лечението с деляманид. Това е причина за противопоказанието, описано в точка 4.3, и в предупрежденията в точка 4.4. Основни фактори, допринасящи за удължаването на QTc - интервала, са хипоалбуминемия (особено под 2,8 g/dl) и хипокалиемия. Затова се препоръчва много често проследяване на нивата на албумин, серумните електролити и ЕКГ.

Палпитации

При пациентите, получаващи 100 mg деляманид + ООС два пъти дневно честотата е 8,1 % (категория на честота - чести) в сравнение с честота от 6,3 % при пациентите, получаващи плацебо + ООС два пъти дневно.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в [Приложение V](#).

4.9 Предозиране

Не са наблюдавани случаи на предозиране с деламаид в клиничните проучвания. Независимо от това, допълнителните клинични данни сочат, че при пациентите, получавали 200 mg два пъти дневно, т.е. общо 400 mg деламаид на ден, общият профил на безопасността е сравним с този при пациентите, получавали препоръчителната доза от 100 mg два пъти дневно. Някои от реакциите обаче се наблюдават с по-висока честота и процентът на удължаване на QT – интервала се увеличава по зависим от дозата начин. Лечението при предозиране трябва да включва незабавни мерки за отстраняване на деламаид от стомашно-чревния тракт и поддържащи грижи според необходимостта. Трябва да се провежда често ЕКГ проследяване.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: *Антимикобактериални средства, антибиотици*, АТС код: J04AK06.

Механизъм на действие

Фармакологичният механизъм на действие на деламаид включва инхибиране на синтеза на компонентите на микобактериалната клетъчна стена, метокси-миколова и кето-миколова киселина. Идентифицираните метаболити на деламаид не показва антимикобактериална активност.

Активност срещу конкретни патогени

Деламаид не притежава *in vitro* активност срещу други бактериални видове освен микобактерии.

Резистентност

Предполага се, че механизмът на резистентност при микобактериите към деламаид е мутация в гените за един от 5-те коензима F420. При микобактериите честотите *in vitro* на спонтанна резистентност към деламаид са сходни с тези за изониазид и са по-високи от тези за рифампицин.

Документирана е появата на резистентност към деламаид по време на лечение (вж. точка 4.4).

Деламаид не показва кръстосана резистентност към някои от използваните понастоящем противотуберкулозни лекарства.

Гранични стойности при тестването за чувствителност

В клиничните проучвания резистентността към деламаид е дефинирана като растеж в присъствието на концентрация на деламаид от 0,2 µg/ml, който е по-голям от 1% от този в контролни култури без лекарствения продукт в среда Middlebrook 7H11.

Данни от клинични проучвания

В едно двойно-сляпо, плацебо контролирано проучване 161 пациенти с MDR-TB получават 8-седмично лечение с деламаид 100 mg два пъти дневно в комбинация индивидуализиран ООС съгласно насоките на СЗО. Двумесечната конверсия на култура от храчка (SCC) (т.е. растеж на *Mycobacterium tuberculosis* до липса на растеж през първите 2 месеца), наблюдавана при тези пациенти, които са били с положителна култура от храчка при определянето на изходните нива, е представена в табличен вид по-долу за терапевтичните групи с деламаид плюс ООС и плацебо плюс ООС:

	Пациенти, рандомизирани на 100 mg два пъти дневно + ООС	Пациенти, рандомизирани на плацебо + ООС
SCC в MGIT® n/N (%)	64/141 (45,4%)	37/125 (29,6%)
SCC в твърда среда n/N (%)	64/119 (53,8%)	38/113 (33,6%)

MGIT® Система с течна среда на индикаторна епруветка за растеж на микобактерии

n= участници със SCC на 2 месеца

Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата отлага задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с Delyba в една или повече подгрупи на педиатричната популация при {лечение на туберкулоза с множествена лекарствена резистентност} (вж. точка 4.2 за информацията относно употреба в педиатрията).

Този лекарствен продукт е разрешен за употреба по т. нар. схема „разрешаване под условие“. Това означава, че за този продукт се очакват допълнителни данни.

Европейската агенция по лекарствата ще извършва преглед на новата информация за този лекарствен продукт поне веднъж годишно и тази КХП съответно ще се актуализира.

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

Пероралната бионаличност на деламаид се подобрява, с около 2,7 пъти, когато се прилага с нормално хранене, в сравнение с прием на гладно. Плазмената експозиция на деламаид се увеличава по-малко от пропорционално с увеличаване на дозата.

Разпределение

Деламаид се свързва във висока степен с всички плазмени протеини, като общото свързване с протеини е $\geq 99,5\%$. Деламаид е с голям привиден обем на разпределение (V_z/F от 2 100 l).

Биотрансформация

Деламаид се метаболизира основно в плазмата от албумин и в по-малка степен от CYP3A4. Пълният метаболитен профил на деламаид все още не е изяснен и съществува потенциал за лекарствени взаимодействия с други едновременно прилагани средства, ако бъдат открити значими неизвестни метаболити. Идентифицираните метаболити не показват антимикобактериално действие, но някои допринасят за удължаването на QTc - интервала, главно DM-6705. Концентрациите на идентифицираните метаболити прогресивно се увеличават до достигане на стационарно състояние след 6 до 10 седмици.

Елиминиране

Деламаид се елиминира от плазмата с $t_{1/2}$ от 30-38 часа. Деламаид не се екскретира в урината.

Специални популации

Педиатрична популация

Не са провеждани проучвания при педиатрични пациенти.

Пациенти с бъбречно увреждане

В урината се открива по-малко от 5% от пероралната доза на деламаид. Изглежда, че лекото бъбречно увреждане ($50 \text{ ml/min} < \text{CrCLN} < 80 \text{ ml/min}$) не оказва влияние върху експозицията на деламаид. Поради това не се налага коригиране на дозата при пациенти с бъбречно увреждане в лека или умерена степен. Не е известно дали деламаид и метаболитите му ще бъдат значимо отстранени чрез хемодиализа или перитонеална диализа.

Пациенти с чернодробно увреждане

Не се счита за необходимо коригиране на дозата при пациенти с чернодробно увреждане в лека степен. Деламаид не се препоръчва при пациенти с умерено до тежко чернодробно увреждане.

Пациенти в старческа възраст (≥ 65 години)

В клиничните проучвания не са включвани пациенти над ≥ 65 -годишна възраст.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Неклиничните данни не показват особен риск за хора на базата на конвенционалните проучвания за генотоксичност и карциногенен потенциал. Деламаид и/или неговите метаболити са с потенциал да повлияват кардиологичната реполяризация чрез блокиране на hERG калиевите канали. При кучета се наблюдават пенести макрофаги в лимфоидната тъкан на различни органи по време на проучвания за токсичността с многократно прилагане. Доказано е, че тази находка е частично обратима; клиничната значимост не е известна. Проучванията за токсичност при многократно прилагане, при зайци, показват инхибиращ ефект на деламаид и/или неговите метаболити върху кръвосъсирването, зависимо от витамин K. В репродуктивни проучвания при зайци се наблюдава ембрио-фетална токсичност при токсични за майката дози. Фармакокинетичните данни при животни показват екскретирание на деламаид/неговите метаболити в млякото. При плъхове в период на лактация C_{\max} за деламаид е 4-пъти по-висока в млякото от тази в кръвта.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Ядро на таблетката

Хипромелозен фталат

Повидон

α -токоферол рацемат

Микрокристална целулоза

Натриев нишестен глюколат (тип А)

Кармелоза калций

Силициев диоксид, колоиден, хидратиран

Магнезиев стеарат

Лактоза монохидрат

Филмово покритие

Хипромелоза

Макрогол 8000

Титанов диоксид

Талк

Железен оксид жълт (E172)

6.2 Несъвместимости

Неприложимо.

6.3 Срок на годност

5 години

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Блистер от алуминий/алуминий:

40 таблетки.

48 таблетки.

Бутилка от тъмно стъкло (тип III) със защитена от деца полипропиленова капачка, полиестерна вложка и контейнер(и) със сушител:
50 или 300 таблетки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/13/875/001-004

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 28 април 2014
Дата на последно подновяване: 3 март 2017

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

<{ММ/ГГГГ}>

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**
- Д. КОНКРЕТНО ЗАДЪЛЖЕНИЕ ЗА ИЗПЪЛНЕНИЕ НА МЕРКИ СЛЕД РАЗРЕШАВАНЕ ЗА УПОТРЕБА ПОД УСЛОВИЕ**

А. ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителя, отговорен за освобождаване на партидите

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

AndersonBrecon (UK) Ltd.
Wye Valley Business Park
Brecon Road
Hay-on-Wye
Hereford
HR3 5PG
Обединено кралство

Печатната листовка на лекарствения продукт трябва да съдържа името и адреса на производителя, отговорен за освобождаването на съответната партида.

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

• Периодични актуализирани доклади за безопасност

Притежателят на разрешението за употреба трябва да подаде първия периодичен актуализиран доклад за безопасност за този продукт в срок от 6 месеца след разрешаването за употреба. Впоследствие притежателят на разрешение за употреба трябва да подава периодични актуализирани доклади за безопасност за този продукт съгласно изискванията, посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО и публикуван на европейския уебпортал за лекарства.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

• План за управление на риска (ПУР)

ПУР трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на Разрешението за употреба, както и при всички следващи съгласувани актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

Ако подаването на ПАДБ и актуализирането на ПУР съвпадат, те може да се подадат едновременно.

- **Допълнителни мерки за свеждане на риска до минимум**

ПРУ трябва да съгласува образователните материали с държавите-членки преди пускането на пазара.

Във всяка държава членка притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да съгласува съдържанието и формата на образователните материали с националния компетентен орган и да го въведе преди пускане на пазара.

ПРУ трябва да се увери, че всички медицински специалисти, ангажирани с предписването, отпускането, работата или прилагането на Delyba, са получили образователни материали.

1. Образователните материали за медицински специалисти (МС) трябва да включва следните основни елементи:

- кратка характеристика на продукта
- лекарствена резистентност
- риск от удължаване на QT - интервала
- употреба на лекарството при бременност
- употреба на лекарството при кърмене.

2. Обучителни материали за пациентите, които да се предоставят от МС с цел подчертаване и допълване на информацията, предоставена в листовката с информация за пациента. Те трябва да включват следните елементи:

- употреба на лекарството при бременност
- употреба на лекарството при кърмене.

Д. КОНКРЕТНО ЗАДЪЛЖЕНИЕ ЗА ИЗПЪЛНЕНИЕ НА МЕРКИ СЛЕД РАЗРЕШАВАНЕ ЗА УПОТРЕБА ПОД УСЛОВИЕ

Това е разрешаване за употреба под условие и съгласно чл. 14, ал. 7 от Регламент (ЕО) № 726/2004 в определения срок ПРУ трябва да изпълни следните мерки:

Описание	Срок
Да извърши потвърждаващо проучване, изследващо деламанид, добавен към оптимална основна схема при разрешено показание: Фаза 3 проучване, сравняващо деламанид 100 mg два пъти дневно за 2 месеца + 200 mg дневно за 4 месеца плюс ООС за 18-24 месеца спрямо ООС за 18-24 месеца с плацебо за първите 6 месеца.	Подаване на окончателния доклад: До 2-рото тримесечие на 2017 г.
Да отстрани несигурностите относно експозицията и антимикулобактериалната активност чрез провеждане на допълнително проучване, изследващо връзката между различните дози по отношение на 2-месечната конверсия на култура от храчка и дългосрочния изход: да проведе контролирано проучване за ефикасността, безопасността и фармакокинетиката на деламанид 100 mg два пъти дневно за 2 месец, последвано от 200 mg в единична дневна доза за 4 месеца или деламанид 400 mg единична дневна доза за 6 месеца при възрастни пациенти с белодробна туберкулоза с множествена лекарствена резистентност, базирано на одобрен от CHMP протокол.	Подаване на окончателния доклад: До 4-тото тримесечие на 2021 г.

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

A. ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНИ КУТИИ ЗА БЛИСТЕР ОПАКОВКИ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Deltyba 50 mg филмирани таблетки
деламанид

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка филмирана таблетка съдържа: 50 mg деламанид

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа лактоза. Вижте листовката за допълнителна информация.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

40 таблетки
48 таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/13/875/001 40 филмирани таблетки
EU/1/13/875/004 48 филмирани таблетки

13. ПАРТИДЕН НОМЕР<, КОДОВЕ НА ДАРЕНИЕТО И НА ПРОДУКТА>

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Delyba 50 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC:
SN:
NN:

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА И ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА ОПАКОВКА ЗА БУТИЛКА И ЕТИКЕТ НА БУТИЛКАТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Deltyba 50 mg филмирани таблетки
деламанид

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка филмирана таблетка съдържа: 50 mg деламанид

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа лактоза. Вижте листовката за допълнителна информация.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

50 таблетки
300 таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

Неприложимо.

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

Няма

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/13/875/002 50 филмирани таблетки
EU/1/13/875/003 300 филмирани таблетки

13. ПАРТИДЕН НОМЕР,< КОДОВЕ НА ДАРЕНИЕТО И НА ПРОДУКТА>

Партида

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА****17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC:
SN:
NN:

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ

Алуминий/алуминий

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Deltyba 50 mg филмирани таблетки
деламанид

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Кратко име: OTSUKA

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР<, КОДОВЕ НА ДАРЕНИЕТО И НА ПРОДУКТА>

Lot

5. ДРУГО

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за пациента

Deltyba 50 mg филмирани таблетки деламанид (delamanid)

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. Можете да дадете своя принос като съобщите всяка нежелана реакция, която сте получили. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте края на точка 4.

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Deltyba и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Deltyba
3. Как да приемате Deltyba
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Deltyba
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Deltyba и за какво се използва

Deltyba съдържа активното вещество деламанид, антибиотик за лечение на туберкулоза на белия дроб, причинена от бактерии, които не се унищожават от най-често използваните антибиотици за лечение на туберкулоза.

2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Deltyba

Не приемайте Deltyba:

- ако сте алергични към деламанид или някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6)
- ако имате много ниски нива на албумин в кръвта
- ако приемате лекарства, които силно повлияват чернодробния ензим, наречен „CYP450 3A4“ (напр. карбамазепин).

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, преди да приемете Deltyba.

Преди да започнете да приемате Deltyba, както и по време на лечението, Вашият лекар ще проверява електрическата активност на сърцето Ви с помощта на апарат за ЕКГ (електрокардиограма) (електрически запис на сърцето). Вашият лекар може да назначи кръвни изследвания за проверка на концентрацията на някои минерали, и протеини които са важни за функционирането на сърцето.

Информирайте Вашия лекар, ако имате някое от следните заболявания:

- понижени нива на албумин, калий, магнезий или калций в кръвта

- информирани сте, че имате сърдечен проблем, като например бавен сърдечен ритъм (брадикардия) или анамнеза за сърдечен инфаркт (инфаркт на миокарда)
- заболяване, наречено синдром на вроден удължен QT - интервал, тежко сърдечно заболяване или проблеми със сърдечния ритъм
- чернодробно или бъбречно заболяване
- HIV.

Деца

Deltyba не е подходящ за деца под 18 години.

Други лекарства и Deltyba

Информирайте Вашия лекар ако,

- приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемете други лекарства, включително лекарства или билкови препарати, отпускани без рецепта
- приемате лекарства за лечение на нарушен сърдечен ритъм (напр. амиодарон, дизопирамид, дофетилид, ибутилид, прокаинамид, хинидин, хидрохинидин, соталол).
- приемате лекарства за лечение на психози (напр. фенотиазини, сертиндол, султоприд, хлорпромазин, халоперидол, мезоридазин, пимозид или тиоридазин) или депресия
- приемате някои антимикробни лекарства (напр. еритромицин, кларитромицин, моксифлоксацин, спарфлоксацин, пентамидин или саквинавир).
- приемате противогъбични лекарства на базата на триазол (напр. флуконазол, итраконазол, вориконазол).
- приемате някои лекарства за лечение на алергични реакции (напр. терфенадин, астемизол, мизоластин).
- приемате някое от следните: цизаприд (използва се за лечение на стомашни смущения), дроперидол (използва се против повръщане и мигрена), домперидон (използва се срещу гадене и повръщане), бепридил (използва се за лечение на някои сърдечни заболявания), дифеманил (използва се за лечение на стомашни нарушения или прекомерно потене), пробукол (намалява нивото на холестерол в кръвта), левометадил или метадон (използва се за лечение на опиатна зависимост), винка алкалоиди (противоракови лекарства) или арсенов триоксид (използва се за лечение на някои типове левкемия).
- приемате лекарства за HIV, съдържащи лопинавир/ритонавир.

Може да сте изложени на по-висок риск от опасни промени на сърдечния ритъм.

Бременност и кърмене

Deltyba може да навреди на плода. Обикновено, употребата по време на бременност не се препоръчва.

Важно е да информирате Вашия лекар, ако сте бременна, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност. Вашият лекар ще разгледа ползите за Вас и рисковете за Вашето дете от приема на Deltyba, докато сте бременна.

Не е известно дали деламанид преминава в кърмата. Кърменето не се препоръчва по време на лечение с Deltyba.

Шофиране и работа с машини

Deltyba не се очаква да повлиява способността за шофиране и работа с машини. Ако получите някакви нежелани реакции, които може да повлияят способността Ви за концентрация и реакция, не шофирайте и не работете с машини.

Deltyba съдържа лактоза като монохидрат

Ако Вашият лекар Ви е информирал, че имате непоносимост към някои захари, свържете се с Вашия лекар, преди да приемете това лекарство.

3. Как да приемате Delyba

Винаги приемайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Препоръчителната доза е две таблетки от 50 mg, приемани два пъти дневно (сутрин и вечер) съгласно указанията на Вашия лекар. Таблетките трябва да се приемат по време на или веднага след хранене. Таблетките трябва да се гълтат с вода.

Ако сте приели повече от необходимата доза Delyba

Ако сте приели повече таблетки от предписаната Ви доза, незабавно се свържете с Вашия лекар или местната болница. Не забравяйте да вземете опаковката с Вас, за да е ясно какво лекарство сте приели.

Ако сте пропуснали да приемете Delyba

Ако пропуснете доза, приемете я веднага щом се сетите. Ако обаче е почти време за следващата доза, не приемайте пропуснатата доза.

Не вземайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата таблетка.

Ако сте спрели приема на Delyba

НЕ спирайте приема на таблетките, освен ако Вашият лекар не Ви е казал да го направите. Прекалено ранното спиране позволява на бактериите да се възстановят и да станат резистентни към деламанид.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Честотата на нежеланите реакции, изброени по-долу, е дефинирана чрез използване на следните определения:

много чести: могат да засегнат повече 1 на 10 човека

чести: могат да засегнат до 1 на 10 човека

нечести: могат да засегнат до 1 на 100 човека

Нежелани реакции, съобщавани много често при клинични проучвания с Delyba, са:

- сърцебиене
- повръщане
- гадене
- диария
- болка в корема
- главоболие
- чувство за изтръпване, парене или мравучкане или липса на чувствителност на кожата (парестезия)
- треперене (тремор)
- намален апетит
- замаяност
- шум в ушите (тинитус)
- липса на енергия
- болка в ставите или мускулите
- затруднено заспиване или поддържане на съня
- увеличаване на незрелите червени кръвни клетки
- ниско ниво на калий в кръвта
- повишено ниво на пикочна киселина в кръвта

- откашляне на кръв
- промени в изследванията (електрокардиограма, ЕКГ) на сърцето.

Нежеланите реакции, съобщавани често при клинични проучвания с Delyba, са:

- анемия
- повишаване на броя на някои бели кръвни клетки (еозинофилия)
- повишени триглицериди в кръвта
- психотично разстройство
- възбуда
- тревожност
- депресия
- безпокойство
- увреждане на нервите, причиняващо изтръпване или болка (парене) или мравучкане в ръцете или краката
- сънливост
- понижена чувствителност
- сухота в очите
- намалена поносимост на очите към ярка светлина
- болка в ухото
- повишение на кръвното налягане (хипертония)
- понижение на кръвното налягане (хипотония)
- образуване на синини
- горещи вълни
- задух
- кашлица
- болка в устата или гърлото
- дразнене в гърлото
- сухота в гърлото
- хрема
- болка в гръдния кош
- гастрит
- запек
- нарушено храносмилане
- дерматит
- уртикария
- сърбеж
- папули (малки надигнати кожни участъци)
- обрив
- акне
- засилено потене
- заболяване на костите, наречено остеохондроза
- мускулна слабост
- болка в костите
- болка в слабините
- болка в ръцете или краката
- кръв в урината
- повишена температура
- болка в гръдния кош
- общо неразположение
- дискомфорт в гърдите
- подуване на ходилата, краката или глезените
- повишени стойности на хормона кортизол при кръвни изследвания.

Нежеланите реакции, съобщавани нечесто при клинични проучвания с Delyba, са:

- херпес зостер
- гъбички в устата

- гъбична инфекция на кожата (тиней верзиколор)
- нисък брой бели кръвни клетки (левкопения)
- нисък брой тромбоцити в кръвта (тромбоцитопения)
- обезводняване
- ниско ниво на калций в кръвта
- високо ниво на холестерол в кръвта
- агресивно поведение
- параноя
- панически атаки
- адаптивно разстройство с депресивно настроение
- невроза
- усещане за емоционален и психичен дискомфорт
- психични отклонения
- проблеми със съня
- повишено либидо
- летаргия
- нарушение в равновесието
- болка в определена област
- алергичен конюнктивит
- нарушения на сърдечния ритъм
- проблеми с преглъщането
- необичайно усещане в устата
- болезненост в коремната област
- косопад
- сърбяща или зачервена кожа, включително около корените на космите
- задържане на урина
- болезнено уриниране
- повишена нужда от уриниране през нощта
- усещане за горещина
- отклонения в стойностите на кръвните показатели, свързани с кръвосъсирването (удължено активирано парциално тромбoplastиново време)
- отклонения в стойностите на кръвните показатели, свързани с функцията на черния дроб, жлъчната система или панкреаса
- понижени стойности при кръвните показатели за хормона кортизол
- повишено кръвно налягане.

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва и всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез **националната система за съобщаване**, посочена в **Приложение V**. Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Delyba

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка или бутилката след „Годен до”. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Delyba

- Една филмирана таблетка съдържа 50 mg от активното вещество деламамид.
- Другите съставки са хипромелозен фталат, повидон, α -токоферол рацемат, микрокристална целулоза, натриев нишестен глюколат, кармелоза калций, колоиден хидратиран силициев диоксид, магнезиев стеарат, лактоза монохидрат, хипромелоза, макрогол 8000, титанов диоксид, талк, железен оксид (E172).

Как изглежда Delyba и какво съдържа опаковката

Delyba 50 mg филмирани таблетки са кръгли и жълти.

Delyba се доставя в опаковки от 40 или 48 филмирани таблетки в блистери от алуминий/алуминий или в бутилки от тъмно стъкло с 50 или 300 таблетки. Бутилката съдържа контейнер със сушител за запазване на таблетките сухи. Моля, оставете контейнера в бутилката.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

Притежател на разрешението за употреба и производител

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

Производител
Anderson Brecon (UK) Ltd.
Wye Valley Business Park
Brecon Road
Hay-on-Wye
Hereford HR3 5PG
Обединено кралство

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

BE

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

BG

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

CZ

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

DK

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

LT

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

LU

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

HU

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

MT

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

DE

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

EE

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

EL

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

ES

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

FR

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

HR

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

IE

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

IS

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

IT

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

CY

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

LV

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

NL

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

NO

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

AT

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

PL

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

PT

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

RO

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

SI

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

SK

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

FI

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

SE

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

UK

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

Дата на последно преразглеждане на листовката <{MM/ГГГГ}>.

Това лекарство е разрешено за употреба по т. нар. схема „разрешаване под условие“. Това означава, че за лекарството се очакват допълнителни данни.

Европейската агенция по лекарствата ще извършва преглед на новата информация за лекарството поне веднъж годишно и тази листовка съответно ще се актуализира.

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата: <http://www.ema.europa.eu>. Посочени са също линкове към други уебсайтове, където може да се намери информация за редки заболявания и лечения.