

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Deltyba 50 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ciascuna compressa film rivestita contiene 50 mg di delamanid.

Eccipiente(i) con effetti noti: Ogni compressa rivestita con film contiene 100 mg di lattosio (come monoidrato).

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film (compressa).

Compressa rotonda, di colore giallo, rivestita con film.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Deltyba è indicato per l'uso nell'ambito di un' opportuna terapia di associazione per la tubercolosi polmonare multi-resistente ai farmaci (MDR-TB) nei pazienti adulti, quando non è altrimenti possibile istituire un regime terapeutico efficace per ragioni di resistenza o di tollerabilità (vedere paragrafi 4.2, 4.4 e 5.1).

Le linee guida ufficiali sull'uso corretto degli agenti antibatterici devono essere tenuti in considerazione.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento con delamanid deve essere iniziato e monitorato da un medico con esperienza nella gestione di *Mycobacterium tuberculosis* multi-resistente ai farmaci.

Delamanid deve essere sempre somministrato nel contesto di un opportuno regime di associazione per il trattamento della tubercolosi multi-resistente ai farmaci (MDR-TB) (vedere paragrafi 4.4 e 5.1). Il trattamento con un opportuno regime di associazione deve proseguire dopo il termine del periodo di trattamento di 24 settimane con delamanid ai sensi delle linee guida dell'OMS.

Si raccomanda di somministrare delamanid mediante la diretta osservazione del trattamento (DOT).

Posologia

La dose raccomandata per gli adulti è 100 mg due volte al giorno per 24 settimane.

Pazienti anziani (età > 65 anni)

Non ci sono dati disponibili negli anziani.

Compromissione renale

L'aggiustamento della dose non è considerato necessario in pazienti con compromissione renale lieve o moderata. Non ci sono dati sull'uso di delamanid in pazienti con compromissione renale grave e il suo uso non è raccomandato (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

Compromissione epatica

L'aggiustamento della dose non è considerato necessario in pazienti con lieve compromissione epatica. Delamanid non è raccomandato in pazienti con compromissione epatica da moderata a grave (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di delamanid nei bambini e negli adolescenti di età inferiore a 18 anni non sono state ancora stabilite.

Non ci sono dati disponibili.

Modo di somministrazione

Per uso orale.

Delamanid deve essere assunto con cibo.

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità al(ai) principio(i) attivo(i) o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- Albumina sierica < 2,8 g/dl (vedere paragrafo 4.4 circa l'uso in pazienti con albumina sierica $\geq 2,8$ g/dl).
- Assunzione di farmaci forti induttori del CYP3A4 (per es. carbamazepina).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Non ci sono dati sul trattamento con delamanid per più di 24 settimane consecutive.

Non ci sono dati clinici sull'uso di delamanid per il trattamento di

- tubercolosi extrapolmonare (per es. sistema nervoso centrale, ossa)
- infezioni dovute a specie micobatteriche diverse dal complesso *M. tuberculosis*
- infezione latente con *M. tuberculosis*

Non ci sono dati clinici sull'uso di delamanid nel contesto di regimi di associazione usati per il trattamento di *M. tuberculosis* sensibile ai farmaci.

Delamanid deve essere usato esclusivamente in un opportuno regime di associazione per il trattamento della MDR-TB, come raccomandato dall'OMS per prevenire lo sviluppo di resistenza a delamanid.

Nel corso del trattamento si è verificata resistenza a delamanid. Il rischio di selezionare per la resistenza a delamanid sembra aumentare quando esso viene usato con un numero limitato di agenti ritenuti attivi e/o quando tali agenti supplementari non rientravano fra quelli considerati i più efficaci contro *M. tuberculosis*. Inoltre, limitati dati clinici indicano che l'aggiunta di delamanid a regimi per il trattamento della MDR-TB che resisteva a rifampicina e isoniazide ma altrimenti sensibile ha generato la massima efficacia, mentre l'uso di delamanid nel contesto dei migliori regimi disponibili formulabili per il trattamento della XRD-TB è stato associato con l'efficacia minima.

Prolungamento del QT

È stato osservato prolungamento del QT in pazienti trattati con delamanid. Questo prolungamento aumenta lentamente con il passare del tempo nelle prime 6-10 settimane di trattamento e successivamente rimane stabile. Il prolungamento del QTc è correlato in modo molto stretto al principale metabolita di delamanid, DM-6705. L'albumina plasmatica e il CYP3A4 regolano rispettivamente la formazione e il metabolismo di DM-6705 (vedere Considerazioni speciali qui di seguito).

Portata dell'effetto di prolungamento dell'intervallo QT

In uno studio controllato verso placebo di pazienti con MRD-TB trattati con 100 mg di delamanid due volte al giorno, gli aumenti medi corretti rispetto al placebo del QTcF dal basale sono stati 7,6 ms a 1 mese e 12,1 ms a 2 mesi. 3% dei pazienti ha avuto un aumento di 60 ms o più ad un certo punto durante lo studio e 1 paziente ha evidenziato un intervallo QTcF > 500 ms (vedere paragrafo 4.8). Non si sono verificati casi di torsioni di punta o di eventi temporalmente correlati indicativi di proaritmia.

Raccomandazioni generali

Si raccomanda di eseguire elettrocardiogrammi (ECG) prima di avviare il trattamento e con frequenza mensile durante l'intero ciclo di terapia con delamanid. Se si osserva un QTcF > 500 ms prima della dose iniziale di delamanid, oppure nel corso del trattamento con delamanid, il trattamento con delamanid non deve essere avviato, oppure deve essere sospeso. Se la durata dell'intervallo QTc supera 450/470 ms per i pazienti di sesso maschile/femminile durante il trattamento con delamanid, tali pazienti devono essere sottoposti a un monitoraggio ECG più frequente. Si raccomanda inoltre di misurare gli elettroliti sierici, per es. il potassio, al basale e di correggere le eventuali anomalie.

Considerazioni speciali

Fattori di rischio cardiaco

Non iniziare il trattamento con delamanid in pazienti che presentano i fattori di rischio seguenti, a meno che il possibile beneficio di delamanid non venga ritenuto superiore ai potenziali rischi. Tali pazienti devono ricevere un monitoraggio molto frequente degli ECG per l'intera durata del periodo di trattamento con delamanid

- Prolungamento congenito accertato dell'intervallo QTc o qualunque altra condizione clinica con effetto risaputo di prolungamento dell'intervallo QTc, o QTc > 500 ms.
- Anamnesi di aritmia cardiaca sintomatica o con bradicardia rilevante dal punto di vista clinico.
- Condizioni cardiache rilevanti dal punto di vista clinico predisponenti ad aritmia, come grave ipertensione, ipertrofia ventricolare sinistra (inclusa cardiomiopatia ipertrofica) o scompenso cardiaco congestizio accompagnato da ridotta frazione di eiezione ventricolare sinistra.
- Disturbi elettrolitici, in particolare ipokaliemia, ipocalcemia o ipomagnesiemia.
- Assunzione di medicinali con effetto risaputo di prolungamento dell'intervallo QTc. Tali medicinali includono (ma non si limitano a):
 - Antiaritmici (per es. amiodarone, disopiramide, dofetilide, ibutilide, procainamide, chinidina, idrochinidina, sotalolo).
 - Neurolettici (per es. fenotiazine, sertindolo, sultopride, clorpromazina, aloperidolo, mesoridazina, pimozide, oppure tioridazina), antidepressivi.
 - Alcuni antimicrobici, compresi:
 - macrolidi (per es. eritromicina, claritromicina)
 - moxifloxacina, sparfloxacina (vedere paragrafo 4.4 riguardo all'uso con altri fluorochinoloni)
 - antifungini triazolici
 - pentamidina
 - saquinavir
 - Alcuni antistaminici non sedativi (per es. terfenadina, astemizolo, mizolastina).
 - Cisapride, droperidolo, domperidone, bepridil, difemanil, probucolo, levometadil, metadone, alcaloidi della vinca, triossido di arsenico.

Ipoalbuminemia

In uno studio clinico, la presenza di ipoalbuminemia è stata associata a un aumentato rischio di prolungamento dell'intervallo QTc in pazienti trattati con delamanid. Delamanid è controindicato nei pazienti con albumina <2,8 g/dl (vedere paragrafo 4.3). I pazienti che avviano delamanid con albumina sierica < 3,4 g/dl o la cui albumina sierica si riduce fino a questo intervallo durante il trattamento devono essere sottoposti a monitoraggio molto frequente degli ECG per l'intera durata del periodo di trattamento con delamanid.

Co-somministrazione con forti inibitori del CYP3A4

La co-somministrazione di delamanid e un forte inibitore del CYP3A4 (lopinavir/ritonavir) è stata associata ad un'esposizione superiore del 30% al metabolita DM-6705, correlato a prolungamento del QTc. Pertanto, se si ritiene necessario co-somministrare delamanid e qualunque forte inibitore del CYP3A4, si raccomanda un monitoraggio molto frequente degli ECG per l'intera durata del periodo di trattamento con delamanid.

Co-somministrazione di delamanid e chinoloni

Tutti i casi di prolungamento del QTcF oltre 60 ms sono stati associati all'uso concomitante di fluorochinolone. Pertanto, se si considera inevitabile la co-somministrazione per formulare un regime terapeutico adeguato per la MDR-TB, si raccomanda un monitoraggio molto frequente degli ECG per l'intera durata del periodo di trattamento con delamanid.

Compromissione epatica

Detyba non è raccomandato nei pazienti con compromissione epatica da moderata a grave (vedere paragrafi 4.2 e 5.2).

Pazienti con infezione da HIV

Non c'è esperienza nell'uso di delamanid in pazienti che ricevono terapia concomitante per HIV (vedere paragrafo 4.5).

Limitazioni dei dati sull'efficacia di delamanid

Le attuali evidenze derivano da uno studio randomizzato controllato della durata di 2 mesi e da uno studio di estensione in aperto della durata di 6 mesi, in aggiunta all'esito a lungo termine ottenuto dopo la fine del trattamento per la MDR-TB (vedere paragrafo 5.1).

Biotrasformazione ed eliminazione

Il profilo metabolico completo di delamanid nell'uomo non è ancora stato del tutto chiarito (vedere paragrafi 4.5 e 5.2). Pertanto, non è possibile prevedere con sicurezza il potenziale di interazioni farmaco-farmaco di significatività clinica con delamanid e le possibili conseguenze, compreso l'effetto totale sull'intervallo QTc.

Eccipienti

Detyba compresse rivestite con film contiene lattosio. I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit di Lapp lattasi, o da malassorbimento di glucosio-galattosio, non devono assumere questo medicinale.

4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme d'interazione

Il profilo metabolico completo e il modo di eliminazione di delamanid nell'uomo non sono ancora stati del tutto chiariti (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

Effetti di altri medicinali su Detyba

Induttori del citocromo P450 3A4

Studi clinici sulle interazioni farmaco-farmaco in soggetti sani hanno indicato una ridotta esposizione a delamanid, fino a 45% dopo 15 giorni di somministrazione concomitante del forte induttore del citocromo P450 (CYP) 3A4 (rifampicina 300 mg/die) con delamanid (200 mg/die). Con il debole induttore efavirenz, somministrato a una dose giornaliera di 600 mg per 10 giorni in associazione con delamanid 100 mg due volte al giorno, non è stata osservata una riduzione clinicamente significativa dell'esposizione a delamanid.

Medicinali anti-HIV

In studi clinici sulle interazioni farmaco-farmaco in soggetti sani, delamanid è stato somministrato in monoterapia (100 mg due volte al giorno) e con tenofovir (300 mg/die) o lopinavir/ritonavir (400/100 mg/die) per 14 giorni, e con efavirenz per 10 giorni (600 mg/die). L'esposizione a delamanid è rimasta invariata (differenza < 25%) con i farmaci tenofovir ed efavirenz per l'HIV, ma è aumentata leggermente con l'associazione di medicinali anti-HIV che contengono lopinavir/ritonavir.

Effetti di Deltyba su altri medicinali

Studi *in vitro* hanno mostrato che delamanid non ha inibito gli isoenzimi del CYP450.

Dagli studi *in vitro* risulta che delamanid e i metaboliti non hanno dimostrato alcun effetto sui trasportatori MDR1(p-gp), BCRP, OATP1, OATP3, OCT1, OCT2, OATP1B1, OATP1B3 e BSEP, a concentrazioni maggiori di circa 5-20 volte rispetto alla C_{max} allo *steady-state*. Tuttavia, poiché le concentrazioni in sede intestinale possono superare di gran lunga questi multipli della C_{max} , esiste la possibilità che delamanid abbia un effetto su tali trasportatori.

Medicinali antitubercolari

In uno studio clinico sulle interazioni farmaco-farmaco in soggetti sani, delamanid è stato somministrato in monoterapia (200 mg/die) e con rifampicina/isoniazide/pirazinamide (300/720/1800 mg/die) o con etambutolo (1100 mg/die) per 15 giorni. L'esposizione ai farmaci concomitanti anti-TB (rifampicina [R]/isoniazide [H]/pirazinamide [Z]) non ne ha risentito. La co-somministrazione con delamanid ha portato a un aumento significativo delle concentrazioni plasmatiche allo *steady state* di etambutolo, pari a circa 25%. Non si conosce la pertinenza dal punto di vista clinico.

Medicinali anti-HIV

In uno studio clinico sulle interazioni farmaco-farmaco in soggetti sani, delamanid è stato somministrato in monoterapia (100 mg due volte al giorno), con tenofovir (300 mg), lopinavir/ritonavir (400/100 mg) per 14 giorni e con efavirenz per 10 giorni (600 mg/die). Delamanid somministrato in associazione con i farmaci anti-HIV tenofovir, lopinavir/ritonavir ed efavirenz non ha influito sull'esposizione a tali medicinali.

Medicinali con potenziale per il prolungamento del QTc

Fare attenzione nell'uso di delamanid in pazienti che ricevono già medicinali associati al prolungamento del QT (vedere paragrafo 4.4). La co-somministrazione di moxifloxacina e delamanid nei pazienti con MDR-TB non è stata studiata. L'uso della moxifloxacina non è raccomandato nei pazienti trattati con delamanid.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

I dati relativi all'uso di delamanid in donne in gravidanza sono in numero molto limitato.

Gli studi sugli animali hanno mostrato una tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3).

Deltyba non è raccomandato nelle donne in gravidanza o nelle donne in età fertile, a meno che non utilizzino misure contraccettive affidabili.

Allattamento

Non è noto se questo medicinale o i suoi metaboliti siano escreti nel latte materno. I dati farmacocinetici disponibili negli animali hanno mostrato escrezione di delamanid e/o dei suoi metaboliti nel latte materno.

Poiché non è possibile escludere un rischio potenziale per il lattante, si raccomanda che le donne non allattino con latte materno durante il trattamento con Deltyba.

Fertilità

Deltyba non ha avuto effetti sulla fertilità maschile o femminile negli animali (vedere paragrafo 5.3). Non vi sono dati clinici sugli effetti di delamanid per la fertilità nell'uomo.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Non sono stati effettuati studi sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari. Tuttavia, ai pazienti deve essere consigliato di non guidare veicoli o usare macchinari se accusano qualunque reazione avversa con potenziale impatto sulla capacità di svolgere queste attività (ad es. sono molto comuni cefalea e tremori).

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

La frequenza delle reazioni avverse al farmaco descritta di seguito si basa su dati provenienti da uno studio clinico controllato in doppio cieco su 481 pazienti con MDR-TB, in cui 321 pazienti hanno ricevuto delamanid in associazione con un Regime di base ottimizzato (OBR). A causa delle dimensioni limitate di questo set di dati, attualmente non è possibile differenziare in modo chiaro fra la terapia con OBR e delamanid per quanto concerne la causa delle reazioni avverse riportate di seguito.

Il prolungamento elettrocardiografico dell'intervallo QTc è stato identificato come la problematica saliente per la sicurezza del trattamento con delamanid (vedere anche paragrafo 4.4). Un importante fattore che contribuisce al prolungamento dell'intervallo QTc è l'ipoalbuminemia (in particolare al di sotto di 2,8 g/dl). Altre importanti reazioni avverse al farmaco sono ansia, parestesia e tremore.

Le reazioni avverse al farmaco osservate più frequentemente nei pazienti trattati con delamanid (ossia incidenza > 10%) sono nausea (38,3%), vomito (33%) e capogiri (30,2%).

Tabella delle reazioni avverse

Le reazioni avverse elencate nella tabella seguente sono state riportate in almeno uno dei 321 pazienti che hanno ricevuto delamanid nel suddetto studio clinico in doppio cieco controllato verso placebo. Le reazioni avverse al farmaco sono elencate in base alla Classificazione per Sistemi e Organi e al Termine Preferito MedDRA. Entro ciascuna Classificazione per Sistemi e Organi, le reazioni avverse sono riportate all'interno di classi di frequenza di molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), molto raro ($< 1/10.000$) e non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili). All'interno di ciascuna classe di frequenza, le reazioni avverse sono riportate in ordine decrescente di gravità.

Tabella: Reazioni avverse al farmaco per delamanid

Classificazione per Sistemi e Organi	Frequenza non comune	Frequenza comune	Frequenza molto comune
Infezioni ed infestazioni	Herpes zoster Candidosi orofaringea Tinea versicolor*		
Patologie del sistema emolinfopoietico	Leucopenia Trombocitopenia	Anemia* Eosinofilia*	Reticolocitosi
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Disidratazione Ipocalcemia Ipercolesterolemia	Ipertrigliceridemia	Ipokaliemia Inappetenza Iperuricemia*
Disturbi psichiatrici	Aggressività Disturbo delirante, tipo persecutorio Disturbo di panico Disturbo dell'adattamento con umore depresso Nevrosi Disforia Disturbo mentale Disturbo del sonno Aumento della libido*	Disturbo psicotico Agitazione Ansia e disturbo ansioso Depressione e umore depresso Irrequietezza	Insomnia
Patologie del sistema nervoso	Letargia Disturbo dell'equilibrio Dolore radicolare Scarsa qualità del sonno	Neuropatia periferica Sonnolenza* Ipoestesia	Capogiri* Cefalea Parestesia Tremore
Patologie dell'occhio	Congiuntivite allergica*	Secchezza oculare* Fotofobia	
Patologie dell'orecchio e del labirinto		Otalgia	Tinnito
Patologie cardiache	Blocco atrioventricolare		Palpitazioni

	di primo grado Extrasistolia ventricolare* Extrasistolia sopraventricolare		
Patologie vascolari		Ipertensione Ipotensione Ematoma* Vampate*	
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche		Dispnea Tosse Dolore orofaringeo Gola irritata Gola secca* Rinorrea	Emottisi
Patologie gastrointestinali	Disfagia Parestesia orale Dolorabilità addominale*	Gastrite* Stipsi* Dolore addominale Dolore addominale inferiore Dispepsia Fastidio addominale	Vomito Diarrea* Nausea Dolore addominale superiore
Patologie epatobiliari	Anomalie della funzione epatica		
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Alopecia* Follicolite pustolosa eosinofila* Prurito generalizzato* Rash eritematoso	Dermatite Orticaria Rash pruriginoso* Prurito* Rash maculo-papuloso* Rash* Acne Iperidrosi	
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo		Osteocondrosi Debolezza muscolare Dolore muscoloscheletrico* Dolore al fianco Dolore delle estremità	Artralgia* Mialgia*
Patologie renali e urinarie	Ritenzione urinaria Disuria* Nicturia	Ematuria*	
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Sensazione di calore	Piressia* Dolore toracico Malessere Fastidio toracico* Edema periferico*	Astenia
Esami diagnostici	Depressione elettrocardiografica del segmento ET Aumento delle transaminasi* Prolungamento del tempo di tromboplastina parziale attivata* Aumento della gamma- glutamilttransferasi* Riduzione del cortisolo	Aumento del cortisolo ematico	Prolungamento elettrocardiografico del QT

	ematico Aumento della pressione arteriosa		
--	---	--	--

* La frequenza di questi eventi è stata inferiore nel gruppo trattato con l'associazione delamanid più OBR, rispetto al gruppo trattato con placebo più OBR.

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Prolungamento elettrocardiografico dell'intervallo QT

È stato segnalato un QT elettrocardiografico prolungato nel 9,9% dei pazienti in terapia con delamanid 100 mg due volte al giorno (categoria di frequenza comune), rispetto a 3,8% dei pazienti che hanno ricevuto placebo + OBR. Esso non è stato accompagnato da sintomi clinici. L'incidenza di un intervallo del QTcF > 500 msec è stata poco comune ed è stata osservata in un paziente (1/321 pazienti). L'evento non è stato accompagnato da sintomi clinici e si è risolto. In totale, 12 pazienti su 321 nel gruppo complessivo di delamanid due volte al giorno + OBR hanno manifestato un cambiamento del QTcF > 60 msec, rispetto a 0% nel gruppo del placebo + OBR. La presenza di ipoalbuminemia è stata associata ad un rischio aumentato di prolungamento dell'intervallo QTc (vedere paragrafo 4.4). Il prolungamento dell'intervallo QTc è stato identificato come la problematica saliente per la sicurezza del trattamento con delamanid. Questo porta alla controindicazione descritta nel paragrafo 4.3 e alle avvertenze di cui al paragrafo 4.4. I principali fattori che contribuiscono al prolungamento dell'intervallo QTc sono l'ipoalbuminemia (in particolare al di sotto di 2,8 g/dl) e l'ipokaliemia. Pertanto, si raccomanda un monitoraggio molto frequente dei livelli di albumina, degli elettroliti sierici e degli ECG.

Palpitazioni

Per i pazienti che hanno ricevuto 100 mg di delamanid + OBR due volte al giorno, la frequenza è stata di 8,1% (categoria di frequenza comune), rispetto a una frequenza di 6,3% nei pazienti che hanno ricevuto placebo + OBR due volte al giorno.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite **il sistema nazionale di segnalazione** riportato nell'[Allegato V](#)*.

4.9 Sovradosaggio

Non sono stati osservati casi di sovradosaggio con delamanid negli studi clinici. Tuttavia, ulteriori dati clinici mostrano che nei pazienti trattati con 200 mg due volte al giorno, ossia un totale di 400 mg di delamanid al giorno, il complessivo profilo di sicurezza è rapportabile a quello dei pazienti in terapia con la dose raccomandata di 100 mg due volte al giorno. Sono state però osservate alcune reazioni con una frequenza maggiore, e il tasso di prolungamento del QT è aumentato in modo correlato alla dose.

Il trattamento del sovradosaggio deve comportare l'istituzione immediata di misure per eliminare delamanid dal tratto gastrointestinale, oltre a cure di sostegno secondo necessità. Eseguire un frequente monitoraggio con ECG.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Antimicobatterici, antibiotici, codice ATC: J04AK06.

Meccanismo d'azione

Il meccanismo d'azione di delamanid comporta l'inibizione della sintesi dei componenti della parete cellulare dei micobatteri, acido metossi-micolico e cheto-micolico. I metaboliti identificati di delamanid non evidenziano attività anti-micobatterica.

Attività contro patogeni specifici

Delamanid non possiede attività *in vitro* contro specie batteriche diverse dai micobatteri.

Resistenza

Si suggerisce la mutazione in uno dei 5 geni del coenzima F420 quale meccanismo per la resistenza nei micobatteri. Nei micobatteri, le frequenze di resistenza spontanea a delamanid *in vitro* sono state analoghe a quelle per isoniazide e superiori a quelle per rifampicina.

È stata documentata resistenza a delamanid durante il trattamento (vedere paragrafo 4.4).

Delamanid non evidenzia resistenza crociata con nessuno dei farmaci antitubercolari attualmente in uso.

Punti di interruzione per i test di suscettibilità

Negli studi clinici, la resistenza a delamanid è stata definita come qualsiasi aumento della presenza di una concentrazione di delamanid di 0,2 µg/ml superiore a 1% di quella sulle colture di controllo prive di farmaco, utilizzando un terreno di coltura Middlebrook 7H11.

Dati dagli studi clinici

In uno studio in doppio cieco controllato verso placebo, 161 pazienti con MDR-TB hanno ricevuto trattamento per 8 settimane con delamanid 100 mg due volte al giorno in associazione con un OBR individualizzato, raccomandato dall'OMS. La conversione della coltura dell'espettorato (SCC) a due mesi (ossia dalla crescita di *Mycobacterium tuberculosis* fino a nessuna crescita nell'arco dei primi 2 mesi), osservata fra i pazienti positivi alla coltura dell'escreato al basale, è riportata di seguito in forma tabellare per il gruppo delamanid più OBR e il gruppo placebo più OBR:

	Pazienti randomizzati a 100 mg BID + OBR	Pazienti randomizzati a placebo + OBR
SCC nell'MGIT® n/N (%)	64/141 (45,4%)	37/125 (29,6%)
SCC su mezzi solidi n/N (%)	64/119 (53,8%)	38/113 (33,6%)

MGIT® Sistema su terreno liquido con provette per l'indicazione della crescita dei micobatteri
n= soggetti con SCC a 2 mesi

Popolazione pediatrica

L'Agenzia europea dei medicinali ha rinviato l'obbligo di presentare i risultati degli studi con Deltyba in uno o più sottogruppi della popolazione pediatrica per {trattamento nella tubercolosi multi-resistente ai farmaci} (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

Questo medicinale è stato autorizzato con procedura “subordinata a condizioni”. Ciò significa che devono essere forniti ulteriori dati su questo medicinale.

L'Agenzia europea dei medicinali esaminerà almeno annualmente le nuove informazioni su questo medicinale e il riassunto delle caratteristiche del prodotto (RCP) verrà aggiornato, se necessario.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

La biodisponibilità orale di delamanid migliora con la somministrazione con un pasto standard, di circa 2,7 volte rispetto alle condizioni a digiuno. L'esposizione plasmatica di delamanid aumenta in modo meno che proporzionale con l'aumento della dose.

Distribuzione

Delamanid presenta un legame elevato a tutte le proteine plasmatiche, con un legame alle proteine totali ≥ 99,5%. Delamanid ha un ampio volume di distribuzione (V/F di 2.100 l).

Biotrasformazione

Delamanid è metabolizzato principalmente nel plasma dall'albumina, e in misura minore dal CYP3A4. Il profilo metabolico completo di delamanid non è stato ancora delucidato, e vi è il potenziale di interazioni farmacologiche con altri medicinali somministrati in concomitanza, se vengono scoperti significativi metaboliti non noti. I metaboliti identificati non mostrano attività anti-micobatterica, ma alcuni contribuiscono al prolungamento del QTc, principalmente DM-6705. Le concentrazioni dei metaboliti identificati aumentano progressivamente allo *steady state* dopo 6-10 settimane.

Eliminazione

Delamanid scompare dal plasma con una $t_{1/2}$ di 30-38 ore. Delamanid non è escreto nelle urine.

Popolazioni speciali

Popolazione pediatrica

Non sono stati eseguiti studi in pazienti pediatrici.

Pazienti con compromissione renale

Meno di 5% di una dose orale di delamanid è recuperato dalle urine. Non sembra che una lieve compromissione renale ($50 \text{ ml/min} < \text{CrCLN} < 80 \text{ ml/min}$) influisca sull'esposizione a delamanid. Pertanto, non è necessario aggiustare la dose per pazienti con compromissione renale lieve o moderata. Non è noto se delamanid e i suoi metaboliti vengano eliminati in modo significativo mediante emodialisi o dialisi peritoneale.

Pazienti con compromissione epatica

Non si considera necessario alcun aggiustamento della dose per i pazienti con lieve compromissione epatica. Delamanid non è raccomandato in pazienti con compromissione epatica da moderata a grave.

Pazienti anziani (≥ 65 anni)

Nessun paziente di età ≥ 65 anni è stato incluso negli studi clinici.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di genotossicità e potenziale cancerogeno. Delamanid e/o i suoi metaboliti hanno il potenziale di influire sulla ripolarizzazione cardiaca mediante il blocco dei canali del potassio hERG. Nel cane, sono stati osservati macrofagi schiumosi nel tessuto linfoide di vari organi durante gli studi di tossicità con dosi ripetute. Questo risultato si è dimostrato parzialmente reversibile; la sua pertinenza clinica non è nota. Da studi della tossicità con dosi ripetute nel coniglio è emerso un effetto inibitorio di delamanid e/o dei suoi metaboliti sull'emocoagulazione vitamina K-dipendente. Negli studi riproduttivi nel coniglio, è stata osservata tossicità enbriofetale a dosi tossiche per le madri. I dati farmacocinetici negli animali evidenziano escrezione di delamanid / metaboliti nel latte materno. Nei ratti in lattazione, la C_{max} per delamanid nel latte materno superava 4 volte quella nel sangue.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa

Ipromellosa ftalato

Povidone

Tutto-*rac*- α -tocoferolo

Cellulosa, microcristallina

Sodio amido glicolato (tipo A)

Carmellosa calcica

Silice, colloidale idrata

Magnesio stearato
Lattosio monoidrato

Rivestimento del film

Ipromellosa
Macrogol 8000
Titanio biossido
Talco
Ossido di ferro giallo (E172)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

5 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister di alluminio/alluminio:
40 compresse.
48 compresse.

Flacone di vetro ambrato (tipo III) con chiusura anti-bambino in polipropilene, inserto in poliestere e contenitore(i) di essiccante:
50 o 300 compresse.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/13/875/001-004

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 28 Aprile 2014
Data del rinnovo più recente: 3 Marzo 2017

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

{MM/AAAA}

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu>.

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**
- E. OBBLIGO SPECIFICO DI COMPLETARE LE MISURE POST-AUTORIZZATIVE PER L'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO SUBORDINATA A CONDIZIONI**

A. PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

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

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

Il foglio illustrativo del medicinale deve riportare il nome e l'indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti in questione.

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere allegato I: riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2).

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

• Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve presentare il primo PSUR per questo medicinale entro 6 mesi successivi all'autorizzazione. In seguito, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio presenterà gli PSUR per questo medicinale conformemente ai requisiti definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 quater, par. 7 della direttiva 2001/83/CE e pubblicato sul sito web dei medicinali europei.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

• Piano di gestione del rischio (RMP)

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e gli interventi di farmacovigilanza richiesti e dettagliati nel RMP concordato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e qualsiasi successivo aggiornamento concordato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea per i medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o al risultato del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza

o di minimizzazione del rischio).

Quando le date per la presentazione di un rapporto periodico di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR) e l'aggiornamento del RMP coincidono, essi possono essere presentati allo stesso tempo.

- **Misure aggiuntive di minimizzazione del rischio**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve concordare il materiale informativo con gli Stati Membri, prima del lancio del prodotto.

Prima del lancio in ogni Stato Membro, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio dovrà concordare il contenuto e il formato del materiale informativo con l'Autorità competente nazionale.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio dovrà assicurarsi che tutti gli operatori sanitari coinvolti nella prescrizione, dispensazione, manipolazione o somministrazione di Deltyba siano in possesso del materiale informativo.

1. Il materiale informativo per gli operatori sanitari dovrà contenere i seguenti elementi essenziali:

- riassunto delle caratteristiche del prodotto
- resistenza al farmaco
- rischio di prolungamento dell'intervallo QT
- uso del farmaco durante la gravidanza
- uso del farmaco durante l'allattamento.

2. Il materiale informativo per i pazienti, fornito dagli operatori sanitari per ribadire e integrare le informazioni contenute nel foglio illustrativo per il paziente, dovrà contenere i seguenti elementi essenziali:

- uso del farmaco durante la gravidanza
- uso del farmaco durante l'allattamento.

E. OBBLIGO SPECIFICO DI COMPLETARE LE MISURE POST-AUTORIZZATIVE PER L'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO SUBORDINATA A CONDIZIONI

La presente autorizzazione all'immissione in commercio è subordinata a condizioni, pertanto ai sensi dell'articolo 14, par. 7 del regolamento (CE) 726/2004, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve completare, entro la tempistica stabilita, le seguenti attività:

Descrizione	Termine
Completare una sperimentazione di conferma che esamini delamanid aggiunto al regime di base ottimale nell'indicazione approvata: studio di Fase 3 di confronto tra delamanid 100 mg BID per 2 mesi + 200 mg QD per 4 mesi più regime di base ottimale per 18-24 mesi rispetto al regime di base ottimale per 18-24 mesi con placebo per i primi 6 mesi.	Presentazione del rapporto finale: entro il secondo trimestre del 2017
Risolvere i dubbi relativi all'esposizione e all'attività antimicobatterica conducendo un ulteriore studio che esplori la relazione tra dosi diverse rispetto a 2 mesi di un breve ciclo di chemioterapia e gli esiti a lungo termine: condurre uno studio controllato dell'efficacia, della sicurezza e della farmacocinetica di delamanid 100 mg due volte al giorno per 2 mesi seguito da delamanid 200 mg a una singola dose giornaliera per 4 mesi	Presentazione del rapporto finale: entro il quarto trimestre del

o delamanid 400 mg a una singola dose giornaliera per 6 mesi in pazienti adulti con tubercolosi multi-farmaco resistente, in base a un protocollo concordato con il CHMP.	2021
---	------

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**SCATOLE PER CONFEZIONI DI BLISTER****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Deltyba 50 mg compresse rivestite con film
delamanid

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni compressa rivestita con film contiene: 50 mg di delamanid

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene lattosio. Per maggiori informazioni vedere il foglio illustrativo.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

40 compresse
48 compresse

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso orale

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

Non pertinente.

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

Nessuna

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/13/875/001 40 compresse rivestite con film
EU/1/13/875/004 48 compresse rivestite con film

13. NUMERO DI LOTTO<, CODICI DELLA DONAZIONE E DEL PRODOTTO>

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Delyba 50 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC:
SN:
NN:

**INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO E SUL
CONFEZIONAMENTO PRIMARIO**

SCATOLA ESTERNA PER CONFEZIONI DI FLACONI ED ETICHETTA PER IL FLACONE

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Deltyba 50 mg compresse rivestite con film
delamanid

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I)
ATTIVO(I)**

Ogni compressa rivestita con film contiene: 50 mg di delamanid

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene lattosio. Per maggiori informazioni vedere il foglio illustrativo.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

50 compresse
300 compresse

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso orale

**6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI
DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

Non pertinente.

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

Nessuna

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/13/875/002 50 compresse rivestite con film
EU/1/13/875/003 300 compresse rivestite con film

13. NUMERO DI LOTTO<, CODICI DELLA DONAZIONE E DEL PRODOTTO>

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**15. ISTRUZIONI PER L'USO****16. INFORMAZIONI IN BRAILLE****17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE**

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC:
SN:
NN:

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP

Alluminio/alluminio

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Deltyba 50 mg compresse rivestite con film
delamanid

2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Titolo abbreviato: OTSUKA

3. DATA DI SCADENZA

EXP

4. NUMERO DI LOTTO<, CODICI DELLA DONAZIONE E DEL PRODOTTO>

Lot

5. ALTRO

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Foglio illustrativo: informazioni per il paziente

Deltyba 50 mg compresse rivestite con film delamanid

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Lei può contribuire segnalando qualsiasi effetto indesiderato riscontrato durante l'assunzione di questo medicinale. Vedere la fine del paragrafo 4 per le informazioni su come segnalare gli effetti indesiderati.

Legga attentamente questo foglio prima di prendere questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio:

1. Che cos'è Deltyba e a che cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di prendere Deltyba
3. Come prendere Deltyba
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Deltyba
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Che cos'è Deltyba e a che cosa serve

Deltyba contiene il principio attivo delamanid, un antibiotico per il trattamento della tubercolosi polmonare causata da batteri non debellati dagli antibiotici usati più diffusamente per trattare la tubercolosi.

2. Cosa deve sapere prima di prendere Deltyba

Non prenda Deltyba

- se è allergico a delamanid o a uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).
- se ha livelli molto bassi di albumina nel sangue.
- se sta prendendo medicinali che inducono fortemente un determinato enzima del fegato, chiamato "CYP450 3A4" (per es. carbamazepina).

Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere prima di prendere Deltyba.

Prima di iniziare a prendere Deltyba e durante il trattamento, il medico potrà controllare l'attività elettrica del suo cuore usando un apparecchio per ECG (elettrocardiogrammi) (registrazione elettrica del cuore). Il medico, inoltre, potrebbe eseguire un prelievo di sangue per controllare la concentrazione di alcuni minerali e proteine importanti per il funzionamento del cuore.

Informi il medico se ha uno dei disturbi seguenti:

- se ha ridotti livelli di albumina, potassio, magnesio o calcio nel sangue
- se è stato informato di avere un problema di cuore, ad esempio bassa frequenza cardiaca (bradicardia), oppure in passato ha avuto un attacco di cuore (infarto del miocardio)
- un disturbo chiamato sindrome congenita del QT lungo o ha una grave malattia cardiaca, oppure problemi con il ritmo cardiaco

- ha una malattia del fegato o dei reni
- ha contratto l'infezione da HIV.

Bambini

Deltyba non è idoneo per i bambini di età inferiore a 18 anni.

Altri medicinali e Deltyba

Informi il medico se

- sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale, compresi medicinali o rimedi a base di erbe ottenuti senza prescrizione medica,
- se sta prendendo medicinali per trattare un'anomalia del ritmo cardiaco (per es. amiodarone, disopiramide, dofetilide, ibutilide, procainamide, chinidina, idrochinidina, sotalolo).
- se sta prendendo medicinali per il trattamento delle psicosi (per es. fenotiazine, sertindolo, sultopride, clorpromazina, aloperidolo, mesoridazina, pimozide, oppure tioridazina) o della depressione.
- se sta prendendo alcuni medicinali antibatterici (per es. eritromicina, claritromicina, moxifloxacina, sparfloxacina, pentamidina o saquinavir).
- se sta prendendo alcuni medicinali antifungini a base di triazolo (per es. fluconazolo, itraconazolo, voriconazolo).
- se sta prendendo alcuni medicinali per il trattamento di reazioni allergiche (per es. terfenadina, astemizolo, mizolastina).
- se sta prendendo uno dei medicinali seguenti: cisapride (usata per il trattamento di disturbi allo stomaco), droperidolo (usato contro vomito ed emicrania), domperidone (usato contro nausea e vomito), difemanil (usato per il trattamento di disturbi allo stomaco o eccessiva sudorazione), probucolo (riduce il livello di colesterolo nel sangue), levometadil o metadone (usato per il trattamento della dipendenza dagli oppiacei), alcaloidi della vinca (medicinali contro il cancro), oppure triossido di arsenico (usato per il trattamento di alcuni tipi di leucemia).
- Se sta prendendo medicinali per l'HIV che contengono lopinavir/ritonavir.

Lei potrebbe essere maggiormente a rischio di alterazioni pericolose del ritmo cardiaco.

Gravidanza e allattamento

Deltyba può nuocere al nascituro. Il suo uso non è normalmente raccomandato durante la gravidanza.

È importante informare il medico se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza. Il medico valuterà i benefici per lei contro i rischi per il bambino con l'assunzione di Deltyba durante la gravidanza.

Non è noto se delamanid passi nel latte materno umano. L'allattamento con latte materno non è raccomandato durante il trattamento con Deltyba.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Non si prevede che Deltyba influisca sulla capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. Se soffre di effetti indesiderati che possano compromettere la capacità di concentrazione e di reazione, non guidi veicoli e non utilizzi macchinari.

Deltyba contiene lattosio monoidrato.

Se il medico le ha diagnosticato una intolleranza ad alcuni zuccheri, lo contatti prima di prendere questo medicinale.

3. Come prendere Deltyba

Prenda questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico. Se ha dubbi consulti il medico o il farmacista.

La dose raccomandata è due compresse da 50 mg assunte due volte al giorno (mattino e sera). Le compresse devono essere prese durante o appena dopo i pasti. Ingerisca le compresse con dell'acqua.

Se prende più Deltyba di quanto deve

Se ha preso più compresse della sua dose prescritta, contatti il medico o l'ospedale più vicino. Si ricordi di portare con sé la confezione di medicinale, affinché sia chiaro quale medicinale abbia preso.

Se dimentica di prendere Delyba

Se dimentica di assumere una dose, la prenda non appena si ricorda. Tuttavia, se è quasi ora per la dose successiva, salti la dose dimenticata.

Non prenda una dose doppia per compensare la dimenticanza della compressa.

Se interrompe il trattamento con Delyba

NON smetta di prendere le compresse a meno che sia il medico a chiederglielo. Un'interruzione troppo anticipata potrebbe permettere ai batteri di riprendersi e di diventare resistenti a delamanid.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico o al farmacista.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

La frequenza degli effetti indesiderati elencati sotto è definita come segue:

Molto comuni: possono interessare più di 1 persona su 10

Comuni: possono interessare fino a 1 persona su 10

Non comuni: possono interessare fino a 1 persona su 100

Gli effetti indesiderati riferiti molto comunemente negli studi clinici con Delyba sono stati:

- Sensazione di battiti cardiaci irregolari e/o forti
- Vomito
- Nausea
- Diarrea
- Mal di stomaco
- Mal di testa
- Sensazione di pizzicore, bruciore o formicolio, o intorpidimento, della pelle (parestesia)
- Brividi (tremore)
- Calo dell'appetito
- Capogiri
- Suono persistente all'interno dell'orecchio in assenza di stimoli sonori esterni (tinnito, detto anche acufene)
- Significativa mancanza di energie
- Dolore delle articolazioni o dei muscoli
- Difficoltà ad addormentarsi o a continuare a dormire
- Aumento dei globuli rossi immaturi
- Basso livello di potassio nel sangue
- Aumento del livello di acido urico nel sangue
- Tosse sanguinolenta
- Alterazioni riscontrate negli esami cardiaci (elettrocardiogramma, ECG)

Gli effetti indesiderati riferiti comunemente negli studi clinici con Delyba sono stati:

- Anemia
- Aumento di alcuni globuli bianchi (eosinofilia)
- Aumento dei trigliceridi nel sangue
- Disturbo psicotico
- Agitazione
- Ansia
- Depressione
- Irrequietezza

- Danno ai nervi con conseguente insensibilità o dolore (bruciore) oppure sensazione di formicolio delle mani o dei piedi
- Sonnolenza
- Ridotta sensibilità
- Secchezza degli occhi
- Calo della tollerabilità oculare alla luce intensa
- Dolore all'orecchio
- Aumento della pressione del sangue (ipertensione)
- Calo della pressione del sangue (ipotensione)
- Lividi
- Vampate
- Affanno respiratorio
- Tosse
- Dolore nella bocca o alla gola
- Gola irritata
- Gola secca
- Naso che cola
- Dolore al petto
- Gastrite
- Costipazione
- Indigestione
- Dermatite
- Orticaria
- Prurito
- Papule (piccole escrescenze sulla pelle)
- Eruzione cutanea (rash)
- Acne
- Aumento della sudorazione
- Una malattia delle ossa chiamata osteocondrosi
- Debolezza muscolare
- Dolore osseo
- Dolore al fianco
- Dolore alle braccia o alle gambe
- Sangue nelle urine
- Febbre
- Dolore al torace
- Malessere
- Fastidio del torace
- Gonfiore dei piedi, delle gambe o delle caviglie
- Aumento dei valori delle analisi del sangue per l'ormone cortisolo

Gli effetti indesiderati riferiti non comunemente negli studi clinici con Delytba sono stati:

- Fuoco di Sant'Antonio (herpes zoster)
- Candida orale
- Infezione da lievito della pelle (tinea versicolor)
- Basso livello di globuli bianchi (leucopenia)
- Basso livello di piastrine (trombocitopenia)
- Disidratazione
- Basso livello di calcio nel sangue
- Elevato livello di colesterolo nel sangue
- Aggressività
- Paranoia
- Attacchi di panico
- Disturbo dell'adattamento con umore depresso
- Nevrosi
- Senso di malessere emotivo e mentale
- Aberrazione mentale

- Difficoltà a dormire
- Aumento della libido
- Letargia
- Disturbo dell'equilibrio
- Dolore regionale
- Congiuntivite allergica
- Problemi con il ritmo cardiaco
- Problemi di deglutizione
- Sensazione anomala all'interno della bocca
- Dolorabilità nell'addome
- Perdita di capelli
- Prurito o arrossamento della pelle, compreso attorno alle radici dei capelli
- Ritenzione di urina
- Dolore nell'urinare
- Aumento del bisogno di urinare di notte
- Sensazione di calore
- Valori anomali nelle analisi del sangue correlati alla coagulazione (APPT prolungato)
- Anomalie nei valori del sangue legati alla funzione del fegato, delle vie biliari o del pancreas
- Calo dei valori nelle analisi del sangue per l'ormone cortisolo
- Aumento della pressione del sangue

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Lei può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite **il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[Allegato V](#)**. Segnalando gli effetti indesiderati lei può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Delyba

Tenere questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sulla scatola o sul flacone dopo {Scad.} La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Delyba

- Ogni compressa rivestita con film contiene 50 mg del principio attivo delamanid.
- Gli altri componenti sono ipromellosa ftalato, povidone, tutto-rac- α -tocoferolo, cellulosa microcristallina, sodio amido glicolato, carmellosa calcica, silice colloidale anidra, magnesio stearato, lattosio monoidrato, ipromellosa, macrogol 8000, titanio biossido, talco, ossido di ferro (E172).

Descrizione dell'aspetto di Delyba e contenuto della confezione

Delyba 50 mg compresse rivestite con film sono rotonde e di colore giallo.

Delyba è fornito in confezioni da 40 o 48 compresse rivestite con film in blister di alluminio/alluminio, o in flaconi di vetro ambrato contenenti 50 o 300 compresse. La confezione in flacone contiene contenitori con un essiccante, per tenere asciutte le compresse. Si prega di lasciare i contenitori all'interno del flacone.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate nel suo Paese.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e produttore

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

Produttore
AndersonBrecon (UK) Ltd.
Wye Valley Business Park
Brecon Road
Hay-on-Wye
Hereford, HR3 5PG
Regno Unito

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

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

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il <{MM/AAAA}>.

A questo medicinale è stata rilasciata un'autorizzazione "subordinata a condizioni". Ciò significa che devono essere forniti ulteriori dati su questo medicinale.

L'Agenzia europea dei medicinali esaminerà almeno annualmente le nuove informazioni su questo medicinale e questo foglio illustrativo verrà aggiornato, se necessario.

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu>. Inoltre, sono riportati link ad altri siti web su malattie rare e relativi trattamenti terapeutici.