

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan nye sikkerhedsoplysninger hurtigt tilvejebringes. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger. Se i pkt. 4.8, hvordan bivirkninger indberettes.

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Deltiya 50 mg filmovertrukne tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver filmovertrukket tablet indeholder 50 mg delamanid.

Hjælpestof(fer), som behandleren skal være opmærksom på: hver filmovertrukket tablet indeholder 100 mg laktose (som monohydrat).

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Filmovertrukket tablet (tablet).

Rund, gul, filmovertrukket tablet.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Deltiya er indiceret til brug som en del af en passende kombinationsbehandlingsplan for pulmonal multiresistent tuberkulose (MRD-TB) hos voksne patienter, hvor en effektiv behandling ellers ikke kan sammensættes på grund af resistens eller tolerabilitet (se pkt. 4.2, 4.4 og 5.1).

Der skal tages hensyn til officielle retningslinjer vedrørende hensigtsmæssig brug af antibakterielle midler.

4.2 Dosering og administration

Behandling med delamanid skal påbegyndes og overvåges af en læge med erfaring i håndtering af multiresistent *Mycobacterium tuberculosis*.

Delamanid skal altid gives som en del af en hensigtsmæssig behandling af multiresistent tuberkulose (MDR-TB) (se pkt. 4.4 og 5.1). Behandling med en hensigtsmæssig kombinationsbehandling skal fortsætte efter den 24-ugers delamanid behandlingsperiode i henhold til WHO-retningslinjerne.

Det anbefales, at delamanid administreres ved direkte observeret behandling ("directly observed therapy", herefter forkortet DOT).

Dosering

Den anbefalede dosis til voksne er 100 mg to gange dagligt i 24 uger.

Ældre patienter (> 65 år)

Der foreligger ikke data for ældre.

Nedsat nyrefunktion Dosisjustering anses ikke for nødvendig hos patienter med mild eller moderat nyrefunktion. Der foreligger ingen data om brugen af delamanid hos patienter med svær nedsat nyrefunktion, og dets brug anbefales ikke (se pkt. 4.4 og 5.2).

Leversvækkelse

Dosisjustering anses ikke for nødvendig hos patienter med mild nedsat leverfunktion. Delamanid anbefales ikke til patienter med moderat til svær nedsat leverfunktion (se pkt. 4.4 og 5.2).

Pædiatrisk population

Delamanids sikkerhed og virkning hos børn og unge under 18 år er endnu ikke klarlagt. Der foreligger ingen data.

Administration

Til peroral anvendelse.

Delamanid bør indtages sammen med mad.

4.3 Kontraindikationer

- Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.
- Serum albumin < 2,8 g/dl (se pkt. 4.4 vedrørende brug hos patienter med serum albumin \geq 2,8 g/dl).
- Indtagelse af lægemidler, der er kraftige CYP3A4-fremkaldere (f.eks. carbamazepine). Indtagelse af lægemidler, der er kraftige CYP3A4-fremkaldere (f.eks. rifampicin).

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Der foreligger ingen data om behandling med delamanid i mere end 24 på hinanden følgende uger.

Der foreligger ingen kliniske data om brugen af delamanid til behandling af

- ekstra-pulmonal tuberkulose (f.eks. i centralnervesystem, knogler)
- infektioner, som skyldes andre mykobakteriearter end *M. tuberculosis* komplekset
- latent infektion med *M. tuberculosis*.

Der foreligger ingen kliniske data om brugen af delamanid som en del af kombinationsbehandlingsplaner, der anvendes til at behandle lægemiddelresistent *M. tuberculosis*.

Delamanid må kun anvendes i en passende kombinationsbehandlingsplan for MDR-TB-behandling i henhold til anbefalinger fra WHO for at forhindre udvikling af resistens over for delamanid.

Resistens over for delamanid er forekommet under behandling. Risikoen for udvikling af resistens over for delamanid ser ud til at være forhøjet, når det anvendes sammen med nogle få midler, der forudses at være aktive og/eller når disse yderligere midler ikke var blandt dem, der anses for mest effektive over for *M. tuberculosis*. Desuden tyder begrænsede kliniske data på, at tilføjelse af delamanid til behandlingsplaner for behandling af MDR-TB, der er resistent over for rifampicin og isoniazid, men ellers disponeret, gav den største virkning, mens brug af delamanid som en del af den bedste tilgængelige behandlingsplan, der kunne opstilles for behandling af XDR-TB, blev sat i forbindelse med den laveste virkning.

QT-forlængelse

QT-forlængelse er observeret hos patienter behandlet med delamanid. Denne forlængelse steg langsomt over tid i de første 6-10 uger af behandling og forblev derefter stabil. QTc-forlængelse er meget tæt forbundet med den største delamanid-metabolit DM-6705. Plasma albumin og CYP3A4 regulerer henholdsvis dannelsen og metabolismen af DM-6705 (se Særlige overvejelser nedenfor).

Størrelse på effekten af forlængelse af QT-interval

I et placebokontrolleret forsøg med 100 mg delamanid to gange dagligt hos patienter med MDR-TB blev der observeret en middelforlængelse fra QTcF-baseline på 7,6 ms ved 1 måned og 12,1 ms ved 2 måneder. 3 % af patienterne oplevede en stigning på 60 ms eller derover på et tidspunkt under forsøget, og 1 patient udviste et QTcF-interval >500 ms (se pkt. 4.8). Der forekom ingen tilfælde af Torsades de Pointes eller forbigående, relaterede hændelser, der tydede på proarytmier.

Generelle anbefalinger

Det anbefales, at der tages elektrokardiogram (EKG) før behandlingsstart og månedligt under hele behandlingsforløbet med delamanid. Hvis QTcF > 500 ms observeres enten før første dosis delamanid eller under delamanid-behandlingen, skal behandling med delamanid enten ikke påbegyndes eller afbrydes. Hvis QTc-intervallets varighed overstiger 450/470 ms for mandlige/kvindelige patienter under delamanid-behandlingen, skal disse patienter have hyppigere EKG-overvågning. Det anbefales desuden, at serumelektrolytter, f.eks. kalium, måles ved baseline og korrigeres, hvis værdien er unormal.

Særlige overvejelser

Risikofaktorer for hjertet

Behandling med delamanid må ikke påbegyndes hos patienter med følgende risikofaktorer, medmindre delamanids mulige fordel opvejer de potentielle risici. Sådanne patienter skal have meget hyppig EKG-overvågning under hele behandlingsperioden med delamanid.

- Kendt medfødt forlængelse af QTc-intervallet eller en eventuel klinisk tilstand, der vides at forlænge QTc-intervallet eller QTc > 500 ms.
- Symptomatisk hjerterytmie eller klinisk relevant bradykardi i anamnesen.
- Alle hjertesygdomme, der medfører disponering for arytmi, f.eks. svær hypertension, venstre ventrikulær hypertrofi (herunder hypertrofisk kardiomyopati) eller kongestiv hjersteinsufficiens ledsaget af reduceret venstre ventrikel ejektionsfraktion.
- Elektrolytforstyrrelser, især hypokalæmi, hypokalcæmi eller hypomagnesæmi.
- Indtagelse af medicin, der vides at forlænge QTc-intervallet. Herunder (men ikke udelukkende):
 - Anti-arytmika (f.eks. amiodarone, disopyramide, dofetilide, ibutilide, procainamide, quinidine, hydroquinidine, sotalol).
 - Neuroleptika (f.eks. phenothiaziner, sertindole, sultopride, klorpromazine, haloperidol, mesoridazine, pimozide eller thioridazine), antidepressiva.
 - Visse antimikrobielle midler, herunder:
 - makrolider (f.eks. erythromycin, clarithromycin)
 - moxifloxacin, sparfloxacin (se pkt. 4.4 vedrørende brug sammen med andre fluoroquinoloner)
 - triazole svampemidler
 - pentamidine
 - saquinavir
 - Visse ikke-sløvende antihistaminer (f.eks. terfanadine, astemizole, mizolastine).
- Cisapride, droperidol, domperidone, bepridil, dephemanil, probucol, levomethadyl, methadone, vinca alkaloider, arsenisk trioxide.

Hypoalbuminæmi

I et klinisk forsøg blev tilstedeværelsen af hypoalbuminæmi sat i forbindelse med øget risiko for forlængelse af QTc-intervallet hos patienter, der blev behandlet med delamanid. Delamanid er kontraindiceret for patienter med albumin <2,8 g/dl (se pkt. 4.3). Patienter, der påbegynder delamanid med serum albumin < 3,4 mg/dl, eller som oplever et fald i serum albumin til dette interval under behandlingen, skal have hyppig overvågning af EKG under hele behandlingsperioden med delamanid.

Samtidig administration af kraftige CYP3A4-hæmmere

Samtidig administration af delamanid og en kraftig CYP3A4-hæmmer (lopinavir/ritonavir) blev sat i forbindelse med 30 % højere eksponering for metabolitten DM-6705, der er sat i forbindelse med QTc-forlængelse. Hvis samtidig administration af delamanid og en kraftig CYP3A4-hæmmer anses for nødvendig, anbefales det derfor, at der udføres hyppig overvågning af EKG under hele behandlingsperioden med delamanid.

Samtidig administration af delamanid med quinoloner

Alle QTcF-forlængelser over 60 ms blev sat i forbindelse med samtidig brug af fluoroquinoloner. Hvis samtidig administration derfor anses for uundgåelig for at sammensætte en tilstrækkelig behandling af MDR-TB, anbefales det at udføre hyppig overvågning af EKG under hele behandlingsperioden med delamanid.

Nedsat leverfunktion Detyba anbefales ikke til patienter med moderat til svær leversvækkelse (se pkt. 4.2 og 5.2).

- Hiv-inficerede patienter

Der er ingen erfaringer med anvendelse af delamanid hos patienter, der modtager samtidig behandling mod hiv (se pkt. 4.5).

Begrænsede data om delamanids effekt

Nuværende dokumentation er afledt af ét randomiseret, kontrolleret forsøg af 2 måneders varighed og et åbent forlængelsesforsøg af 6 måneders varighed ud over langsigtede resultater indhentet efter MDR-TB-behandlingens afslutning (se pkt. 5.1).

Biotransformation and elimination

Den fuldstændige metaboliske profil og elimineringsvej for delamanid er endnu ikke helt klarlagt (se pkt. 4.5 og 5.2). Derfor kan potentialet for, at der vil forekomme lægemiddelinteraktioner af klinisk betydning med delamanid og de mulige konsekvenser, herunder den samlede effekt på QTc-intervallet, ikke forudses med sikkerhed.

Hjælpestoffer

Deltiba filmovertrukne tabletter indeholder laktose. Patienter med sjældne, arvelige problemer med intolerans over for galaktose, Lapp-laktaseinsufficiens eller dårlig optagelse af glukose-galaktose bør ikke tage dette lægemiddel.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Den fuldstændige metaboliske profil og elimineringsvej for delamanid er endnu ikke helt klarlagt (se pkt. 4.4 og 5.2).

Andre lægemidlers virkning på Deltiba

Cytokrom P450 3A4- inducerende stoffer

Kliniske interaktionsforsøg hos raske forsøgspersoner indicerede en reduceret eksponering for delamanid med indtil 45 % efter 15 dages samtidig administration af den stærke fremkalder af cytokrom P450 (CYP) 3A4 (rifampicin 300 mg dagligt) sammen med delamanid (200 mg dagligt). Der blev ikke observeret klinisk relevant reduktion i eksponeringen for delamanid sammen med den svage fremkalder efavirenz ved administration af en dosis på 600 mg dagligt i kombination med delamanid 100 mg to gange dagligt.

Lægemidler mod hiv

I kliniske interaktionsforsøg hos raske forsøgspersoner blev delamanid administreret alene (100 mg to gange dagligt) og sammen med tenofovir (300 mg dagligt) eller lopinavir/ritonavir (400/100 mg dagligt) i 14 dage og sammen med efavirenz i 10 dage (600 mg dagligt). Delamanid-eksponeringen forblev uændret (<25 % forskel) sammen med HIV-lægemidlerne tenofovir og efavirenz, men øgedes en smule med kombinationslægemidlerne mod HIV, der indeholder lopinavir/ritonavir.

Deltibas virkning på andre lægemidler

In-vitro forsøg har vist, at delamanid ikke hæmmer CYP450-isozymer.

In-vitro forsøg har vist, at delamanid og metabolitter ikke har nogen effekt på transportørerne MDR1(p-gp), BCRP, OATP1, OATP3, OCT1, OCT2, OATP1B1, OATP1B3 og BSEP ved koncentrationer på ca. 5 til 20 gange større end C_{max} ved steady state. Men da koncentrationer i maven potentielt kan være meget højere end disse multipler af C_{max} , er det muligt, at delamanid kan have en virkning på disse transportører.

Tuberkulosemedicin

I et klinisk lægemiddelinteraktionsforsøg hos raske forsøgspersoner blev delamanid administreret alene (200 mg dagligt) og sammen med rifampicin/isoniazid/pyrazinamide (300/720/1800 mg dagligt) eller ethambutol (1100 mg dagligt i 15 dage). Eksponeringen for samtidig tuberkulosemedicin (rifampicin [R] / isoniazid [H] / pyrazinamide [Z]) blev ikke påvirket. Administration sammen med delamanid øgede signifikant steady state-plasmakoncentrationerne af ethambutol med ca. 25 %, den kliniske relevans er ukendt.

HIV-medicin

I et klinisk lægemiddelinteraktionsforsøg hos raske forsøgspersoner blev delamanid administreret alene (100 mg to gange dagligt) og sammen med tenofovir (300 mg), lopinavir/ritonavir (400/100 mg) i 14 dage og sammen med efavirenz i 10 dage (600 mg dagligt). Delamanid givet i kombination med HIV-lægemidlerne tenofovir, lopinavir/ritonavir og efavirenz påvirkede ikke eksponeringen for disse lægemidler.

Lægemidler med potentiale til forlængelse af QTc.

Forsigtighed skal udvises ved brug af delamanid hos patienter, der allerede modtager medicin, der sættes i forbindelse med QT-forlængelse (se pkt. 4.4). Samtidig administration af moxifloxacin og delamanid hos MDR-TB-patienter er ikke undersøgt. Moxifloxacin anbefales ikke til brug hos patienter, der behandles med delamanid.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Graviditet

Der findes meget begrænsede data vedrørende brugen af delamanid hos gravide. Dyreforsøg har vist reproduktiv toksicitet (se pkt. 5.3).

Deltiya anbefales ikke til gravide kvinder og til kvinder i den fødedygtige alder medmindre de anvender en sikker form for prævention.

Amning

Det vides ikke, om dette lægemiddel eller dets metabolitter udskilles i human mælk. Tilgængelige farmakokinetiske data hos dyr har vist udskillelse af delamanid og/eller dets metabolitter i mælk. Da der er en potentiel risiko for det diende barn, anbefales det, at kvinder ikke ammer under behandling med Deltiya (se pkt. 5.3).

Fertilitet

Deltiya havde ingen virkning på hanners og hunners fertilitet hos dyr (se pkt. 5.3). Der findes ingen kliniske data vedrørende delamanids virkning på fertiliteten hos mennesker.

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Der er ikke gennemført forsøg vedrørende virkningen på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Patienterne bør imidlertid rådes til ikke at føre motorkøretøj eller betjene maskiner, hvis de oplever bivirkninger med potentiel virkning på evnen til at udføre disse aktiviteter (f.eks. er hovedpine og tremormeget almindelige).

4.8 Bivirkninger

Oversigt over sikkerhedsprofilen

Den hyppighed for uønskede lægemiddelreaktioner, der er beskrevet herunder, er baseret på data fra ét dobbeltblindet, kontrolleret klinisk forsøg med 481 patienter med MDR-TB, hvori 321 patienter modtog delamanid i kombination med Optimeret Baggrundsbehandling (Optimised Background Regimen, herefter forkortet til OBR). På grund af dette databasesæts begrænsede størrelse er det i øjeblikket ikke muligt klart at skelne mellem OBR-behandling og delamanid som årsag til de uønskede reaktioner, der er nævnt i det følgende.

EKG QTc-intervalforlængelse er identificeret som det største sikkerhedsproblem ved behandling med delamanid (se også 4.4). En vigtig faktor, der bidrager til QTc-intervalforlængelse, er hypoalbuminæmi (især under 2,8 g/dl). Andre vigtige bivirkninger er angstelse, paræstesi og tremor.

De hyppigst observerede bivirkninger hos patienter, der blev behandlet med delamanid (dvs. forekomst > 10 %) er kvalme (38,3 %), opkastning (33 %), svimmelhed (30,2 %).

Tabelopstilling med bivirkninger

Bivirkningerne, der er anført i følgende tabel, blev indberettet hos mindst én af de 321 patienter, der fik delamanid i det ovennævnte dobbeltblindede, placebokontrollerede kliniske forsøg. Bivirkningerne er anført efter MedDRA's systemorganklasse og foretrukket betegnelse. Inden for hver systemorganklasse er bivirkningerne anført under hyppighedskategorierne: meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), meget sjælden ($< 1/10.000$) og ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data). Inden for hver hyppighedsgruppe præsenteres bivirkningerne efter faldende alvor.

Tabel: Bivirkninger ved delamanid

Systemorganklasse	Hyppighed ualmindelig	Hyppighed almindelig	Hyppighed meget almindelig
Infektioner og parasitære sygdomme	Herpes zoster Oropharyngeal candidiasis Tinea versicolor*		
Blod og lymfesystem	Leukopeni Trombocytopeni	Anæmi* Eosinophilia*	Reticulocytosis
Metabolisme og ernæring	Dehydrering Hypocalcæmi Hyperkolesterolæmi	Hypertriglyceridæmi	Hypokalæmi Nedsat appetit Hyperuricæmi*
Psyriske forstyrrelser	Aggression Vrangforestillinger, forfølgelsestypen Panisk tilstand Tilpasningstilstand med depression Neuroser Dysfori Mental forstyrrelse Søvnforstyrrelser Øget libido*	Psykotisk sygdom Ophidselse Ængstelse og angst Depression og nedtrykt tilstand Rastløshed	Søvnløshed
Nervesystemet	Apati Balanceforstyrrelse Radikulær smerte Dårlig søvnkvalitet	Perifer neuropati Somnolens* Hypoæstesi	Svimmelhed* Hovedpine Paræstesi Tremor
Øjne	Allergisk conjunctivitis*	Tørre øjne* Fotofobi	
Øre og labyrint		Smerter i ørerne	Tinnitus
Hjerte	Atrioventrikulær blokering af første grad Ventrikulære ekstrasystoler* Supraventrikulære ekstrasystoler		Hjertebanken
Vaskulære sygdomme		Hypertension Hypotension Hæmatoma* Hedestigning*	
Luftveje, thorax og mediastinum		Dyspnø Hoste Oropharyngeal smerte Halsirritation Tør hals* Rhinorrhoea*	Hæmoptysis
Mave-tarm-kanalen	Dysfagi Oral paræstesi Ømhed i abdomen*	Gastritis* Konstipation* Mavesmerter	Opkastning Diare* Kvalme

		Smerter i nederste del af maveregionen Dyspepsi Ubehag i maveregionen	Smerter i øverste del af maveregionen
Lever og galdeveje	Unormal leverfunktion		
Hud og subkutane væv	Alopecia* Eosinophilic pustular folliculitis* Generel pruritus* Erytematøst udslæt	Dermatitis Urticaria Pruritisk udslæt* Pruritus* Makulo-papulært udslæt* Udslæt* Acne Hyperhidrose	
Knogler, led, muskler og bindevæv		Osteokondrose Muskelsvækkelse Smerter i muskler/knogler* Flankesmerter Smerter i ekstremiteter	Artralgi* Myalgi*
Nyrer og urinveje	Urinretention Dysuria* Nocturia	Hæmaturia*	
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Fornemmelse af varme	Pyrexia* Smerter i thorax Utilpashed Ubehag i thorax* Perifert ødem*	Asteni
Undersøgelser	Elektrokardiogram ST segment depression Forhøjede transaminase-værdier* Aktiveret partiel tromboplastintid forlænget* Gamma-glutamyltransferase forøget* Blodkortisol reduceret Blodtryk forhøjet	Blodkortisol forhøjet	Elektrokardiogram med QT forlængelse

* Hyppigheden for disse bivirkninger var lavere for gruppen, der fik kombineret delamanid plus OBR i forhold til den gruppe, der fik placebo plus OBR.

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

EKG QT-intervalforlængelse

Elektrokardiogram QT-forlængelse blev rapporteret hos 9,9 % af de patienter, der modtog delamanid som 100 mg to gange dagligt (hyppighedskategori almindeligt) sammenlignet med 3,8 % af patienter, der fik placebo + OBR. Denne ADR var ikke ledsaget af kliniske symptomer. Forekomsten af et QTcF-interval > 500 msek. var ualmindelig og blev observeret hos én patient (1/321 patienter). Der var ingen ledsagende kliniske symptomer, og hændelsen blev afhjulpet. I alt 12/321 patienter i hele gruppen med delamanid to gange dagligt + OBR havde en ændring i QTcF på > 60 ms vs. 0 % på placebo + OBR. Forekomsten af hypoalbuminæmi blev sat i forbindelse med øget risiko for forlængelse af QTc-intervallet (se pkt. 4.4). Forlængelse af QTc-interval er identificeret som det vigtigste sikkerhedsspørgsmål ved behandling med delamanid. Dette medfører kontraindikation som beskrevet i pkt. 4.3 og i advarslerne i pkt. 4.4. De vigtige faktorer, der bidrager til QTc-intervalforlængelse, er hypoalbuminæmi (især under 2,8 g/dl) og hypokalæmi. Derfor anbefales meget hyppig overvågning af albuminniveauer, serumelektrolytter og EKG.

Hjertebanken

For patienter, der fik 100 mg delamanid + OBR to gange dagligt var hyppigheden 8,1 % (frekvenskategori almindelig) sammenlignet med 6,3 % hos patienter, der fik placebo + OBR to gange dagligt.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via **det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V***.

4.9 Overdosering

Der er ikke observeret tilfælde af overdosering af delamanid i kliniske forsøg. Yderligere kliniske data viste imidlertid, at hos patienter, der modtog 200 mg to gange dagligt, dvs. i alt 400 mg delamanid pr. dag, svarer den generelle sikkerhedsprofil til den, man finder hos patienter, der modtager den anbefalede dosis på 100 mg to gange dagligt. Nogle reaktioner blev dog observeret med større hyppighed, og graden af QT-forlængelse steg dosisrelateret. Behandling af overdosering bør omfatte omgående forholdsregler for at fjerne delamanid fra mavetarmkanalen og støttende behandling efter behov. Hyppig EKG-overvågning bør udføres.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk gruppe: *Antimykobakterielle antibiotika*, ATC-kode: J04AK06.

Virkningsmekanisme

Delamanids farmakologiske virkningsmekanisme hæmmer mykobakteriernes cellevægssyntese, syntesen af methoxy-mycol- og keto-mycolsyre. Delamanids identificerede metabolitter viser ikke antimykobakteriel aktivitet.

Aktivitet mod specifikke patogener

Delamanid har ingen in vitro-aktivitet i forhold til andre bakterielle arter end mykobakterier.

Resistens

Mutation i ét ud af de 5 coenzym F420-gener foreslås som mekanismen for mykobakteriers resistens over for delamanid. For mykobakterier svarer *in vitro*-hyppighederne for spontan resistens over for delamanid til dem, der findes for isoniazid, og er højere end for rifampicin. Resistens over for delamanid er dokumenteret under behandling (se pkt. 4.4). Delamanid udviser ikke krydsresistens med nogen aktuelt anvendte lægemidler mod tuberkulose.

Brudgrænser for test af modtagelighed

I kliniske forsøg er resistens over for delamanid defineret som enhver vækst i tilstedeværelsen af en delamanidkoncentration på 0,2 µg/ml, der er større end 1 % af den, der findes i medicin frie kontrolkulturer på Middlebrook 7H11-medie.

Data fra kliniske forsøg

I ét dobbeltblindet, placebokontrolleret forsøg fik 161 MDR-TB-patienter 8 ugers behandling med delamanid 100 mg to gange dagligt i kombination med individualiseret OBR i henhold til anbefalinger fra WHO. To måneders sputum-omdannelse (SCC) (dvs. fra vækst af *Mycobacterium tuberculosis* til ingen vækst i løbet af de første 2 måneder) observeret blandt de patienter, hvis dyrkning af sputum var positiv ved baseline, er opstillet i følgende tabel for behandlingsgrupper, der har fået delamanid plus OBR og placebo plus OBR:

	Patienter randomiseret til 100 mg BID + OBR	Patienter randomiseret til placebo + OBR
SCC i MGIT® n/N (%)	64/141 (45, 4%)	37/125 (29, 6%)
SCC på fast medie n/N (%)	64/119 (53, 8%)	38/113 (33, 6%)

MGIT® (Mycobacterium growth indicator tube liquid media system)

n= forsøgspersoner med SCC ved 2 måneder

Pædiatrisk population

Det Europæiske Lægemiddelagentur har udsat forpligtelsen til at fremlægge resultaterne af studier med Deltyba i en eller flere undergrupper af den pædiatriske population med {behandling ved multiresistent tuberkulose} (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

Dette lægemiddel er godkendt under ”betingede omstændigheder”.

Det betyder, at der forventes yderligere dokumentation for lægemidlet.

Det Europæiske Lægemiddelagentur vil mindst en gang om året vurdere nye oplysninger om lægemidlet, og produktresuméet vil om nødvendigt blive ajourført.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Absorption

Oral biotilgængelighed for delamanid forbedres, når lægemidlet administreres med et standardmåltid, ca. 2,7 gange sammenlignet med fastende tilstand. Delamanid plasma-eksponering stiger mindre end proportionalt med stigende dosis.

Fordeling

Delamanid binder i høj grad til alle plasmaproteiner med en binding til samlede proteiner på $\geq 99,5\%$.

Delamanid har stor, tilsyneladende distributionsvolumen (V_z/F på 2.100 l).

Biotransformation

Delamanid metaboliseres primært i plasma ved albumin og i mindre udstrækning ved CYP3A4. Delamanids fuldstændige, metaboliske profil er endnu ikke klarlagt, og der er mulighed for lægemiddelinteraktion med andre samtidigt administrerede lægemidler, dersom der opdages signifikante, ukendte metabolitter. De identificerede metabolitter viser ikke antimykobakteriel aktivitet, men nogle bidrager til QTc-forlængelse, især DM-6705. De identificerede metabolitters koncentrationer stiger progressivt til steady state efter 6 til 10 uger.

Elimination

Delamanid forsvinder fra plasma med $t_{1/2}$ på 30-38 timer. Delamanid udskilles ikke i urin.

Særlige populationer

Pædiatrisk population

Der er ikke gennemført forsøg med pædiatriske patienter.

Patienter med nedsat nyrefunktion

Mindre end 5 % af en oral dosis delamanid udskilles i urinen. Mild nyresvækkelse (50 ml/min. $< CrCLN < 80$ ml/min.) ser ikke ud til at påvirke delamanid-eksponeringen. Der kræves derfor ingen dosisjustering for patienter med mild eller moderat nyresvækkelse. Det vides ikke, om delamanid og metabolitter fjernes signifikant ved hæmodialyse eller peritoneal dialyse.

Patienter med nedsat leverfunktion

Der kræves ingen dosisjustering for patienter med mild leversvækkelse. Delamanid anbefales ikke til patienter med moderat til svær leversvækkelse.

Ældre patienter (≥ 65 år)

Ingen patienter på ≥ 65 år deltog i de kliniske forsøg.

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

Prækliniske data viser ingen specifik risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle studier for genotoksicitet og karcinogenicitet. Delamanid og/eller dets metabolitter har potentiale til at påvirke hjerterepolarisering via blokering af hERG-kaliumkanaler. Hos hunde blev der observeret skummende makrofager i lymfevævet i forskellige organer under toksicitetsstudier med gentagne doser. Resultatet var

delvist reversibelt; kliniske relevans af dette fund er ukendt. Toksicitetsstudier med gentagne doser hos kaniner viste en hæmmende effekt for delamanid og/eller dets metabolitter på vitamin K-afhængig blodkoagulation. I reproduktionsstudier hos kaniner blev der observeret embryo-føtal toksicitet ved maternalt giftige doser. Farmakokinetiske data hos dyr har vist udskillelse af delamanid/metabolitter i modermælk. Hos diende rotter var $C_{maks.}$ for delamanid i modermælk 4 gange højere end værdien i blodet.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Tabletkernen

Hypromellose phthalat

Povidone

all-rac- α -Tocopherol

Cellulose, mikrokrySTALLINSK

Natriumstivelse glykolat (type A)

Carmellose calcium

Kiselsyre, kolliodal hydreret

Magnesiumstearat

Laktose monohydrat

Filmovertræk

Hypromellose

Macrogol 8000

Titaniumdioxid

Talkum

Jernoxid gul (E172)

6.2 Uforligneligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

5 år

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevares i den originale emballage for at beskytte mod fugt.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Aluminium/Aluminiumblister:

40 tabletter.

48 tabletter.

Gult glas (type III) med børnesikker polypropylenlukning, polyesterindsats og beholder(e) med tørremiddel: 50 eller 300 tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for bortskaffelse

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/13/875/001-004

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 28 april 2014
Dato for seneste fornyelse: 3 marts 2017

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

<{MM/ÅÅÅÅ}>

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside
www.ema.europa.eu.

BILAG II

- A. FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**
- E. SÆRLIG FORPLIGTELSE TIL AT AFSLUTTE FORANSTALTNINGER EFTER UDSDELSE AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSE TIL LÆGEMIDLER GODKENDT UNDER BETINGEDE OMSTÆNDIGHEDER**

A. FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på den fremstiller, der er ansvarlig for batchfrigivelse

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

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

På lægemidlets trykte indlægsseddel skal der anføres navn og adresse på den fremstiller, som er ansvarlig for frigivelsen af den pågældende batch.

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet må kun udleveres efter ordination på en recept udstedt af en begrænset lægegruppe (se bilag I: Produktresumé, pkt. 4.2).

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

• Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal fremsende den første PSUR for dette lægemiddel inden for 6 måneder efter godkendelsen. Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal derefter fremsende PSUR'er i overensstemmelse med kravene på listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF og offentliggjort på den europæiske webportal for lægemidler.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

• Risikostyringsplan (RMP)

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i risk/benefit-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

Hvis tidsfristen for en PSUR og for opdatering af en RMP er sammenfaldende, kan de fremsendes samtidig.

• Yderligere risikominimeringsforanstaltninger

Forud for lanceringen skal indehaveren af markedsføringstilladelsen blive enig med den pågældende medlemsstat om undervisningsmaterialet.

I hver medlemsstat skal indehaveren af markedsføringstilladelsen opnå accept af indholdet og formatet af undervisningsmaterialet hos den nationale kompetente myndighed og implementere det forud for lanceringen.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal sikre, at alt sundhedspersonale, der er involveret i at ordinere, udlevere, håndtere eller administrere Deltiba, er forsynet med undervisningsmateriale.

1. Undervisningsmaterialet for sundhedspersonale skal indeholde følgende centrale elementer:

- Produktresumé
- Lægemedelresistens
- Risiko for forlængelse af QT-interval
- Anvendelse af lægemidlet under graviditet
- Anvendelse af lægemidlet under amning.

2. Undervisningsmaterialet for patienter skal udleveres af sundhedspersonalet for at underbygge og supplere de oplysninger, som gives i indlægssedlen. Det skal indeholde følgende centrale elementer:

- Anvendelse af lægemidlet under graviditet
- Anvendelse af lægemidlet under amning.

**E. SÆRLIG FORPLIGTELSE TIL AT AFSLUTTE FORANSTALTNINGER EFTER
UDSTEDELSE AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSE TIL LÆGEMIDLER GODKENDT
UNDER BETINGEDE OMSTÆNDIGHEDER**

Dette er en betinget markedsføringstilladelse, og i henhold til artikel 14, stk. 7, i forordning (EF) nr. 726/2004 skal indehaveren af markedsføringstilladelsen inden for den fastsatte tidsramme gennemføre følgende foranstaltninger:

Beskrivelse	Tidsfrist
At gennemføre et bekræftende forsøg, der undersøger delamanid i kombination med optimeret baggrundsbehandling (OBR) i godkendt indikation: Fase 3-forsøg, der sammenligner delamanid 100 mg BID i 2 måneder + 200 mg QD i 4 måneder plus OBR i 18-24 måneder versus OBR i 18-24 måneder med placebo i de første 6 måneder.	Fremsendelse af endelig rapport: Tidsfrist: 2. kvartal af 2017
At klarlægge usikkerheden omkring eksponering og antimykobakteriel aktivitet ved at gennemføre et yderligere forsøg, der undersøger forholdet mellem forskellige doser med hensyn til 2 måneders SCC og udfaldet på længere sigt; at udføre et kontrolleret forsøg om effekten, sikkerheden og farmakokinetikken af delamanid 100 mg to gange dagligt i 2 måneder efterfulgt af delamanid 200 mg i en enkelt daglig dosis i 4 måneder eller delamanid 400 mg i en enkelt daglig dosis i 6 måneder hos voksne patienter med pulmonal multiresistent tuberkulose, baseret på en protokol aftalt med CHMP.	Fremsendelse af endelig rapport: Tidsfrist: 4. kvartal af 2021

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETTERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**KARTONER TIL BLISTERPAKNINGER****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Delyba 50 mg filmovertrukne tabletter
delamanid

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver filmovertrukket tablet indeholder: 50 mg delamanid

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder laktose. Se indlægssedlen for yderligere oplysninger.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

40 tabletter
48 tabletter

5. ANVENDELSMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Peroral anvendelse

6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

Ikke relevant.

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i den originale emballage for at beskytte mod fugt.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD DERAFT

Ingen

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/13/875/001 40 filmovertrukne tabletter
EU/1/13/875/004 48 filmovertrukne tabletter

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER<, DONATIONS- OG PRODUKTKODER>

Lot

14. GENEREL KLASSEFIKATION FOR UDLEVERING

Receptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Detyba 50 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC:
SN:
NN:

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE OG PÅ DEN INDRE EMBALLAGE

YDRE KARTON TIL GLASPAKNINGER OG GLASETIKETTER

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Deltyba 50 mg filmovertrukne tabletter
delamanid

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver filmovertrukken tablet indeholder: 50 mg delamanid

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder laktose. Se indlægssedlen for yderligere oplysninger.

4. LÆGEMIDDELFORM OG ANTAL

50 tabletter
300 tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Peroral anvendelse

6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

Ikke relevant.

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i den originale emballage for at beskytte mod fugt.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD DERAFT

Ingen

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/13/875/002 50 filmovertrukne tabletter
EU/1/13/875/003 300 filmovertrukne tabletter

13. BATCHNUMMER<, DONATIONS- OG PRODUKTKODER>

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC:
SN:
NN:

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP**Aluminium/Aluminium****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Delyba 50 mg filmovertrukne tabletter
delamanid

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

: OTSUKA

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER<, DONATIONS- OG PRODUKTKODER>

LOT

5. ANDET

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til patienten

Deltyba 50 mg filmovertrukne tabletter delamanid

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan der hurtigt tilvejebringes nye oplysninger om sikkerheden. Du kan hjælpe ved at indberette alle de bivirkninger, du får. Se sidst i pkt. 4, hvordan du indberetter bivirkninger.

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig personligt. Lad derfor være med at give medicinen til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet, hvis en bivirkning bliver værre, eller du får bivirkninger, som ikke er nævnt her. Se pkt. 4.

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at tage Deltyba
3. Sådan skal du tage Deltyba
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Deltyba indeholder det aktive stof delamanid, et antibiotikum til behandling af tuberkulose i lungerne på grund af bakterier, der ikke dræbes af de fleste almindeligt anvendte antibiotika, der bruges til at behandle tuberkulose.

2. Det skal du vide, før du begynder at tage Deltyba

Brug ikke Deltyba :

- hvis du er allergisk over for delamanid eller et af de øvrige indholdsstoffer i Deltyba (angivet i pkt. 6).
- hvis du har meget lave niveauer af albumin i blodet
- hvis du tager medicin, der kraftigt fremmer virkningen af et bestemt leverenzym, der kaldes "CYP450 3A4" (f.eks. carbamazepine).

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen, apoteket eller sundhedspersonalet, før du tager Deltyba .

Før du begynder at tage Deltyba og under behandlingen, vil din læge måske kontrollere dit hjertes elektriske aktivitet ved hjælp af en EKG-maskine (elektrokardiogram) (en elektrisk registrering af hjertet). Din læge vil måske også tage en blodprøve for at kontrollere koncentrationen af visse mineraler og proteiner, der er vigtige for dit hjertes funktion.

Fortæl det til din læge, hvis du har én af følgende tilstande:

- hvis du har et reduceret indhold af albumin, kalium, magnesium eller calcium i blodet
- hvis du har fået at vide, at du har et hjerteproblem, f.eks. langsom hjerterytme (bradykardi), eller du har tidligere haft hjerteanfald (myokardieinfarkt)
- hvis du har en sygdom, der hedder medfødt lang QT-syndrom eller har en alvorlig hjertelidelse eller problemer med hjerterytmen
- hvis du har lever- eller nyresygdom

- hvis du har HIV.

Børn

Deltyba er ikke egnet til børn under 18 år.

Brug af anden medicin sammen med Deltyba

Fortæl lægen.

- hvis du bruger anden medicin eller har gjort det for nylig, eller hvis du eventuelt tager anden medicin, herunder medicin eller naturlægemidler, der er købt uden recept,
- hvis du tager medicin til behandling af unormal hjerterytme (f.eks. amiodarone, disopyramide, dofetilide, ibutilide, procainamide, quinidine, hydroquinidine, sotalol).
- hvis du tager medicin til behandling af psykoser (f.eks. phenothiaziner, sertindole, sultopride, chlorpromazine, haloperidol, mesoridazine, pimozide eller thioridazine) eller depression
- hvis du tager visse antimikrobielle lægemidler (f.eks. erytromycin, claritromycin, moxifloxacin, sparfloracin, pentamidin eller saquinavir).
- hvis du tager svampemidler på basis af triazol (f.eks. fluconazole, itraconazole, voriconazole).
- hvis du tager visse lægemidler til behandling af allergiske reaktioner (f.eks. terfenadine, astemizole, mizolastine).
- hvis du tager et eller flere af følgende midler: cisapride (anvendes til at behandle mavesygdomme), droperidol (bruges mod opkastning og migræne), domperidone (bruges mod kvalme og opkastning), bepridil (bruges til behandling af visse hjertesygdomme), diphemanil (bruges til behandling af mavesygdomme eller overdreven sveddannelse), probucol (sænker kolesterolindholdet i blodet), levomethadyl eller methadone (bruges til behandling af afhængighed af opiater), vinca alkaloids (kræftmedicin), eller arsenisk trioxid (bruges til behandling af visse typer leukæmi).
- hvis du tager HIV-medicin, der indeholder lopinavir/ritonavir.

Du kan være mere udsat for farlige ændringer af hjerterytmen.

Graviditet og amning

Deltyba kan eventuelt skade et ufødt barn. Det anbefales normalt ikke til brug under graviditet.

Det er vigtigt, at du fortæller det til din læge, hvis du er gravid, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid. Din læge vil afveje fordelene for dig med risikoen for dit barn ved at tage Deltyba, mens du er gravid.

Det vides ikke, om delamanid udskilles i modermælken hos mennesker. Amning anbefales ikke under behandling med Deltyba.

Trafik og arbejdssikkerhed

Deltyba forventes ikke at påvirke din evne til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Hvis du oplever bivirkninger, der kan påvirke din koncentrations- og reaktionsevne, så undlad at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

Deltyba indeholder laktose monohydrat.

Hvis din læge har fortalt dig, at du lider af intolerans over for visse sukkerarter, skal du kontakte lægen, før du tager dette lægemiddel.

3. Sådan skal du tage Deltyba

Tag altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen eller på apoteket.

Den anbefalede dosis er to 50 mg tabletter to gange dagligt (morgen og aften) i henhold til lægens anvisning. Tabletterne skal tages under eller lige efter et måltid. Tabletterne sluges og indtages med vand.

Hvis du har taget for mange Deltyba

Kontakt lægen eller det lokale hospital, hvis du har taget flere tabletter end din ordinerede dosis. Husk at medbringe pakningen, så det er tydeligt, hvilket lægemiddel, du har taget.

Hvis du har glemt at tage Deltyba

Hvis du glemmer en dosis, så tag den så snart, du husker det. Men hvis det næsten er tid til at tage den næste dosis, så spring den manglende dosis over.

Du må ikke tage en dobbeltdosis som erstatning for den glemte tablet.

Hvis du holder op med at tage Delyba

Stop ikke med at tage tabletterne, med mindre din læge giver dig besked på det. Hvis du stopper for tidligt med at tage tabletterne kan bakterierne blive resistente over for delamanid.

Spørg lægen eller på apoteket, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som al anden medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Hyppigheden af de bivirkninger, der er anført herunder, defineres ved hjælp af følgende definitioner:

Meget almindelige: kan påvirke mere end 1 af 10 personer

Almindelige: kan påvirke op til 1 af 10 personer

Ikke almindelige: kan påvirke op til 1 af 100 personer

Bivirkninger, der indberettes som meget almindelige i kliniske forsøg med Delyba:

- Følelse af uregelmæssigt og/eller kraftige hjerteslag
- Opkastning
- Kvalme
- Diare
- Mavesmerter
- Hovedpine
- En snurrende, brændende eller prikkende fornemmelse eller følelsesløshed i huden (paræsthesia)
- Rysten (tremor)
- Nedsat appetit
- Svimmelhed
- En vedvarende lyd i øret, når en sådan lyd ikke findes (tinnitus)
- Intens mangel på energi
- Led- eller muskelsmerter
- Problemer med at falde i søvn eller med at sove
- Forøgelse af antallet af umodne røde blodceller
- Lavt kaliumindhold i blodet
- Øget urinsyreindhold i blodet
- Hoste blod op
- Ændringer, der konstateres under undersøgelser (elektrokardiogram, EKG) af hjertet

Bivirkninger, der indberettes som almindelige i kliniske forsøg med Delyba:

- Anæmi
- Forøgelse af antallet af visse hvide blodceller (eosinofili)
- Forhøjede triglycerider i blodet
- Psykotisk forstyrrelse
- Ophidselse
- Ængstelse
- Depression
- Hvileløshed
- Nerveskade, der medfører følelsesløshed eller smerter (brændende) eller prikkende fornemmelse i hænder eller fødder
- Sløvhed
- Reduceret følelse

- Tørre øjne
- Reduceret tolerance for skarpt lys
- Øresmerter
- Højere blodtryk (hypertension)
- Lavere blodtryk (hypotension)
- Blå mærker
- Hedestigninger
- Stakåndethed
- Hoste
- Smerter i mund eller hals
- Halsirritation
- Tør hals
- Løbende næse
- Smerter i thorax
- mavekatar
- Konstipation
- Fordøjelsesproblemer
- Dermatitis
- Nældefeber
- Kløe
- Papeller (små forhøjelser i huden)
- Udslæt
- Acne
- Øget sveddannelse
- En knoglesygdom, der kaldes osteokondrose
- Muskelsvaghed
- Knoglesmerter
- Flankesmerter
- Smerter i arme eller ben
- Blod i urinen
- Feber
- Smerter i thorax
- Utilpashed
- Ubehag i thorax
- Hævede fødder, ben eller ankler
- Forhøjede værdier for blodundersøgelser for hormonet kortisol

Bivirkninger, der indberettes som ikke almindelige i kliniske forsøg med Delyba:

- Nældefeber
- Svampeinfektion i munden
- Gærsvampeinfektion i huden (tinea versicolor)
- Lavt antal hvide blodceller (leukopeni)
- Lavt antal blodplader (trombocytopeni)
- Dehydrering
- Lavt kalciumniveau i blodet
- Højt kolesteroltal
- Aggression
- Paranoia
- Panikanfald
- Tilpasningsforstyrrelse med nedtrykthed
- Neurose
- Fornemmelse af emotionelt og mentalt ubehag
- Mental forvirring
- Søvnproblemer

- Forhøjet libido
- Sløvhed
- Balanceforstyrrelse
- Regional smerte
- Allergisk konjunktivitis
- Problemer med hjerterytmen
- Problemer med at synke
- Unormal fornemmelse i munden
- Ømhed i maven
- Hårtab
- Kløende eller rød hud, bl.a. omkring hårrødderne
- Urinretention
- Smerter ved vandladning
- Øget behov for vandladning om natten
- Fornemmelse af varme
- Unormale værdier for blodundersøgelser vedrørende koagulation (forlænget APPT)
- Unormale blodværdier vedrørende funktion af lever, galdesystem eller bugspytkirtlen
- Reducerede værdier for blodundersøgelser for hormonet kortisol
- Forhøjet blodtryk

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge, sygeplejerske eller apoteket. Dette gælder også mulige bivirkninger, der ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du kan også indberette bivirkninger direkte til Sundhedsstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendix V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på æsken eller glasset efter "EXP:". Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Opbevares i den originale emballage for at beskytte mod fugt.

Spørg på apoteket, hvordan du skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Deltyba indeholder:

- Én filmoverttrukket tablet indeholder 50 mg af det aktive stof delamanid.
- Øvrige indholdsstoffer: hypromellose phthalat, povidone, all-rac- α -tocopherol, mikrokrySTALLinsk cellulose, natrium stivelsesglykolat, carmellose calcium, colloidal hydreret kiselsyre, magnesium stearat, laktose monohydrat, hypromellose, makrogol 8000, titaniumdioxid, talkum, jernoxid (E172).

Udseende og pakningsstørrelser

Deltyba 50 mg filmoverttrukne tabletter er runde og gule.

Deltyba leveres i pakninger med 40 eller 48 filmoverttrukne tabletter i aluminium/aluminium blisterpakninger eller i gule glas med 50 eller 300 tabletter. Glaspakningen indeholder beholdere med et tørremiddel for at holde tabletterne tørre. Lad disse beholdere blive i glasset.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført i dit land.

Indehaver af markedsføringstilladelsen og fremstiller

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

Fremstiller
Anderson Brecon (UK) Ltd.
Wye Valley Business Park
Brecon Road
Hay-on-Wye
Hereford, HR3 5PG
Storbritannien

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

BE

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

BG

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

CZ

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

DK

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

DE

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

EE

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

EL

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

ES

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

FR

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

LT

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

LU

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

HU

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

MT

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

NL

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

NO

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

AT

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

PL

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

PT

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

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

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

Denne indlægsseddel blev senest revideret <{MM/ÅÅÅÅ}>.

Dette lægemiddel er godkendt under ”betingede omstændigheder”.

Det betyder, at der forventes yderligere dokumentation for lægemidlet.

Det Europæiske Lægemiddelagentur vil mindst en gang om året vurdere nye oplysninger om lægemidlet, og denne indlægsseddel vil om nødvendigt blive ajourført.

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagents hjemmeside: Der er også links til andre websteder om sjældne sygdomme og om, hvordan de behandles.