

I PRIEDAS

PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

▼ Vykdoma papildoma šio vaistinio preparato stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas. Apie tai, kaip pranešti apie nepageidaujamas reakcijas, žr. 4.8 skyriuje.

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Deltyba 50 mg plėvele dengtos tabletės

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 50 mg delamanido.

Pagalbinė medžiaga, kurios poveikis žinomas:

kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 100 mg laktozės (monohidrato pavidalu).

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Plėvele dengta tabletė (tabletė).

Apvali, geltona, plėvele dengta tabletė.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Deltyba skirtas vartoti kaip tinkamo kombinuoto gydymo dalis daugeliui vaistų atspariai plaučių tuberkuliozei (DVA-TB) gydyti suaugusiems pacientams, kai negalima sudaryti kitokio veiksmingo gydymo dėl atsparumo ar toleravimo problemų.

Reikia atsižvelgti į oficialias tinkamo antimikrobinių vaistinių preparatų vartojimo rekomendacijas.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Gydymą delamanidu turi paskirti ir stebėti gydytojas, turintis daugeliui vaistų atsparios *Mycobacterium tuberculosis* gydymo patirties.

Delamanidą visada reikia skirti kartu su tinkamu kombinuotu gydymu daugeliui vaistų atspariai tuberkuliozei (DVA-TB) gydyti (žr. 4.4 ir 5.1 skyrių). Remiantis PSO gairėmis, tinkamą kombinuotą gydymą reikia tęsti pasibaigus 24 savaičių gydymo delamanidu laikotarpiui.

Rekomenduojama delamanidą skirti taikant tiesiogiai stebimo gydymo (TSG) strategiją.

Dozavimas

Rekomenduojama dozė suaugusiems yra 100 mg du kartus per parą 24 savaites.

Senyvo amžiaus pacientai (>65 metų amžiaus)

Duomenų senyvo amžiaus pacientams nėra.

Inkstų funkcijos sutrikimas

Pacientams, kurių inkstų funkcijos sutrikimas yra lengvas arba vidutinio sunkumo, dozės koreguoti nereikia. Pacientams, kurių inkstų funkcijos sutrikimas yra sunkus, duomenų apie delamanido vartojimą nėra, todėl nerekomenduojama jo vartoti (žr. 4.4 ir 5.2 skyrių).

Kepenų funkcijos sutrikimas

Pacientams, kurių kepenų funkcijos sutrikimas yra lengvas, dozės koreguoti nereikia. Delamanido nerekomenduojama vartoti pacientams, kurių kepenų funkcijos sutrikimas yra vidutinio sunkumo arba sunkus (žr. 4.4 ir 5.2 skyrių).

Vaikų populiacija

Delamanido saugumas ir veiksmingumas vaikams ir paaugliams iki 18 metų amžiaus neištirtas. Duomenų nėra.

Vartojimo metodas

Vartoti per burną.

Delamanidą reikia vartoti valgio metu.

4.3 Kontraindikacijos

- Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.
- Albumino koncentracija kraujo serume < 2,8 g/dl (žr. 4.4 skyrių dėl vartojimo pacientams, kurių albumino koncentracija serume $\geq 2,8$ g/dl).
- Vaistinių preparatų, kurie yra stiprūs CYP3A4 induktoriai (pvz., karbamazepinas), vartojimas.

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Duomenų nėra apie gydymą delamanidu ilgiau nei 24 savaites iš eilės.

Nėra klinikinių duomenų dėl delamanido naudojimo gydyti:

- ekstrapulmoninei tuberkuliozei (pvz., centrinės nervų sistemos, kaulų);
- infekcijai dėl kitų mikrobakterijų rūšių nei *M. tuberculosis complex*;
- latentinei infekcijai *M. tuberculosis*.

Klinikinių duomenų apie delamanido vartojimą deriniuose, skirtuose gydyti vaistams atsparią *M. tuberculosis*, nėra.

Delamanidą DVA-TB gydyti reikia vartoti tik kartu tinkamu kombinuotu gydymu pagal PSO gairių rekomendacijas siekiant išvengti atsparumo delamanidui atsiradimo.

Gydymo metu atsirado atsparumas delamanidui. Atsparumo delamanidui rizika didėja jį naudojant kartu su nedaugeliu medžiagų, kurios, manoma, turėtų būti aktyvios, ir (arba) kai šios papildomos medžiagos nepriklausė toms medžiagoms, nors buvo manoma, kad jos yra veiksmingiausios prieš *M. tuberculosis*. Be to, riboti klinikinių tyrimų duomenys rodo, kad delamanidą vartojant kartu su OFG pacientams, sergantiems DVA-TB, kurie buvo atsparūs rifampicinui ir izoniazidui, bet šiaip jam yra jautrūs, buvo stebimas didžiausias jo veiksmingumas, tačiau EVA-TB sergantiems pacientams, kurie delamanidą vartojo kartu su geriausiu gydymu, buvo stebimas mažiausias veiksmingumas.

QT intervalo pailgėjimas

QT intervalo pailgėjimas buvo stebimas delamanidu gydomiems pacientams. Šis pailgėjimas didėja iš lėto gydymo pirmosiomis 6-10 savaitėmis, o paskui išlieka stabilus. QTc pailgėjimas labai susijęs su pagrindiniu delamanido metabolitu DM-6705. Plazmos albuminas ir CYP3A4 reguliuoja DM-6705 atitinkamai formavimąsi ir metabolizmą (žr. poskyrį „Specialiosios aplinkybės“ toliau).

QT intervalo pailgėjimo dydis

Placebu kontroliuojamo tyrimo metu DVA-TB sergantiems pacientams, kurie vartojo 100 mg delamanido du kartus per parą, buvo stebimas placebo koreguojamas vidutinis QTcF pailgėjimas nuo gydymo pradžios

7,6 ms 1 mėnesį ir 12,1 ms 2 mėnesį. 3 % pacientų tuo pačiu tyrimo metu buvo stebimas intervalo pailgėjimas 60 ms arba didesnis, o 1 pacientui QTcF intervalas buvo >500 ms (žr. 4.8 skyrių). Atvejų, kurių metu pasireiškė *Torsades de Pointes* ar laikini reiškiniai, susiję su proaritmijomis, nepasireiškė.

Bendrosios rekomendacijos

Rekomenduojama, prieš pradėdant gydymą delamanidu ir viso gydymo kurso metu, kas mėnesį atlikti elektrokardiogramos (EKG) tyrimą. Jeigu prieš pirmąją delamanido dozę arba gydymo delamanidu metu nustatomas QTcF >500 ms, gydymo delamanidu pradėti negalima arba jį reikia nutraukti. Jeigu gydymo delamanidu metu pacientams vyrams ir moterims stebimas QTc intervalas būna ilgesnis nei 450/470 ms, šiems pacientams reikia dažniau atlikti EKG tyrimą.

Taip pat prieš pradėdant gydymą rekomenduojama ištirti elektrolitų, pvz., kalio, kiekį serume ir jį koreguoti, jeigu jis bus pakitęs.

Specialiosios aplinkybės

Širdies ligų rizikos veiksniai

Gydymo delamanidu negalima pradėti pacientams, kuriems yra toliau nurodyti rizikos veiksniai, nebent tikėtina delamanido nauda viršija galimą riziką. Tokiems pacientams reikia labai dažnai atlikti EKG tyrimą viso gydymo delamanidu metu.

- Žinomas įgimtas QTc intervalo pailgėjimas arba bet kokia klinikinė būklė, galinti prailginti QTc intervalą arba QTc > 500 ms.
- Anksčiau buvusios simptominės širdies aritmijos arba buvusi kliniškai reikšminga bradikardija.
- Bet kokios aritmijos predisponuojančios širdies būklės, tokios kaip sunki hipertenzija, kairiojo skilvelio hipertrofija (įskaitant hipertrofinę kardiomiopatiją) arba stazinis širdies nepakankamumas, lydimas sumažėjusios kairiojo skilvelio išmetimo frakcijos.
- Elektrolitų disbalansas, ypač hipokalemija, hipokalcemija arba hipomagnezemia.
- Vaistinių preparatų, kuriems būdingas QT intervalą ilginantis poveikis, vartojimas. Šiems preparatams priklauso (tačiau tokį poveikį gali sukelti ir kiti vaistiniai preparatai):
 - antiaritminiai vaistiniai preparatai (pvz., amjodaronas, dizopiramidas, dofetilidas, ibutilidas, prokainamidas, kvinidinas, hidrokvindinas, sotalolis);
 - neuroleptikai (pvz., fenotiazinai, sertindolas, sultopridas, chlorpromazinas, haloperidolis, mezoridazinas, pimozidas arba tioridazinas), antidepresantai;
 - tam tikros antimikrobinės medžiagos, įskaitant
 - makrolidus (pvz., eritromicinas, klaritromicinas);
 - moksifloksaciną, sparfloksaciną (žr. 4.4 skyrių dėl vartojimo su kitais fluorochinolonais);
 - triazolo priešgrybelinės medžiagos;
 - pentamidiną;
 - sakvinavirą;
- tam tikros antihistamininės medžiagos, kurios nepasižymi raminančiu poveikiu (pvz., terfenadinas, astemizolas, mizolastinas);
- cizapridas, droperidolis, domperidonas, bepridilis, difemanilis, probukolis, levometadilis, metadonas, skalsių alkaloidai, arseno trioksidas.

Hipoalbuminemija

Klinikinio tyrimo, metu delamanidu gydomiems pacientams hipoalbuminemija buvo susijusi su padidėjusia pailgėjusio QTc intervalo rizika. Delamanido negalima vartoti pacientams, kurių albumino kiekis <2,8 g/dl (žr. 4.3 skyrių). Pacientams, kuriems gydymas delamanidu buvo pradėtas esant albumino kiekiui serume <3,4 g/dl, arba kuriems gydymo metu albumino kiekis serume sumažėjo iki šios ribos, reikia dažnai atlikti EKG tyrimą viso gydymo delamanidu laikotarpiu.

Vartojimas kartu su stipriais CYP3A4 inhibitoriais

Delamanido vartojimas kartu su stipriais CYP3A4 inhibitoriais (lopinaviru (ar) ritonaviru) buvo susijęs su 30 % didesne metabolito DM-6705 ekspozicija, susijusia su QTc pailgėjimu.

Taigi, jeigu delamanidą yra būtina vartoti su bet koku stipriu CYP3A4 inhibitoriumi, rekomenduojama labai dažnai atlikti EKG tyrimą viso gydymo delamanidu laikotarpiu.

Delamanido vartojimas kartu su chinolonais

Visais atvejais nustatytas QTcF pailgėjimas virš 60 ms buvo susijęs su fluorochinolono vartojimu tuo pačiu metu. Taigi, jeigu DVA-TB tinkamam gydymui užtikrinti neišvengiamai būtina jį kartu vartoti, rekomenduojama labai dažnai atlikti EKG tyrimą viso gydymo delamanidu laikotarpiu.

Kepenų funkcijos sutrikimai

Delyba nerekomenduojama vartoti pacientams, kurių kepenų funkcijos sutrikimas yra vidutinio sunkumo arba sunkus (žr. 4.2 ir 5.2 skyrių).

ŽIV infekuoti pacientai

Patirties apie delamanido vartojimą pacientams, kuriems kartu taikomas kitas gydymas nuo ŽIV, nėra (žr. 4.5 skyrių).

Delamanido veiksmingumo duomenų ribotumas

Dabartiniai duomenys yra gauti vieno 2 mėnesių trukmės atsitiktinės parinktės kontroliuojamojo tyrimo ir 6 mėnesių trukmės atvirojo išplėstinio tyrimo metu bei ilgalaikio stebėjimo metu pasibaigus DVA-TB gydymui (žr. 5.1 skyrių).

Biotransformacija ir eliminacija

Delamanido metabolizmo duomenys žmonių organizme pilnai dar neišaiškinti (žr. 4.5 ir 5.2 skyrių). Tačiau kliniškai reikšmingos vaistų sąveikos su delamanidu galimybės ir galimų sąveikos rezultatų, įskaitant bendrą poveikį QTc intervalo pailgėjimui, negalima tiksliai numatyti.

Pagalbinės medžiagos

Delyba plėvele dengtų tablečių sudėtyje yra laktozės. Šio vaistinio preparato negalima vartoti pacientams, kuriems nustatytas retas paveldimas sutrikimas – galaktozės netoleravimas, *Lapp* laktazės stygius arba gliukozės ir galaktozės malabsorbcija.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Delamanido metabolizmo duomenys ir eliminacijos būdas pilnai dar neišaiškinti (žr. 4.4 ir 5.2 skyrių).

Kitų vaistinių preparatų poveikis Delyba

Cytochromo P450 3A4 induktoriai

Klinikiniai vaistų sąveikos tyrimai sveikų tiriamųjų organizme parodė, kad delamanido ekspozicija sumažėjo iki 45 % po 15 dienų trukusio gydymo stipriais citochromo P450 (CYP) 3A4 induktoriais (rifampicinu po 300 mg) kartu su delamanidu (po 200 mg per parą). Kartu su delamanidu, skiriamu po 100 mg du kartus per parą, vartojant silpno induktoriaus efavireno po 600 mg per parą 10 dienų, kliniškai reikšmingo delamanido ekspozicijos sumažėjimo nebuvo pastebėta.

Vaistiniai preparatai nuo ŽIV

Klinikinių vaistų sąveikos tyrimų su sveikais tiriamaisiais metu delamanidas buvo vartojamas vienas (100 mg du kartus per parą) ir kartu su tenofoviru (300 mg per parą) arba lopinaviru / ritonaviru (400/100 mg per parą) 14 dienų bei kartu su efavirenu (600 mg per parą) 10 dienų. Pavartojus vaistinių preparatų nuo ŽIV, kurių sudėtyje yra tenofoviro ir efavireno, delamanido ekspozicija išliko nepakitusi (skirtumas sudaro <25 %), tačiau truputį padidėjo delamanidą kartu pavartojus su vaistiniais preparatais nuo ŽIV, kurių sudėtyje yra lopinaviro (ar) ritonaviro.

Delyba poveikis kitiems vaistiniams preparatams

In vitro tyrimų duomenys parodė, kad delamanidas neslopina CYP450 izofermentų.

In vitro tyrimų duomenys parodė, kad delamanidas ir metabolitai nesukėlė jokio poveikio transporteriams MDR1 (p-gp), BCRP, OATP1, OATP3, OCT1, OCT2, OATP1B1, OATP1B3 ir BSEP kai koncentracija buvo maždaug 5-20 kartų didesnė nei C_{max} nusistovėjus pusiausvyrai. Tačiau, nors koncentracijos žarnose gali būti daug didesnės nei šios dauginės C_{max} , delamanidas gali turėti įtakos šioms transporteriams.

Vaistiniai preparatai nuo tuberkuliozės

Klinikinių vaistų sąveikos tyrimų su sveikais tiriamaisiais metu delamanidas buvo vartojamas vienas (200 mg per parą) ir kartu su rifampicinu/ izoniazidu/ pirazinamidu (300/720/1800 mg per parą) arba etambutoliu (1100 mg per parą) 15 dienų. Kartu vartojamų vaistų nuo tuberkuliozės (rifampicino [R], izoniazido [H], pirazinamido [Z]) ekspozicija nepakito. Etambutolį kartu vartojant su delamanidu, reikšmingai, apytiksliai 25 %, padidėjo etambutolio pusiausvyrinės koncentracijos plazmoje. Šio poveikio klinikinė reikšmė yra nežinoma.

Vaistiniai preparatai nuo ŽIV

Klinikinių vaistų sąveikos tyrimų su sveikais tiriamaisiais metu delamanidas buvo vartojamas vienas (100 mg du kartus per parą) ir kartu su tenofoviru (300 mg), lopinaviru ir ritonaviru (400/100 mg) 14 dienų bei kartu su efavirenzu (600 mg per parą) 10 dienų. Delamanidas, kartu vartojamas su vaistiniais preparatais nuo ŽIV, kurių sudėtyje yra tenofoviro, lopinaviro (ar) ritonaviro ir efavirenzo, poveikio šių vaistinių preparatų ekspozicijai nesukėlė.

Vaistiniai preparatai, kurie gali pailginti QTc intervalą

Delamanidą reikia atsargiai vartoti pacientams, kurie jau vartoja vaistinius preparatus, galinčius sukelti QT intervalo pailgėjimą (žr. 4.4 skyrių). DVA-TB sergantiems pacientams moksifloksacino vartojimas kartu su delamanidu nėra ištirtas. Pacientams, kurie gydomi delamanidu, moksifloksacino vartoti nerekomenduojama.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Nėštumas

Duomenų apie delamanido vartojimą nėštumo metu nepakanka.

Su gyvūnais atlikti tyrimai parodė toksinį poveikį reprodukcijai (žr. 5.3 skyrių).

Dėtyba nerekomenduojama vartoti nėščioms moterims arba vaisingoms moterims, nebent jos vartoja patikimas kontracepcijos priemones.

Žindymas

Nežinoma, ar šis vaistinis preparatas ar jo metabolitai išsiskiria į motinos pieną. Esami farmakokinetikos tyrimų su gyvūnais duomenys rodo, kad delamanidas (ar) jo metabolitai išsiskiria į gyvūnų pieną. Kadangi gydymo delamanidu metu galimo pavojaus kūdikiui negalima atmesti, gydymo Dėtyba metu rekomenduojama moterims nežindyti.

Vaisingumas

Tyrimų su gyvūnais metu Dėtyba patinų ir patelių vaisingumio įtakos neturėjo (žr. 5.3 skyrių). Klinikinių duomenų apie delamanido poveikį žmonių vaisingumui nėra.

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Tyrimų, susijusių su poveikiu gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus, neatlikta. Tačiau, pacientams reikia patarti, kad nevairuotų ir nevaldytų mechanizmų, jeigu jiems pasireiškia bet kokia nepageidaujama reakcija (pvz., labai dažnas galvos skausmas ir tremoras), galinti turėti įtakos gebėjimui atlikti šią veiklą.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

Toliau pateiktų nepageidaujamų reakcijų dažnis pagrįstas vieno dvigubai aklo kontroliuojamo klinikinio tyrimo, kuriame iš viso dalyvavo 481 DVA-TB sergantis pacientas, duomenimis, kurio metu 321 pacientas vartojo delamanidą kartu su optimaliu foniniu gydymu (OFG). Kadangi duomenų bazė yra nedidelės apimties, šiuo metu negalima aiškiai nustatyti, ar žemiau paminėtas nepageidaujamas reakcijas sukėlė OFG ar delamanidas.

Gydant delamanidu QTc intervalo pailgėjimas elektrokardiogramoje buvo pripažintas, kaip svarbiausia saugumo problema (žr. 4.4 skyrių). Svarbiausias veiksnys, nulemiantis QTc intervalo pailgėjimą, yra

hipoalbuminemija (ypač, kai albuminų yra mažiau nei 2,8 g/dl). Kitos svarbios nepageidaujamos reakcijos yra nerimas, parestezija ir drebulys.

Dažniausiai stebimos nepageidaujamos reakcijos (pvz., dažnis > 10 %) delamanidu gydytiems pacientams buvo pykinimas (38,3 %), vėmimas (33 %) ir galvos svaigimas (30,2 %).

Lentelėje pateikiamos nepageidaujamos reakcijos

Žemiau lentelėje pateikiamos nepageidaujamos reakcijos pasireiškė mažiausiai vienam iš 321 paciento, kuris vartojo delamanidą aukščiau minėto dvigubai aklo placebo kontroliuojamo klinikinio tyrimo metu.

Nepageidaujamos reakcijos išvardintos pagal MedDRA organų sistemų klasę ir pirmojo pasirinkimo terminą.

Nepageidaujamos reakcijos suklasifikuotos pagal dažnio grupes: labai dažnas ($\geq 1/10$), dažnas (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$), nedažnas (nuo $\geq 1/1\,000$ iki $< 1/100$), retas (nuo $\geq 1/10\,000$ iki $< 1/1\,000$), labai retas ($< 1/10\,000$) ir dažnis nežinomas (negali būti įvertintas pagal turimus duomenis). Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamos reakcijos pateikiamos mažėjančio sunkumo tvarka.

1 lentelė. Delamanido sukeltos nepageidaujamos reakcijos.

Organų sistemų klasė	Dažnis (nedažnas)	Dažnis (dažnas)	Dažnis (labai dažnas)
Infekcijos ir infestacijos	Juostinė pūslelinė Burnos ir ryklės kandidozė <i>Tinea versicolor</i> *		
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai	Leukopenija Trombocitopenija	Anemija* Eozinofilija*	Reticulocitozė
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai	Dehidratacija Hipokalcemija Hipercholesterolemija	Hipertrigliceridemija	Hipokalemija Sumažėjęs apetitas Hiperurikemija*
Psichikos sutrikimai	Agresija Persekiojimo tipo klaidės Panikos sutrikimai Adaptacijos sutrikimas su depresine nuotaika Neurozė Disforija Psichikos sutrikimas Miego sutrikimas Padidėjęs lytinis potraukis*	Psichikos sutrikimas Sujaudinimas Nerimas ir nerimo sutrikimas Depresija ir depresinė nuotaika Neramumas	Nemiga
Nervų sistemos sutrikimai	Letargija Pusiausvyros sutrikimas Nervų šaknelių skausmas Prastos kokybės miegas	Periferinė neuropatija Mieguistumas* Hipestezija	Galvos svaigimas* Galvos skausmas Parestezija Drebulys
Akių sutrikimai	Alerginis konjunktyvitas*	Sausa akis* Fotofobija	
Ausų ir labirintų sutrikimai		Ausies skausmas	Spengimas ausyse
Širdies sutrikimai	Atrioventrikulinė blokada pirmojo laipsnio Skilvelinės ekstrasistolės* Supraventrikulinės ekstrasistolės		Palpitacijos
Kraujagyslių sutrikimai		Hipertenzija Hipotenzija Hematoma* Karščio pylimas*	

Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai		Dusulys Kosulys Burnos ir ryklės skausmas Ryklės dirginimas Sausa ryklė* Sloga*	Atsikosėjimas krauju
Virškinimo trakto sutrikimai	Disfagija Burnos parestezija Pilvos tempimas*	Gastritas* Vidurių užkietėjimas* Pilvo skausmas Apatinės pilvo dalies skausmas Dispepsija Diskomfortas pilve	Vėmimas Viduriavimas* Pykinimas Viršutinės pilvo dalies skausmas
Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai	Pakitusi kepenų funkcija		
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	Alopecija* Eozinofilinis pustulinis folikulitas* Generalizuotas niežulys* Eritematozinis bėrimas	Dermatitas Dilgėlinė Niežtintis bėrimas* Niežulys* Makulopapulinis bėrimas* Bėrimas* Spuogai Hiperhidrozė	
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai		Osteochondrozė Raumenų silpnumas Skeleto ir raumenų skausmas* Šono skausmas Skausmas galūnėse	Artralgija* Mialgija*
Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai	Šlapimo susilaikymas Dizurija* Naktinis šlapinimasis	Hematurija*	
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	Karščio pylimo pojūtis	Karščiavimas* Krūtinės skausmas Negalavimas Diskomfortas krūtinėje* Periferinė edema*	Astenija
Tyrimai	Nusileidęs ST segmentas elektrokardiogramoje Padidėjęs transaminazių aktyvumas* Pailgėjęs aktyvuotas dalinis tromboplastino laikas* Padidėjęs gamaglutamiltransferazės aktyvumas* Sumažėjęs kortizolio kiekis kraujyje Padidėjęs kraujospūdis	Padidėjęs kortizolio kiekis kraujyje	Pailgėjęs QT intervalas elektrokardiogramoje

* Šių reiškinių pasireiškimo dažnis buvo mažesnis pacientų grupėje, kurioje jie vartojo delamanidą kartu su OFG, lyginant su pacientų grupe, kurioje jie vartojo placebą kartu su OFG.

Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

EKG QT intervalo pailgėjimas

9,9 % pacientų, kurie vartojo 100 mg delamanido du kartus per parą, lyginant su 3,8 % pacientų, kurie vartojo placebo su OFG elektrokardiogramoje buvo nustatytas klinikinių simptomų nesukeliantis QT intervalo pailgėjimas (pagal dažnio kategoriją dažnis vertinamas dažnu). QTcF intervalas >500 ms buvo stebimas nedažnai, jis buvo nustatytas tik 1 pacientui (1 iš 321 paciento). Klinikiniai simptomai nepasireiškė ir šis reiškinys išnyko. Iš viso 12 pacientų iš 321 paciento, kuris tyrime vartojo delamanido du kartus per parą + OFG, QTcF pokytis buvo > 60 ms, palyginti su 0 % – placebo + OFG grupėje. Hipoalbuminemija buvo susijusi su padidėjusia pailgėjusio QTc intervalo rizika (žr. 4.4 skyrių). Gydant delamanidu QTc intervalo pailgėjimas buvo pripažintas, kaip svarbiausia saugumo problema. Tuo remiantis, 4.3 skyriuje yra įtraukta kontraindikacija ir 4.4 skyriuje aprašyti įspėjimai. Svarbiausi veiksniai, nulemiantys QTc intervalo pailgėjimą, yra hipoalbuminemija (ypač, kai albuminų yra mažiau nei 2,8 g/dl) ir hipokalemija. Taigi rekomenduojama labai dažnai tirti albuminų kiekį, elektrolitų kiekį serume bei atlikti EKG.

Palpitacijos

Pacientams, kurie tyrime vartojo delamanido 100 mg + OFG du kartus per parą, palpitacijų dažnis buvo 8,1 % (pagal dažnio kategoriją dažnis vertinamas dažnu) lyginant su 6,3 % pacientų, kurie tyrime vartojo placebo + OFG du kartus per parą.

Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidaujamą reakcijas naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema*.

4.9 Perdozavimas

Delamanido perdozavimo atvejų klinikinių tyrimų metu nepastebėta. Tačiau papildomi klinikiniai duomenys parodė, kad pacientai, kurie vartojo 200 mg du kartus per parą, t.y. iš viso 400 mg delamanido per parą, bendri saugumo duomenys buvo panašūs, kaip ir pacientų, kurie vartojo rekomenduojamą 100 mg du kartus per parą dozę, nors kai kurios reakcijos buvo stebimos dažniau, o QT intervalo pailgėjimas didėjo priklausomai nuo dozės.

Perdozavimo gydymo metu reikia taikyti neatidėliotinas priemones siekiant pašalinti delamanidą iš virškinimo trakto ir, jeigu reikia, pagalbinę priežiūrą. Reikia dažnai atlikti EKG tyrimą.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – antimikobakteriniai vaistai, antibiotikai, ATC kodas – J04AK06.

Veikimo mechanizmas

Delamanido farmakologinis veikimo mechanizmas apima mikobakterijų ląstelių sienelių komponentų, metoksimikolio ir ketomikolio rūgšties, sintezės slopinimą. Nustatyti delamanido metabolitai nerodo antimikobakterinio aktyvumo.

Aktyvumas prieš specifinius patogenus

Delamanidas *in vitro* tyrimų metu nepasižymi aktyvumu prieš kitokias bakterijų rūšis nei mikobakterijos.

Atsparumas

Vieno iš 5 koenzimo F420 genų mutacija parodo atsparumo delamanidui susidarymo mechanizmą mikobakterijose. *In vitro* tyrimų metu mikobakterijose spontaninio atsparumo dažnis delamanidui buvo panašus kaip ir izoniazidui, bet didesnis nei rifampicinui. Atsparumas delamanidui buvo dokumentuotas gydymo metu (žr. 4.4 skyrių). Delamanidas nepasižymi kryžminių atsparumų kitiems šiuo metu tuberkuliozei gydyti naudojamiems vaistams.

Jautrumo ribų tyrimai

Klinikinių tyrimų metu atsparumas delamanidui buvo apibrėžiamas bet koku augimu, esant delamanido koncentracijai 0,2 µg/ml, kuris buvo 1 % didesnis už kontrolinių kultūrų be vaistų augimą *Middlebrook* 7H11 terpėje.

Klinikinių tyrimų duomenys

Vieno dvigubai koduoto, placebo kontroliuojamo tyrimo metu 161 DVA-TB sergantis pacientas 8 savaites vartojo delamanidą po 100 mg du kartus per parą kartu su individualiai parinktu OFG pagal PSO rekomendacijas. Dviejų mėnesių trukmės skreplių pasėlio konversija (SCC) (pvz., nuo *Mycobacterium tuberculosis* augimo iki neaugimo per pirmus 2 mėnesius), stebima pacientams, kuriems skreplių pasėlis buvo teigiamas prieš pradedant gydymą, pateikiama žemiau lentelėje pagal delamanido kartu su OFG ir placebo kartu su OFG gydymo grupes.

	Pacientai, randomizuoti į gydymą 100 mg po du kartus per parą + OFG	Pacientai, randomizuoti į gydymą placebo + OFG
SCC MGIT [®] n/N (%)	64/141 (45,4 %)	37/125 (29,6 %)
SCC kietoje terpėje n/N (%)	64/119 (53,8 %)	38/113 (33,6 %)

MGIT[®] Mikobakterijų augimo indikatorinio mėgintuvėlio skystos terpės sistema.

n= tiriamieji, kuriems pasireiškė SCC 2 mėnesį.

Vaikų populiacija

Europos vaistų agentūra atidėjo įpareigojimą pateikti Deltą tyrimų su vienu ar daugiau vaikų populiacijos pogrupių duomenis daugeliui vaistų atspariai tuberkuliozei gydyti (vartojimo vaikams informacija pateikiama 4.2 skyriuje).

Šio vaistinio preparato rinkodaros teisė yra sąlyginė. Tai reiškia, kad laukiama tolesnių duomenų apie šį vaistinį preparatą.

Europos vaistų agentūra bent kartą per metus peržiūrės naują informaciją apie šį vaistinį preparatą ir prireikus atnaujins šią PCS.

5.2 Farmakokinetinės savybės

Absorbcija

Įprasto valgio metu išgerto delamanido biologinis prieinamumas pagerėja apytiksliai 2,7 karto, lyginant su būkle nevalgius. Delamanido ekspozicija plazmoje didėja mažiau nei proporcingai didinant dozę.

Pasiskirstymas

Delamanidas intensyviai (≥99,5 %) jungiasi prie visų plazmos baltymų. Delamanidui būdingas didelis pasiskirstymo tūris (V_z/F 2100 l).

Biotransformacija

Delamanidas iš pradžių metabolizuojamas plazmoje dalyvaujant albuminams ir šiek tiek mažiau CYP3A4. Delamanido metabolizmo duomenys pilnai dar neišaiškinti. Jeigu bus nustatyti nežinomi metabolitai, galima vaistų sąveika su kitais kartu skiriamais preparatais. Nustatyti metabolitai nepasižymi aktyvumu prieš mikobakterijas, tačiau kai kurie iš jų, ypač DM-6705, turi įtakos Qtc intervalo pailgėjimui. Nustatytų metabolitų koncentracijos progresyviai didėja, kol pasiekia pusiausvyrą po 6 – 10 savaičių.

Eliminacija

Delamanidas pašalinamas iš plazmos, kai $t_{1/2}$ sudaro 30-38 valandų. Delamanidas su šlapimu neišsiskiria.

Specialiosios populiacijos

Vaikų populiacija

Tyrimų su vaikais nebuvo atlikta.

Pacientai, kurių inkstų funkcija yra sutrikusi

Mažiau kaip 5 % išgerto delamanido randama šlapime. Lengvas inkstų funkcijos sutrikimas ($50 \text{ ml/min} < \text{CrCLN} < 80 \text{ ml/min}$) nesukelia poveikio delamanido ekspozicijai. Taigi pacientams, kurių inkstų funkcijos sutrikimas yra lengvas arba vidutinio sunkumo, dozės koreguoti nereikia. Nežinoma, ar delamanidas bei jo metabolitai reikšmingai pasišalintų hemodializės ar peritoninės dializės būdu.

Pacientai, kurių kepenų funkcija yra sutrikusi

Dozės koreguoti nereikia pacientams, kurių kepenų funkcijos sutrikimas yra lengvas. Delamanido nerekomenduojama vartoti pacientams, kurių kepenų funkcijos sutrikimas yra vidutinio sunkumo arba sunkus.

Senyvo amžiaus pacientai (≥ 65 metų)

65 metų amžiaus ir vyresni pacientai klinikiniuose tyrimuose nedalyvavo.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Įprastų genotoksiškumo ir galimo kancerogeniškumo ikiklinikinių tyrimų duomenys specifinio pavojaus žmogui nerodo. Delamanidas ir (arba) jo metabolitai, blokuodami hERG kalio kanalus, gali sukelti poveikį širdies repoliarizacijai. Kartotinių dozių toksinio poveikio tyrimų su šunimis metu buvo pastebėti lipidais infiltruoti makrofagai skirtingų organų limfoidiniame audinyje. Šis radinys buvo dalinai grįžtamas, o jo klinikinė reikšmė nežinoma. Kartotinių dozių toksinio poveikio tyrimų su triušiais metu buvo nustatytas delamanido ir (arba) jo metabolitų slopinantis poveikis nuo vitamino K priklausančiam kraujo krešėjimui. Poveikio reprodukcijai tyrimų su triušiais metu, patelėms vartojus toksines dozes, buvo stebimas embriofetalinis toksinis poveikis. Farmakokinetikos tyrimų su gyvūnais duomenys rodo delamanido (ar) metabolitų ekskreciją į pieno liaukos pieną. Laktuojančių žiurkių piene delamanido C_{max} buvo 4 kartus didesnė nei kraujyje.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Tabletės šerdis

Hipromeliozės ftalatas

Povidonas

Visų racematų alfa-tokoferolis

Mikrokristalinė celiuliozė

Karboksietilkrakmolo A natrio druska

Kroskarmeliozės kalcio druska

Koloidinis silicio dioksidas, hidratuotas

Magnio stearatas

Laktozė monohidratas

Plėvelės dangalas

Hipromeliozė

Makrogolis 8000

Titano dioksidas

Talkas

Geltonasis geležies oksidas (E172)

6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtinai.

6.3 Tinkamumo laikas

5 metai.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad preparatas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

Aluminio/Aluminio lizdinė plokštelė:

40 tablečių.

48 tablečių.

III tipo stiklo gintaro spalvos buteliukas su polipropileniniu vaikų neatidaru uždoriu, poliesterio įdėklų ir sausiklio kapsule (-ėmis):

50 arba 300 tablečių.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJAS

Otsuka Novel Products GmbH

Erika-Mann-Straße 21

80636 München

Vokietija

8. RINKODAROS TEISĖS NUMERIS (-IAI)

EU/1/13/875/001-004

9. RINKODAROS TEISĖS SUTEIKIMO / ATNAUJINIMO DATA

Rinkodaros teisė pirmą kartą suteikta 2014 m. balandžio mėn. 28 d.

Rinkodaros teisė paskutinį kartą atnaujinta 2017 m. kovo mėn. 3 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

{MMMM m. {mėnesio} mėn. DD d.}

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<http://www.ema.europa.eu>.

II PRIEDAS

- A. GAMINTOJAS, ATSAKINGAS UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**
- E. SPECIFINIS ĮPAREIGOJIMAS ĮVYKDYTI POREGISTRACINIS UŽDUOTIS SĄLYGINĖS RINKODAROS TEISĖS ATVEJU**

A. GAMINTOJAS, ATSAKINGAS UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Gamintojo, atsakingo už serijų išleidimą, pavadinimas ir adresas

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

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

Su pakuote pateikiamame lapelyje nurodomas gamintojo, atsakingo už konkrečios serijos išleidimą, pavadinimas ir adresas.

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Riboto išrašymo receptinis vaistinis preparatas (žr. I priedo [preparato charakteristikų santraukos] 4.2 skyrių).

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJUI

• Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai

Rinkodaros teisės turėtojas pirmąjį šio vaistinio preparato periodiškai atnaujinamą saugumo protokolą pateikia per 6 mėnesius nuo rinkodaros teisės suteikimo dienos. Vėliau rinkodaros teisės turėtojas periodiškai atnaujinamus saugumo protokolus teikia remdamasis Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatyta Sąjungos referencinių datų sąrašė (*EURD* sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje, nustatytais reikalavimais.

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

• Rizikos valdymo planas (RVP)

Rinkodaros teisės turėtojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti rinkodaros teisės bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

Jei sutampa PASP ir atnaujinto RVP teikimo datos, jie gali būti pateikiami kartu.

• Papildomos rizikos mažinimo priemonės

Prieš pateikdamas vaistinį preparatą, rinkodaros teisės turėtojas šviečiamąją medžiagą privalo suderinti su valstybėmis narėmis.

Prieš pateikdamas vaistinį preparatą kiekvienos valstybės narės rinkai, rinkodaros teisės turėtojas šviečiamosios medžiagos turinį ir formatą privalo suderinti su nacionaline kompetentinga institucija ir įdiegti ją prieš pateikimą.

Rinkodaros teisės turėtojas turi užtikrinti, kad visiems sveikatos priežiūros specialistams, galintiems išrašyti, išduoti, tvarkyti arba skirti Deltą, būtų pateikta šviečiamoji medžiaga.

1. Šviečiamojoje medžiagoje sveiktos priežiūros specialistams (SPS) turi būti tokia pagrindinė informacija:

- preparato charakteristikų santrauka;
- atsparumas vaistams;
- QT intervalo pailgėjimo rizika;
- vaisto vartojimas nėštumo laikotarpiu;
- vaisto vartojimas žindymo laikotarpiu.

2. Šviečiamojoje medžiagoje pacientams, kuri bus pateikta per SPS, skirta sustiprinti ir papildyti informaciją, pateiktą paciento informaciniame lapelyje. Joje turi būti tokia pagrindinė informacija:

- vaisto vartojimas nėštumo laikotarpiu;
- vaisto vartojimas žindymo laikotarpiu.

E. SPECIFINIS ĮPAREIGOJIMAS ĮVYKDYTI POREGISTRACINIS UŽDUOTIS SĄLYGINĖS RINKODAROS TEISĖS ATVEJU

Suteikus sąlyginę rinkodaros teisę ir remiantis Reglamento (EB) Nr. 726/2004 14 str. 7 d., rinkodaros teisės turėtojas nustatytais terminais turi įvykdyti šias užduotis:

Aprašymas	Terminas
Užbaigti patvirtinamąjį tyrimą, kurio metu bus ištirtas delamanidas, vartojamas kartu su optimaliu foniniu gydymu, pagal patvirtintą indikaciją. 3 fazės tyrimas palygina gydymą delamanidu 100 mg po du kartus per parą 2 mėnesius + 200 mg vieną kartą per parą 4 mėnesius plius OGF 18-24 mėnesių kartu su OFG 18-24 mėnesių su placebo pirmuosius 6 mėnesius.	Galutinės ataskaitos pateikimas iki 2017 m. 2-ojo ketvirčio
Siekiant išaiškinti šias abejones dėl ekspozicijos ir antimikrobakterinio aktyvumo, atliekant tolimesnį tyrimą, paaiškinantį skirtingų dozių tarpusavio ryšį dėl 2 mėnesių trukmės skreplių pasėlio konversijos (SCC) ir ilgesnio laikotarpio rezultatų: atlikti delamanido 100 mg po du kartus per parą 2 mėnesių trukmės, o vėliau delamanido 200 mg vieną kartą per parą 4 mėnesių trukmės arba delamanido po 400 mg kartą per parą 6 mėnesių trukmės veiksmingumo, saugumo ir farmakokinetikos kontroliuojamą tyrimą suaugusiems pacientams, sergantiems daugeliui vaistų atsparia plaučių tuberkulioze, remiantis CHMP pritartu protokolu.	Galutinės ataskaitos pateikimas iki 2021 m. 4-ojo ketvirčio

III PRIEDAS
ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**KARTONO DĖŽUTĖ LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ PAKUOTĖMS****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Deltyba 50 mg plėvele dengtos tabletės
Delamanidas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 50 mg delamanido.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra laktozės. Daugiau informacijos rasite pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

40 tablečių
48 tablečių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

Duomenys nebūtini.

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad preparatas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

Nėra

11. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. RINKODAROS PAŽYMĖJIMO NUMERIS

EU/1/13/875/001 40 plėvele dengtos tabletės
EU/1/13/875/004 48 plėvele dengtos tabletės

13. SERIJOS NUMERIS<, DONACIJA IR PREPARATO KODAI>

Serija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

Receptinis vaistinis preparatas.

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Dėtyba 50 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC:
SN:
NN:

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS IR VIDINĖS PAKUOTĖS**IŠORINĖ DĖŽUTĖ BUTELIUKO PAKUOTĖMS IR BUTELIUKO ETIKETĖS****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Deltyba 50 mg plėvele dengtos tabletės
Delamanidas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 50 mg delamanido.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra laktozės. Daugiau informacijos rasite pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

50 tablečių
300 tablečių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

Duomenys nebūtini.

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad preparatas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

Nėra

11. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. RINKODAROS PAŽYMĖJIMO NUMERIS

EU/1/13/875/002 50 plėvele dengtos tabletės
EU/1/13/875/003 300 plėvele dengtos tabletės

13. SERIJOS NUMERIS,

Serija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC:
SN:
NN:

MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ JUOSTELIŲ

Aliuminis/Aluminium

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Deltyba 50 mg plėvele dengtos tabletės
Delamanidas

2. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJO PAVADINIMAS

Trumpas pavadinimas: OTSUKA

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

B. PAKUOTĖS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija vartotojui

Deltyba 50 mg plėvele dengtos tabletės

Delamanidas

▼ Vykdoma papildoma šio vaisto stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Mums galite padėti pranešdami apie bet koki Jums pasireiškiantį šalutinį poveikį. Apie tai, kaip pranešti apie šalutinį poveikį, žr. 4 skyriaus pabaigoje.

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją, vaistininką, arba slaugytoją.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Deltyba ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Deltyba
3. Kaip vartoti Deltyba
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Deltyba
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Deltyba ir kam jis vartojamas

Deltyba sudėtyje yra veikliosios medžiagos delamanido, antibiotiko, skirto plaučių tuberkuliozei, kurią sukelia kitais dažniausiai vartojamais antibiotikais nenužudomos bakterijos, gydyti.

2. Kas žinotina prieš vartojant Deltyba

Deltyba vartoti negalima

- jeigu yra alergija delamanidui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje);
- jeigu Jūsų kraujyje yra labai mažas kiekis baltymų;
- jeigu vartojate vaistus, kurie stipriai indukuoja tam tikrą kepenų fermentą, vadinamą „CYP450 3A4“ (pvz., karbamazepiną).

Išpėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju, vaistininku arba slaugytoja, prieš pradėdami vartoti Deltyba.

Prieš pradėdami vartoti Deltyba ir gydymo metu gydytojas, naudodamasis EKG (elektrokardiogramos) prietaisu (registruojančiu širdies elektrinį aktyvumą), gali patikrinti Jūsų širdies elektrinį aktyvumą. Taip pat Jūsų gydytojas, norėdamas patikrinti kai kurių širdies veiklai svarbių mineralų ir baltymų koncentraciją, gali atlikti kraujo tyrimą.

Pasakykite gydytojui, jeigu Jums pasireiškia viena iš toliau nurodytų būklių:

- Jūsų kraujyje yra sumažėjęs kiekis albuminų, kalio, magnio arba kalcio;
- Jums anksčiau buvo sakoma, kad turite širdies veiklos sutrikimą, pavyzdžiui lėtą širdies ritmą (bradikardiją), arba anksčiau Jums buvo pasireiškęs širdies priepuolis (miokardo infarktas);
- jeigu Jums yra būklė, vadinama įgimtu pailgėjusio QT sindromu, arba Jūs sergate sunkiomis širdies ligomis arba yra sutrikęs Jūsų širdies ritmas;

- Jūs sergate kepenų arba inkstų liga;
- Jūs esate infekuoti ŽIV.

Vaikams

Deltyba nėra skirtas vaikams iki 18 metų.

Kiti vaistai ir Deltyba

Jeigu vartojate arba neseniai vartojote kitų vaistų, įskaitant įsigytus be recepto ar augalinius vaistus, arba dėl to nesate tikri, pasakykite gydytojui.

- Jeigu vartojate vaistus pakitusiam širdies ritmui gydyti (pvz., amjodaroną, dizopiramidą, dofetilidą, ibutilidą, prokainamidą, kvinidiną, hidrokvinidiną, sotalolį).
- Jeigu vartojate vaistus psichozėms (pvz., fenotiaziną, sertindolą, sultopridą, chlorpromaziną, haloperidolį, mezoridaziną, pimozidą arba tioridaziną) arba depresijai gydyti.
- Jeigu vartojate tam tikrus antimikrobinius vaistus (pvz., eritromiciną, klaritromiciną, moksifloksaciną, sparfloksaciną, pentamidiną arba sakvinavirą).
- Jeigu vartojate priešgrybelinius vaistus – triazolo darinius (pvz., flukonazolą, itrakonazolą, vorikonazolą).
- Jeigu vartojate tam tikrus vaistus alerginėms reakcijoms gydyti (pvz., terfenadiną, astemizolą, mizolastiną).
- Jeigu vartojate bet kuriuos toliau nurodytus vaistus: cizapridą (vartojamas skrandžio sutrikimams gydyti), droperidolį (vartojamas vėmimui slopinti ir migrenai gydyti), domperidoną (vartojamas pykinimui ir vėmimui slopinti), difemanilį (vartojamas skrandžio sutrikimams gydyti arba gausiam prakaitavimui mažinti), probukolį (sumažina cholesterolio kiekį kraujyje), levometadilį arba metadoną (vartojami priklausomybei nuo opiatų gydyti), skalsių alkaloidus (vaistai nuo vėžio) arba arseno trioksidą (vartojamas tam tikro tipo leukemijoms gydyti).
- Jeigu vartojate vaistus nuo ŽIV, kurių sudėtyje yra lopinaviro (arba) ritonaviro.

Jums gali būti didesnė pavojingų širdies ritmo sutrikimų rizika.

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

Deltyba gali pakenkti negimusiam kūdikiui. Paprastai nerekomenduojama jo vartoti nėštumo metu.

Jeigu esate nėščia, žindote kūdikį, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, svarbu pasakyti apie tai gydytojui. Gydytojas įvertins Deltyba naudą Jums ir keliamą pavojų kūdikiui nėštumo metu.

Nežinoma, ar delamanidas išsiskiria į motinos pieną. Deltyba metu žindyti kūdikį nerekomenduojama.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Mažai tikėtina, kad Deltyba gali turėti įtakos gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus. Jeigu Jums pasireiškia šalutinis poveikis, galintis turėti įtakos gebėjimui susikaupti ir greitai reaguoti, nevairuokite ir nevaldykite mechanizmų.

Deltyba sudėtyje yra laktozės monohidrato

Jeigu gydytojas Jums yra sakęs, kad netoleruojate kokių nors angliavandenių, kreipkitės į jį prieš pradėdami vartoti šį vaistą.

3. Kaip vartoti Deltyba

Visada vartokite šį vaistą tiksliai kaip nurodė gydytojas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Rekomenduojama dozė yra dvi 50 mg tabletės, geriamos du kartus parą (ryte ir vakare), kaip nurodė gydytojas. Tabletes reikia išgerti valgio metu arba iš karto pavalgus. Tabletes nurykite, užgerdami stikline vandens.

Ką daryti pavartojus per didelę Deltyba dozę?

Jeigu pavartojote per daug tablečių, pasakykite gydytojui ar kreipkitės į vietinę ligoninę.

Nepamirškite su savimi pasiimti pakuotę, kad būtų aišku, kokį vaistą Jūs išgėrėte.

Pamiršus pavartoti Delyba

Jeigu pamiršote laiku pavartoti dozę, gerkite ją nedelsdami, kai tik prisiminsite. Tačiau, jeigu jau arti kitos dozės vartojimo laikas, pamirštą dozę praleiskite.

Negalima vartoti dvigubos dozės norint kompensuoti praleistą tabletę.

Nustojus vartoti Delyba

Be gydytojo leidimo **NENUTRAUKITE** tablečių vartojimo. Nutraukus gydymą per anksti, bakterijos gali suaktyvėti ir tapti atsparios delamanidui.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti vaistai, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Toliau pateikto šalutinio poveikio dažnis taip apibrėžiamas.

Labai dažnas: gali pasireikšti daugiau kaip 1 iš 10 žmonių.

Dažnas: gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 10 žmonių.

Nedažnas: gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 100 žmonių.

Labai dažnas šalutinis poveikis, pasireiškęs Delyba klinikinių tyrimų metu:

- nereguliaraus ir (arba) stipraus širdies plakimo pojūtis;
- vėmimas;
- pykinimas;
- viduriavimas;
- pilvo skausmas;
- galvos skausmas;
- dilgčiojimo, niežėjimo, bado pojūtis arba odos nutirpimas (parestezija);
- drebulys (tremoras);
- sumažėjęs apetitas;
- galvos svaigimas;
- nuolatinio garso girdėjimas ausyje, kai nėra jokio garso (spengimas ausyse);
- didelis energijos trūkumas;
- sąnarių ar raumenų skausmas;
- sunkumas užmigti ar miegoti;
- nesubrendusių raudonųjų kraujo ląstelių skaičiaus padidėjimas;
- mažas kalio kiekis kraujyje;
- padidėjęs šlapimo rūgšties kiekis kraujyje;
- atsikosėjimas krauju;
- širdies tyrimuose (elektrokardiogramoje, EKG) rasti pokyčiai.

Dažnas šalutinis poveikis, pasireiškęs Delyba klinikinių tyrimų metu:

- anemija;
- tam tikrų baltųjų kraujo ląstelių skaičiaus padidėjimas (eozinofilija);
- padidėjęs trigliceridų kiekis kraujyje;
- psichikos sutrikimas;
- sujaudinimas;
- nerimas;
- depresija;
- neramumas;
- nervų pažeidimas, sukeliantis tirpimą arba skausmą (deginimą) ar dilgčiojimą rankose ar pėdose;
- mieguistumas;
- susilpnėję pojūčiai;

- sausa akis;
- susilpnėjęs gebėjimas matyti ryškią šviesą;
- ausies skausmas;
- kraujospūdžio padidėjimas (hipertenzija);
- kraujospūdžio sumažėjimas (hipotenzija);
- mėlynės;
- karščio pylimas;
- dusulys;
- kosulys;
- skausmas burnoje ir ryklėje;
- gerklės dirginimas;
- sausa burna;
- sloga;
- krūtinės skausmas;
- gastritas;
- vidurių užkietėjimas;
- nevirškinimas;
- dermatitas;
- dilgėlinė;
- niežulys;
- papulės (nedideli odos iškilimai);
- bėrimas;
- spuogai;
- padidėjęs prakaitavimas;
- kaulų liga, vadinama osteochondroze;
- raumenų silpnumas;
- kaulų skausmai;
- šono skausmas;
- rankų ar kojų skausmas;
- kraujas šlapime;
- karščiavimas;
- krūtinės skausmas;
- bloga savijauta;
- diskomfortas krūtinėje;
- pėdų, kojų ar kulkšnių patinimas;
- hormono kortizolio kiekio padidėjimas kraujyje.

Nedažnas šalutinis poveikis, pasireiškęs Deltiba klinikinių tyrimų metu:

- juostinė pūslelinė;
- pienligė burnoje;
- grybelinė odos infekcija (tinea versicolor);
- mažas baltųjų kraujo ląstelių skaičius (leukopenija);
- mažas trombocitų skaičius kraujyje (trombocitopenija);
- dehidracija;
- mažas kalcio kiekis kraujyje;
- didelis cholesterolio kiekis kraujyje;
- agresija;
- paranoja;
- panikos atakos;
- adaptacijos sutrikimas su depresine nuotaika;
- neurozė;
- emocinio ir psichikos diskomforto pojūtis;
- protinis sutrikimas;
- miego sutrikimai;
- lytinio potraukio padidėjimas;
- letargija;

- pusiausvyros sutrikimas;
- vietinis skausmas;
- alerginis konjunktyvitas;
- širdies ritmo sutrikimai;
- rijimo sutrikimai;
- nenormalus pojūtis burnoje;
- skausmingas pilvas;
- plaukų slinkimas;
- niežtinti arba raudona oda, įskaitant aplink plaukų šakneles;
- šlapimo susilaikymas;
- skausmingas šlapinimasis;
- padidėjęs poreikis šlapintis naktį;
- karščio pojūtis;
- pakitę rezultatai su krešėjimu susijusių kraujo tyrimų (pailgėjęs ADTP);
- pakitę kraujo tyrimų, susijusių su kepenų, tulžies latakų ir kasos funkcija, rezultatai;
- sumažėjęs hormono kortizolio kiekis kraujyje;
- padidėjęs kraujospūdis.

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui, vaistininkui arba slaugytojai. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Deltą

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant dėžutės ar buteliuko po „Tinka iki“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad preparatas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Deltą sudėtis

- Vienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 50 mg veikliosios medžiagos delamanido.
- Pagalbinės medžiagos yra hipromeliozės ftalatas, povidonas, visų racematų alfa-tokoferolis, mikrokristalinė celiuliozė, karboksimetilkrakmolo natrio druska, kroskarmeliozės kalcio druska, koloidinis silicio dioksidas, hidratuotas, magnio stearatas, laktozė monohidratas, hipromeliozė, makrogolis 8000, titano dioksidas, talkas, geležies oksidas (E172).

Deltą išvaizda ir kiekis pakuotėje

Deltą 50 mg plėvele dengtos tabletės yra apvalios formos, geltonos spalvos.

Deltą tiekiamas pakuotėmis, kuriose yra 40 ar 48 plėvele dengtų tablečių, supakuotų į aliuminio/aliuminio lizdines plokšteles, arba gintaro spalvos stikliniuose buteliukuose po 50 ar 300 tablečių. Buteliukuose yra įdėtos sausiklio kapsulės, kad tabletės išliktų sausos. Sausiklio kapsulę palikite buteliuke.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

Rinkodaros teisės turėtojas

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

Gamintojas
AndersonBrecon (UK) Ltd.
Wye Valley Business Park
Brecon Road
Hay-on-Wye
Hereford, HR3 5PG
Jungtinė Karalystė

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą:

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

HR

Otsuka Novel Products GmbH

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

RO

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

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

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas {MMMM-mm}.

Šio vaistinio preparato rinkodaros teisė yra sąlyginė. Tai reiškia, kad laukiama tolesnių duomenų apie šį vaistinį preparatą.

Europos vaistų agentūra bent kartą per metus peržiūrės naują informaciją apie šį vaistinį preparatą ir prireikus atnaujins šį lapelį.

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje

<http://www.ema.europa.eu>. Joje taip pat rasite nuorodas į kitus tinklalapius apie retas ligas ir jų gydymą.